

長寿医療研究開発費 平成22年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

認知症の早期診断のための画像診断機器（ネットワーク活用による共同カンファレンスシステムを含む。）の開発（21指-5）

主任研究者 伊藤健吾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 部長

研究要旨

2年間全体について

本研究はアルツハイマー病の早期診断法の開発とアルツハイマー病の臨床研究および根本治療薬の治験を円滑かつ効率的に進めるためのIT基盤の確立を目標としている。課題に対応して、以下の3グループからなる研究体制を構築して研究を遂行する。

1) 認知症臨床研究連携グループ: 国立長寿医療研究センターが中心となり FDG-PET、MRI を主な評価手段として用いる「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-J)」および脳血流 SPECT を主な評価系とする「MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究—J-COSMIC 追跡調査— (J-COSMIC-E)」を実施する。また、「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究(J-ADNI)」と連携する。2) ネットワーク構築研究グループ: 今後の認知症臨床研究を効率的に進める上で必須となるネットワーク関連システム (画像データベース、中央読影システム、TV 会議システムなど) の構築を行い、今後予想される認知症根本治療薬の治験に対応したシステムへの発展を視野に入れて開発を進める。3) PET 認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ: 国立長寿医療研究センターなどで基礎研究が進んでいる活性型ミクログリアの画像化に焦点を絞り、トランスロケータ蛋白 (TSPO) リガンドリガンドの評価を共同して進め、早期の臨床応用をめざす。

平成22年度について

1) 認知症臨床研究連携グループ: ①SEAD-J: 3年間の追跡調査が終了した。FDG-PET の予測診断能は、解析法により異なるが、正診率 68~73%であった。MRI の解析では、Converter と Non-converter の群間比較で海馬領域の萎縮に有意な差を認めたが、症例のオーバーラップが大きかった。②J-COSMIC-E: J-COSMIC で登録された MCI 症例の5年目の追跡調査で、約半数が MCI から AD に移行していることが判明し、MCI の中期的な予後についてのデータが蓄積された。2) ネットワーク構築研究グループ: これまでに開発してきた「ネット中央読影システム」に更に大幅な改良を加え、「ビデオ会議システム」とも統合した上で、SEAD-J や J-ADNI の中央読影会参加施設による試験運用を行い、フィードバックを受けながらシステムの完成に向けた取り組みを行った。3) PET 認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ: トランスロケータ蛋

白(TSPO)リガンド、 $[^{18}\text{F}]$ FEPPA、 $[^{11}\text{C}]$ CB184 の安全性評価が終了した。別に分担研究者の施設で $[^{11}\text{C}]$ PBR28 の臨床使用が開始され、健常人の脳内および全身分布を検討した。

主任研究者

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 部長

分担研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 部長

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 分子画像開発室 室長

中村 昭範 国立長寿医療研究センター 脳機能診断研究室 室長

籾野健太郎 国立長寿医療研究センター 分子探索開発室 室長

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 第一脳機能診療科 医長

福山 秀直 京都大学 医学研究科 脳機能総合研究センター 教授

千田 道雄 先端医療センター 画像医療研究開発部門 副所長

尾内 康臣 浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター 教授

石井 一成 近畿大学 放射線医学教室放射線診断学部門 准教授

目黒 謙一 東北大学 医学系研究科 高齢者高次能医学寄附口座 教授

石渡 喜一 東京都健康長寿医療センター 研究所 部長

外山 宏 藤田保健衛生大学 放射線医学教室 准教授

下瀬川恵久 大阪大学 大学院医学系研究科 核医学講座 准教授

研究協力者

石井 賢二 東京都健康長寿医療センター 診療所長

三山 吉夫 大悟病院 老年期精神疾患センター長

奥村 歩 おくむらクリニック 院長

研究期間 平成21年6月26日～平成23年3月31日

A. 研究目的

認知症臨床研究連携グループを中心にアルツハイマー病の早期診断法の確立をめざす「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-J)」と「MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究—J-COSMIC 追跡調査— (J-COSMIC-E)」を実施、また「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究(J-ADNI)」と連携することでアルツハイマー病の早期診断の科学的エビデンスを確立するとともにこれらの臨床研究を円滑かつ効率的に進めるための IT を基盤とする認知臨床研究のネットワークを構築して、実用化を目指す。また、認知症臨床研究における評価系の革新を目的として次世代 PET 診断薬の開発と臨床応用を行う。

