

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告

脳画像を用いた発症前 Alzheimer 病の機能変化の解明と、病態を反映した機能的指標の  
開発-IIに関する研究 (29-24)

主任研究者 中村昭範 国立長寿医療研究センター  
脳機能画像診断開発部脳機能診断研究室 (室長)

研究要旨

本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いて Alzheimer 病(AD)の早期、特に前臨床期における脳の機能病態を詳細に解明すると同時に、AD の早期診断や治療モニタリングに資する生物学的指標を探索し、その評価法を開発することである。本研究は、前開発費課題 (26-30) を延長研究であり、これまでに得られた研究成果の確立と、更なる発展を目指して行われる。

本研究は、正常高齢者、MCI、及び軽症 AD を対象に、1) amyloid imaging (PiB-PET)、2) tau imaging (THK5351-PET)、3) functional imaging (MEG, fMRI, FDG-PET)、4) anatomical imaging (structural MRI)、5) 詳細な神経心理学的検査、6) Life style 調査、7) 血液検査 (血液バイオマーカーも含む)、を行う前向き研究であり、Multimodal Neuroimaging for AD Diagnosis (MULNIAD) study として行われている。

今年度研究の成果として、1) 現在の登録状況や follow up 進行状況、2) 脳内アミロイド蓄積を反映する高精度血液バイオマーカーの開発、3) 認知症発症前の AD 早期の脳病態を反映する電気生理学的マーカーの開発、4) Prodromal/Early AD における栄養状態と脳局所ブドウ糖代謝との関連、5) AD の preclinical stage における潜在的な認知機能変化の検討、等について報告する。

主任研究者

中村昭範 国立長寿医療研究センター  
脳機能画像診断開発部脳機能診断研究室 (室長)

分担研究者

加藤隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 (医長)  
新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 (部長)

A. 研究目的

AD の制圧は社会的急務である。AD は、前臨床期(preclinical stage)、MCI 期(prodromal stage)、

認知症期(dementia stage)からなる一連の病態(AD continuum)であるが、近年の薬物治療トリアルの結果から、認知症発症前(前臨床期及びMCI期)の早期介入が特に重要視されるようになってきている。また、それに伴い早期診断や病態把握に資する生物学的指標の開発も重要な課題となっている。

ADの早期診断には、最も初期の病理学的変化である amyloid  $\beta$ (A $\beta$ )の脳内蓄積を捉える必要があるが、現在利用可能な方法は、A $\beta$ -PETと脳脊髄液検査しかない。しかし、これらは侵襲性やコストの問題から、それほど簡便に行える検査ではない。しかも、認知機能正常高齢者の20-40%がA $\beta$ 陽性、すなわち preclinical stageのADであると推定されていることから、より現実的なスクリーニング検査法の開発が強く求められている。また、A $\beta$ の蓄積から認知症の発症までには20-30年もの時間を要することが知られているが、この間に脳内でのどのような機能的変化が生じているのかはまだ不明な点が多く、この間の病態変化をモニタリングする指標を開発することも重要である。

従って本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いてADの早期、特に前臨床期における脳の機能病態を詳細に解明し、それを評価する機能的指標を開発すると同時に、低コストで大規模スクリーニングにも適していると期待される血液バイオマーカーの臨床応用に向け、必要なデータの蓄積と検証を行っていくことである。

本プロジェクトでは、PIB-PETによる amyloid imagingをベースに、シナプス・ネットワーク機能の変化を捉える事ができるMEG、fMRI、FDG-PETといった非侵襲脳機能イメージングを用い、更にPETによる tau imagingといった新たな病理的画像評価法も組み合わせることで目的の達成を目指す。また、これらのイメージング検査結果を用い、長寿医療研究センターと島津製作所で共同開発した血液バイオマーカー(Kaneko et al., 2014)の有用性の検討を行っていく。

本研究は複数の脳画像検査を組み合わせることにより、amyloid沈着からADの発症に至るまでのプロセスを多角的かつ網羅的に捉える事が可能で、ADNIやADNI2でも検討されない項目を多く含むユニークなプロジェクトである。また、これらの検査を全て行える施設は全国的にもほとんどなく、当センターが取り組むにふさわしいテーマである。更に血液バイオマーカーの臨床的有用性を確立させることは、当センターのミッションとしても非常に重要なテーマである。

## B. 研究方法

### (1) 全体計画

本研究は健常高齢者(目標登録数約120-150名)、MCI(同、約40-50名)、及び軽症AD(同、約30-40名)を対象とした非ランダム化、前向き探索的研究である。健常高齢者はシルバ一人材センターや近隣の住民等から募集し、MCI及びAD患者はもの忘れセンター受診者を中心に募集する。登録者は可能な限り1年毎のfollow up検査を行って縦断的な解析を加えていくが、横断的なデータ解析にも重点を置く。

