

長寿医療研究開発費 平成26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に関する研究（26-30）

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機能的指標を探索し、その評価法を開発することである。

今年度得られた以下の主な成果について報告する。

- 1) 総登録者数は 150 名に達し、充実したデータセットが順調に得られている。
- 2) AD に伴う局所のアミロイド蓄積がその部位の皮質の興奮性を増大させることが、脳磁図と PiB-PET を用いた解析で示された。
- 3) AD の発症前の段階で神経ネットワークの **functional connectivity** が変化することが脳磁図により捉えられた。
- 4) MRI による青斑核イメージングに取り組み、アミロイド陽性の AD や MCI で青斑核の信号強度が低下している可能性が示された。
- 5) Tau PET imaging の実用に向けた準備を進めた。
- 6) 健康高齢者の「動き」の認知速度が運動視中枢の皮質ボリュームと相関があることを見だし、高齢者や認知症患者の安全運転を考える上での新たな切り口が得られた。

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

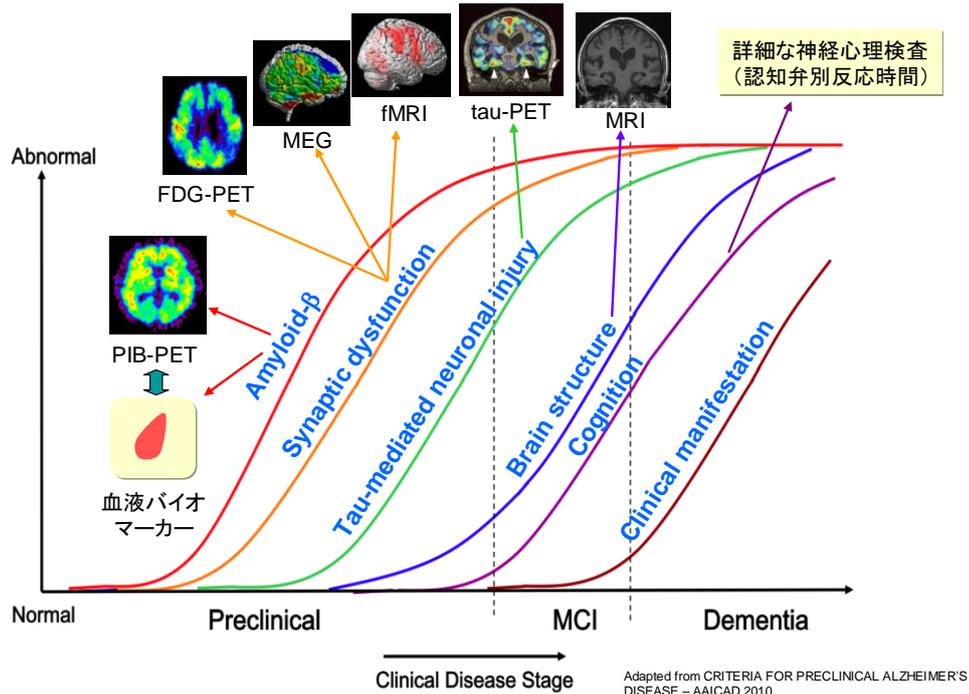
加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 核医学診療科（医長）

堀部賢太郎 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部第二脳機能診療科（医師）

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生物学的指標（脳画像による機能的指標や、血液バイオマーカー等）を探索し、その評価法を開発することである。

ADの進行における指標(仮説)と本研究の測定ターゲット



B. 研究方法

全体の概要：

本研究は健常高齢者、MCI、及び軽症 AD を対象とした探索的研究である。健常高齢者はシルバー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：

全対象者に以下の検査を行う。

1) amyloid imaging (登録時のみ、陽性者は可能なら follow)

11C-PIB-PET

2) tau imaging (PET 検査が可能になり次第)

最適リガンドは検討中 (T807 もしくは THK5351 を使用予定)、合成装置は 26 年度中に

導入予定

3)functional imaging (可能な限り毎年)

- a)MEG：自発脳磁図、誘発脳磁図（聴覚誘発反応等）
- b)fMRI：安静時及び認知タスク（Default network 活動も捉える）
- c)18F-FDG-PET

4)anatomical imaging (可能な限り毎年)

