

200821018B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

軽度認知障害の推定背景病理に基づく
最適認知症進展予防法の開発

平成18年度～平成20年度 総合研究報告書

研究代表者 村山繁雄

平成21年（2009）年 3月

目次

I.	総合研究報告	
	軽度認知障害の推定背景病理に基づく最適認知症進展予防法の開発	5
	研究代表者 村山繁雄 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク	
	付録 1. 高齢者ブレインバンクプロジェクト 髄液バイオマーカー測定結果	
	付録 2. 高齢者ブレインバンク 髄液バイオマーカーと PIB PET 所見	
	付録 3. 高齢者ブレインバンク 髄液バイオマーカーと剖検所見	
	付録 4. 高齢者ブレインバンクネットワークサロゲートバイオマーカー結果	
	付録 5. 軽度認知障害におけるリバーミード行動記憶検査の有用性 —展望記憶に着目して—	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 (研究業績録)	97
III.	研究成果の刊行・別刷	111

I. 総合研究報告

軽度認知障害の推定背景病理に基づく最適認知症進展予防法の開発に関する研究

研究代表者：村山繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

研究要旨

軽度認知障害者に対し、連続多数剖検例の検討結果において、CDR0.5 例背景病理を明らかにしたところ、アルツハイマー病 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB)、血管障害型認知症早期に加え、高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症・神経原線維変化優位型認知症）、欧米で問題となっている海馬硬化、さらに複合病理が原因と考えざるを得ない症例が多数認められた。これを背景に、もの忘れ外来初診時 CT と簡易知能検査 (MMSE と長谷川式) で一次スクリーニングを行い、該当症例には二次スクリーニングとして、一泊二日のパス入院を組み、Rivermead 行動記憶検査、FAB、GDS、MRI (VSRAD)、脳血流シンチ eZis3.0 VAF、髄液 $A\beta$ 、タウ、リン酸化タウ値を測定後、関連各科による合同カンファで診断を確定した。診断困難例について、糖代謝 (FDG) PET を行い、AD の存在が問題となる症例はアミロイド PET (PIB) を、DLB が問題となる症例にはドーパミン PET (11C-CFT: dopamine transporter, Raclopride: D2 receptor ligand) を施行した。髄液バイオマーカー、MRI、PET が診断上極めて有用であり、その結果、剖検症例と同様 MCI には多彩な病理学的背景が存在することが明らかとなった。また、病理学的背景を元に、確信を持って最適介入法を行える結果、療養全体に有用な結果を得ることが出来た。

研究分担者

徳丸阿耶：東京都老人医療センター（以下センター）放射線科・医長、

金丸和富：センター神経内科・医長、

齊藤祐子：センター剖検病理科・医員

石井賢二：東京都老人総合研究所（以下研究所）附属診療所長（ポジトロン医学研究施設）

小尾智一：独立行政法人国立病院機構（以下NHO）静岡てんかん・神経医療センター 神経内科 医長

栗崎博司：NHO 東京病院 神経内科・リハビリテーション科 医長

有馬邦正：国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部長

松田博史：埼玉医科大学病院 脳核医学 教授

池田学：熊本大学精神科 教授

高尾昌樹：美原記念病院神経内科部長

嶋田裕之：大阪市立大学附属病院老年病科・神経内科講師

古田光：センター 精神科医長

本吉慶史：NHO 下志津病院 神経内科 医長

研究協力者

加藤貴行：センターリハビリテーション科 医長

小宮正、仁科裕史：センター神経内科 医長
椎名盟子、砂川昌子、広吉祐子、倉重毅志、
江口桂：同医員

初田弘幸：研究所固有常勤研究員

足立正、舟辺さやか：同非常勤研究員

A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者ブレインバンク

A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者ブレインバンク (the Brain Bank for Aging Research、以下BBAR) 内に蓄積された、軽度認知障害 (MCI) 該当例の、臨床 (治療経過を含む)・画像・病理所見を比較検討することで、MCI 期の病理学的背景と、予想される最適の診断・介入法を抽出し、物忘れ外来を基盤とした MCI の臨床前向き研究と組み合わせることで、認知症発症予防に貢献することである。

BBAR は、臨床・画像・病情報と蓄積脳資源の集積から構成され、認知症例について、後方視的検討で、MCI 期の精神・神経症状を抽出することが可能である。

後方視的にその情報を抽出し、背景病理ごとの最適介入法について、病歴から検討することを試みた。

次いで、前方視的臨床研究としては、物忘れ外来並びに神経内科外来受診者より、MCI 症例を抽出し、背景病理を明らかにすることを試みた。神経内科外来を含めるのは、レビー小体型 MCI は、物忘れだけでなく、空間認知障害、運動障害、自律神経障害を初発とする場合があるからである。

一次スクリーニングとして、本人と家族へのインタビュー、CT と簡易知能検査を行った。

二次スクリーニングとして、標準神経心理学的検査、MRI Voxel based morphometry (VBM) VSRAD、脳血流 SPECT eZis 3.0 specific voxel analysis (SVA)、症例によって MIBG 心筋シンチに加え、髄液バイオマーカーを測定することで、全参加施設で共通のプラットフォームでの背景病理推定を行った。

PET が用いることができる施設では、問題症例を、FDG、PIB、Dopamine PET による三次スクリーニングを行い、二次スクリーニングまでの結果を検証することを試みた。

このように背景病理を推定した症例に、

後方視的検討も参考にして、最適な介入を行うこととした。

さらに、前方視的に縦断的追跡を行った症例が不慮の転機をとった時、できる限り剖検を得ることで、後方視的病理研究と結合させることを試みた。

三年間という短い期間で最大限の効果をj得るため、MRI コア (徳丸)、PET コア (石井、嶋田)、髄液バイオマーカーコア (金丸)、神経病理コア (齊藤)、精神症状・神経心理コア、SPECT コア (松田)、ネットワークコア (本吉) が、症例蓄積を行う分担研究者 (小尾、栗崎、有馬、古田) を支援、統合 (村山) する構造をとった。