検査：対象者に以下の検査を行う。

- 1) amyloid imaging（原則的に登録時のみだが、必要に応じて follow）
  - a) PIB (<sup>11</sup>C-labeled Pittsburgh Compound-B)-PET
- 2) tau imaging（可能な限り amyloid PET とセットで行う）
  - a) <sup>18</sup>F-THK5351-PET
- 3) functional imaging（可能な限り毎年）
  - a) <sup>18</sup>F-FDG-PET
  - b) MEG：自発脳磁図、誘発脳磁図
  - c) fMRI：安静時 fMRI, 認知タスク
- 4) anatomical imaging（可能な限り毎年、fMRI と同時に測定）
  - a)高精度 VBM 用の 3DT1 強調画像
  - b)白質病変評価の撮像（T2, FLAIR, Diffusion）
- 5) 神経心理学的検査（可能な限り毎年）
  - a)MMSE, ADAS-Cog, Logical memory, GDS 等
  - b)作業記憶、注意配分能力や抑制能力、反応時間の評価を含めた認知タスク
- 6) 問診・アンケートによる生活歴、ライフスタイル等の調査（可能な限り毎年）
- 7) 血液検査（可能な限り毎年）

一般血液検査、Vitamin B1, B12、甲状腺ホルモン、アポリポ蛋白 E フェノタイプ等を外注検査。また、血液の一部は匿名化した上で、島津製作所 田中耕一記念質量分析研究所に送り、バイオマーカーの解析を行う。

データ解析：

- 1)横断的解析：まずPIB-PETの結果を参考にして、健常高齢者群やMCI群の中でamyloid陽性群と陰性群とを分離可能な脳の機能的指標の候補を探索していくと同時に、血液バイオマーカーのパフォーマンスについても検討していく。次に、これらの候補とamyloid蓄積の部位や量との関係を詳細に解析し、amyloid病理との関連を明らかにしていく。更に、これらの機能的指標候補とtau 蓄積との関連や、灰白質や白質の解剖学的変化との関連も明らかにしていく。

2)縦断的解析：上記で同定された生物学的指標の経年的な変化を詳細に解析し、amyloid 病理やtau病理との関連が深い指標を更に絞り込んでいく。

研究協力者

伊藤健吾：治験・臨床研究推進センター長・脳機能画像診断開発部部长  
プロジェクトのスーパーバイズ

服部英幸：精神診療部長  
臨床アセスメント

櫻井 孝：もの忘れセンター センター長  
臨床アセスメント

杉本大貴：臨床ゲノム解析推進部特任研究員  
栄養状態評価

文堂昌彦：脳機能外科部長  
脳磁図検査、データ解析

岩田香織：脳機能画像診断開発部研究員  
MRI、脳磁図測定、データ解析

倉坪和泉：治験・臨床研究推進部心理療法士  
神経心理検査、データ解析

菅原道代：心理療法士  
神経心理検査、データ解析

柳澤勝彦：研究所長・認知症先進医療開発センター長  
血液バイオマーカープロジェクト統括

外部協力者：

株式会社島津製作所 田中耕一記念質量分析研究所

金子直樹：同 副主任 (血液バイオマーカー 分析統括)

田中耕一：同 所長 (血液バイオマーカープロジェクト統括)

岩本慎一：同 副所長 (血液測定処理プロトコル開発)

川畑慎一郎：同 主任研究員 (血液測定処理プロトコル開発及び分析)

海外研究協力者

Maess Burkhard : Max Planck 認知脳科学研究所(Leipzig)  
データ分析プログラム開発

Diers Kersten : ドレスデン工科大学(Dresden)  
データ分析プログラム開発

Maestru Fernando : Center for Biomedical Technology (Madrid)

脳磁図データ解析

Cuesta Pablo : Center for Biomedical Technology (Madrid)

脳磁図データ解析

Prof. Colin Masters: Emeritus Professor of Pathology, University of Melbourne and Director of The Mental Health Research Institute of Victoria (MHRI).

AIBL 血液バイオマーカー解析

(倫理面への配慮)

#### I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

- 1)本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、独立行政法人国立長寿医療研究センターの倫理利益相反委員会の承認の下に行われる（承認済み）。
- 2)インフォームドコンセントのもとに、書面での同意が得られた者のみを対象に行われる。また、同意はいつでも任意に撤回できる。
- 3)本研究に必要な検査（PIB-PET, FDG-PET, THK5351-PET, MRI/fMRI, MEG, 神経心理検査）は被験者との話し合いの元、原則3日間以上の日程を調整して行う。それぞれの検査は被験者のペースを尊重して適宜休憩を取りながら行い、また、被験者が検査の中止を希望した場合は速やかに中止する
- 4) 個人情報保護法に則り、被験者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。また、データは全て個人情報を切り離して、匿名化されたID管理のもとに行い、いかなる不慮の、あるいは悪意のデータ漏洩があっても、個人情報にたどり着くことはできないデータ形式に変換する。匿名の連結情報ファイルはフロッピーディスクに保存し、認知症先進医療開発センター長室内の鍵のかかる書庫に保管される。