B. 研究方法

2年間全体について

以下の3グループからなる研究体制を構築して研究を遂行する。

1) 認知症臨床研究連携グループ (伊藤、鷺見、新畑、石井、千田、尾内、目黒、福山)
国立長寿医療センターが中心となり FDG-PET、MRI を主な評価手段として用いる「SEAD-J」を継続して遂行する。とくに追跡調査の完遂に全力を注ぎ、順次データの解析を進める。また、脳血流 SPECT を主な評価系とする「J-COSMIC-E」では「J-COSMIC」で確立した MCI のコホートを追跡して5年間の経過における MCI から AD への移行を確実に捉え、脳血流 SPECT 所見との関係を検討する。さらにネットワーク構築研究グループ (後述) が構築する画像データベース、中央読影システム、TV 会議システムの実用評価をおこなう。

2) ネットワーク構築研究グループ (中村、加藤)

今後の認知症臨床研究を効率的に進める上で必須となるネットワーク関連システム (画像データベース、中央読影システム、TV 会議システムなど) の構築を行い、今後予想される認知症根本治療薬の治験に対応したシステムへの発展を視野に置いて開発を進める。また、独自にデータセンターを構築し、多量のデータを集積する予定の J-ADMI IT コアとは特に連携を密にし、共同研究を行う。

3) PET 認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ (籾野、外山、石渡、下瀬川)

認知症臨床研究における評価系の革新を目的として次世代 PET 診断薬の開発と臨床応用を行う。本研究では国立長寿医療センターなどで基礎研究が進んでいる活性型ミクログリアの画像化に焦点を絞り、トランスロケータ蛋白 (TSPO) リガンドの評価を共同して進め、早期の臨床応用をめざす。

平成22年度について

1) 認知症臨床研究連携グループ

「SEAD-J」の3年目の追跡調査を終了して、データ解析を行い、当初の主要目的であるアルツハイマー病の早期診断に関する科学的エビデンスを確立する。また、脳血流 SPECT を主な評価系とする「J-COSMIC-E」では「J-COSMIC」で確立した MCI のコホートを追跡して5年間の経過における MCI から AD への移行を確実に捉える。

2) ネットワーク構築研究グループ

これまでに開発してきた「ネット中央読影システム」に更に大幅な改良を加え、「ビデオ会議システム」とも統合した上で、「SEAD-J」や「J-ADNI」の中央読影会参加施設による試験運用を行い、フィードバックを受けながらシステムの完成に向けた取り組みを行う。

3) PET 認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ

①新規トランスロケータ蛋白 (TSPO)リガンドによるミクログリア活性化の評価:ミクログリアの活性化に伴う神経障害性(毒性転換)と末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR) PET 所見との関係についてさらに詳細に検討するため、ラット脳傷害モデルにLPSを腹腔内に投与し、ミクログリアの活性化、神経障害性の増強とPBR 所見との関係について検討する。②リガンドの安全性に関する検討:末梢性ベンゾジアゼピン受容体の候補リガンドの安全性評価を共同して進め、早期の臨床応用を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究のうち臨床研究に係る内容の実施にあたっては厚生労働省が定める臨床研究に関する倫理指針を遵守するとともに各施設の倫理委員会等の承諾を受け、施設内基準に準じた書面による承諾を患者から得る。

C. 研究結果

2年間全体について

1) 認知症臨床研究連携グループ

①SEAD-J: 3年間の追跡調査が終了し、AD へのコンバート率は45%であった。MRIによる萎縮の評価ではConverterとNon-converterとの間で、分離が不十分であった。一方、FDG-PETの予測診断能は、視察では正診率71%、定量評価では、方法により差があるが、正診率は68~73%であった。②J-COSMIC-E: J-COSMICで登録されたMCI症例の5年目の追跡調査を行っており、現在まで追跡結果で、約半数がMCIからADに移行していることが判明し、MCIの中期的な予後についてのデータが蓄積された。

2) ネットワーク構築研究グループ

①J-ADNIで利用可能なネット中央読影システムソフトウェアの開発: ネット中央読影を主催する側の管理者パッケージと、読影する側のクライアントパッケージの開発をほぼ終えた。②ビデオ会議システムとIT基盤インフラの整備: SEAD-J協力機関の全国8拠点を結ぶインフラの整備が完了し、ビデオ会議の試験運用を行った。また、海外研究者とも実用的なビデオ会議が行えることを確認した。本ビデオ会議システムは、中央読影システムとも連動して利用していく予定である。

