

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-Ⅲに関する研究 (20-04)

主任研究者 中村 昭範 国立長寿医療研究センター バイオマーカー開発研究部 (部長)

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機能的指標を探索し、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 (29-24) 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た。本研究は、正常高齢者、MCI、及び軽症 AD を対象に、1) amyloid- β (A β) PET、2) tau PET、3) 神経変性(neurodegeneration)に関連した画像(FDG-PET, structural MRI), 4) 脳機能画像(MEG, fMRI)、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、原則的に1年毎の follow up を行っており、今年度は新型コロナウイルスの感染拡大の影響を大きく受けたが、年度内に48名の新規、もしくは follow-up 検査を行うことができた。また、MK-6240 を用いた tau-PET イメージングも開始した。今年度は、これまで蓄積されたデータを横断的、あるいは縦断的に解析し、主に次の3項目について検討を進めた。

- 1) AD continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連
- 2) 認知機能の縦断的变化に影響を与える因子
- 3) 内側側頭葉萎縮の定量的評価法の検討

主任研究者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター バイオマーカー開発研究部 (部長)

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 (部長)

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科 (部長)

A. 研究目的

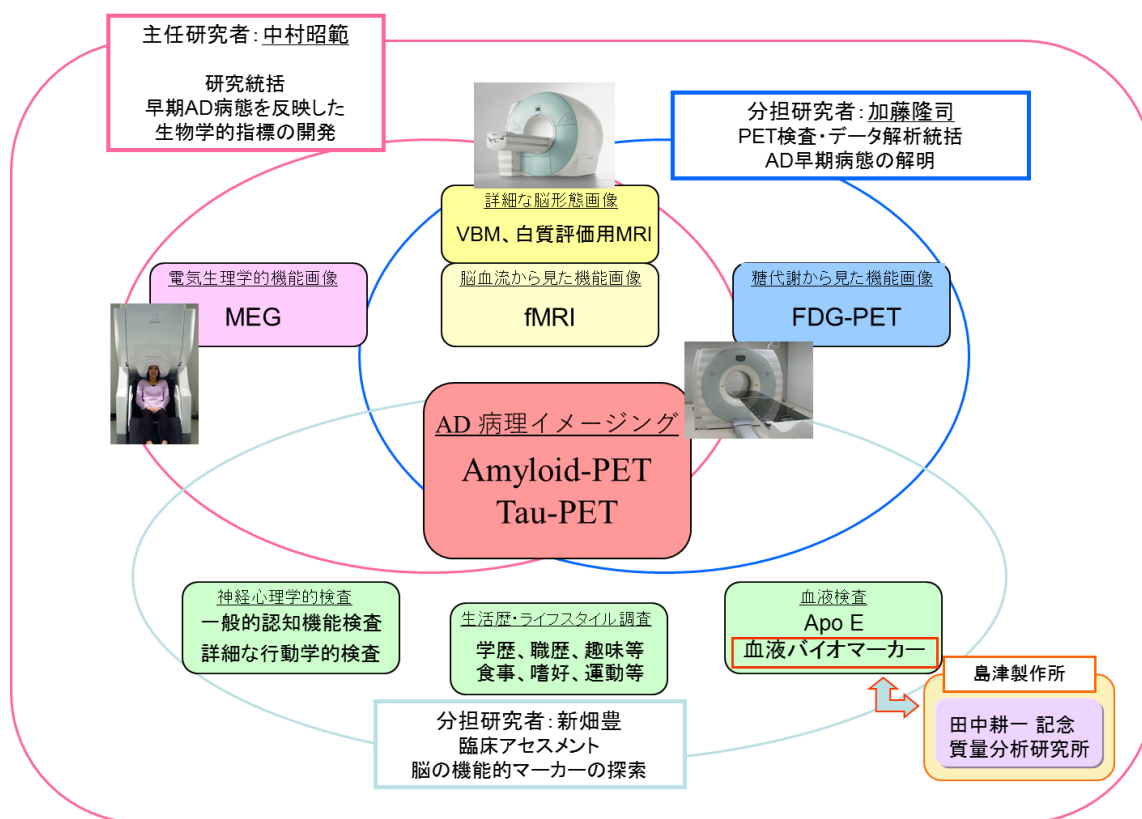
本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いて Alzheimer 病(AD)の早期、特に前臨床期におけ