#### II. 研究等の対象となる者（本人又は家族）の理解と同意

- 1) 本研究の目的から、軽症AD及びMCIを対象者とすることは必須である。しかし、軽症ADやMCIの対象者が、説明された項目をどの程度理解できたか、またどの程度記憶に保持できるか、等を判断することは困難である。従って、これらの対象者には、本人から同意をとることを原則とするが、必ず説明時に同席した家族（代諾者）の同意も得る。同意が得られた場合、原則的に本人及び家族に同意書に署名してもらうが、認知機能の低下により署名が難しい場合には、代筆であることを明記した上で家族（代諾者）が代わって署名す

ることができる。ここでいう代諾者とは、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者であり、法定代理人もしくは近親者である。健康ボランティアに関しては、本人からの同意が得られればよい。

- 2)同意・非同意に対する本人の完全な自由意思を担保するため、研究への協力を依頼する場合は、利害関係・パワー関係が働かないように格段に留意し、非同意による不利益が本人やその家族に及ばないことを十分説明する。
- 3)説明は、研究、検査の目的を明らかにし、なるべく平易な言葉で相手の十分な理解が得られるまで行う。

## C. 研究結果

### 1) 登録進行状況と PiB-PET 結果

本報告書提出時点での総登録者数は 170 名で、その臨床診断の内訳は AD 24 名、MCI 40 名、健康高齢者 (HC) 104 名、その他が 2 名である。これらの登録者のうち、PiB-PET の視覚判定済みでアミロイド陽性と判定された例は、AD 18/24 (75.0 %), MCI 26/40 (65.0 %), HC 16/104 (15.4 %)である (図 1)。今年度は特に既登録者の follow up データの取得に注力しており、これまでに 12 ヶ月後の follow up 検査が 142 例に、24 ヶ月後の follow up 検査が 119 例に行われている (図 2)。更に 100 例については 36 ヶ月後以上の follow up 検査も行われており、総 visit 数は述べ 531 例となっている。

MULNIAD 総登録者内訳

category	例数	PiB+	PiB-
AD	24	18	6
MCI	40	26	14
HC	104	16	88
other	2	0	2
合計	170	60	110

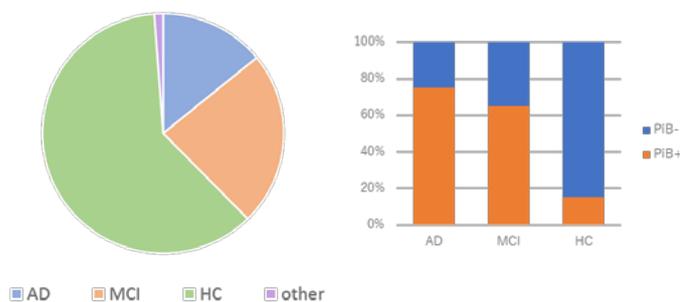


図 1 : 本報告書提出時点での登録者内訳

## Follow up 内訳

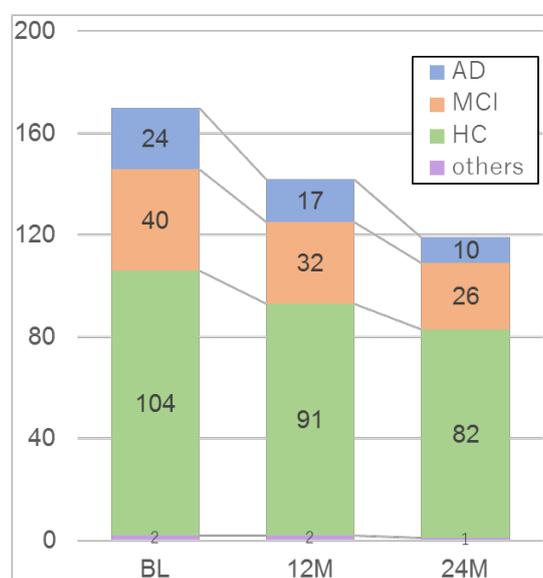


図 2 : 本報告書提出時点での follow up 内訳

## 2) 脳内アミロイド蓄積を反映する高精度血液バイオマーカーの開発

ADの根治療法を目指した疾患修飾薬の開発が苦戦する中、臨床試験のターゲットは、より早期の介入、ProdromalあるいはPreclinical stageでの介入にシフトしてきており、GAP, EPAD, ORANGEといった大規模レジストリープロジェクトが世界的に推進されている。対象者(Preclinical/Prodromal AD)の同定にはバイオマーカー情報、特にADの最も早期の病理学的変化とされるAmyloid  $\beta$  の脳内蓄積状態を反映するバイオマーカーが必須であるが、現状ではそれができる手段はAmyloid-PETあるいは脳脊髄液検査以外に確立されたものはないため、より簡便で、低コスト・低侵襲の血液検査によるバイオマーカーの開発が強く望まれていた。今回、長寿医療研究センター(NCGG)の研究チームは、島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同でこのテーマに取り組んだ結果、高精度な血液バイオマーカーを開発し、その臨床的有用性を示すことに成功した(図3)。