B. 研究方法

1. 後方視的病理研究

1.1. BBAR プロトコールによる検索

BBAR は、在宅高齢者支援総合救急病院である東京都老人医療センターの連続開頭剖検例よりなる。運動・認知機能障害の評価が看護サイドで入院毎に行われており、病歴と画像が全て保存されている点の特徴である。また、地域医療を行っているため、患者の介護者も、病院の患者であるケースが多い。以上の点より、後方視的に、Clinical Dementia Rating の決定が比較的容易である。

さらに、死亡時認知症を発症している症例の MCI 期の症状を抽出し、その後の経過の解析と、治療法の是非を検討する、後方視的検討も可能である。

当施設並びに参加施設全体で、高齢者ブレインバンクネットワークを構築し、BBAR プロトコールを適用した

(www.mci.gr.jp/BrainBank/)。当施設以外に、国立病院機構東京病院、静岡てんかん・神経医療センター、下志津病院、亀田総合病院、横浜労災病院、はこれに基づき神経病理学的解析を行った (図 1、表 1)

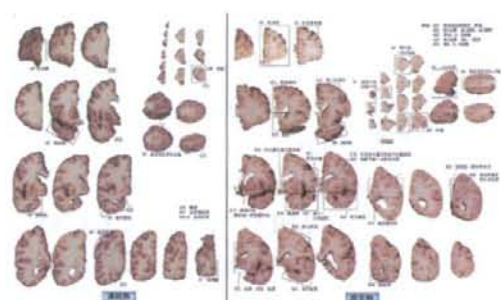


図 1. 高齢者ブレインバンク切り出し部位
(高齢者ブレインバンクホームページ
www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

また、通常染色、特殊染色に、免疫染色による網羅的スクリーニングとして、ptau、AB、リン酸化 α シヌクレイン (psyn)、ubiquitin に対する抗体に加え、今年度よりリン酸化 TDP43 抗体 (pTDP43) による免疫染色を追加した(表 1)。

表 1. 検索方法

- H. E.、K. B. 染色を全切片
- 特染は一次スクリーニングと精査の二段階
Gallyas- Braak、Methanamine 銀：前方海馬
コンゴール赤：後頭葉、
Elastica- Masson：基底核
- 免疫染色は初期沈着部位の一次スクリーニングと精査の二段階
一次スクリーニング
リン酸化タウ：左右扁桃核・左前方海馬・右後方海馬
3R/ 4R タウ：右扁桃核・黒質
A β ：右前頭・側頭・後頭極、右小脳、右後方海馬
リン酸化 α シヌクレイン：左延髄・橋・中脳・扁桃核・海馬
ユビキチン：前方海馬
リン酸化 TDP43：脊髄、延髄、前方海馬
精査
リン酸化タウ：第二側頭回、後頭葉 (Brain Net Europe に準拠)
A β ：線条体、

1.2. BBAR 必須プロトコールによる検索

BBAR ネットワーク加盟施設中、剖検症例毎の切片数の制限で、BBAR プロトコールの採用が難しい、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センターについては、最低限必要な部位を慎重に決定し、BBAR 必須プロトコールを設定、これに基づく老化

変化の網羅的検索を行った。

東京大学医学部附属病院では、BBAR と同様に Ventana を使い、自施設での染色と

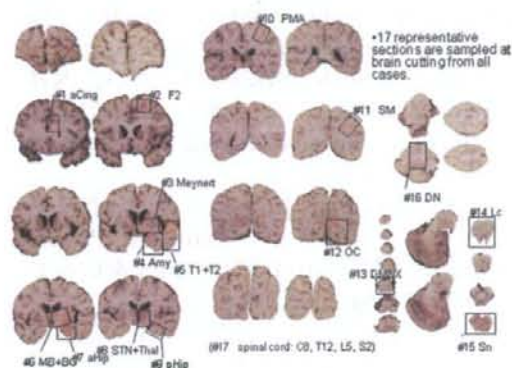


図 2. 高齢者ブレインバンク必須プロトコール切り出し部位
(高齢者ブレインバンクホームページ
www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

と、BBAR での染色により、ダブルチェックを行った。国立国際医療センター例については、特殊染色と免疫染色は BBAR で施行した。

2. 前方視的臨床研究

2.1. もの忘れ外来初診時スクリーニング (全施設)

前方視的には、一次スクリーニングとして CT scan で粗大病変と、慢性硬膜下血腫を除外した。続いて本人及び介護者に CDR 構造面接に準拠したインタビューを行った後、国立精神神経センター病院版、Mini-mental State Examination (MMSE)・改訂版長谷川式簡易知能スケール (HDSR) 同時評価バージョンを用い、両者を同時に評価した。明らかなもの忘れの自覚あるいは他覚所見があるが、MMSE がカットオフ値 24/30 以上の症例を、MCI 候補者とした。

2.2. 汎用手法に基づく総合診断 (全施設)

神経心理検査として、Rivermead 行動記憶検査 (RBMT) を標準記憶検査として採

用し、特にその中の、展望記憶の有用性に関し検討した。さらに必要に応じ、Wechsler Memory Scale Revised (WMSR) を追加することとした。前頭葉機能評価には、Frontal Assessment Battery (FAB) を採用した。うつスケールには、当初 Standard Depression Scale (SDS) を用いたが、内容が高齢者に向かないと判断し、2007 年度より Geriatric Depression Scale (GDS) を用いることに変更した。

以上の検討の上、MMSE が 24/30 点以上であるが、RBMT の Standard Profile Score (SPS) が cut off 値の 16/24 を切っているか、MMSE の三語再生が 1 点以下の症例で、自覚・他覚所見に関わらず、記憶障害の明らかなエビデンスを持つ症例を、操作的に、記憶障害型 MCI (以下 MCI) として分離した。