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機能的指標を探索し、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（29-24）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- β (A β) PET、2) tau PET、3) 神経変性(neurodegeneration)に関連した画像(FDG-PET, structural MRI)、4) 脳機能画像(MEG, fMRI)、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、原則的に1年毎の follow up を行う。本研究では特に以下のポイントについて解明していくことを目標とする。

- 1) 発症前 AD (preclinical/prodromal AD) に生じる脳機能変化を詳細に解析して機能病態を明らかにすると共に、早期診断や治療モニタリングに資する評価法を開発する。
- 2) AD に伴う amyloid 病理や tau 病理、脳の神経変性(neurodegeneration)といった”ATN” stat と、それらに伴う機能的変化との関連を詳細に解析し、AD、特に発症前 AD の病態を詳細に解明する。
- 3) AMED 研究「血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発」と連携し、AD の血液バイオマーカーの臨床応用に向けたデータの蓄積と検証も行っていく。

今年度は、新型コロナウイルスの感染拡大に大きく影響されたが、十分な感染対策を行った上で、7月初旬より被験者の組み入れやフォローアップ検査を行った。また、現状で利用可能なデータを用いて、AD continuum におけるネットワーク機能の変化と病態進行との関係を解析した。

研究の全体像と役割分担



B. 研究方法

(1) 全体計画

本研究は健康高齢者（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) A β imaging（原則的に登録時、必要に応じて follow）

- a) ^{11}C -Pittsburgh Compound-B(PiB), ^{18}F -florbetapir, もしくは ^{18}F -flutemetamol を ligand に用いた PET

- 2) tau imaging（可能な限り amyloid PET とセットで行う）
 - a) ^{18}F -MK6240-PET
(前開発費課題で用いていた THK はオフターゲットバインディングの問題が判明したため変更)
- 3) neurodegeneration imaging（可能な限り毎年）
 - a) ^{18}F -FDG-PET
 - b) structural MRI : 3D T1 強調画像
 - c) 白質病変評価の MRI (T2, FLAIR, Diffusion)
- 4) functional imaging（可能な限り毎年）
 - a) MEG : 自発脳磁図、誘発脳磁図
 - b) fMRI : 安静時 fMRI, 認知タスク
- 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 $\text{A}\beta$ -PET の結果により AD continuum に属するか属さないかを層別化し、健康高齢者群や MCI 群の中で $\text{A}\beta$ 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する。次に、これらの候補と $\text{A}\beta$ 蓄積の部位や量との関係も詳細に解析する。更に、これらの機能的指標候補と tau PET 画像や神経変性画像との関係を解析し、AD continuum の病態進行と脳の機能的変化との関連を明らかにする。
- 2) 縦断的解析：上記で同定された生物学的指標と、“ATN”システムで評価したバイオマーカーの経年的な変化との関連を詳細に解析し、 $\text{A}\beta$ 蓄積、tau 蓄積、神経変性と脳の機能変化との時・空間的な関係を明らかにしていく。

研究組織

中村昭範：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部脳機能診断研究室長
研究統括、及び、早期 AD 病態を反映した生物学的指標の開発

分担研究者：

加藤隆司：放射線診療部核医学診療科医長

PET 検査・画像データ解析統括、及び、AD 早期病態の解明、画像解析

新畑 豊：神経内科部長

臨床アセスメント、及び、脳の機能的マーカーの探索

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長
プロジェクトのスーパーバイズ

櫻井 孝：もの忘れセンター センター長
臨床アセスメント

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

鈴木順子：脳機能画像診断開発部研究員
心理検査

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）

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 : German Center for Neurodegenerative Diseases(Bonn)
データ分析プログラム開発

Maetsu 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

(倫理面への配慮)

I. 研究等の対象とする個人の権利擁護

- 1)本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系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、国立研究開発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（令和2年度より特定臨床研究として承認の下実施している）。
- 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（A β -PET, tau-PET, FDG-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脳機能画像診断開発部の研究グループに属さない第三者によって保管される。

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

登録の進捗状況

今年度の研究計画では、新規登録者の検査と、前開発費課題で登録済み協力者のフォローアップ検査を予定していたが、新型コロナウイルスの感染拡大に伴う緊急事態宣言の影響から、約3ヶ月間は全く検査を行うことができなかった。この間、本臨床研究における感染対策マニュアルを作成し、スタッフと勉強会を行った。感染対策としては、来院前のアンケート調査（症状の有無、体温、海外・国内旅行の有無、感染者との接触の有無等）、来院時の体温測定、手洗いとマスク着用のお願い、神経心理検査室の亚克力板設置、スタッフの手洗いやマスク着用の徹底、検査毎の飛沫や接触の可能性のある部分のエタノール消毒等を行うこととした。これらの対策の元、7月初旬より人数を絞って検査を再開し、年度内に48名の新規、もしくは follow-up 登録を行い、画像検査(Flutemetamol を用いた A β -PET, FDG-PET, MRI 等)と神経心理学的検査や採血を行った。Tau-PET は ^{18}F -MK6240 の院内合成準備を進め、11月から検査が開始された。

1) AD continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連の解析

脳内 A β 蓄積はシナプス伝達を障害し、ネットワーク機能に影響を与えられている。そこで本研究では、AD continuum に生じるネットワーク機能障害と病態進行との関連を明らかにすることを目的に、Default mode network (DMN) の機能的連結(FC)の変化を安静時 fMRI で評価し、複数の脳画像から得られる病態進行指標との関連を検討した。

方法：対象は PiB-PET で A β 陰性判定の認知機能正常高齢者(CN-) 51 名、陽性判定の CN (CN+)15 名、MCI 7 名、AD dementia (ADD) 6 名の計 79 名（年齢 74.8 ± 5.5 才, 男性 44 名）。対象者に MRI 対応ゴーグルで表示した十字形の固視点を注視させ、5 分間の安静開眼時 fMRI 撮像(EPI, TR=2000ms, TE=30ms,)を行った。DMN の FC は、安静開眼時 fMRI 画像を用い、楔前部や下頭頂小葉に置いた seed から全脳各 voxel への connectivity を計算した FC map を作成して評価に用いた（図 1）。

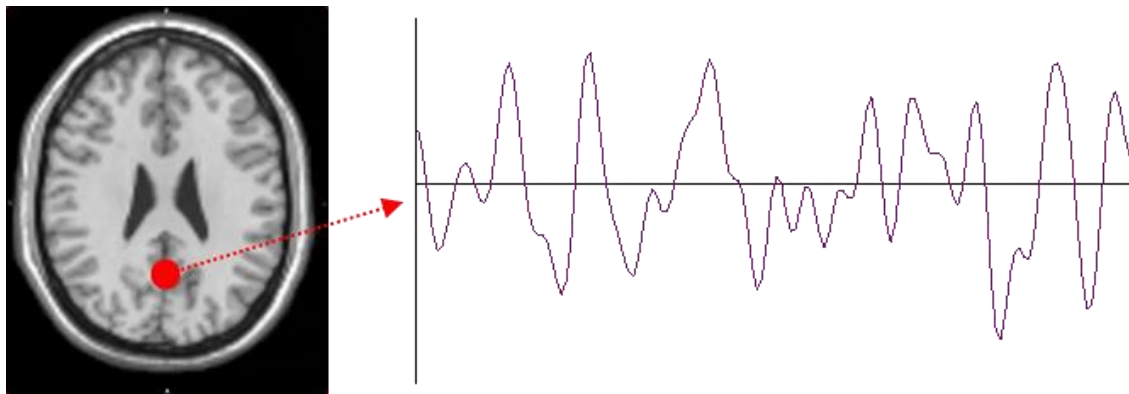


図 1: FC の解析方法。解剖学的標準化を行った EPI 画像の両側楔前部の中点 (赤丸) や、左右の下頭頂小葉に seed を置き、それぞれの seed 内の平均 bold signal の時系列変化を抽出。全脳の voxel に対して上記時系列変化との相互相関解析を行い、相関係数 r を Fisher の Z 値に変換し、個人毎に FC map を作成した。