研究はオーストラリアのcohort studyのAIBLと共同で行われた。対象は60-90歳の認知機能正常高齢者(CN), MCI, ADで、探索データセットとしてNCGG (n=121)、検証データセットとしてAIBL (n=252)のサンプルを解析に用いた。対象者は、 $A\beta$ -PET画像のblind解析によって $A\beta$ 陽性/ $A\beta$ 陰性に分類した。血漿の $A\beta$ 関連ペプチドは、免疫沈降と質量分析を組み合わせたIP-MS法によって測定し、それらの比( $APP_{669-711}/A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$ )と、その比を更に数学的に組み合わせたComposite biomarker (CB)をテストバイオマーカーとし、 $A\beta$ -PETの結果を「正答」とした場合のバイオマーカーの精度を解析した。

テストバイオマーカーはいずれも高い精度で脳内A $\beta$ 蓄積の有無を推定できたが、特にCBが全般的に最も優れたパフォーマンスを示したので、以下ではCBに対する結果を中心に述べていく。NCGG, AIBLの双方で共通して使用されたPiB-PETを「正答」とした場合、NCGG (n=121), 及びAIBL (n=111)データのROC解析ではAUCがそれぞれ96.7%, 94.1%と非常に高い値を示し、正診率もそれぞれ90.1%, 88.3%であり、CBが非常に高い精度で個人のA $\beta$ 蓄積の有無を推定できることが示された。AIBLのoverall (n=252)データセットに対するCBのパフォーマンスはAUC 88.3%, 正診率 82.9%とやや低下したが、これは AIBLではFlutemetamolやFlorbetapir を用いたA $\beta$ -PET 検査も行われており、これらのリガンドがPiBに比べて感度がやや劣ることが原因と推察された。

CBの値とPETで推定した脳内A $\beta$ 蓄積量との相関解析の結果、NCGG-PiBデータでは $r=0.785$ , AIBL-PiBデータでは $r=0.684$  (共に $p<0.001$ )と、いずれも高い相関関係を示した。また、SPMを用いたPiB-PET画像との回帰分析でも、CBの値はADのA $\beta$ 蓄積パターンに一致して有意な正相関を示した。

更に、脳脊髄液検査が行われたAIBL 46名のデータで、髄液中A $\beta_{1-42}$ 濃度と血漿CBの値との相関も解析したところ、 $r=-0.660$  ( $p<0.001$ )と高い相関関係を示した。

以上の結果より、今回開発した血液バイオマーカーは頑健で信頼性の高いものと考えられた。今後、ADの根治薬の開発や臨床診療の場面等で貢献することが期待される。本研究成果は Nature 誌に掲載された(Nakamura et al., 2018)。

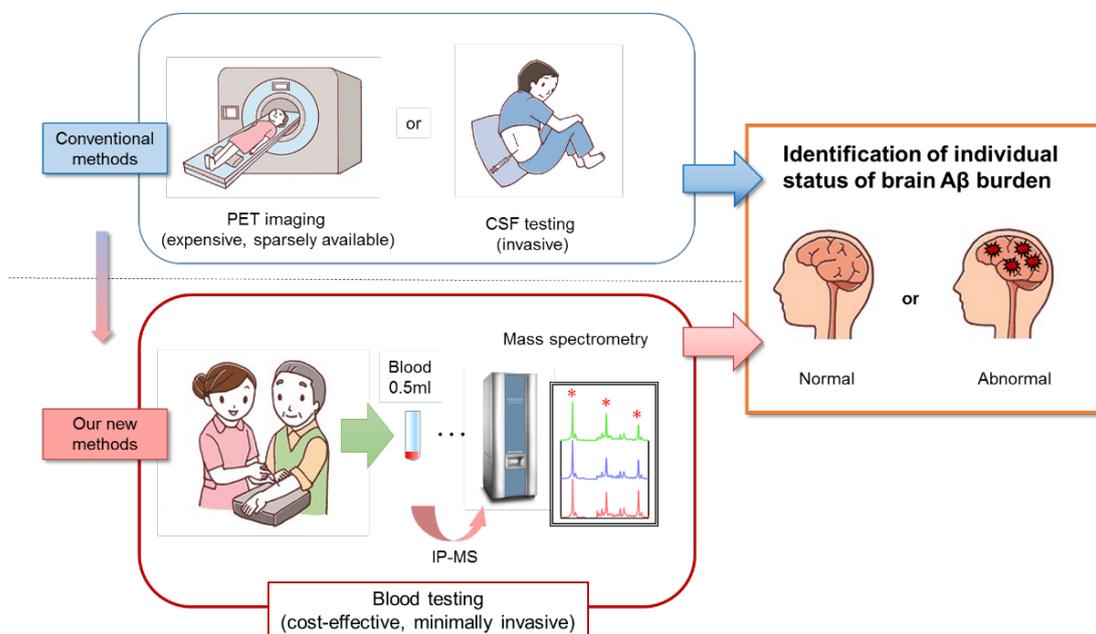


図3：開発した血液バイオマーカーの概要

### 3) 認知症発症前の AD 早期の脳病態を反映する電気生理学的マーカーの開発

AD では認知症症状が発症する 20 年以上も前から脳内のアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 蓄積が始まることが知られているが、この長い発症前期間に生じる脳の機能的な変化は不明な点が多い。従ってこの発症前の長い期間に生じる脳の機能変化を捉えることのできるマーカーの開発は、AD の早期診断や病態進行の理解を深める上で非常に重要なテーマである。