髄液検査に関しては、Innogenetics の kit を使い、タウ、リン酸化タウ、Aβ 1-42 を測定した。当施設ではタウと Aβ 1-42 をキットを購入して測定し、リン酸化タウのみ SRL に委託した。静岡てんかん神経医療センターは全ての項目を自施設で測定し、SRL にも委託するかたちでダブルチェックするかたちを、測定値が著しくずれる検体には行なった。その他の参加施設では、全て SRL 委託とした。2008 年度は、JADNI で採用予定となり、嶋田博士 (大阪市立大学) で継続的に測定されていた、髄液・血漿の Aβ₄₀/Aβ₄₂ (和光社性) でないと受けられない旨、SRL より通告され、Aβ₄₀ の外注を、その項目に変更し、当施設で相関をとることとした。

また HVA と 5HIAA に関しては、当初当施設で測定していたが、2007 年度よりは SRL に委託した。

MRI については、3D 撮像を行い、早期アルツハイマー病診断手法として開発された、Voxel Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease (VSRAD、2005 松田作成) を適用し、カットオフは eZis 値 1.3 とした。さらに、T1 矢状断を作成し、中脳被蓋の萎縮の有無を検討し、カットオフを 90mm² におき、それ以下の場合は、進行性核上性麻痺 (PSP)・皮質基底核変性症 (CBD) の可能性ありと評価した。また、105mm² 以下

の場合はパーキンソン病 (PD) の可能性ありと評価した。血管障害の有無の評価には、T2 強調画像・拡散強調画像 (DWI) 水平断に、適宜 T2 star (出血強調シークエンス)、SWI (susceptibility weighted image) を加えた。さらに MRA で、Willis 動脈輪の評価を行い、頭蓋外動脈硬化が問題と思われる症例には、頸動脈エコーに、頸動脈 MRA、腎機能が正常の場合は MD CT を加え、内頸・椎骨脳底動脈を評価した。また、パーキンソン症状が存在する症例には、多系統萎縮症の除外のため、プロトン密度画像水平断を加え、線条体と橋の評価を加えた。また、FLAIR 冠状断は、海馬硬化の有無の評価には必須であり、剖検となった場合、脳は冠状断で切られるので、相関をよりよくするために含めた。海馬硬化の評価は、両側海馬を比較し、萎縮と信号強度の上昇の両方を伴う場合に診断した。

脳血流シンチグラフィとして、ECD-SPECT を使い、松田の開発した eZis 3.0 Specific Volumetric Analysis (SVA) による Extent、Ratio、Severity の三つのパラメーターを使い、ファントム補正を加えることで、検査機種間・施設間・検査者間誤差の是正を試みた。参加施設全体については、松田が指導することとした。

DLB が疑われる症例には、MIBG 心筋シンチグラフィを追加し、取り込み低下の症例には、心機能評価として心電図と心エコーで、心臓自体に異常がないことを確認した。各施設毎にカットオフを作成し、それ以下の症例を、DLB 疑いとした。

臨床所見と臨床経過、神経心理検査結果、髄液バイオマーカー値、MRI 画像診断結果、SPECT 画像診断結果を元に、当施設では神経内科、精神科、リハビリテーション科等の、もの忘れ外来関連科の合同カンファランスにおいて、最終診断を決定した。研究協力者施設では、その責任の下に最終診

断を決定した。

2.3. PET を用いた診断

当施設では、認知症診断確定カンファレンスにおいて、AD ないしは血管障害性認知症 (VD) として診断するには困難な症例に対し、FDG-PET をまず施行した。Aβの沈着の有無が診断上問題となる、AD と高齢者タウオパチーの鑑別、DLB pure form と common form ないしは AD variant との鑑別が必要となる症例に、PIB (Pittsburgh Compound B) による PET を施行した。さらに、認知症を伴う PD (PDD) /DLB/ 純粋自律神経不全症 (PAF)、PSP/CBD が鑑別となる症例には、11C-CFT (dopamine transporter) で節前機能の評価を、Raclopride (D2 receptor ligand) で節後機能の評価を行った。特に MIBG 心筋シンチグラフィの有用性を検討する目的で、DLB 疑い症例に関しては、特異度・感度の検討を行う目的で、積極的に適用した。

大阪市大においては、FDG/PIB PET を二次スクリーニングの段階で行い、この所見を最重視するかたちとした。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、アポ E ε4 多型検査、髄液バイオマーカーについては、既に国際的に評価が確定していることを前提に、全参加研究施設で倫理委員会の承認を得た。PET については、項目毎に主任研究者施設倫理委員会の承認を受け、施行前に文書同意を得るかたちをとった。大阪市大についても同様である。また、前向き臨床研究への参加については、参加しなくても不利益を受けないこと、いつでも同意撤回可能であることを説明の上、本人の文書同意を前提とした。

また BBAR ネット参加施設で、BBAR が中枢神経系病理の最終診断を引き受けている、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センター、国立病院機構静岡てんかん神

経医療センター・東京病院・下志津病院、国立国際医療センター、亀田総合病院、横浜労災病院に関しては、神経病理学的評価が BBAR で行われること、連結可能匿名化の元に、神経病理診断情報が共有されることに関する倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 後方視的神経病理学的研究

1.1. 高齢者ブレインバンクプロトコール

BBAR への本研究期間での登録数は 225 例、BBAR ネット例は、260 例であった。うち MCI にほぼ該当すると考えられる、Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5 の症例は 22 例で、AD 単独が影響していると思われる症例は 1 例のみ、AD+VD の関与が考えられる症例が 2 例にとどまった。VD が主因と考えられる症例が 4 例、PD が 2 例、嗜銀顆粒性疾患 (AGD) 1 例、神経原線維変化優位型疾患 (NFTC) 1 例、NFTC+AGD 1 例、ALS、MSA、転移性脳腫瘍が 1 例ずつ、責任病変が明らかに出来ない例が 6 例であった。

参加他施設で、本研究期間内野 CDR 0.5 レベルでの剖検例は、美原記念病院の 1 例にとどまり、中等度の血管障害と AD 変化に軽度の嗜銀顆粒性疾患の合併例で、どれが責任病変であるかの評価は難しかった。

BBAR での 2001 年 7 月から 2006 年 3 月の 545 例を再検討した結果では、CDR 0.5 例は 10%、CDR 1 以上の認知症例が 43% であった。

CDR 0.5 例中、変性型 64%、血管障害型が 22% であった。

変性型の内訳では、嗜銀顆粒性認知症 36%、早期アルツハイマー病 31%、神経原線維変化優位型認知症 (NFTD) 25%、レヴィー小体型認知症 (DLB) 18% の順であった (Saito et al 2007)。特発性海馬硬化例を 2 例認めた点は、重要と考えた。



図 3. a. CDR 0.5 例の内訳

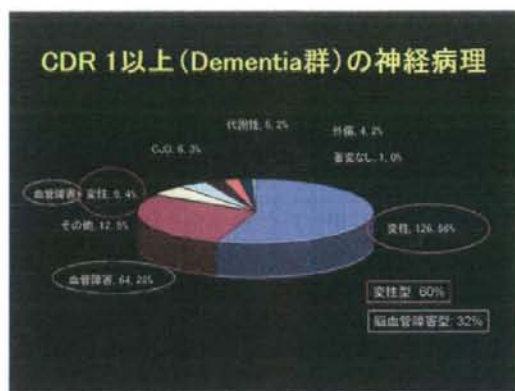


図 3. c. 認知症例の内訳

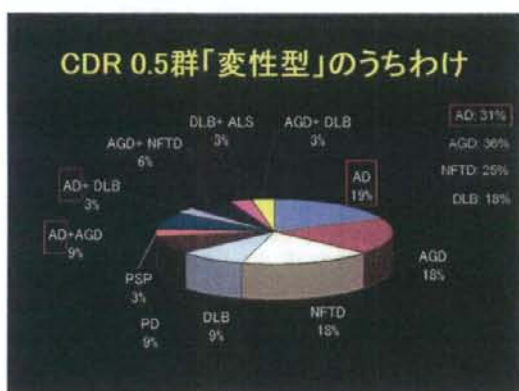


図 3. b. CDR 0.5 群中変性型の内訳
(高齢者ブレインバンクホームページより引用、www.mci.gr.jp/BrainBank/)

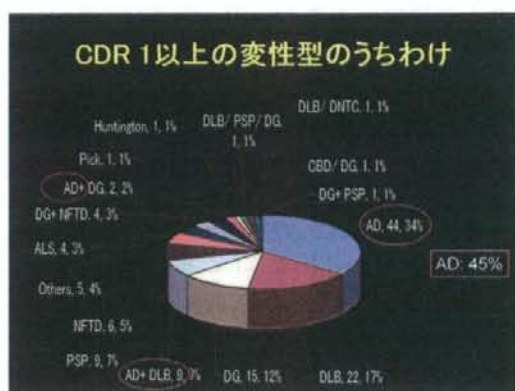


図 3. d. 変性型認知症例の内訳
AD: アルツハイマー病、DLB: レビー招待型認知症、DG: 嗜銀顆粒性認知症、PSP: 進行性格状性麻痺、NFTD: 神経原線維変化優位型認知症、ALS: 筋萎縮性側索硬化症、Pick: Pick 病、Huntington: Huntington 病、DNTC: 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症

CDR 1.0 以上の明らかな認知症例では、変性型と血管障害型の比率は CDR0.5 例と差はなかったが (図 4.a.)、変性型の内訳においては、AD、DLB、DG の順であった。また、変性型においても、重複病型を持つ症例が多数認められた。

注目すべき点が、PSP の比率の多さである。また、AD は変性型認知症中頻度として最も高いが、DLB 合併例を加えても、全

認知症例の 3 割程度ということになる。

このことを確認するため、Gallyas-Braak 鍍銀染色と MMS (modified methenamine silver) 鍍銀染色に、抗リン酸化タウ抗体 (AT8) 免疫染色、抗 Aβ 1-42 抗体を加えることで、1,628 例について、老人斑と神経原線維変化のステージを組み合わせ、アルツハイマー病変化について評価し、微少変化群 (MSC)、神経原線維変化優位群 (NFTC)、老人斑優位群 (PSC)、

アルツハイマー型変化群 (ADC) に分類した。ADC は、メルボルン大学ブレインバンクの AD の診断基準に該当するが、およそ 20%であった。より厳密な、Braak NFT Stage IV 以上、老人斑 (SP) ステージ C 以上を AD とする、BBAR 診断基準に基づく、AD は 10%であった。また認知症全体が約 40%である点からは、認知症の 1/4 程度は AD であるという結論となった。

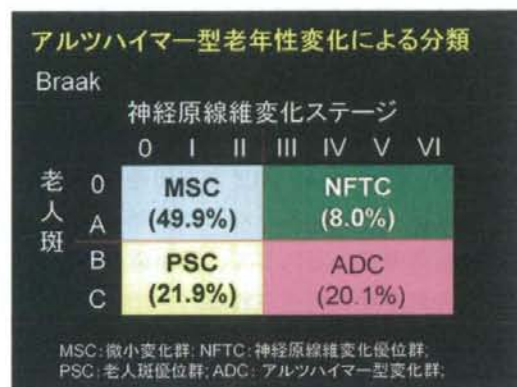


図 4.a. アルツハイマー型変化による老年性変化の分類

遺伝子発現解析可能検体: 1,628 例

	0	I	II	III	IV	V	VI	total
0	29	309	97	47	14	2	0	498
A	13	282	82	53	15	0	0	445
B	8	160	90	66	16	3	1	344
C	3	48	48	73	58	81	30	341
total	53	799	317	239	103	86	31	1628