A β 蓄積は PiB-PET の皮質平均集積度(mcSUVR)、タウ・神経変性は THK5351-PET の mcSUVR、脳局所ブドウ糖代謝の低下は FDG-PET score、内側側頭葉萎縮は MRI 画像の VSRAD score を求めて病態進行の指標とし、FC map 画像に対して、年齢性別を調整した重回帰分析を行った。

結果：各群の FC map では、いずれの群においても後部帯状回楔前部、左右下頭頂小葉、および内側前頭葉等の DMN 領域間の優位な結合が認められた(図 2)。群間比較の結果、DMN の FC は、CN+ > CN- > MCI/ADD 群の順に弱くなっていくことが示された(図 3)。CN+が CN-に比べて FC が強いのは、アミロイド蓄積に伴う代償性の upregulation を反映しているものと考えられた。

病態進行指標との重回帰分析では、MCI/ADD 群と CN+も含めたアミロイド陽性群内いわゆる AD continuum 内では FC は病態進行指標と負の相関があり、AD continuum のなかで病態が進行するほど FC が弱くなる傾向が認められた (図 4, 中、下)。一方、CN 群内だけでみるとこの相関関係は逆転し、正の相関を示した (図 4, 上)。以上より、AD continuum における DMN の FC は、前臨床期では増強し、病態の進行に伴って低下していくといった 2 相性を呈することが示された。

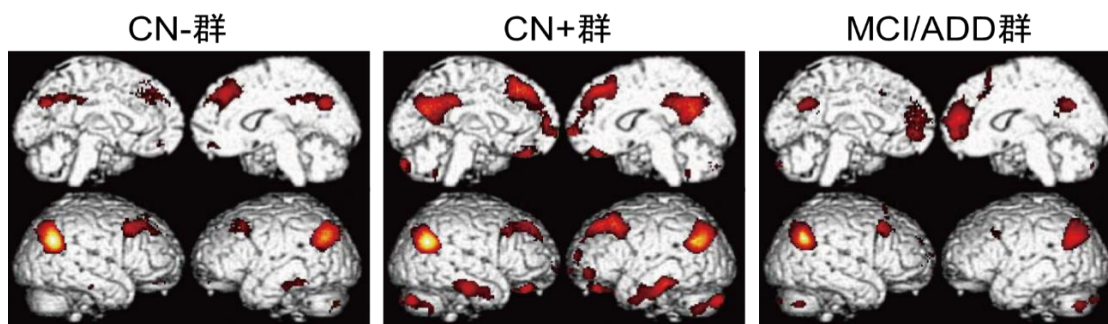


図 2：各群の FC map。右下頭頂小葉に seed を置いた場合の FC map を SPM8 で解析した画像(FWE corrected $p < 0.05$)

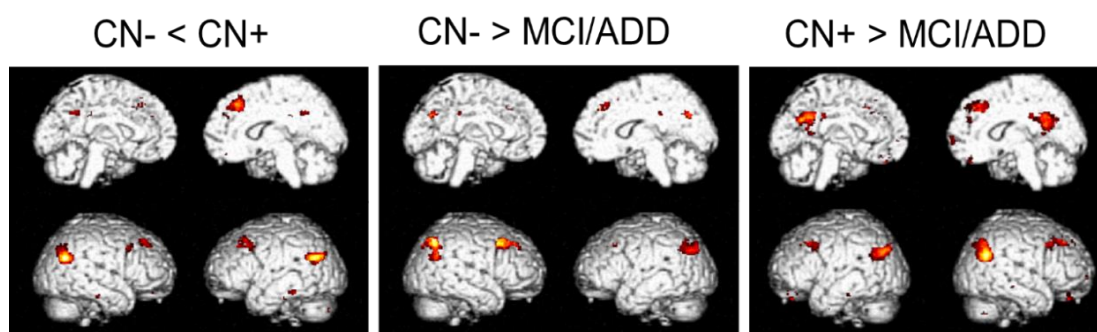


図 3：DMN 内 FC の群間比較。右下頭頂小葉に seed を置いた場合の FC map を年齢、性別を調整して解析した画像 (uncorrected $p < 0.05$)

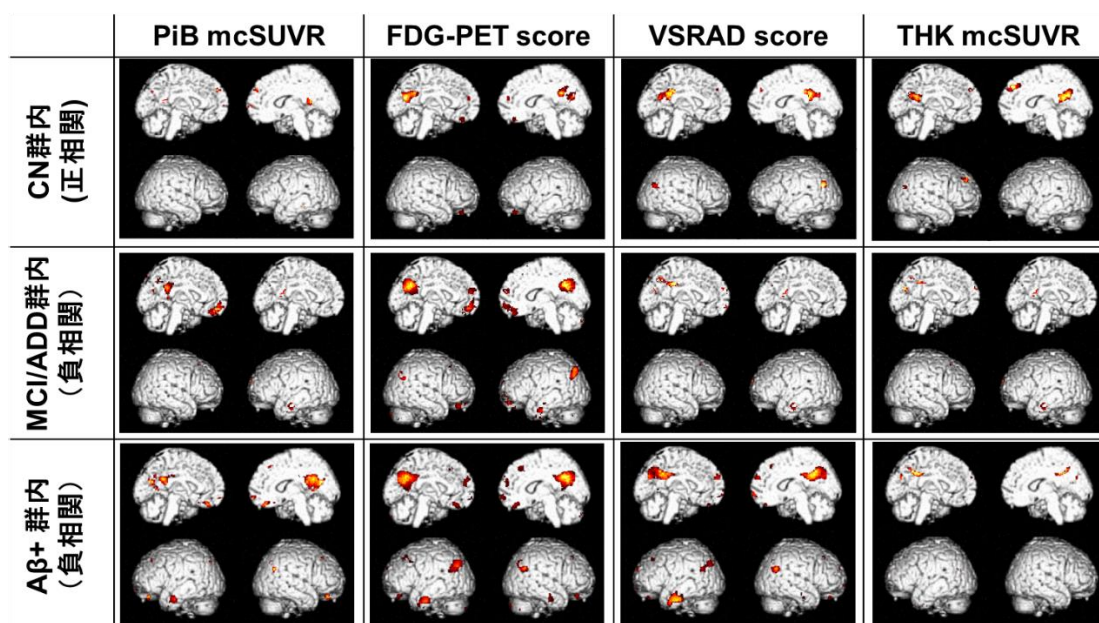


図 4：病態進行指標と DMN FC map との相関。両側楔前部に seed を置いた場合の FC map を年齢、性別を調整して解析した画像 (uncorrected $p < 0.05$)

2) 認知機能の縦断的变化に影響を与える因子の検討

認知機能正常高齢者や MCI における経時的な認知機能の変化に影響を与える因子を明らかにする目的で、本研究で得られた縦断的観察データを用いて検討した。対象は、本研究に参加して 3 回以上の縦断的な神経心理学的検査が行われている 126 名で、その内訳は認知機能正常高齢者(CN) 88 名、軽度認知障害(MCI) 29 名、認知症 9 名。平均 Follow up 年数は各群それぞれ、 4.43 ± 2.19 , 2.93 ± 1.39 , 3.44 ± 1.24 年であった。全員で PiB-PET が行われており、視覚読影で A β 陽性/陰性と判定された症例は CN: 16/72, MCI: 17/12, 認知症: 5/4 であった。MMSE, CDR-SOB (sum of box) スコアの縦断的变化について 1 年あたりの変化の傾きを回帰分析で求め、それを目的変数に、年齢、性別、教育歴、A β (PiB-PET 視覚読影で判定した陽性/陰性) を説明変数として、重回帰分析を行った。尚、解析は MCI と認知症群をまとめておこなった。

CN では観察期間中に MCI になった対象者は A β 陽性者で 2 名、A β 陰性者で 6 名であった。また、MCI で観察期間中に Dementia に convert した症例は A β 陽性者で 3 名、A β 陰性者で 2 名であった。これらの臨床カテゴリーの変化率に A β 陽性者、陰性者間で有意な差はなかった。図 5 に MMSE 及び CDR-SOB の年間変化量を A β 陽性群と陰性群で比較した結果を示す。MMSE スコアは、CN、MCI+Dementia いずれにおいても A β 陽性群で陰性群よりも有意に縦断的なスコアの低下を認めた (t -test, $P = 0.026$ 及び $P = 0.017$)。CDR-SOB は MCI+Dementia において A β 陽性群のスコアが縦断的により高くなる傾向が認められた ($P = 0.01$)。MMSE スコアの年間変化量に対する重回帰分析では、CN、MCI+Dementia いずれにおいても A β が有意な説明因子となっており、A β が陽性だと MMSE スコアが縦断的に有意に低下していくことが示された (図 6 上)。一方、CDR-SOB では、CN では A β の効果は有意でないが、AD+Dementia 群では有意に縦断的なスコアの増加に影響を与えていることが示された (図 6 下)。