本研究では、38 名の認知機能が正常な高齢者(CN)及び 28 名の軽度認知機能障害(MCI)を対象に、脳磁図を用いて安静時自発脳波の計測を行い、脳の領域毎のパワースペクトラムを分析し、PiB-PET で評価した脳内  $A\beta$  蓄積状態、FDG-PET で評価した脳局所ブドウ糖代謝、及び、MRI で評価した脳の灰白質ボリューム等の画像データや、神経心理学的検査結果との関係を詳細に検討した。CN 群と MCI 群は、複数の核医学専門医による PiB-PET 画像の視覚読影により  $A\beta$  蓄積陽性群(CNp, MCIp)と陰性群(CNn, MCIIn)に下位分類し、2-way デザインでアミロイド効果( $A\beta$ -positive vs  $A\beta$ -negative)、臨床カテゴリー効果(CN vs MCI)について解析し、更に個別の群間比較も行った。

その結果、1) 内側前頭前野のアルファ波のパワーは同じ部位の  $A\beta$  蓄積を反映して増大し、特に CN 群においてその関連性が強いこと、2) 同部位のデルタ波のパワーは脳内  $A\beta$  蓄積が陽性の CN 及び MCI 群において症状の進行に伴って増大し、そのパワー値は嗅内皮質のボリュームや後部帯状回/楔前部のブドウ糖代謝と有意な負の相関があること、3) 脳の全般的なシータ波の増大は海馬の萎縮と有意な相関があり、これは  $A\beta$  が陰性の群で見られるため、アルツハイマー病に特異的な変化ではないと考えられる、等の、これまであまり知られていなかった所見が明らかとなった (図 4)。

脳波や脳磁図検査は、脳の神経細胞の電気活動を直接捉えることができる検査のため、PET や MRI とは異なった角度から AD の病態を捉えることができる。今回の結果は、AD の病態進行の理解を深める上で重要な知見であり、脳磁図が認知症発症前段階の AD の病態を反映するマーカーとして有用であることを示唆するものである。本研究成果は Brain 誌に掲載された (Nakamura et al., Brain, 2018)。