- a)形態解析用の T1 強調画像
- b)白質病変評価の撮像

5)神経心理学的検査 (可能な限り毎年行い、現有の認知予備能を評価する)

- a)MMSE, ADAS-Jcog, Logical memory, GDS 等（もの忘れセンターのルーチンに準じた検査）
- 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)Life style 調査 (運動、食事、趣味、その他の知的活動等)

7) Apo E phenotype を含めた血液検査。田中耕一記念質量分析研究所との共同研究による血液バイオマーカー検査。

8)もの忘れセンターで行った検査（神経心理検査、血液検査、SPECT 等）も参考にする。本研究は前開発費課題（25-24）の研究資産を引き継ぐ形で進められる。各カテゴリーの目標登録者数の少なくとも約半数以上は tau imaging 以外、すなわち上記 1), 3-7) の検査が行われている。従って更なる n の拡充に注力しながら、同時に tau imaging の準備を進め、PET 検査が可能になり次第、これらの登録者に tau imaging 検査を追加していく。

データ分析：

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。

(倫理面への配慮)

- 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委員会の承認の下に行われた。

- 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, MRI/fMRI, MEG, 神経心理検査）は被験者との話し合いの元、2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)必ず対象者本人、またはそれが不能であれば家族（代諾者）の同意を得る。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。
- 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。

III. 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性

- 1)¹⁸F-FDG PETは臨床検査でも使用され、放射線被曝量は健康診断における胃透視検査程度とされており、健康被害を与えない程度のもと考えられている。¹¹C-PIB PETについても同様と考えられる。
- 2)MRIの安全性はこれまでの広い臨床応用で証明されており、fMRIの安全性も同様であると認知されている。
- 3)MEGは完全に無侵襲な検査で、その安全性は世界的に認知されている。
- 4)検査中は体を動かさないのもので、身体的・精神的ストレスは皆無とは言えないが、被験者と密にコミュニケーションをとりながら適宜休憩を入れ、ストレスを最小限にすることに努める。また、検査中は被験者の様子を注意深く観察し、必要があれば直ちに

中断する。

5)被験者には謝金を支払う。

C. 研究結果及び考察

1) 登録進行状況と PiB-PET 結果

今年度末時点での総登録者数は 150 名で、その内訳は AD 19 名、MCI 32 名、健康高齢者 (HC) 90 名、臨床分類保留中が 9 名である。これらの登録者のうち、PiB-PET の視覚判定でアミロイド陽性者は、AD 16/19 (84.2 %), MCI 20/32 (62.5 %), HC 14/90 (15.6 %)である。全登録者のうち、112 名は 12 ヶ月後の follow up 検査が、また 65 名は 24 ヶ月後の follow up 検査まで終了している。

2) 局所アミロイド蓄積と皮質の興奮性増大

脳磁図を用いて正中神経ペア電気刺激に対する体性感覚誘発反応(SEF)の回復曲線(SEF-R)を計測することによりADに伴う大脳皮質の興奮性の変化を非侵襲的に評価している。これまでの preliminary な検討で、AD や MCI では一次体性感覚野の興奮性が高まっており、その程度は同部位のアミロイド沈着量と相関があることが示唆されていたが、今年度 n 数を大幅に拡充すると共に、多角的な検討を加えることにより、高い evidence level の確立を目指した。まず 79 名 (PiB 陰性 HC 48 名、陽性の HC, MCI, AD 31 名) のデータを用いた SEF-R 値 (大脳皮質の興奮性の指標) と、PiB-PET SUVR 画像との regression analysis を行ったところ、電気刺激対側 (左) の一次体性感覚野の局所 amyloid 蓄積と皮質興奮性が有意な正の相関があることが認められ (図 1 a)、加えて PiB 陽性の HC, MCI, AD 31 名に絞って解析を行っても同様の結果が得られた (図 1 b)。更に、79 名全員の SEF の電源位置を推定して regression analysis の結果と重ね合わせたところ、両者はほぼ完全に overlap し (図 1 c)、局所の電氣的興奮性の亢進と、その部位の amyloid の蓄積がリンクしていることが強く示唆された。これらの結果は、AD でてんかん発作や脳波異常の頻度が高いことや、動物実験で amyloid plaque の近傍で神経細胞の興奮性が高まっているとの報告とも合致する所見であると考えられる。以上より SEF-R は AD に伴う皮質興奮性を評価する機能マーカーとして有用であることが期待される。

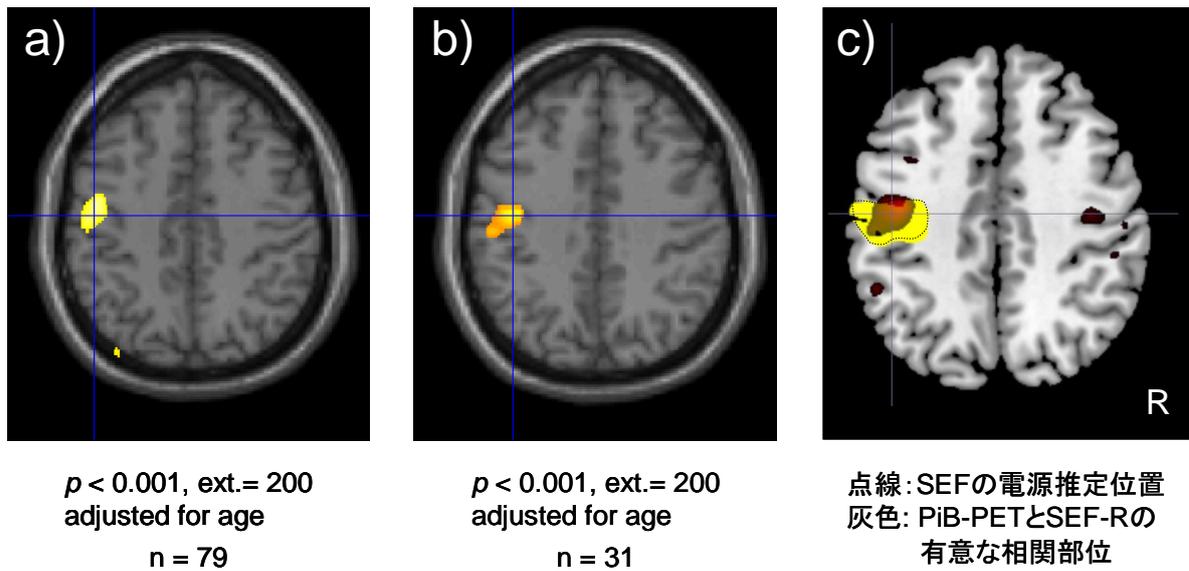


図 1: 脳磁図(SEF-R)と PiB-PET との regression analysis

3) 発症前 AD における functional connectivity の変化

AD を発症前の段階で捉え、その機能変化を評価できる方法の開発は、早期治療介入を行っていく上でも重要である。そこで、時間分解能の高い脳磁図を用い、脳内アミロイド沈着が認められる認知機能正常の高齢者において、神経ネットワークの機能に変化が捉えられるかどうかを検討した。対象は、PiB-PET でアミロイド陽性と判定された高齢者 12 名、及び、陰性と判定された高齢者 17 名で、いずれも認知機能は正常で、年齢、性別、教育歴、認知機能スコア (MMSE や記憶機能) に群間差は認めなかった。閉眼状態で 5 分間の安静時脳磁図を測定し、Functional Connectivity (FC) の変化を詳細に検討した。FC は Phase locking value (PLV) を用いて評価し、特に Default Mode Network (DMN) 内に生じる FC の変化に焦点を当てて解析を行った。その結果、①局所 (Precuneus 内) の FC は PiB 陽性の正常高齢者群で有意に低下し、その低下度は脳内アミロイド蓄積度と負の相関が認められた (図 a)。②離れた領域間 (Precuneus - Anterior cingulate cortex) の FC は α 波帯域では低下していたが、 θ 波、 δ 波の徐波帯域では逆に増大しており、特に δ 帯域の FC 増大は、脳内アミロイド蓄積度と正の相関が認められた (図 b)。一方、これらの対象者において、VSRAD による海馬萎縮度の評価や MRI の voxel-based morphometry を行ったところ、PiB 陽性群と陰性群の差は認めず、また、FDG-PET による局所糖代謝の検討においても、同様であった。以上より、脳磁図による FC 評価により、発症前 AD の機能的変化を他のモダリティよりも高い感度で捉えられる可能性が示唆された。

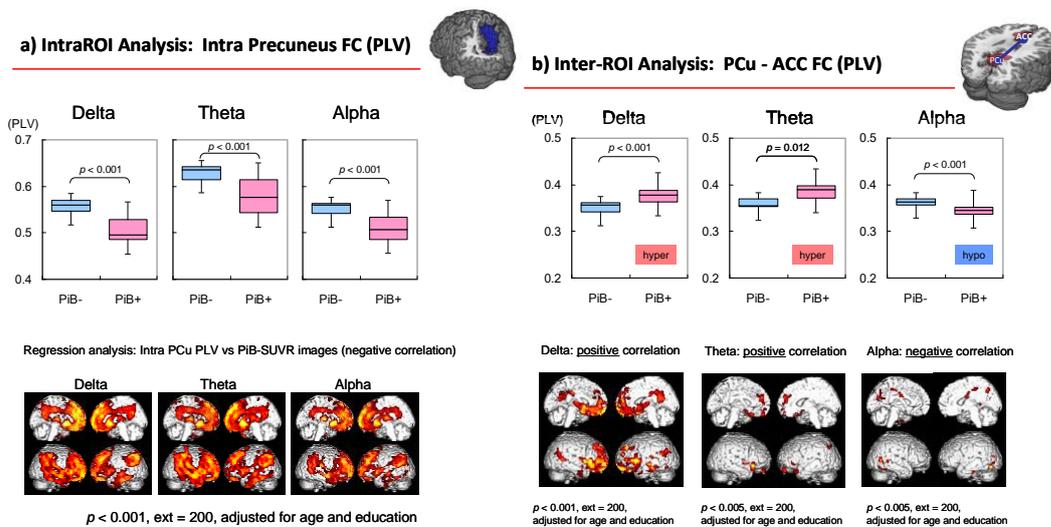


図 2: 脳磁図を用いた FC 解析 (PiB 陰性、及び陽性の認知機能正常高齢者の比較)

4) 青斑核イメージングの試み

AD では青斑核のニューロン数が低下することが神経病理学的に知られていることより、本研究では MRI を用いた青斑核のイメージングを行い、その評価に取り組んでいる。MRI の T1 強調像では、外側傍中脳水道から第四脳室外側底部にかけて微少な高信号領域として捉えることが可能であった (図 3)。認知機能正常の高齢者(CN) 57 名の青斑核の信号強度と年齢の関係を検討したところ、加齢と相関して信号強度が有意に低くなることが認められた。更に興味深いことに、青斑核信号強度は Digit span backward test や、視空間 2-back task の成績と有意な正の相関を認め、Working memory performance と関連のあることも示唆された。また、アミロイド陽性の AD 及び MCI 患者 27 名は、CN 群に比べ有意に青斑核の信号強度が低下していることも示され (図 4)、AD に伴う病的な変化が捉えられている可能性が示唆された。

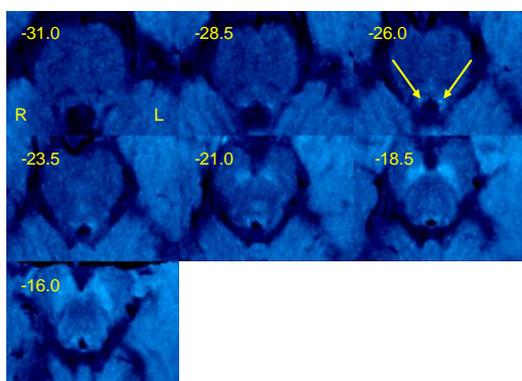


図 3: MRI による青斑核イメージング

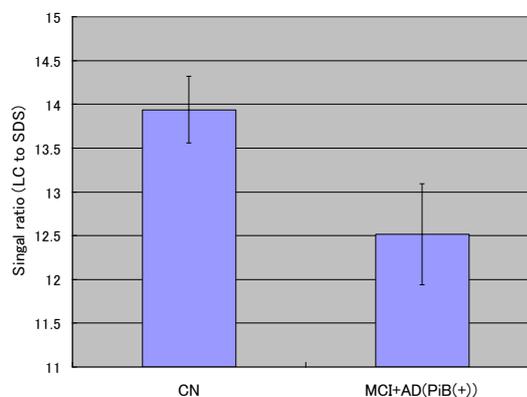


図 4: 青斑核シグナルの群間比較

5) タウ PET 検査用薬剤に関する研究 (分担報告書参照)