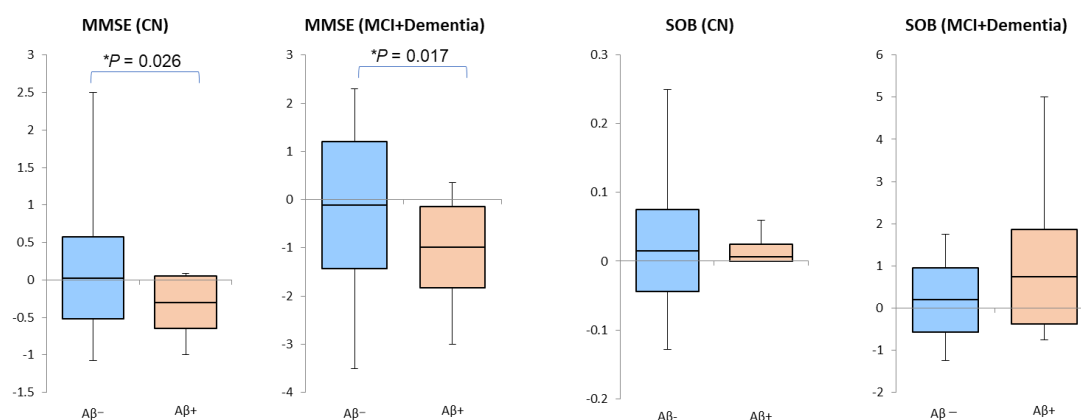


図 5. 認知機能スコアの縦断的变化の A β 陽性群 (A β +)、陰性群 (A β -) の比較

	CN					MCI + Dementia				
MMSE	回帰統計					回帰統計				
	重相関 R	0.509				重相関 R	0.503			
	重決定 R ²	0.259				重決定 R ²	0.253			
	補正 R ²	0.214				補正 R ²	0.136			
	標準誤差	0.469				標準誤差	1.060			
	観測数	88				観測数	38			
	係数	標準誤差	t	P-値		係数	標準誤差	t	P-値	
	切片	5.376	1.629	3.300	0.001	切片	-0.798	2.639	-0.302	0.764
	amyloid	-0.330	0.132	-2.500	0.014	amyloid	-0.990	0.362	-2.738	0.010
	gender	-0.065	0.106	-0.612	0.542	gender	-0.567	0.365	-1.556	0.130
CDR-SOB	EduYear	0.045	0.022	2.046	0.044	EduYear	0.124	0.077	1.614	0.116
	age	-0.003	0.011	-0.277	0.782	age	0.001	0.027	0.041	0.967
	BL	-0.196	0.043	-4.553	0.000	BL	-0.019	0.050	-0.388	0.700
	回帰統計					回帰統計				
	重相関 R	0.477				重相関 R	0.480			
	重決定 R ²	0.228				重決定 R ²	0.231			
	補正 R ²	0.180				補正 R ²	0.110			
	標準誤差	0.094				標準誤差	0.950			
	観測数	87				観測数	38			
	係数	標準誤差	t	P-値		係数	標準誤差	t	P-値	
	切片	0.158	0.166	0.954	0.343	切片	1.467	2.122	0.691	0.494
	amyloid	0.018	0.027	0.665	0.508	amyloid	0.714	0.328	2.181	0.037
	gender	0.039	0.021	1.839	0.070	gender	0.586	0.330	1.778	0.085
	Education	-0.015	0.004	-3.406	0.001	Education	-0.129	0.067	-1.915	0.064
	age	0.001	0.002	0.265	0.791	age	-0.004	0.025	-0.181	0.858
	BL	-0.204	0.053	-3.823	0.000	BL	0.062	0.055	1.135	0.265

図 6. 認知機能スコアの縦断的变化に影響を与える因子の重回帰分析

3) 内側側頭葉萎縮の定量的評価法の検討

AD の病態進行指標のひとつとして、MRI による脳局所の萎縮、特に内側側頭葉領域の灰白質のボリューム低下がある。これを半定量的に評価するには、VSRAD や FreeSurfer といったソフトウェアが利用可能である。しかし、それぞれがアウトプットする指標の相関や、ソフトウェアのバージョンによる違いはこれまであまり検討されていない。そこで本研究ではこれらを検討し、現状最適と思われる方法を明らかにすることを目的とした。

本研究に参加して MRRAGE で 3D MRI 撮像(Siemens, Trio)を行った 231 例（若年成人 23 例、認知機能正常高齢者 104 例、MCI 45 例、認知症 59 例）。MRI 画像を FreeSurfer ver. 5.1, 5.3, 6.0 及び 7.1 を用いて解析し、両側海馬ボリュームの値の分布をバージョン毎に相互比較した。また、VSRAD advance を用いて推定した内側側頭葉領域の萎縮度と、FreeSurfer で推定した海馬ボリュームとの相関関係も検討した。

その結果、FreeSurfer の ver 5.1 は他のバージョンに比べて系統誤差が大きく、ver 5.3 以上になると系統誤差は小さくなり、ver 6.0 と 7.1 では一番小さくなることが示された。バージョン毎の比較を回帰分析したところ、いずれも R^2 は 0.99 以上の高い相関を示したが、ver 5.1 と他のバージョンとの比較では外れ値が多いのに比べ、ver 6.0 と 7.1 では外れ値がほとんどなく、互換性がかなり高いことが示された。一方、VSRAD score との関係性を回帰分析で検討したところ、FreeSurfer ver 5.3 では $R^2 = 0.403$ と、上位バージョンの 6.0 ($R^2 = 0.344$) や 7.1 ($R^2 = 0.353$) よりも高い相関を示すことが明らかとなった。

FreeSurfer はバージョンアップにより処理速度が速くなり、領域毎の灰白質ボリュームの推定精度も向上していると期待されている。今回の結果は、バージョンアップにより外

れ値を呈するケースが減少していく傾向が認められたが、一方、VSRAD との関連を見ると、上位バージョンよりもむしろ ver 5.3 が最も高い相関を示しており、必ずしも最新バージョンの優位性を示すものではなかった。今後更なる検討を要すると考えられた。D.

D. 考察と結論

今年度は新型コロナウイルスの感染拡大の影響で前向き研究の組み入れ数をあまり伸ばすことができなかったが、述べ 48 名の新規、もしくは follow-up 検査が行われた。また、MK-6240 のタウイメージングも開始された。これまで蓄積されたデータを横断的、あるいは縦断的に解析し、AD continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連や、認知機能の縦断的变化に影響を与える因子を解析した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yasuno F, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Sakurai T, Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K : The evaluation of the amyloid cascade model with in-vivo PET imaging. Psychogeriatrics, 2021 Jan;21(1):14-23 doi: 10.1111/psyg.12589.
2. Yen Ying Lim, Paul Maruff, Kaneko N, James Doecke, Christopher Fowler, Vicotr L Villemagne, Kato T, Christopher C Rowe, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Yanagisawa K, Colin L Masters, Nakamura A : Plasma A β biomarker associated with cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. J Alzheimer Dise. 2020;77(3):1057-1065.
3. Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Nakagawa T, Ando F, Shimokata H, Arai H : Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dwellers. Eur J Clin Nutr, 02 September 2020
4. 中村昭範 : 認知症の血液バイオマーカー開発の現状. 老年内科、科学評論社 Vol2.No.4 453-457, 2020.
5. 中村昭範 : 認知症のバイオマーカーとしての脳磁図の可能性. 日本生体磁気学会会誌 Vol33(1), 77-79, 2020
6. 中村昭範 : 生化学的バイオマーカー アミロイド β 特集 認知症のバイオマーカー, Geriatric Medicine (老年医学) ,Vol59(2),147-151,2021.
7. 中村昭範 : アルツハイマー病における血液バイオマーカーの展望, CLINICIAN, vol 67, No. 680, 132-137, 2020.

8. 加藤隆司, 中村昭範, 伊藤健吾: 認知予備能. 老年内科, 科学評論社, Vol2.No.4, 458-463, 2020年10月28日

2. 学会発表

シンポジウム・特別講演

1. 中村昭範: 認知症のバイオマーカーとしての脳磁図の可能性. 第35回日本生体磁気学会, 2020年7月3日～7月4日, 誌上開催
2. 中村昭範: 血液バイオマーカーによる認知症研究の新潮流. 第62回日本老年医学会学術集会, 2020年8月5日 (Web 開催)
3. 中村昭範: 血液バイオマーカー: 実用化への課題と展望 シンポジウム 2 血液バイオマーカーの進歩. 第39回日本認知症学会学術集会, 2020年11月26日, 名古屋市
4. 中村昭範: アルツハイマー病の早期診断に資するバイオマーカーの探索. 第39回日本認知症学会学術集会, 2020年11月28日, 名古屋市, 認知症学会学会賞受賞講演

口演

1. Nakamura A, Kato T, Okada Y, Ishii K, Ishii K, Ito K, Arahata Y, Kaneko N, Iwamoto S, Tanaka K, Ikeuchi T, Yanagisawa K, Iwatsubo T, Toba K, J-ADNI and ORANGE registry study groups: Performances of the plasma A β biomarker in longitudinal data, Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2020)-virtual event, July 28, 2020
2. Nakamura A: Links Between Sensory Deterioration and Changes in Regional Brain Volume after Middle Age., The Sixth ICAH-NCGG Symposium, Oct 21, 2020 (online event)

ポスター発表

1. 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼宏, 木村泰之, 武田章敬, 中村昭範, 伊藤健吾, Group ADSAT Study: 原発性進行性失語の神経画像診断: FDG, THK-5351, PiB PET および MRI による症例提示. 第60回日本核医学会学術総会, 2020年11月13日, 神戸市
2. 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 木村泰之, 鈴木啓介, 山岡朗子, 辻本昌史, 武田章敬, 新畑豊, 文堂昌彦, 中村昭範, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group: アルツハイマー病, 軽度認知障害, 認知機能正常高齢者の THK-5351 PET 集積. 第39回日本認知症学会学術集会, 2020年11月26日, 名古屋市
3. 岩田香織, 加藤隆司, 新畑豊, 櫻井孝, 文堂昌彦, 田中美香, 服部英幸, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 中村昭範 MULNIAD Study Group: アルツハイマー病 continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連. 第39回日本認知症学会学術集会, 2020年11月26日, 名古屋市, <第39回日本認知症学会学術集会 学会奨励賞受賞>
4. 西田裕紀子, 中村昭範 大塚礼, 加藤隆司, Kersten Diers, 岩田香織, 丹下智香子, 安藤富

士子,下方浩史, 荒井秀典 : 地域一般住民における海馬容積の加齢変化と APOE ε 4 の影響 : 10 年間の追跡. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 2020 年 11 月 26 日, 名古屋市, <第 39 回日本認知症学会学術集会 学会奨励賞受賞>

5. 櫻井圭太, 二橋尚志, 加藤隆司, 岩田香織, 木村泰之, 武田章敬, 中村昭範, 伊藤健吾 : 非アルツハイマー型認知症の神経画像の特徴 -病型診断困難例を中心とした画像提示-. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 2020 年 11 月 26 日, 名古屋市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明者 : 金子直樹、中村昭範

発明の名称 : 脳内のアミロイドβ蓄積状態を評価するマルチプレックスバイオマーカー及びその分析方法

出願番号 : PCT/JP2016/076706 (国際)

登録番号 : 3351939

登録日 : 2020年11月4日 (欧州 (イギリス、フランス、ドイツ))

出願人 : 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

<Catalyst Award 受賞>

Nakamura A, Kaneko N, Ishii K, Ishii K, Ito K, Kato T, Arahata Y

Development of a Risk-estimation System for Alzheimer's Disease Using Blood-based Biomarkers.

US National Academy of Medicine, Healthy Longevity Global Competition: Announcement of International Catalyst Award Winners, October 15, 2020