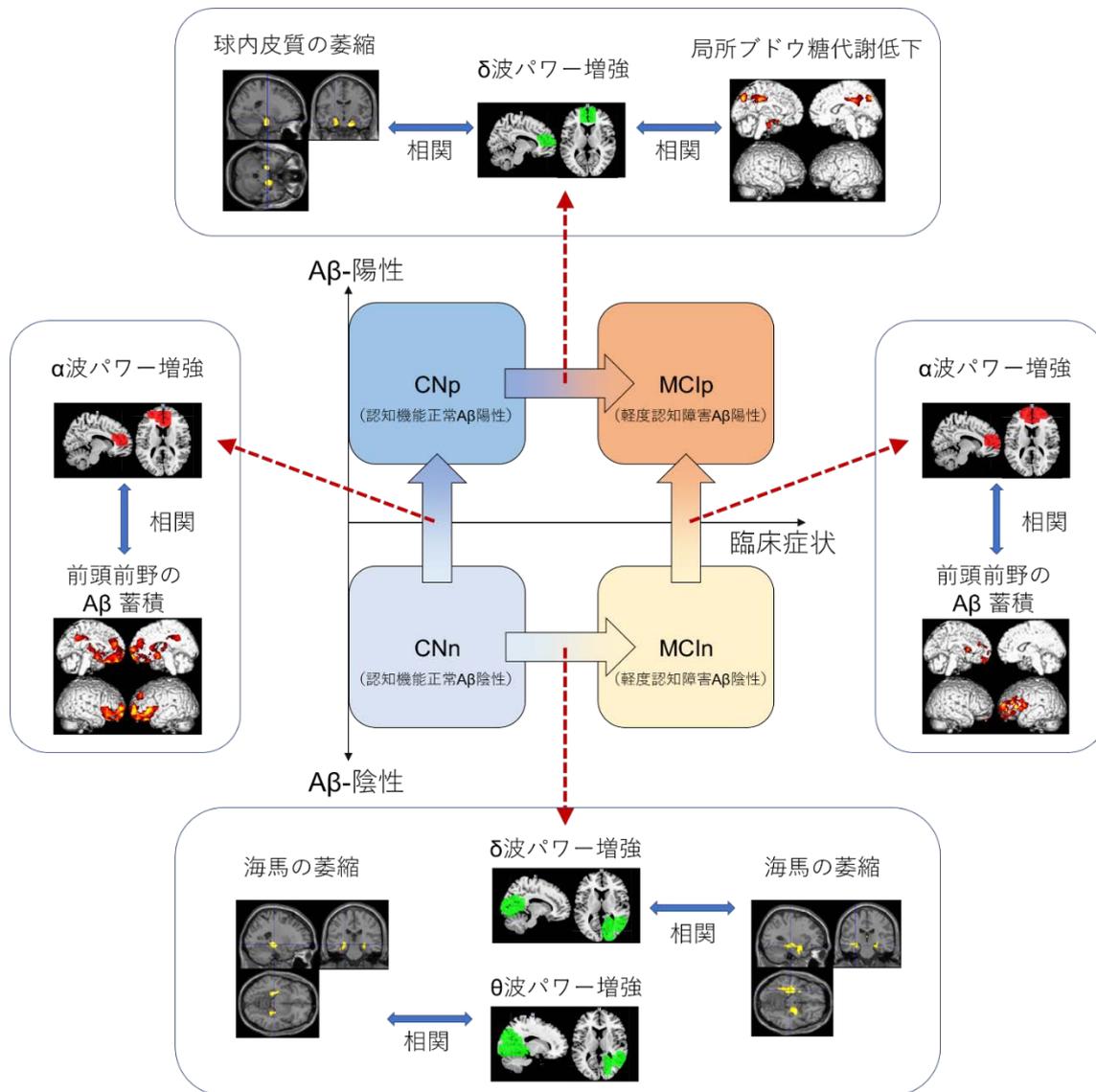


図4：局所自発脳磁図パワーと他の画像マーカーとの関連

#### 4) Prodromal/Early AD における栄養状態と脳局所ブドウ糖代謝との関連

AD ではしばしば体重減少が認められ、これが全身状態の悪化や死亡率に影響を与えることが知られているが、そのメカニズムはまだよくわかっていない。従って本研究は、AD に伴う体重減少と脳機能変化との関係を、脳画像の観点から明らかにすることを目的とした。本研究は、櫻井孝もの忘れセンター長と杉本大貴研究員との共同研究で行った。対象は MULNIAD study の参加者のうち、PiB-PET の視覚判定でいずれも amyloid 陽性と判定された early AD 14 名と MCI (prodromal AD) 20 名、及び、amyloid 陰性と判定された認知機

能正常高齢者(CN) 55名で、今回の検討では early AD と prodromal AD をひとつのグループ (Prodromal/early AD)として解析した。対象者の栄養状態の評価は body mass index (BMI)、及び、waist to height ratio (WHtR: 腹囲/身長) で行い、これらの指標と脳機能・脳形態との関連を、PiB-PET, FDG-PET, structural MRI 画像データを用いて解析した。尚、解析は SPM8 による重回帰分析を用いて行った。

その結果、PiB-PET との重回帰分析では、栄養状態と有意な相関を示す脳局所の amyloid 蓄積部位は認められず、また、structural MRI との重回帰分析でも、栄養状態と脳局所の灰白質ボリュームとの間に有意な相関は認められなかった。一方、FDG-PET を用いた重回帰分析 (年齢・性別・教育歴で調整) では、栄養状態と脳局所ブドウ糖代謝との間に有意な関連が示された。Prodromal/early AD 群では、BMI や WHtR は内側前頭前野領域の局所ブドウ糖代謝と有意な正の相関を認めたが (図 1 A 左、及び B 左)、一方 CN 群では、それよりも後方の広範な脳領域のブドウ糖代謝と有意な正相関を認め (図 1 A 中、及び B 中)、両群の関連脳領域は異なっていた (図 1 A 右、及び B 右)。更に、体組成と脳局所糖代謝との関連を検討する目的で、Prodromal/early AD 群の内、fat mass index (FMI) and fat-free mass index (FFMI)を計測した 19 例で sub 解析を行ったところ、FMI の低下が内側前頭前野領域の局所ブドウ糖代謝低下と有意な相関がある一方、FFMI と有意な相関を示す部位はないことが示された(図 1C)。以上の結果より、AD に伴う体重減少は、通常に加齢による体重減少とは異なる脳内メカニズムが関与しており、内側前頭前野の神経活動の低下が、腹囲や BMI の低下、特に脂肪組織の減少と関連していることが示唆された。通常加齢における体重減少には主に筋肉量の減少が寄与していることより、AD の体重減少には、脂肪組織の代謝に関わる特別なメカニズムが関与している可能性があり、今後はその観点からも検討を進めていく予定である。また、今回の結果から、内側前頭前野の局所糖代謝低下は AD の体重減少のリスクを反映するマーカーとして利用できる可能性もあり、今後更に n 数を増やしてエビデンスレベルを高めていく必要がある。