3) PET 認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ

従来のトランスロケータ蛋白 (TSPO)リガンドよりも高い親和性を有する^[18F]FEPPAの基礎検討において、脳傷害モデルラットで炎症性サイトカインの発現と優位な相関を認め、その有用性が確認された。また、¹¹C 標識化合物については、imidazopyridine 類に属する^[11C]CB184、^[11C]CB190の基礎検討を行い、^[11C]CB184の方が代謝的に安定で望ましいリガンドであることがわかった。^[18F]FEPPA、^[11C]CB184の静脈内投与毒性試験、被ばく線量評価など安全性評価が終了した。別に分担研究者の施設で準備中の^[11C]PBR28は、大阪大学病院内短寿命放射性薬剤安全管理委員会の審査を受け、臨床使用を認められ、健常人の全身撮影が実施された。

平成22年度について

1) 認知症臨床研究連携グループ：①SEAD-J：MRIのVoxel-Based Morphometry (VBM)による萎縮の評価ではConverterとNon-converterとの間で有意差があったが、分離が不十分であった。一方、FDG-PETの予測診断能は、視察では感度95%、特異度47%、正診率71%、定量評価では、方法により差があるが、正診率は68~73%であった。このうち、AD-tsum法では2年目の診断能が最も高かった（感度73%、特異度88%、正診率83%）。②J-COSMIC-E：平成23年3月15日までで、31症例が追跡可能、残り81症例は追跡不能であった。データが提出された31症例うち12例がエンドポイントに達しており、17例がMCIの状態にとどまり、2例がCDRは0.5であるがADと診断された。

2) ネットワーク構築研究グループ：「ネット中央読影システム」について、①管理者パッケージの試験運用と改良、②読影者パッケージの試験運用と改良、③コンセンサス読影用のパッケージの開発と改良を行い、「ビデオ会議システム」とも統合した上で、「SEAD-J」や「J-ADNI」の中央読影会参加施設による試験運用を行った。

3) PET認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ：ラット脳傷害モデルにLPSを腹腔内に投与した検討では、LPSの増強効果が生じなかった。トランスロケータ蛋白(TSPO)リガンド、 $[^{18}\text{F}]$ FEPPA、 $[^{11}\text{C}]$ CB184の安全性評価が終了した。別に分担研究者の施設で $[^{11}\text{C}]$ PBR28の臨床使用が開始された。

D. 考察と結論

2年間全体について

SEAD-Jの解析ではMRIのVBMによる海馬領域の萎縮の評価ではConverterの方が同部位の萎縮が強いことを確認できたが、個々の症例においてConverterかNon-Converterかを予測するにはオーバーラップが大きく分離が不十分であった。これは海馬領域の萎縮が加齢によっても生じるなど非特異的な性格を持つためと思われる。MRIではこれまでの報告にもあるように経時的な萎縮の評価によりその進行を判断する方が有用と思われる。FDG-PETの予測診断能は、視察では感度95%、特異度47%、正診率71%、定量評価では、方法により差があるが、正診率は68~73%であった。定量評価では視察のような主観は入らない。感度、特異度のさらなる上昇が望まれるが、MCIの3年後の変化が正診率70%程度で予想できるのは臨床的に有用であると考えられる。特異度が低い点に関しては、4年目以降のConverterが疑陽性として寄与している可能性が高く、研究の精度を高めるため、現在4、5年目の追跡調査をSEAD-J-Eとして継続している。ADの早期診断に関する科学的根拠として論文化し、FDG-PETの先進医療→保険診療化を目指す。

J-COSMIC-Eによる追跡調査の結果、J-COSMICで登録されたMCIのうち3年後にもMCIのままであったNon-converterからその後ADへ進展する症例があることが確認されたが、この結果も前述の仮説を裏付けている。今後は画像所見に神経心理検査

などを組み合わせた検討により、convertする時期の予測まで含めた検討が必要と思われる。

ネットワークの基盤構築については、「ネット中央読影システム」に更に大幅な改良を加え、「ビデオ会議システム」とも統合した上で、試験運用を行った。試験運用を通じて中央読影会参加施設から得られた評価は、機能や操作感については満足のいくレベルで、十分実用に耐えられるとの評価が得られた。このネット中央読影システムの開発により、1) 安全かつ効率的な画像データの統合と共有、2) 自動化によるヒューマンエラーの低減、3) 各研究者の負担軽減、といった効果が期待され、認知症の多施設共同研究に大いに貢献するものと考えられた。