アルツハイマー病(病理): 169/1628

図 4.b. より細かい内訳。より厳密なアルツハイマー病理を呈する症例は 10%程度。(高齢者ブレインバンクホームページより引用、www.mci.gr.jp/BrainBank/)

問題なのは、PSC である。PSC は ADC と同程度存在し、アミロイドペット (PIB) では区別がつかない可能性が推定されるが、

Braak の NFT 分類からは認知症が認められないはずの群である。Washington 大学 (St. Louis) の Morris 博士の診断基準だと、PSC と ADC を足したものが、AD ということになり、その頻度は 40%に上ることになる。

1.2. BBAR 必須プロトコルの適応

本研究期間中、国立国際医療センター 114 例、東京大学医学部附属病院 72 例の開頭剖検例全例に、脳 16 カ所、脊髄 1 箇所よりなる必須プロトコルを適応した。国立国際医療センターは、脳血管障害の頻度が極めて高かった。いずれにおいても、CDR 0.5 の症例は含まれていなかった。

2. 前方視的臨床研究

当施設では 1995 年より髄液検査を継続的に行っており、その全データを付録 1 に示す。これらの中で剖検に付された症例を付録 2 に示す。今後も症例数の増加が期待できる。

剖検確認例の知見からは、PD/ PDD/ DLB/ PAF 例においては、HVA/ 5HIAA が低値をとることが、診断上極めて有用であることが示された。

また、髄液 Aβ値は、カットオフ値を 500pg/ml に設定しているが、カットオフ以下の例は、Braak Stage C で 12/14 例、Stage B で、2/5 例、Stage A で 5/10 例、Stage 0 で 9/17 であった。Braak Stage C を AD の必須診断基準と考えれば、特異度は高いが、感度は低い結果を示している。

PIB PET を行った症例の他のバイオマーカーとの関連を付録 3 に示す。PIB で AD レベルの蓄積と判断された 16/18 例が、髄液 Aβ値はカットオフ以下であった。一方 PIB 陰性例にも、Aβの低値をとる例は多数認められた。この点からも特異度は高いが感度は低い結果と考えられた。

本研究期間に参加施設で本研究費の支援のもとに行われたスクリーニング結果と、診断を付録4に示す。

最も忠実にプロトコールを守ったのは静岡てんかん・神経医療センターと美原記念病院であり、特に SPECT 施設を持たない美原記念病院が、近隣他院の協力を得て症例を登録した努力には敬意を表す。一方研究費を得ながら二期にわたる独自路線をとり続けた施設、並びにプロトコールを守れなかった施設については、高齢者ブレインバンクネットワークプロジェクトへの統一を共同研究の条件にせざるを得ない点を、本研究がかたちを換えて継続される場合には、明確化していく方針である。

髄液バイオマーカーについては、2006-7年は、HVA/5HIAAはSRLに依頼、tau/ptau/Aβ1-42はInnogeneticsの国際標準のkitを使い、当施設と静岡てんかん神経医療センターは自施設で測定し、他施設はSRLに委託した。しかし、2008年度は、JADNIで採用が決まった、髄液・血漿のAβ1-42/1-40比(和光純薬)のみ、SRLが受託を受けるとの通告を受け、自施設で測定している当施設と静岡てんかん神経医療センターはこれまで通りInnogeneticsのキットを用い、他施設は和光純薬のキットに切り替えた。また、当施設では、同一検体をこのふたつの方法で測定することで、有用性の検討を行った。結果は、髄液に関しては、和光のkitとInnogeneticsのkitの測定結果は全く相関がなく、かつ、同一検体でもキットのロットが換わると値が一致しないことが明らかとなった。さらに、同一検体を異なった施設で同じ和光のキットで測定しても、結果が一定しなかった。これは、髄液より血漿においてより著明であった。以上の結果より、基本的に有用性なしと判断し、9月の段階で、和光純薬の

キットの使用を停止した。

また、髄液Aβ1-42については、日内変動を示し、早朝空腹時が最も高く、運動で上昇し、最大4倍程度の変動をきたすというショッキングな報告がされた。これに基づき、USADNIではAβ1-42については早朝空腹時採取が義務づけられた。しかし、一泊二日のパス入院の場合、二日目の早朝ではむしろ安静が夜間に守れない症例が多いため、10時入院後安静を守ってもらい、昼食前採取に切り替えることにした。

髄液Aβ1-42値が正常である症例は、PIBは陰性とほぼ考えて良い高い特異度が明らかとなり、髄液のAβ1-42の有用性が、本研究で強調される結果となった。だからこそ、測定条件を一定にして、診断効率を上げる工夫が必要と判断される。

また、本研究にPIB PETを加えた利点は、これにより陰性と判断された症例は、ADでないと言えるようになった点である。またDLBは、MIBG心筋シンチにおける集積が正常であると、DLBではないという、高い特異度を同様に誇る。MIBG心筋シンチグラフィの結果が、Dopamine PETで否定されると、高齢者タウオパチーの範疇に入る可能性が高く、進行が緩徐であることが予想され、療養体制全般に余裕をもたらすことが明らかとなった。

MRIを神経内科専門医が詳細に検討した結果、FLAIR画像での海馬萎縮と輝度の左右差を診断基準とする海馬硬化、扁桃核の高輝度と腫大という、若年者の側頭葉てんかんと同様の症状を呈しながら、主訴がもの忘れである側頭葉てんかん群、中脳被蓋の萎縮を特徴とするPSP/CBD等、症例数としては少ないが、予後が全く異なる疾患群が、もの忘れ外来受診者の中に存在することが、明らかとなってきた。これらの疾患は、いずれも治療的にはADとは全く

異なる対応が必要であり、今後さらに臨床病理学的検討が必要である。

DLB に関しては、MIBG 心筋シンチに Dopamine PET を加えることで、より正確に診断が可能となった。DLB に関しては、FDG-PET で、後頭葉の代謝低下と、線条体の代謝亢進が、診断上重視されてきた。これらは、前者が幻視、後者がドーパ作動性ニューロンの節前機能の障害に対する代償であると推察されているが、そうであるという明らかな証拠はない。DLB の問題点は、MIBG 心筋シンチは、末梢自律神経系へのレビー小体病理の広がりを見ているのに対し、Dopamine PET は、黒質線条体系の病変レベルを見ているに過ぎない点である。すなわち DLB の場合、認知障害に関係している特異的画像所見が何かは未だ明らかではなく、これが診断を困難にしている最大の要因である。その意味で、髄液 5HIAA と HVA が低値であるという所見は、極めて高い特異度・感度を示すことが、剖検所見との対比で明らかとなった。これは、診断困難例についての有用性は高いと考えられる。

一方神経心理検査については、本研究で雇用した、早稲田大学修士候補者のリレーの集大成として、今回修士論文にまとめることが出来た、RBMT の展望記憶による診断に関する研究を、付録 5 として掲載した。このうち一名は、現在出身地の福岡大学神経内科で JADNI の検査を行っており、認知症検査で最も重要であるが、日本の場合常勤ポストがないため 問題となる、神経心理検査技師を育成することが可能となった点は大きいと考える。

E. 結論

MCI は、操作的定義であり、その段階での背景病理を明らかにすることで、早期診断・早期治療に繋がる。髄液バイオマーカー中、特に髄液 A β 1-42 値 が、時刻を正確

にして採取して正常であることは、PIB PET での陰性所見を強く示唆し、AD の除外に極めて有用であることが明らかとなった点は重要である。また DLB についても、髄液バイオマーカーと MIBG 心筋シンチを併用することで、診断高率が上昇することが明らかとなった。さらに、高齢者タウオパチー、海馬硬化、側頭葉てんかん等の、AD と異なる診断が行える点が明らかになったことが、今年度の重要な進歩である。

[参考文献]

Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578- 584

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

紙上発表(英文)

1. Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametaka S, Kametani F, Saito Y, Murayama S: Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Res* 2006; 54: 24-29
2. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006 ; 243: 101-104
3. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2006; 54: 179-201
4. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T: Multiple candidate gene

- analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 2006; 15: 1151-8
5. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett*. 2006; 400: 97-100
 6. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brosn SM, Hoton J, Lees A, Tavesz T, Mann DMA: An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acat Neuropathologica* 2006; 111: 329-40
 7. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara KI, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, Tanaka N : Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 374-379
 8. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM: Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 374-387
 9. Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y., Murayama S, Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 190-192.
 10. Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazawa I: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* 2007; 254: 44- 48
 11. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66: 469-480
 12. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry* 2007; 46: 3856-3861
 13. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M: Prostaglandin D₂ receptor, DP₁ is selectively up-regulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66: 469-480
 14. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/ β -trace is a major amyloid β -chaperone in human cerebrospinal fluid. *PNAS* 2007; 104: 6412- 6417
 15. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Wolfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 114: 5-22
 16. Sahara N, Maeda S, Yoshiike Y; Mizoroki T, Yamashita S, Murayama M, Park JM.; Saito Y; Murayama S, Takashima

A: Molecular chaperone-mediated tau protein metabolism counteracts the formation of granular tau oligomers in human brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3098-3108

17. Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578- 584

18. Tachida Y, Nakagawa K, Saito T, Saido TC, Honda T, Saito Y, Murayama S, Endo T, Sakaguchi G, Kato A, Kitazume S, Hashimoto Y: Interleukin-1 upregulates TACE to enhance α -cleavage of APP in neurons: resulting decrease in A β Production. *J Neurochem* 2007; 104: 1387-1393

19. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropath* 2008; 115: 561- 575

20. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K: Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008; 19: 145- 150

21. Tokumaru AM, Kakamura K, Terada H, Kobayashi O, Kanemaru K, Kato T, Murayama S, Yamakawa M, Mizuo M: Asymptomatic self- limiting diffuse white matter lesions in subacute to chronic stage of herpes simplex encephalitis. *The Neurology Journal* 2008; 21: 316-322

22. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropath Exp Neurol* 2008; 67: 945-953

23. Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto, J, Tsuji S: Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 1326-1332

24. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K,

Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy- body related alpha- synucleinopathy in human aging olfactory bulb. *J Neuropath Exp Neurol* 2008; 67: 1072-1083

口頭発表 (英文のみ)

1. Murayama S, Saito Y, Ishii K, Tokumaru A, Kanemaru K: Establishment of Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A5

2. Sakiyama Y, Saito Y, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Hasegawa M, Tsuji S, Murayama S: Site- specific isoformic deposition of tau proteins in progressive supranuclear palsy. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A6

3. Fukuda S, Saito Y, Shimomura N, Hasegawa M, Murayama S: Ultrastructural studies of argyrophilic grains. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A9

4. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Where does amyloid beta protein start to accumulate in the brain, vessel (amyloid angiopathy) or parenchyma (senile plaque)? the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A9

5. Kamada M, Hirata S, Nisie M, Satou S, Shibayama H, Fukutake T, Murayama S: An 84- year old woman of intravascular B- cell lymphomatosis with multifocal hemorrhages and infarction mainly involving the white matter. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A16

6. Harada M, Saito Y, Aikyo N, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Standardization in diagnosis of dementia, a proposal from the Brain bank for Aging Research (Part 1). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, 2006. *Neuropathology* 2006; 26:

7. Hatsuta H, Higashihara M, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Unno S, Hashida H, Takeda K, Takemura T, Murayama S: Neuropathological study of a case with Creutzfeldt-Jakob disease complicated by paralysis of the vocal cord. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A27
8. Hashimoto M, Shimizu J, Kurono H, Uesaka Y, Kunimoto M, Sasao Y, Murayama S: An autopsy case of peripheral neuropathy, complicated by status epilepticus, associated with high titer of anti-VGKC antibodies. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A47
9. Oda T, Nakayama T, Ikagawa T, Imafuku I, Okouchi A, Sonoo M, Murayama S: Acute exacerbation of Charcot- Marie-Tooth 1A after administration of vincristine-clinical, physiological and pathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A48
10. Matsumoto L, Saito Y, Hashita H, Kuroiwa T, Shimizu J, Takemura T, Takeda K, Murayama S: Corticobasal degeneration clinically presenting with anterocollis. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A51
11. Nishina Y, Sakiyama Y, Saito Y, Komiya T, Mitani K, Kanemaru K, Tokumaru A, Sawabe M, Murayama S: An 84-year-old woman of corticobasal degeneration presenting with apraxia of eye lid-opening, vertical gaze palsy and dementia. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A51
12. Shibayama H, Murayama S, Fukutake T: Late onset intractable choreoballism associated with selective degeneration of subthalamic nuclei. Neuropathology 2006; 26: A51
13. Taniguchi A, Kokubo Y, Kuzuhara S, Murayama S: alpha-synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex on Kii peninsula. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A52
14. Murakami Y, Ikemura M, Saito Y, Takahashi M, Mitani K, Arai T, Murayama S: A 77-year-old man of amyotrophic lateral sclerosis with argyrophilic grain disease, clinically presenting with frontal lobar dysfunction. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A53
15. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Imafuku I, Murayama S: Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN): a report from a regional center hospital. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
16. Sengoku, R.; Saito, Y.; Ikemura, M.; Kanemaru, K.; Sawabe, M.; Inoue, K.; Murayama, S: "Parkinson disease in 1970s": retrospective neuropathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
17. Fumimura Y, Saito Y, Ikemura M, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Mizusawa H, Murayama S: Adrenal gland is useful for evaluating the pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology; 2006: 26: A57
18. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Hatsuta H, Sakiyama Y, Arai T, Sawabe M, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Dermal alpha-synucleinopathy in Lewy body disease. Neuropathology 2006; 26: A57
19. Murayama S: The Brain Bank for Aging Research. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research, Venice, June 2006
20. Takashima A, Sahara N, Saito Y, Murayama S: Symposium on disease mechanism: tau, tauopathies, animal models. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July,

2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006; 2 (3Sup): S49
21. Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Saito Y, Tokumaru A, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S: FDG-PET images in pathologically confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Implications for early differential diagnosis. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006; 2 Sup3: S334-5
22. Kokubo Y, Murayama S, Kuzuhara S: Immunohistochemical study on the isoform of tau protein in amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism- dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006; 2 Sup3: S469
23. Murayama S: Pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. Workshop: Diagnostic Criteria, Neurodegenerative Diseases, the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006
24. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: What factors determine the preference for senile plaque or amyloid angiopathy? the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. *Brain Pathology* 2006; 26 1Sup: S1188
25. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Fumimura Y, Arai T, Sawabe M, Ito G, Iwatsubo T, Fukuyama M, Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy involves cutaneous nerves in human aging process. the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. *Brain Pathology* 2006; 16 Sup. 1: S57
26. Maeda S, Sahara N, Murayama M, Yoshiike Y, Saito Y, Murayama S, Takashima A: In vitro and in vivo analysis of tau filament intermediates, granular tau oligomer. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006
27. Sakiyama Y, Saito Y, Hasegawa M, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Mori H, Tsuji S, Murayama S: Detection of unique four repeat tauopathy in substantia nigra of progressive supranuclear palsy (PSP). *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006.
28. Toda T, Mizuta I, Satake W, Saito Y, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006
29. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda Y, Kimura K, Ishiwata K, Ishii K: Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006
30. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: Pathological background of clinical parkinson's disease (PD) in the 1970's. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto November 2006. *Movement Disorders* 2006; 21 Supplement 15: S607
31. Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Kanemaru K, Iwatsubo T, Murayama S: Proposal to include the involvement of the peripheral autonomic nervous system in the pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. the 4th International Workshop on dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia, Yokohama Nov. 2006.
32. Hatsuta H, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Sawabe M, Mori H, Murayama S: High incidence of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis from an aged cohort. the 17th International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Motor Neuron Disease, Yokohama, Dec. 2006. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006; 7 Sup 1: 163
33. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H: TDP 43 immunocytochemistry is sensitive but not specific method to detect motor neuron- disease type neuronal inclusions. 83rd Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, Washington D.C. 2007.4, *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66 (5): 421:
34. Murayama S, Saito Y, Kanemaru K,

Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research, Japan. 2007 World Congress of International Brain Research Organization, Melbourne, 2007.7

35. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research Project, Japan. International Geriatric Psychiatry, 2007.10, Osaka

36. Murayama S, Saito Y, Ikemura M: Adrenal gland is useful to evaluate peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience, Kyoto, 2007.10

37. Sun, H., Okamoto Y., Kawarabayashi, Kawarabayashi, T., Yokoseki, T., M. Shibata, M., Morishima,, Saito, Y., Murayama, S., Ihara, Y., Shoji, M., Hoji, M., Michikawa, M., Matsubara, E.: Characterization of therapeutic antibody against A β oligomers for Alzheimer's disease. 2007 Society for Neuroscience, 2007.11.5, San Diego

38. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy- body related alpha- synucleinopathy in human aging olfactory bulb. 2008 Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, 2008.4. 8, SanDiego, U.S.A, JNEN 2008; 67: 443

39. Hatsuta H, Saito Y, Adachi T, Arai T, Sawabe M, Kuwano R, Mori H, Murayama S: Staging for Amyloid Angiopathy in Human Aging. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.15, Washington D.C., U.S.A.

40. Ishibashi K, Murayama S, Ishii K, Mizusawa H: Correlative study of MIBG cardiac scintigraphy and Dopamin pet scan in diagnosis of Parkinson disease. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.17, Washington D.C., U.S.A.

Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. Neurosci Lett. 2006; 400: 97-100

2. 実用新案登録 なし

I. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T,

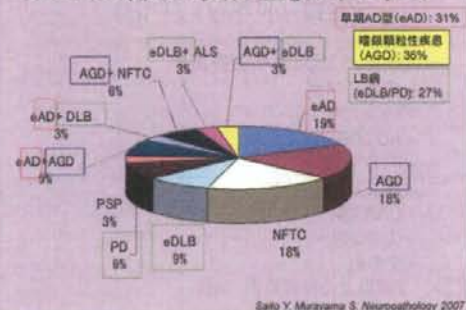
研究の構造

- 後方視的研究 (高齢者ブレインバンクプロジェクト)
 →MCI症例の抽出 → 背景病理の解明
 →認知症剖検例のMCI期臨床症状の抽出
 →背景病理別 surrogate markerの検証
 (髄液, MRI, SPECT, PET)
- 前方視的研究 (もの忘れ外来)
 →MMSE/ HDSR & RBMT/ WMSR 操作のMCI抽出
 →臨床症状, surrogate marker (除PET)による評価
 →背景病理の推定 → 最適介入法を選択
 →FDG, PIB, Dopamine PETによる検証 (老人研)
 →剖検による検証 (全施設)

本日呈示する知見

- 嗜銀顆粒性認知症は、側頭葉内側面の左右差を持つ萎縮で、形態・機能画像により診断可能である
- 髄液バイオマーカーAbeta 1-42が正常であれば、アミロイドPETが異常である可能性は極めて低い
- もの忘れ外来には一定数進行性核上性麻痺が混在しており、正中矢状断中脳被蓋面積計測が、診断上有用である
- 扁桃核腫大を伴う、側頭葉てんかん例が、一定数認められ、抗てんかん薬で、改善が期待できる

CDR 0.5群の「変性型」のうちわけ



MRI

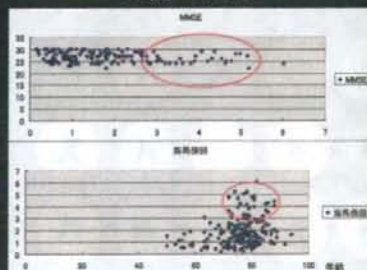
- 2005年12月6日から2008年12月1日までに認知症疑いでMRIに供され、VSRADを施行した1866例のうち、臨床診断に基づくMCI 564例を抽出 (MMSE>=24, RBMT SPS<=16)
- 50-94歳 (平均76.4歳)
 - 男性254例, 女性310例
- VSRAD ZスコアとMMSEの相関はなかった
- アルツハイマー病以外の原因疾患についての検討を後方視的病理的検討を基盤に行い、進行性核上性麻痺 (PSP)、嗜銀顆粒性認知症 (DG)、海馬硬化症、アミロイドアンギオパチー、扁桃核腫大を呈する側頭葉てんかんについて、形態学的診断基準を提言した
- VSRAD Cut Off陽性5例に剖検を得、ADは一例のみであった

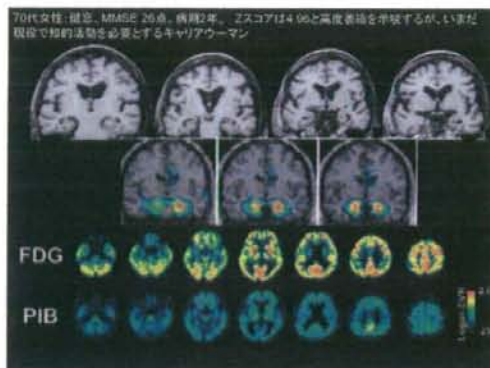
結果1

- MCI 564例では、MMSEとZスコアに有意の相関 (-)



嗜銀顆粒性認知症疑い DG 46例 8.2%

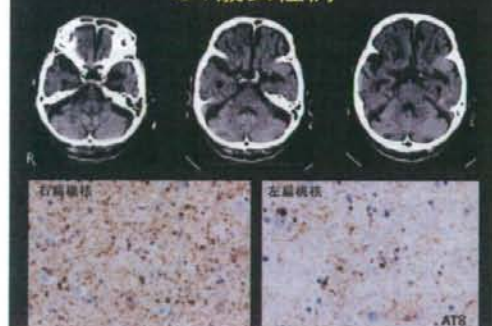




病理・画像連関

	合計	神経学的左右差あり	神経学的左右差なし
症例数	85	59	6
AG優位側		右23例、左36例	-
形態画像あり	48	43	5
CT39例		34	5
MR23例		22(12)	1(0)
(うち冠状断12例)			
形態画像で左右差あり	20(右11例、左:9例)	20	0
CT17		17	0
MR13		13(4)	0
(うち冠状断4例)			
機能画像あり	6	6	0
(SPECT3例、FDG-PET3例)			
機能画像で左右差あり	6	6	0

81歳女性例



アミロイドペット(PIB)

■ 106例、125回の検査を実施

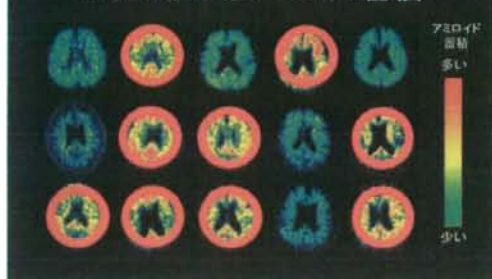
- ◆ 健常者14例
- ◆ MCI 20例
- ◆ AD 39例
- ◆ FTD 17例
- ◆ DLB 8例
- ◆ CAA 2例
- ◆ CJD 2例
- ◆ その他



2回以上の経時検査: 14例

TMIG PET CENTER

MCIにおけるアミロイド蓄積



Amyloid Pet Image of a brain bank donor with living will