本研究成果は Journal of Alzheimer's Disease (Sugimoto et al., 2017) に掲載された。

##### 5) AD の preclinical stage における潜在的な認知機能変化の検討

AD の Preclinical stage では、脳内アミロイド蓄積のみが認められ、通常認知機能検査では異常が捉えられない「認知機能正常」段階が比較的長期間持続することが知られている。本研究は、この段階の認知機能の潜在的な変化を捉え、それに関連した脳内メカニズムを明らかにすることを目的に行った。対象は PiB-PET でアミロイド陽性と判定された認知機能正常高齢者(CNp) 12名、アミロイド陰性と判定された認知機能正常高齢者(CNn) 41名で、記憶機能検査として Wechsler Memory Scale-Revised の logical memory 2 (LM2)を用い、2年間の観察期間におけるスコアの縦断的变化を検討した。更に、その縦断的变化と脳画像(PiB-PET, structural MRI)との関連も検討した。その結果、CNn 群では LM2 スコアは baseline 時に比べ 2年後の検査で有意に点数の上昇が認められ(p<0.05)、同じ検査の繰り返

しによる学習効果と考えられた。一方、CNp 群では LM2 スコアの有意な縦断的变化は認められず、CNn 群よりも学習効果が弱くなっていることが示唆された。次にこの LM2 の 2 年間の縦断的变化量と PiB-PET 画像との関連について SPM8 を用いた重回帰分析（年齢及び教育歴で調整）で検討したところ、LM2 の縦断的变化量は、楔前部と脳梁膨大後部皮質のアミロイド蓄積と有意な負の相関があることが認められた。以上より、AD の preclinical stage においても、脳局所のアミロイド蓄積に伴って記憶機能の潜在的な変化が学習能力の低下としてあらわれることが示唆された。

#### D. 考察と結論

以上、今年度はいくつかの重要な成果が得られ、特に血液バイオマーカーの開発の成功は世界的に大きなインパクトを与えた。血液バイオマーカーが実用化された場合、MCI や preclinical AD のレジストリの prescreening tool として利用可能で、治験の対象者の選定効率を高め、コストも大幅に削減できる。このことにより、AD の治療薬や予防法の開発に大きく貢献すると期待される。また、血液バイオマーカーは日常診療場面でも有用な補助診断ツールとして利用できると期待される。臨床的に AD を診断することはそれほど容易ではなく、臨床症状で AD と診断されてもアミロイド PET 検査を行うとその 2-3 割は陰性、すなわち AD でない可能性が高いという結果が得られることが知られている。血液バイオマーカーにより脳内 A $\beta$  蓄積の有無の情報が得られれば、AD の鑑別診断や治療方針の決定に役立つと考えられる。更に、血液バイオマーカーは将来的に高齢者の検診に用い、予防医療に貢献することも期待される。ただし「脳に A $\beta$  が蓄積している」という情報は非常にインパクトが強いため、この応用は非常に注意深く行う必要がある。基本的には、有効な治療薬や予防法が開発されていることが条件であり、更にはこのような情報を扱うための倫理面や社会的コンセンサスの熟成も必要である。

これらの応用の可能性から、開発された血液バイオマーカーは近い将来、世界の医療・経済に貢献すると期待される。今後は可能な限り早期の実用化を目指して研究を進めていく必要がある。

#### E. 健康危険情報

該当案件なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

平成 29 年度

1. Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Fukuda K, Washimi Y, Endo H, Takeda A, Diers K, Bajo R, Maestu F, Ito K, Kato T : Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain* 2018 Mar 7 [Epub ahead of print]
2. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li Q-X, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Ishii K, Ishii K, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K : High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018 Feb 8;554(7691):249-254.
3. Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Hattori H, Bundo M, Ito K, Niida S, Sakurai T, MULNIAD study group : Decreased glucose metabolism in medial prefrontal areas is associated with nutritional status in patients with prodromal and early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2017;60(1):225-233.
4. Nakamura A, Cuesta P, Kato T, Arahata Y, Iwata K, Yamagishi M, Kuratsubo I, Kato K, Bundo M, Diers K, Fernandez A, Maestu M, Ito K, MULNIAD study group : Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017 Jul 26;7(1):6517

1. 学会発表

平成 29 年度

シンポジウム

1. Nakamura A:

Electrophysiological biomarkers for early stages of the Alzheimer's Disease continuum. *Bioinformatics & Preventive Medicine: The use of advanced cutting-edge Bioinformatics & Preventive Medicine for Alzheimer's Disease*. Tohoku Forum for Creativity: Aging Science: from Molecules to Society. May 19, 2017, Sendai.