トランスロケータ蛋白(TSPO)リガンドの開発については、動物実験による基礎的検討を継続するとともに、 $[^{18}\text{F}]\text{FEPPA}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{CB184}$ の安全性評価が終了し、臨床応用の準備が整った。別に分担研究者の施設では $[^{11}\text{C}]\text{PBR28}$ の臨床使用が開始され、健常人の評価ではあるが薬剤の全身分布など初期の目的は達成された。

平成22年度について

SEAD-Jについては3年間の追跡調査が終了し、MRI、PETなどの解析が多角的に行われ、研究当初の目的であるMCIからADへの進行予測についての基本的な成績が示された。今後神経心理検査などとの組み合わせによる診断能の向上、追跡調査の延長による診断能の再評価などが行われるべきである。J-COSMIC-Eでは5年目の追跡調査が終了したが、脱落例も多く長期の追跡調査の困難なことが示された。少ない追跡数ではあるが、予想通り3年目以降もconvertが続くことを確認できた。

ネットワークの基盤構築については、今年度末までに、ネット中央読影システムに必要な三つのパッケージ(管理者パッケージ、読影者パッケージ、コンセンサス読影パッケージ)の開発をほぼ終えたが、機能や操作感については満足のいくレベルで、十分実用に耐えられると評価できる

トランスロケータ蛋白(TSPO)リガンドの開発については、基礎検討においては当初の目標を達成できなかったが、 $[^{18}\text{F}]\text{FEPPA}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{CB184}$ の安全性評価は終了し、何れも臨床応用可能な安全性を有していると結論された。また、分担研究者の施設で開始された $[^{11}\text{C}]\text{PBR28}$ の臨床応用では健常日本人での全身体内分布測定が実施され、経時的な変化を含めて本格的な臨床応用に向けて貴重なデータが得られた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成21年度

- 1) Kikuchi M, Naito Y, Senda M, Okada T, Shinohara S, Fujiwara K, Hori S, Tona Y, Yamazaki H: Cortical activation during optokinetic stimulation – an fMRI study. *Acta Oto-Laryngologica* 129(4):440-443, 2009
- 2) Ishii K, Kanda T, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, Ohkawa S, Minoshima S. Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 831-840.
- 3) 石井一成、相馬努. 脳MRI・核医学画像統合自動脳定量解析ソフトの開発・臨床応用. *インナービジョン* 2009; 24: 101-105
- 4) 石井一成. 認知症診断におけるMRIとPETの比較・優劣. *Cognition and Dementia*. 2009; 8: 75-81.
- 5) 石井一成. 第9章 水頭症. 脳脊髄のMRI. 細矢貴亮、宮坂和男、佐々木真理、百島祐貴編 *メディカルサイエンス・インターナショナル* 2009; p505-515.
- 6) 石井一成. 認知症の早期・鑑別診断における機能画像の役割. *老年精神医学雑誌*. 増刊号-III. 2009; 20: 42-49.
- 7) 伊藤健吾, 加藤隆司: FDG-PETによるアルツハイマー病の早期診断. *Dementia Japan* 23, 14-21, 2009
- 8) 伊藤健吾, 加藤隆司: 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献するPETイメージング *日本神経精神薬理雑誌*, 29(4), 153-160, 2009
- 9) 伊藤健吾, 加藤隆司: FDG-PETによるアルツハイマー病の早期診断. *Dementia Japan* 23, 14-21, 2009
- 10) 伊藤健吾, 加藤隆司: 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献するPETイメージング *日本神経精神薬理雑誌*, 29(4), 153-160, 2009
- 11) Ogawa M, Tsukada H, Hatano K, Ouchi Y, Saji H, Magata Y. Central in vivo nicotinic acetylcholine receptor imaging agents for positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). *Biol Pharm Bull*. 2009;32:337-40
- 12) Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Naitou K, Ueda Y, Ouchi Y. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET in patients with head and neck squamous cell cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Apr;192(4):W156-60
- 13) Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yagi S, Ueki T, Nakamura K. Altered brain serotonin transporter and associated glucose metabolism in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2009;50:1260-1266
- 14) Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H,

Ouchi Y. Single 20-second acquisition of deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical feasibility for Lung cancer. *J Nucl Med.* 2009 Oct;50:1579-84

15) 尾内康臣 ^{11}C -CFTによるドパミントランスポーターイメージング
RADIOISOTOPES、2009;58:781-8

16) Ouchi Y. Imaging of brain microgliosis by PET. *Rinsho Shinkeigaku.* 2009;49:925-8.

(7) Ouchi Y, Yagi S, Yokokura M, Sakamoto M. Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:S200-4

17) Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fujiwara H, Shimizu M, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity correlated with cortico-subcortical gray matter deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 111(1-3):78-85,2009

18) Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, Fujiwara H, Miyata J, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(7): 1255-60,2010

平成22年度

1) 伊藤健吾、加藤隆司（長寿脳科学研究部）1. Alzheimer病 6) 画像診断－PETによる早期および鑑別診断のエビデンスと臨床研究－ 神経内科、72(suppl. 6): 290-295, 2010

2) 加藤隆司、伊藤健吾、アルツハイマー病のFDG PET コホートの現状、特集 脳疾患の分子イメージング PET ジャーナル Autumn (11), 32-34., 2010

3) 加藤隆司,新畑豊, 伊藤健吾 健常脳画像の加齢性変化－認知症との関係を中心に－, 分子精神医学, 10(2) : 35-41, 2010

4) Borghammer, P., Chakravarty, M., Jonsdottir, K. Y., Sato, N., Matsuda, H., Ito, K., Arahata Y., et al.. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in parkinson's disease is extensive: Probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct*, 214, 303-317.2010

5) Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 119(1-3):232-9.

6) Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 125(1):21-9.

7) Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M,

- Tsuchiya KJ, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:59-68
- 8) Yagi S, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yokokura M, Yoshihara Y, Torizuka T, Ouchi Y. Progression from unilateral to bilateral parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET. *J Nucl Med*. 2010;51:1250-7
- 9) Kono S, Ouchi Y, Terada T, Ida H, Suzuki M, Miyajima H. Functional brain imaging in glucocerebrosidase mutation carriers with and without Parkinsonism. *Mov Disord*. 2010;25:1823-9
- 10) Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuta T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press)
- 11) Goto H, Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, Ohkawa S. Differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 720-725.
- 12) 石井一成. 正常圧水頭症(NPH). 見て診て学ぶ認知症の画像診断 改訂第2版. 松田博史、朝田隆編集. 永井書店(大阪) pp343-352, 2010
- 13) 石井一成. FDG-PET画像で診るアルツハイマー病. 見て診て学ぶ認知症の画像診断 改訂第2版. 松田博史、朝田隆編集. 永井書店(大阪) pp166-177, 2010
- 14) 石井一成、柿木崇秀. 正常圧水頭症. 知っておきたい認知症の臨床と画像. 臨床放射線 55巻臨時増刊号 橋本順編 金原出版株式会社 p1507-1514, 2010.
- 15) 石井一成. 認知症の画像診断—Alzheimer病から稀な疾患まで— 機能画像診断 1. 核医学. 画像診断 2010; 30: 1466-1476
- 16) Takahashi R, Ishii K, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, Ohkawa S, Kakigi T, Yokoyama K. Measurement of gray and white matter atrophy in dementia with lewy bodies using diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra: A comparison with conventional voxel-based morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 1873-1878.
- 17) Ito F, Toyama H, Kudo G, Suzuki H, Hatano K, Ichise M, Katada K, Ito K, Sawada M. Two activated stage of microglia and PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors with [¹¹C]PK11195 in rats. *Ann Nucl Med*24(3):163-169, 2010.
- 18) 外山 宏、篠野健太郎、鈴木弘美 佐治英郎編集、【創薬研究への分子イメージング

【応用】 PET・SPECT 分子イメージングと医薬品開発, 2.画像バイオマーカーとしての分子イメージングの利用. 治療効果評価への分子イメージングの利用:小動物 PET によるラットパーキンソン病モデルの神経傷害性と治療効果判定(解説/特集).

遺伝子医学 MOOK 18 号、メディカルドゥ、大阪 2010、pp.195-200

19) 外山 宏、篠野健太郎、鈴木弘美、工藤 元、野村昌彦、山田貴史、木村裕一、市瀬正則、澤田 誠 小動物における定量的画像解析. 脳循環代謝 21:50-57, 2010.

2. 学会発表

平成 21 年度

1) Ito K, Senda M, Ishii K, Ishii K, Fukuyama H, Ouchi Y, Meguro K, Maeda K, Okumura A, Mitsuyama Y, SEAD-J Study Group; Study on diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan (SEAD-J): Results of analysis of the initial clinical and image data. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 15, 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.

2) Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Miura H, Okamura N, and Yanai K. [C-11]BF-227 PET imaging of amyloid deposition in AD, MCI, and normal subjects. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 16, 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.

3) 加藤隆司, 伊藤健吾, 篠野健太郎, 新畑 豊, 藤原 謙, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PET アミロイドイメージングの AD, MCI, 健常者における検討, 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日 旭川市

4) 川嶋将司, 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, 福山秀直, 尾内康臣, 目黒兼一, SEAD-J 研究グループ. アルツハイマー病早期診断に関する研究 SEAD-J と US-ADNI における MCI 患者の特徴と FDG PET 画像の比較. 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1 日 旭川市

5) 前野信久, 加藤隆司, 川嶋将司, 藤原 謙, 水野加奈子, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, SEAD-J スタディグループ SEAD-Japan と US-ADNI の MCI に差異はあるか? -登録時データの比較検討- 第 28 回日本認知症学会学術集会 2009 年 11 月 20-22 日 仙台市

6) 加藤隆司, 伊藤健吾, 水野加奈子, 冨島聡, 松田博史, 石井一成, 桑原康雄, 畑澤順, 米倉義晴, 研究部グループ J-COSMIC. MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究(J-COSMIC) -画像解析 1-第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日 旭川市

7) 米倉義晴, J-COSMIC Study Group. MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究(J-COSMIC). 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日 旭川グランド

- 8) 伊藤健吾、松田博史、石井一成、桑原康雄、橋川一雄、百瀬敏光、内田佳孝、畑澤順、簗島 聡、米倉義晴、研究グループ J-COSMIC。MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究(J-COSMIC)。-画像解析 2- 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日
- 9) 石井一成、伊藤健吾、松田博史、桑原康雄、橋川一雄、百瀬敏光、内田佳孝、畑澤順、簗島 聡、米倉義晴、研究グループ J-COSMIC。MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究(J-COSMIC)。-画像解析 1- 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日 旭川グランドホテル、旭川市
- 10) 川嶋将司、加藤隆司、伊藤健吾、千田道雄、石井一成、石井賢二、福山秀直、尾内康臣、目黒兼一、SEAD-J 研究グループ。アルツハイマー病早期診断に関する研究 SEAD-J と US-ADNI における MCI 患者の特徴と FDG PET 画像の比
- 11) 田島稔久、飯田昭彦、松原充隆、加藤隆司、伊藤健吾。アルツハイマー型認知症における MMSE、 ADAS-Jcog 関連糖代謝部位の評価における FDG-PET 定量画像の有用性。第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日 旭川グランドホテル、旭川市
- 12) Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Akinori Nakamura, Yukihiro Washimi, Yutaka Arahata, Masaki Suenaga, Hideyuki Hattori, Hisayuki Miura, Nobuyuki Okamura, and Kazuhiko Yanai; [C-11]BF-227 PET imaging of amyloid deposition in AD, MCI, and normal subjects. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 16 (June 13-17), 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.
- 13) Toyama H, Hatano K, Suzuki H, Kudo G, Ichise M, Wilson AA, Yamada T, Katada K, Sawada M, Ito K. Comparison of [¹⁸F]FEPPA and [¹¹C]PBR28, novel peripheral benzodiazepine receptor ligands for PET, in rat model of neuroinflammation. 56th Annual Meeting Society of Nuclear Medicine, June 13-17, 2009, Toronto, Canada
- 14) 外山 宏、簗野健太郎、工藤 元、山田貴史、野村昌彦、木澤 剛、伊藤文隆、片田和広、伊藤健吾 ラット脳 6-OHDA モデル PET における末梢性ベンゾジアゼピン受容体制剤(¹¹C-PBR28, ¹⁸F-FEPPA)の比較、検討。第 49 回日本核医学会総会、2009 年 10 月 1 日、旭川
- 15) 外山 宏 小動物における定量的画像解析.第 21 回日本脳循環代謝学会総会 (シンポジウム II : 小動物分子イメージング研究の最前線)、2009 年 11 月 20 日、大阪
- 16) Ikari Y, Nishio T, Senda M, Ito K, Ishii K, Koeppe R : Standardization and quality control for multicenter PET study on brain metabolism and amyloid deposition. Annual congress of the European association of nuclear medicine (EANM), 2009/10/12 Barcelona, Spain
- 17) 尾内康臣、八木俊輔、坂本政信、吉川悦次。パーキンソン病における小脳虫部と傍

中心溝回の起立反応性は予後を予測する 第50回日本神経学会 平成21年5月 仙台
18) 尾内康臣、PETを用いた脳ミクログリアの画像化 「シンポジウム：神経機能画像の進歩」 第50回日本神経学会 平成21年5月 仙台