タウの脳内蓄積に関する情報は、アルツハイマー病の病態理解に不可欠である。近年、タウタンパク質を *in vivo* でイメージングすることが出来る PET 用薬剤が複数実用化されたことを受け、本研究プロジェクトにも **Tau PET imaging** を組み込んでいくために、必要な準備を進めた。まず、用いる PET 用薬剤の候補として、C-11 標識の PBB-3、F-18 標識の T-807、THK-5351 を候補とし、それぞれの特徴について情報を収集し、科学的見地のみならず、合成の利便性や法令上の規制に関しても詳細に検討した。その結果、THK-5351 が最も当センターの実情に合致して望ましいと結論され、採用を決定した。次年度中の検査実用化に向け、THK-5351 を合成するための多目的合成装置 MPS-200 (住友重機械工業製) の導入も進めている。

6) 「動き」の視覚認知の加齢変化 (分担報告書参照)

加齢に伴い、認知情報処理に要するスピードは全般的に遅くなり、また個人差も大きくなることが知られているが、この情報処理速度の変化は高齢者の安全運転に大きく影響するファクターである。従って高齢者の「動き」に対する視覚認知の特徴を情報処理速度の観点から詳細に解析し、その個人差と脳の形態的特徴との関連を検討した。対象は健康高齢ボランティア 43 名で、全員裸眼もしくは矯正視力は正常。PC で視覚刺激を制御し、1) 単純反応 (画面に○が出たら反応)、2) 弁別反応 (野菜か果物かを弁別)、3) Biological motion (BM: 主要関節位置を示すドットを動かすと人が歩いているように見え、その動きの方向を弁別)、4) BMnoise+ (前述の BM 課題の背景に random な静止 dot noise を加えたもの)、の 4 つの課題を行った。また、全対象者で 3D の T1 強調 MRI 画像を撮像し、SPM8 を用いて皮質ボリュームと行動学的指標との回帰分析を行った。

結果：BM の運動方向はほぼ 100% 正確に認知され、BMnoise+ でも同様であったが、反応時間は BMnoise+ 課題では平均約 50 ms 有意に延長していた ($p < 0.001$)。反応時間は、単純、弁別課題共に年齢と有意な正相関を認めたが (それぞれ $r = 0.41$, $p < 0.05$, 及び $r = 0.34$, $p < 0.05$)、BM, BMnoise+ 課題では有意な加齢の影響は認めなかった。一方、皮質ボリュームとの回帰分析では、運動視中枢である MT/V5 野の皮質ボリュームは、BM 及び BMnoise+ の反応時間と有意な負の相関 (corrected $p < 0.05$) が認められた (図 5) が、単純、弁別課題ではそのような相関は認められなかった。

考察及び結論：BM の認知は、ドライバーが薄暮の中で、少ない情報手がかりの中から歩行者の動きを捉える状況と似ているが、今回の結果は、この BM の認知処理速度と MT/V5 野の皮質 volume と関連があることを示すものであった。今後は、この皮質 volume の個人差に影響する背景因子を明らかにしていくことが高齢者や認知症患者の安全運転を考える上で重要であると考えられた。

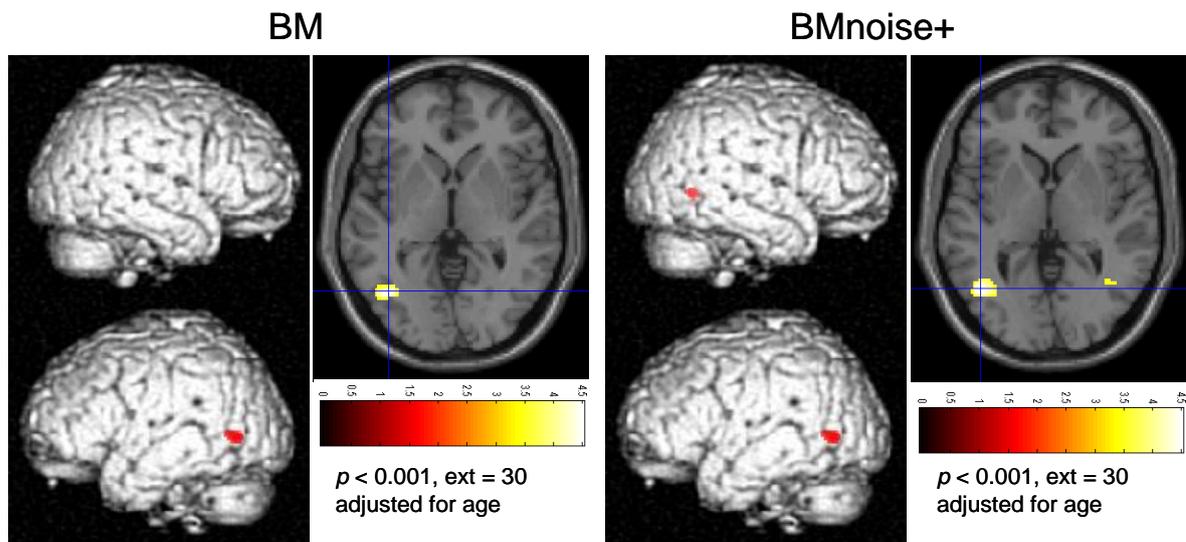


図 5: 反応時間と Gray matter volume の相関(負相関)

7) その他

柳澤（認知症先進医療開発センター長）及び、田中（島津製作所）らによって開発された脳内アミロイド沈着を反映する血液バイオマーカー(Kaneko et al. 2014)についても、本研究プロジェクトを通じて貢献した。

D. 結論

登録被験者数も順調に増加し、充実したデータセットが得られつつある。また、脳磁図を用いた皮質興奮性の評価や、functional connectivity の解析、高精細 MRI による青斑核イメージング等により、AD の病態をユニークな視点から評価することが可能となり、病態を反映した機能的指標の探索が進んだ。また、Tau PET imaging の実用に向けた準備も進捗した。更に、健康高齢者の「動き」の認知速度が運動視中枢の皮質ボリュームと相関があることを見だし、今後高齢者や認知症患者の安全運転を考える上で有用な知見と考えられた。

E. 健康危険情報

「なし」

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Cuesta P, Barabash A, Aurtinetxe S, Garcés P, López ME, Bajo R, Llanero-Luque M, Ancín I, Cabranes JA, Marcos A, Sancho M, Nakamura A, Maestú F, Fernandez A :
Source Analysis of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Healthy Aging and Mild Cognitive Impairment: Influence of Apolipoprotein E Polymorphism.
J. Alzheimer Dis. 2015; 43(1):259-73 doi: 10.3233/JAD-140633. [Epub ahead of print 2014 Jul 30]
- 2) Cuesta P, Garces P, Castellanos N P, Lopez ME, Aurtinetxe S, Bajo R, Pineda J, Bruna R, Marin A G, Delgado M, Barabash A, Ancin I, Cabranes J A, Fernandez A, Sancho M, Marcos A, Nakamura A, Maestu F :
Influence of the APOE ε4 allele and MCI diagnosis in the disruption of the MEG resting state functional connectivity at sources space.
J. Alzheimer Dis. 2015; 44(2):493-505. doi: 10.3233/JAD-141872. [Epub ahead of print 2014 Oct 3.]
- 3) Mueller J, Rueschemeyer SA, Ono K, Sugiura M, Sadato N, Nakamura A :
Neural networks involved in learning lexical-semantic and syntactic information in a second language.
Front. Psychol. 2014 Oct 30 vol.5 1209. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01209.
- 4) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K :
Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition.
Proc Jpn Acad Ser B. 2014; 90(9): 353-64.
- 5) Ono K, Nakamura A, Maess B:
Keeping an Eye on the Conductor: Neural Correlates of Visuo-motor Synchronization.
Frontiers. Hum. Neurosci. In press
- 6) 齊藤千晶、中村昭範、山下英美、水野純平、小長谷陽子:
非言語性コミュニケーションシグナルを積極的に用いたリハビリテーション「にこにこリハ」:- 多施設による試験的介入 -.
日本認知症ケア学会誌. 2015 (in press)

2. 学会発表

国際学会発表

- 1) Nakamura A, Kato T, Yamagishi M, Iwata K, Kato K, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Arahata Y, Maess B, Ito K, MULNIAD study group:
Correlation between cortical excitability and local amyloid β deposition as evaluated by MEG and PiB-PET.
Alzheimer's Association International Conference 2014, July 16, 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 2) Maess B, Wang P, Nakamura A, Thomas R. Knösche T:
Modeling magnetic fields of evoked responses due to repeated sensory stimulation using dynamical causal modeling of inter-laminar synaptic connections.
19th International Conference on Biomagnetism, 2014. August 24-28, Halifax, Canada
- 3) Saito C, Nakamura A, Nagaya M, Inoue T, Konagaya Y:
Nonverbal Communication Rehabilitation (NCR), a Clinical Trial for Elderly Patients with Dementia.
16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, 2014 June 18, Yokohama
- 4) Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Fukuda K, Takeda A, Washimi Y, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study group:
Magnetic resonance imaging of the Locus Coeruleus in young, non-demented older adults, MCI, and Alzheimer's disease.
Alzheimer's Association International Conference 2014, July 12, 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 5) Bundo M, Kato T, Sakurai T, Nakamura A, Ito K:
Influence of A β deposition to cognitive impairment of idiopathic normal pressure hydrocephalus.
Alzheimer's Association International Conference 2014, July, 16, 2014, Copenhagen, Denmark
- 6) Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K:
Influence of A β deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus. hydrocephalus 2014, Sep 7, 2014, Bristol, UK

- 7) Kato T, Fujiwara K, Iwata K, Inui Y, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group:
Brain atlas-based mean cortical SUVR for evaluation of positive/negative scan of PiB PET.
The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear
Medicine (ARCCNM), Nov. 6, 2014, Osaka
- 8) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group:
Longitudinal change of PiB accumulation with one year interval in Alzheimer's disease,
amnesic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. 9th Human Amyloid Imaging,
January 15, 2015, Miami, Florida, United States
- 9) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group:
Estimated sample sizes for detecting a one-year change of mean cortical SUVR of PiB PET.
Japan-China Nuclear Medicine Symposium in Okinawa, Mercure Hotel, Okinawa, 2015 March
14, Naha.

国内学会発表

- 1) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、岩田香織、文堂昌彦、服部英幸、桜井孝、新畑豊、
伊藤健吾、MULNIAD study group:
局所 amyloid- β 蓄積と大脳皮質興奮性の変化：MEG と PiB-PET 併用による検討。
第 55 回日本神経学会学術大会，2014 年 5 月 23 日，福岡
- 2) 山岸未沙子、中村昭範、加藤隆司、加藤公子、倉坪和泉、岩田香織、伊藤健吾、MULNIAD
study group:
高齢運転者の歩行者行動予測におよぼす背景模様とその色の影響。
日本人間工学会 第 55 回大会。2014 年 6 月 6 日，神戸
- 3) 倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、岩田香織、新畑豊、伊藤健吾、中村昭
範：
高齢者の認知機能に影響すると予想される諸要因の検討。
第38回日本神経心理学会学術集会，2014年9月26日，山形
- 4) 倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、岩田香織、堀部賢太郎、新畑豊、
伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：

高齢者の認知機能に影響する要因の検討.

第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 30 日, 横浜

- 5) 岩田香織、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、倉坪和泉、新畑豊、堀部賢太郎、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group:

アルツハイマー病に伴う Default Mode Network 機能変化の評価法の検討.

第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 30 日, 横浜

- 6) 加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、福田耕嗣、武田章敬、鷺見幸彦、文堂昌彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group :

青斑核の MRI イメージング：加齢性およびアミロイド関連性変化の検討.

第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月 29 日, 横浜

- 7) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、加藤公子、文堂昌彦、遠藤英俊、新畑豊、堀部賢太郎、伊藤健吾、MULNIAD study group :

「動き」の視覚認知の加齢変化：認知反応時間は運動視中枢の皮質ボリュームと相関する.

第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 12 月 1 日, 横浜

- 8) 山岸未沙子、中村昭範、加藤隆司、加藤公子、倉坪和泉、岩田香織、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group :

Biological Motion を用いた歩行者運動方向判断に及ぼす背景パターンとその色の影響 - アルツハイマー病患者、軽度認知障害、健康高齢者の比較.

ジェロンテクノロジー研究フォーラム 2014, 2014 年 12 月 5 日, 仙台

- 9) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、伊藤健吾 :

iNPH 症例の脳内 β アミロイド蓄積とシャント効果について.

第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 12 月 1 日, 横浜

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

該当なし