口演

1. Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, J-ADNI Group: Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in patients with mild cognitive impairment, 2017 ASIAN NUCLEAR MEDICINE ACADEMIC FORUM 2017, May 13, 2017, Shanghai, China
2. Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A: A link between hearing ability and brain volume in a middle-aged

and elderly Japanese population revealed by voxel-based morphometry. International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (IFOS). June 26, 2017, Paris

3. 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤 剛、中村昭範、服部英幸、乾 好貴、外山 宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪 威、J-ADNI Group: イメージングバイオマーカー (structural MRI, FDG PET, PiB PET) を用いた軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進展予測. 日本核医学会第 86 回中部地方会、2018 年 2 月 17 日、長久手

ポスター

1. Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Ito K, Maestu F, Kato T: MEG markers for the pre-dementia stages of Alzheimer's disease. The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG(ISACM), Biomagnetic Sendai 2017, May 23, 2017, Sendai.
2. Cuesta P, Kato T, Arahata Y, Maestu F, Ito K, Nakamura A: Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG(ISACM), Biomagnetic Sendai 2017, May 23, 2017, Sendai.
3. Nakamura A, Cuesta P, Fernández A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Washimi Y, Takeda A, Maestú F, Ito K, Kato T: Regional spectral patterns of resting state magnetoencephalography in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017), Sep, 19, Kyoto, 2017
4. Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in individuals with mild cognitive impairment, The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology (AOCNMB 2017), October 5, 2017, Yokohama
5. Kato T, Iwata K, Kizawa G, Fukaya N, Kuratsubo I, Kimura Y, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group: Age-related change of THK-5351 PET in amyloid-negative and non-demented elderly subjects. January 18, 2018, Miami beach, Florida, United States
6. 齊藤千晶、小長谷陽子、中村昭範、長屋政博、井上豊子、中村 篤 : 認知症高齢者とのコミュニケーションにおける発話様式の違いが意味認知に与える影響. 第 18 回日本認知症ケア学会大会、5 月 26 日、宜野湾
7. 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤 剛、中村昭範、服部英幸、乾 好貴、外山 宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪 威、J-ADNI Group: 「軽度認知機能患者における FDG-PET による AD 移行予測能の検討」. 第 32 回日本老年精神医学会、2017 年 6 月 15 日、名古屋
8. 西田裕紀子、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、大塚 礼、丹下智香子、富田真紀子、安

- 藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者の認知機能と海馬萎縮の関連：教育歴との交互効果に着目して．第 59 回日本老年医学会学術集会、6 月 15 日、名古屋
9. 本田 愛、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、菅原通代、山脇望美、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group: 高齢者の認知機能の経時変化に余暇活動と身体活動が与える影響. 第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 年 in 名古屋、2017 年 9 月 2 日、名古屋
  10. 倉坪和泉、加藤隆司、木村ゆみ、岩田香織、文堂昌彦、木澤 剛、櫻井 孝、佐治直樹、遠藤英俊、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、新畑 豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group : 「高齢者の認知機能の経時変化にアミロイド集積が与える影響」. 第 41 回日本神経心理学会学術集会、2017 年 10 月 12 日、東京
  11. 倉坪和泉、加藤隆司、岩田香織、木澤 剛、櫻井 孝、佐治直樹、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、新畑 豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group : 「近時記憶の経時変化とアミロイド集積との関係：認知機能正常者における検討」. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24 日、金沢
  12. 加藤隆司、西田裕紀子、中村昭範、岩田香織、大塚 礼、丹下智香子、富田真紀子、伊藤健吾、安藤富士子、下方浩史：「海馬の加齢性変化と関連する諸因子：地域在住高齢者への疫学研究により検討」. 第 36 回日本認知症学会学術集会. 2017 年 11 月 24 日、金沢
  13. 中村昭範、岩田香織、新畑 豊、倉坪和泉、文堂昌彦、櫻井 孝、服部英幸、遠藤英俊、武田章敬、鷺見幸彦、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD Study Group : 「顔を見て名前が思い出せない」脳内メカニズムの検討ー 2」軽度認知障害の影響. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24 日、金沢
  14. 岩田香織、加藤隆司、新畑 豊、倉坪和泉、文堂昌彦、櫻井 孝、服部英幸、遠藤英俊、武田章敬、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group : 「顔を見て名前が思い出せない」脳内メカニズムの検討ー 1 加齢の影響. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24 日、金沢
  15. 木澤 剛、岩田香織、加藤隆司、文堂昌彦、倉坪和泉、櫻井 孝、鷺見幸彦、新畑 豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group : 「認知機能正常者において、ApoE 遺伝子型と年齢がアミロイド集積に与える影響」. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24 日、金沢
  16. 本田 愛、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、新畑 豊、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group: 高齢者の記憶機能に余暇活動と身体活動が与える影響：断続的検討. 第 36 回日本認知症学会学術集会. 2017 年 11 月 24 日、金沢
  17. 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤 剛、中村昭範、服部英幸、乾 好貴、外山 宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、松田博史、伊藤健吾、岩坪 威、J-ADNI Group : 18F-FDG PET による軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進展予測.

第36回日本認知症学会学術集会、2017年11月25日、金沢

18. 本田 愛、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、新畑 豊、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤 健吾、中村 昭範、MULNIAD study group: 高齢者の記憶機能に余暇活動と身体活動が与える影響：断続的検討. 第36回日本認知症学会学術集会. 2017年11月24日、金沢
19. 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤 剛、中村昭範、服部英幸、乾、好貴、外山 宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪 威、J-ADNI Group: イメージングバイオマーカー (structural MRI, FDG PET, PiB PET) を用いた軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進展予測. 日本核医学会第86回中部地方会、2018年2月17日、長久手

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他