19) Yasuomi Ouchi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Toshihiko Kanno, Shunsuke Yagi, Yasuo Tanizaki, Tatsuo Torizuka, Masanobu Sakamoto. Changes in brain serotonin transporter and glucose metabolism in Alzheimer's disease. 第15回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成21年6月 サンフランシスコ

20) 尾内康臣. 最新の脳核医学トレーサーによる臨床応用について 第11回静岡脳循環代謝研究会 平成21年6月 (静岡)

21) 尾内康臣、パーキンソン病の分子イメージング シンポジウム「脳疾患における分子イメージング」 第49回日本核医学会 平成21年10月 旭川

22) 尾内康臣. 認知症の病態を映し出す フォーラム、画像で病気を探る 体質研究会 平成21年10月 京都

平成22年度

1) Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Yoshiyama K, Miura H, Okamura N, and Yanai K. [C-11]BF-227 PET in normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Clinical studies in NCGG and J-ADNI. International Symposium 2010 for Molecular Imaging Course of Tohoku University "The ART of Loss" March 12, 2010, Tohoku University, Sendai, Japan

2) Bundo M, Nakamura A, Nakatubo D and Ito K, Cortical functional alteration in word-reading processes in patients with left temporal lobe tumors. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), 9-10 June, 2010, Barcelona

3) Nakamura A, Yoshiyama K, Diers K, Kato T, Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K, Correlations Between the Auditory Evoked Responses and Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease, 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), 9-10 June, 2010, Barcelona

4) Yoshiyama K, Nakamura A, Diers K, Kato T, Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K, Spontaneous MEG Activity and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease., 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), 9-10 June, 2010, Barcelona

5) Ito K, Matsuda H, Ishii K, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Yonekura Y, J-COSMIC Study Group Predictability of individual clinical outcome in MCI by means of 123I-IMP SPECT: The J-COSMIC

study. 57th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2010) 5-9
June, 2010, Salt Lake City

6) 加藤隆司、伊藤健吾、千田道雄、石井賢二、石井一成、藤原 謙、井狩彌彦、西尾知之、真喜志瑤子、J-ADNI スタディグループ。健常者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係。第50回日本核医学会学術総会 2010年11月11-13日 大宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市

7) 前野信久、加藤隆司、藤原 謙、籀野健太郎、鷺見幸彦、新畑 豊、武田章敬、末永正機、服部英幸、吉山 颯、三浦久幸、伊藤健吾、BF227-PET 画像で捉えた A β 集積と VBM-MRI 解析による脳萎縮との関連についての検討。第29回日本認知症学会学術集会、愛知県産業労働センター、2010年11月5-7日 名古屋

8) 山田貴史、伊藤健吾、加藤隆司、目黒謙一、石井賢二、尾内康臣、鷺見幸彦、新畑豊、福山秀直、石井一成、千田道雄、前田潔、SEAD-J スタディグループ。MCI から AD への移行予測指標の探索：FDG-PET を中心とした検討。第29回日本認知症学会学術集会、2010年11月5-7日 名古屋

9) 山田貴史、伊藤健吾、加藤隆司、目黒謙一、石井賢二、尾内康臣、鷺見幸彦、新畑豊、福山秀直、石井一成、千田道雄、前田潔、SEAD-J スタディグループ。FDG-PET 画像解析 (AD-tsum 法) を中心とした MCI から AD への移行予測の検討。第50回日本核医学会学術総会 2010年11月11-13日 大宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市

10) 新畑豊、鷺見 幸彦、山岡朗子 他; アルツハイマー病患者における MMSE 得点の経時的変化に関する検討。第52回日本老年医学会学術集会・総会、2010. 6. 神戸

11) 新畑豊、山口晴保、玉井顯 他; 塩酸ドネペジル少量投与を用いたアルツハイマー型認知症の治療に関する全国調査。第29回日本認知症学会学術集会、2010. 11. 名古屋

12) 八木俊輔、横倉正倫、吉川悦次、大星有美、菊知充、坂本政信、尾内康臣。11C-PIB と 11C-PK11195 PET を用いたアルツハイマー型認知症の病態研究。第51回日本神経学会 平成22年5月 東京

13) 尾内康臣、八木俊輔、吉川悦次、大星有美、坂本政信。慢性期パーキンソン病における脳内ドパミン神経障害とミクログリア活性の関係。第51回日本神経学会 平成22年5月 東京

14) Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Yagi S, Tanizaki Y, Torizuka T, Sakamoto M. Long-lasting microglial activation and dopamine dysfunction in Parkinson's disease. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成22年6月 バルセロナ

15) 尾内康臣、精神性疾患等の治療に貢献する次世代 PET 診断システムの研究開発プロジェクト「病的脳をやさしく描出する」第49回日本生体医工学会大会 平成22年6月 大阪

16) Ouchi Y, Yokokura M, Yagi S, Kikuchi M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Oboshi

- Y, Sakamoto M, Ueki T. Alterations in microglial activation and amyloid deposits in Alzheimer's disease. 第 33 回日本神経科学大会 平成 22 年 9 月 神戸
- 17) 垣本晃宏、亀川雄一、伊東 繁、吉川悦次、岡田裕之、西澤貞彦、尾内康臣、蓑島聡、 FDG-PET における脳領野の感度分布差を用いた認知症の診断支援法 50 回日本核医学会平成 22 年 11 月 大宮
- 18) 石井一成. 認知症診断における CAD システム. *Medical Imaging Technology*. 2010; 28: 14-18.
- 19) Ito.K, Matsuda .H, Ishii. K, Kuwabara .H, Hashikawa. K, Momose T, Uchida.Y, Hatazawa .J, Minoshima. S, Yonekura.Y redictability of individual clinical outcome in MCI by means of ¹²³I-IMP SPECT. The J-COSMIC study. 2010 Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine 2010 年 6 月 8 日 Salt Lake City
- 20) Ishii.K, Uemura.T, Miyamoto.N Yoshikawa.T.Computer-assisted system for diagnosis of Alzheimer' s disease using database-independent estimation using FDG PET and 3D-SSP. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2010 年 10 月 11 日 Wien
- 21) 石井一成. 各種ガイドラインを踏まえた脳核医学検査の有効活用-エビデンスに基づく脳神経核医学検査ガイドライン (認知症) 第 26 回 ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス 2009 年 9 月 11 日 神戸
- 22) 伊藤健吾、加藤隆司、目黒謙一、石井賢二、尾内康臣、鷺見幸彦、新畑豊、福山秀直、石井一成、千田道雄、山田貴史、SEAD-J 研究グループ. MCI から AD への移行予測指標の探索 : FDG-PET を中心とした検討. 第 29 回 日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 6 日 名古屋
- 23) 高橋竜一、石井一成、横山和正、柿木達也. PSP 患者における脳形態・機能画像の比較および MMSE との局所的相関. 第 29 回 日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 6 日 名古屋
- 24) 石井一成. 認知症における核医学検査の役割 ー脳血流 SPECT を中心にー 第 50 回 日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 12 日 さいたま
- 25) 加藤隆司、伊藤健吾、千田道雄、石井賢二、石井一成、藤原謙、井狩彌彦、西尾知之、真喜志瑤子、J-ADNI スタディグループ. 健常者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第 50 回 日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 12 日 さいたま
- 26) 末梢性ベンゾジアゼピン (TSPO) リガンド ¹¹C-CB184 の非臨床研究、豊原潤、坂田宗之、林薫平、石渡喜一、籾野健太郎、伊藤健吾. 第 50 回日本核医学会学術総会、2010 年 11 月 12 日、さいたま市
- 27) Hatano K, Yamada T, Toyama H, Kudo G, Nomura M, Suzuki H, Ichise M, Wilson AA, Sawada M, Kato T, Ito K. Correlation of FEPPA uptake and microglia activation in 6-OHDA injured rat brain. Eighth International Mapping of the Living

Brain (NRM2010), July 22-24, 2010, Glasgow, UK

28) Toyama H. Neuro-Nuclear medicine with SPECT and PET -Part 1-. MEXT workshop, October 13, 2010, Ho Chi Minh, Vietnam.

29) Toyama H. Neuro-Nuclear medicine with SPECT and PET -Part 2-. MEXT workshop, October 14, 2010, Ho Chi Minh, Vietnam.

30) Toyama H. Neuro-Nuclear Medicine with SPECT & PET –epilepsy, dementia, Parkinsonism-. Training course of PET/CT in Cho Ray Hospital. February 23, 2011, Ho Chi Minh, Vietnam.

31) Toyama H. Absolute quantification of cerebral blood flow using SPECT. Brain SPECT and PET workshop in Cho Ray Hospital. February 24, 2011, Ho Chi Minh, Vietnam.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし