

長寿医療研究開発費 平成30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、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。

今年度の主要な成果として以下の3つの研究内容について報告する。

1. 昨年度開発に成功した血液バイオマーカーが、脳内にアミロイドが蓄積し始める早期の病変を捉える能力があることが明らかになった。
2. MAO-B へのオフターゲットバインディングが明らかとなった THK5351-PET の臨床的意義を再検討した結果、タウ病理に特異的な画像として用いられないとしても、AD の病態進行を評価する画像として臨床的に有用であることが示された。
3. 体性感覚誘発脳磁場(SEF)の中潜時成分の波形が、AD に伴うアミロイド病理や病態進行に有意に関連して変化することを明らかにした。

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 放射線診療部 (部長)  
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、近年の薬物治療トライアルの結果から、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、前開発費課題（26-

30) の延長研究として行われる。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：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 (11C-labeled Pittsburgh Compound-B)-PET
- 2) tau imaging (可能な限り amyloid PET とセットで行う)
  - a) 18F-THK5351-PET
- 3) functional imaging (可能な限り毎年)
  - a) 18F-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

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：心理療法士

神経心理検査、データ解析

木村ゆみ：心理療法士

神経心理検査、データ解析

古橋健悟：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 : DZNE e.V. research Associate(Bonn)

データ分析プログラム開発

Maestu 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。

### 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. 研究結果及び考察

### 1) 脳内アミロイド蓄積の早期病変を捉える血液バイオマーカー

前年度我々は、島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同で血液バイオマーカーの開発に成功した(Nakamura et al, Nature, 2018)。これは、免疫沈降と質量分析を組み合わせた IP-MS 法によって血漿中の微量な A $\beta$  関連ペプチド(APP<sub>669-711</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>)を測定し、それらの比(APP<sub>669-711</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub>)を更に数学的に組み合わせたものを Composite biomarker とすることにより、個人毎のアミロイド病変の有無を約 90%の精度で推定できるものである。今年度はこのバイオマーカーが早期のアミロイド病変を検出する能力について詳細な検討を加えた。長寿医療研究センターで収集された 121 例に、オーストラリアのコホート研究(AIBL)の 111 例を加えた 232 例について、PiB-PET の SUVR range 毎に血液 CB との一致度を解析したところ、全体では 87.5% の高い一致度を示したのに対して、PiB-PET の cut-off 値である SUVR=1.4 よりもやや低い sub threshold range (1.31~1.40; 5% confidence interval below the cut-off) においては不一致症例が有意に集中していた (10 例中 6 例が不一致,  $P<0.001$ , Chi-square test)。これらの 10 例を、脳局所の軽微な PiB 集積を捉えることができる視覚読影による判定結果と比べると、CB との不一致症例は 3 例に減った。更に follow-up の PiB-PET 検査が行われている 7 例についてその後の SUVR 値の変化を追ったところ、血液バイオマーカー測定時 (Baseline) に「PET-SUVR 判定陰性/血液 CB 陽性」だった 5 例中 4 例はその後 PET-SUVR 判定が陽性となり、「PET-SUVR 判定陰性/血液 CB 陰性」だった 2 例は follow up 後も PET-SUVR 判定陰性のままであった。これらの結果から、開発した血液バイオマーカーは、A $\beta$  蓄積が軽微で PET の半定量的判定では cut-off 値に届かない程度の早期のアミロイド病変も捉えられることが示唆された。

### 2) THK5351-PET の臨床的意義の再評価

THK5351(THK)は、タウに結合する PET 用薬剤として開発されたが、MAO-B に対するオフターゲットバインディングが明らかとなったため、臨床的意義については再評価が必要である。MAO-B は神経炎症・神経変性に関連して集積が上昇するとされているため、THK の集積は、タウの蓄積と神経変性を総合的に捉えているものと考えられる。従って、AD continuum において THK の集積はタウと神経変性に関連すると考えられている。従って本研究は、認知機能正常からアルツハイマー型認知症(ADD)までの AD continuum の中で、THK 集積と脳萎縮との関係や領域特異性について検討することを目的とした。対象は、認知機能正常高齢者(CN) 46 例、MCI 11 例、ADD 5 例、計 62 例 (このうち、CN の 10 例と MCI 及び ADD の全例は PiB-PET 検査でアミロイド蓄積陽性と判定)。標準脳アトラス(AAL)を用いて THK の集積度(SUVR)を、皮質平均値(mcSUVR) 及び関心領域毎 SUVR 値として求め、MRI 灰白質密度画像との関連を SPM8 を用いて重回帰分析で検討した (年齢を調整)。その結果、mcSUVR 値、及び後部帯状回/楔前部、海馬傍回、後頭葉、側頭葉下部、頭頂葉下部領域の SUVR 値と海馬領域の灰白質密度との間に有意な負の相関が認め

られたが(図 1)、海馬領域の THK SUVR 値との間には有意な相関は認められなかった。また逆に、海馬領域の萎縮度を示す代表値として VSRAD score を用いて、THK-SUVR 画像との関連も年齢を調整した重回帰分析を用いて行ったところ、VSRAD score は内側・下部側頭葉、後部帯状回・楔前部、下部頭頂葉、後頭葉等、主に脳の下・後方領域における THK の集積と有意な正の相関が認められた (図 2, 左)。また、Amyloid 陽性群に絞った下位解析でも同様の傾向が示されたが(図 2, 中)、Amyloid 陰性群では、異なるパターンを示した(図 2, 右)。以上の結果より、THK-PET における海馬以外の皮質領域における集積は、海馬領域の萎縮と強い関連があり、AD continuum での病態進行を反映すると示唆された。

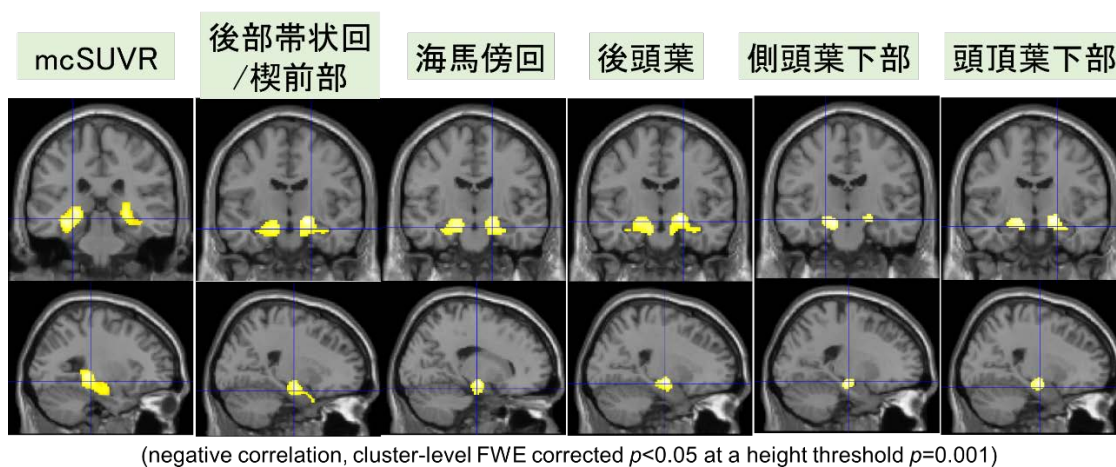


図 1 : THK の領域毎 SUVR 値と灰白質密度に有意な相関のある領域 (MRI 画像)

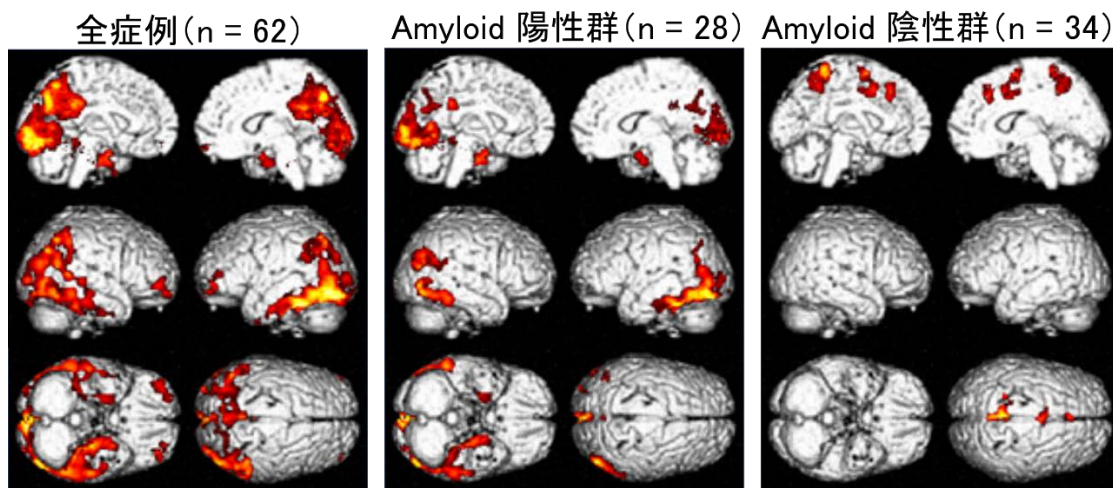


図 2 : VSRAD score と有意な相関のある THK の集積部位 (THK-PET 画像)

### 3) 体性感覚誘発脳磁場波形の AD バイオマーカーとしての有用性の検討

体性感覚誘発電位/磁場(SEP/SEF)、特にその中潜時成分は認知症の影響を受けて波形が変化することが知られており AD の病態を反映する電気生理学的マーカーとなる可能性がある。そこで、本研究は、SEF の波形に AD に関連した病態（認知機能低下、脳内アミロイド蓄積、海馬萎縮等）が与える影響を詳細に検討することを目的に行った。対象は AD 6 名、軽度認知障害 (MCI) 8 名、及び認知機能正常高齢者(CN) 31 名の計 45 名(年齢 70.9 ± 6.0 歳)で、PiB-PET により AD と MCI の全例、及び CN 群の内 7 名は脳内アミロイド蓄積陽性、その他 24 名の CN は陰性と判定された。脳磁図は 306ch 脳磁計(Elekta Neuromag)を用い、右正中神経電気刺激に対する SEF 波形を記録し、個人差を調整するために一次体性感覚野の primary response である N20m 反応の振幅で標準化した波形を評価に用いた。

その結果、標準化 SEF の平均波形は N20m に続き、潜時約 30 - 100 ms で M2 - M7 の成分を認め (図 3)、このうち年齢調整後の振幅に群間差を認めたのは M2 (AD > CN)、M4 (AD, MCI > CN)、M7 (AD > CN) 成分であった (図 3)。尚、M5 成分までの潜時には有意な群間差を認めなかった。これらの振幅に与える因子を年齢、性別、教育歴等を調整因子にした重回帰分析で検討した結果、M2 ( $R^2=0.147$ ,  $P=0.009$ ), M4 ( $R^2=0.212$ ,  $P=0.007$ ), M6 ( $R^2=0.225$ ,  $P=0.014$ ), M7 ( $R^2=0.202$ ,  $P=0.009$ )成分で有意なモデルが得られ、M2 波形の増大には記憶機能の低下が ( $P=0.009$ )、M4 波形と M7 波形の増大には PiB-PET の皮質集積度 ( $A\beta$  の蓄積) が有意に関連( $P=0.040$ , 及び  $P=0.016$ )していることが示された。また、M6 波形振幅にも VSRAD ( $P=0.039$ )と mcSUVR ( $P=0.040$ )が有意に影響を与えていることが示された。これらの結果から、AD の病態進行に伴って SEF の中潜時成分の振幅が修飾を受けていることが示唆された。

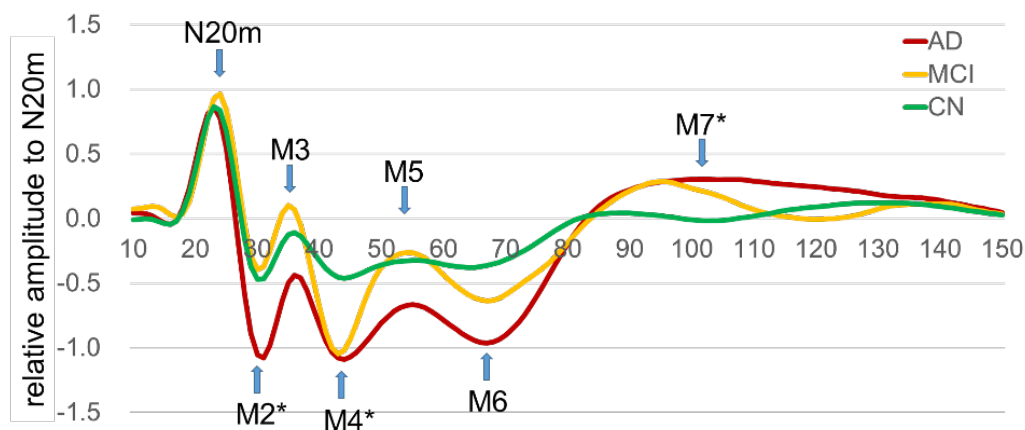


図 3 : 標準化 SEF 波形の臨床カテゴリ毎の grand average 波形。\*は年齢調整共分散分析で有意な群間差が認められた成分。



#### D. 結論

- 1) 昨年度開発に成功した血液バイオマーカーは、 $A\beta$  蓄積が軽微な早期のアミロイド病変も捉えられる可能性がある。
- 2) THK5351-PET は、MAO-B のオフターゲットバインディングが問題となっているが、AD の病態進行を評価する画像として臨床的に有用であると考えられる。
- 3) 脳磁図による体性感覚誘発脳磁場(SEF)の中潜時波形は AD に伴うアミロイド病理や病態進行に関連したマーカーとして有用であると期待される。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文・総説等発表

平成 30 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 May 1;141(5):1470-1485. doi: 10.1093/brain/awy044.
2. Nakamura A: Plasma Biomarker for Alzheimer's Disease: Are We Ready Now for Clinical Practice and Drug Trials? Editorial, *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2018;5(3):158-159. doi: 10.14283/jpad.2018.24.
3. Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A: Smaller hippocampal volume and degraded peripheral hearing among Japanese community dwellers. *Front. Aging Neurosci.* 2018 Oct 16;10:319. doi: 10.3389/fnagi.2018.00319. eCollection 2018.
4. 菅原通代、岩田香織、Burkhard Maess、加藤隆司、倉坪和泉、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group : 体性感覚誘発脳磁場波形にアルツハイマー病が与える影響. *日本生体磁気学会誌*、Vol. 31. 126-127
5. 岩田香織、Pabulo Cuesta、菅原道代、加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group : 顔表情自動認知時の脳領域間 event-related functional connectivity. *日本生体磁気学会誌*、Vol. 31. 140-141
6. 伊藤健吾、竹中章倫、木村泰之、加藤隆司、中村昭範 : 認知症の診療と研究における PET 検査. *老年期認知症研究会誌*、22:65-68、2018 年 10 月 24 日

7. 中村昭範: 認知症の早期診断技術の進歩. 認知症関連定期情報誌「アンサンブル」2018.12 Vol.9
8. 中村昭範: Alzheimer 病の脳内アミロイド病変を捉える高精度血液バイオマーカー. 医学のあゆみ 2019, 268(7): 588
9. 荒船良孝、中村昭範: 微量の血液でアルツハイマー病を早期診断 Newton 2018 (5)

## 2. 学会発表

### シンポジウム・招待講演

1. Nakamura A: Development of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. The 4th ICAH-NCGG Symposium, 2018 May 10, Taipei
2. Nakamura A: High Performance Plasma Biomarkers for Alzheimer's Disease. International Alzheimer's Disease Conference 2018, September 8, 2018, Hong Kong
3. Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Ito K, Arai H: Frailty, Cognition, and Regional Gray Matter Volumes: Evidence from Voxel-based Morphometry. The 14th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2018 Dec 1st, Obu
4. Nakamura A: Keynote: Developing Landscape of Blood Based Biomarkers for Alzheimer's. Alzheimer's Association Satellite symposium (AAIC), 2018 Dec 19, Bengaluru, India
5. Nakamura A: High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarker: next steps for clinical applications. International Symposium on Biomarkers for Alzheimer's Disease (ISBAD 2019 Japan), March 22, 2019, Kyoto
6. 中村昭範: アルツハイマー病の診断に役立つバイオマーカー: 画像から血液検査まで. 鹿児島市医師会勤務医会総会・研修会講演、2018年6月1日、鹿児島
7. 中村昭範: 「アルツハイマー病の病態を捉える画像や血液バイオマーカー」. 第14回「必須脂肪酸と健康」研究会、2018年8月3日、京都
8. 中村昭範: アルツハイマー病の脳内アミロイド病変を捉える高精度血液バイオマーカーの開発. 第8回認知症予防学会学術集会、Hot Topics. 2018年9月23日、東京
9. 中村昭範: アルツハイマー病の診断に役立つ画像・血液バイオマーカー. 島津製作所テクノフェア 特別講演、2018年11月1日、京都
10. 中村昭範: アルツハイマー病の血液・画像バイオマーカー. 第29回日本老年医学会当会地方会、2018年11月3日、名古屋
11. 中村昭範: アルツハイマー病の早期診断: 血液バイオマーカーの開発とその可能性. 第41回分子生物学会年会 ワークショップ講演、2018年11月30日、横浜
12. 本田愛、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、佐藤弥生、平島学、鈴木啓介、伊藤健吾: 臨床研究における PET 検査に関連するトラブル事例の集計. 第3回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、2018年12月1日、名古屋
13. 中村昭範: アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の可能性. 北陸認知症プロ

フェッショナル医養成プラン：第5回認プロシンポジウム、2019年2月2日、金沢

14. 中村昭範：アルツハイマー病のアミロイド病変を早期に捉える高精度血液バイオマーカー。第22回認知症を語る会、2019年2月23日、東京
15. 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：特発性正常圧水頭症のアミロイド、タウPET。第20回日本正常圧水頭症学会、2019年2月23日、大阪
16. 中村昭範：脳内アミロイド病変を早期に捉える血液バイオマーカーの開発。「日本における認知症研究の最前線」公開シンポジウム、2019年2月24日、名古屋

#### B. 学会発表

17. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li Q-X, Martins R, Rowe C, Ishii Ke, Ishii Ka, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K: Plasma biomarker with high accuracy in predicting brain amyloid- $\beta$  burden: Initial results across two independent large cohorts NCGG (Japan) and AIBL (Australia). Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, US
18. Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, JADNI: The effect of age and sex on evaluation hippocampal atrophy in normal and mild AD dementia, J-ADNI study. Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, US
19. 中村昭範、岩田香織、新畑豊、武田章敬、鷺見幸彦、倉坪和泉、文堂昌彦、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD study group：顔一名前想起に関わる脳内プロセスの加齢変化、及び軽度認知障害による影響の検討。第59回日本神経学会学術大会、2018年5月26日、札幌
20. 菅原通代、岩田香織、Burkhard Maess、加藤隆司、倉坪和泉、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：体性感覚誘発脳磁場波形にアルツハイマー病が与える影響。第33回日本生体磁気学会大会、2018年6月15日、広島
21. 岩田香織、Pabulo Cuesta、菅原道代、加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：顔表情自動認知時の脳領域間 event-related functional connectivity。第33回日本生体磁気学会大会、2018年6月15日、広島
22. 中村昭範、金子直樹、加藤隆司、石井賢二、石井一成、新畑豊、岩本慎一、伊藤健吾、田中耕一、柳澤勝彦：脳内アミロイド $\beta$ 集積を反映する血液バイオマーカー：多施設共同研究による精度の検討。第37回日本認知症学会学術集会、2018年10月13日、札幌<学会奨励賞（臨床研究部門の最優秀演題）を受賞>
23. 中島和敬、加藤隆司、西田裕紀子、岩田香織、文堂昌彦、佐治直樹、白川誠士、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：PiB-PETの皮質平均集積度の縦段的变化に関する検討。第37回日本認知症学会学術集会、2018年10月13日、札幌
24. 岩田香織、加藤隆司、中島和敬、櫻井孝、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、伊藤健吾、

- 中村昭範、MULNIAD study group : AD continuum における THK5351 の集積と脳萎縮との関連検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌
25. 竹中章倫、岩田香織、加藤隆司、新畑豊、倉坪和泉、本田愛、遠藤英俊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group : AD continuum における THK5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌
  26. 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、中村昭範、服部英幸、外山宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪威、Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌
  27. 中島和敬、中村昭範、西田裕紀子、岩田香織、木村泰之、文堂昌彦、佐治直樹、白川誠士、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD study group : アミロイド  $\beta$  の皮質平均集積度の縦断的变化に関する統計学的検討. 第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇
  28. 岩田香織、加藤隆司、中島和敬、木村泰之、櫻井孝、武田章敬、服部英幸、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group : AD continuum における THK-5351 集積と脳萎縮との領域間相関の検討. 第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇
  29. 竹中章倫、岩田香織、中村昭範、木村泰之、新畑豊、倉坪和泉、本田愛、遠藤英俊、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD study group : AD continuum における THK-5351 集積とアミロイド集積の領域間の関係の検討. 第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇
  30. 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、中村昭範、服部英幸、外山宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪威、Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討. 第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特許取得：特許第 6467512 号 金子直樹、中村昭範。

脳内のアミロイド  $\beta$  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. 登録日平成 31 年 1 月 18 日

#### 特記事項

国際シンポジウムを主催 鳥羽研二、中村昭範、柳澤勝彦

International Symposium on Biomarkers for Alzheimer's Disease (ISBAD 2019 Japan), March 22, 2019, Kyoto

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし