

に程度に関して記載している。

得られた画像データを画像解析する前処理として、MRI 画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を自動的に補正するプログラムを確立した。信号値不均一性補正に用いるモントリオール神経学研究所の開発した N3 プログラムは、脳実質のみを抽出しなければ精度が劣るので、脳実質を自動的に抽出できるプログラムを応用した。この補正プログラムにより、ファントムデータの信号対雑音比は最高 2 倍程度まで向上し、さらに各 MR 装置メーカーの機種間差が少なくなった。後者に関しては、毎回、撮像されている ADNI ファントムデータを用いて、多項式近似を用いる新しい数学的な補正法を開発し、ファントム実験および実際の被検者脳において有効性を確認した。補正に用いる ADNI ファントムは、実際の被検者の脳に対して十分に大きく、被検者脳の位置が特定されれば、ファントム内の歪み情報を有するこの多項式近似により、ほぼ完璧に補正を行うことができた。

初期解析結果として、健常者と 30 例と初期アルツハイマー病患者の脳 MRI の voxel-based morphometry によるグループ解析を行ったところ、信号値の不均一性と幾何学的歪みの補正を行うと、補正前よりも内側側頭部の萎縮の統計学的有意性が高まると同時に、前頭葉や後頭葉などでみられた萎縮がみられなくなり、偽陽性の少ないより精度の高い解析が行えることが立証された。

#### D. 考察

今回の J-ADNI 研究で用いられる MRI 撮像プロトコールは、患者脳撮像の他に、毎回ファントム撮像が必要である。毎回のファントム撮像データは、信号対雑音比、コントラスト比、信号値均一性測定、幾何学的歪みなどの測定による MRI 装置の画像品質検定に用いられる他に、得られた脳画像の幾何学的歪み補正に用いられることになる。

米国の ADNI 研究では、歪み補正は、各 MRI 装置メーカーから提供される傾斜磁場の歪み情報を用いて行われているが、同一メーカーの同一機種が用いられたとしても、必ずしも同一の歪みが存在するとは限らない。さらに、各メーカーの傾斜磁場の歪み情報に関しては、原則的に非公開となっており、データの取扱が困難である。

MRI における幾何学的歪みは、傾斜磁場によるもの、静磁場によるもの、および被験者脳に起因するものがある。今回の ADNI ファントムによる歪み補正では、傾斜磁場によるものの他に静磁場によるものも補正可能である。信号値の不均一性補正に関しては、B1 キャリブレーションデータと N3 プログラムの併用による補正が 1.5 テスラのみならず 3.0 テスラの MRI でも有効であることが確認された。このように、各施設で標準化された撮像法と高精度の信号値不均一性および幾何学的歪み補正プログラムを用いた前処理が、引き続いて行われる画像解析に有利な条件を与えることが、今回の健常者と初期アルツハイマー型認知症脳の voxel-based morphometry によるグループ解析で立証された。

#### E. 結論

MRI 撮像の標準化とデータのオンラインによる品質管理ならびに画像解析のための信号値の不均一性と幾何学的歪み補正からなる前処理自動補正が可能となった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, Terayama Y, Asada T. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology*. 2009 Oct 22. [Epub ahead of print]

2)山田 実、松田博史. 造影剤を使わないMRI 血管造影 - Arterial spin labeling. Clinical Neuroscience 27(7):822-823,2009

3) 松田博史. MRI によるアルツハイマー病の早期診断. Dementia Japan 23(1) ;6-13, 2009

4) 松田博史. 認知症の診断-Update アルツハイマー病の神経画像. 老年精神医学雑誌 20 (増刊号 III)、29-34, 2009

5) 松田博史. 神経変性疾患の画像診断ならびに画像統計解析. Geriat. Med. 47(12): 1693-1697, 2009

## 2. 学会発表

1) Yamada M, Hirano M, Watanabe S, Ichikawa T, Takizawa S, Matsuda H. Development of Image Segmentationable MRI pulse sequence. 15th Annual Meeting, Organization for Human Brain Mapping, San Francisco, June 19,2009

2) 松田博史、今林悦子、伊藤邦泰、伊藤公輝、鈴木千尋、久慈一英、瀬戸 陽、山田 実、島野靖正。認知症における 3T-MRI を用いた pulsed arterial spin labelingn による脳血流画像診断システムの開発. 第 28 回日本認知症学会、平成 21 年 11 月 20 日、仙台

4) 松田博史. MRI 画像診断によるアルツハイマー型認知症の早期発見と病態の進行度評価. 平成 21 年度

第 2 回ちばバイオ交流フォーラム、アルツハイマー型認知症 早期診断・根本治療への挑戦、平成 22 年 2 月 10 日、幕張

5) 松田博史. VSRAD の現状と展望。第 39 回日本神経放射線学会、平成 22 年 2 月 12 日、東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 分担研究報告書

### J-ADNI におけるバイオマーカー測定方法確立

分担研究者 桑野 良三 新潟大学脳研究所 教授

#### 研究要旨

アルツハイマー病早期診断と病期進行を客観的に評価するバイオマーカー測定法を確立する。本年度はアルツハイマー病の遺伝的背景を明らかにする目的で、J-ADNI 研究に参加している健常高齢者、軽度認知障害、早期アルツハイマー病の被験者を対象として、危険因子であるアポリポプロテイン E の遺伝子型頻度を調べた。また脳脊髄液のアミロイド  $\beta$ 、タウ、リン酸化タウの測定系を立ち上げた。

#### A. 研究目的

団塊世代がもうすぐ 65 歳を迎え、我が国始まって以来の高齢社会の到来は目前に迫っている。感染症や治療可能な病気の治療法が発達し、これまで医療の前面に出なかった高齢になって発症する疾患対策が緊急の課題となってきた。アルツハイマー病（AD）をはじめとする認知症の増加は、患者本人のみならず家族を巻き込み、若い世代の労働力を非生産労働に向けざるを得ない事態となっている。少子高齢化の時代にあって、医療経済的にも大きな課題である。

AD は、年齢と共に有病率／罹病率は増加することから加齢が最大のリスクである。本人の自覚がない間に不可逆的な脳病変が進行し、病気に気づいた時には、健康な脳に戻れない。従って AD 予備軍を発症前に診断し、健康な脳を保つために予防に努めることが重要である。発症後は、薬剤応答、医療

介入の効果や生物学的病理の進展を客観的に反映できるゲノム情報及びバイオマーカーによる治療経過の的確な評価が求められる。

前向き大規模臨床研究である Japanese Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative（J-ADNI）は、臨床診断、心理テスト、脳画像データ、ゲノム情報を統合して AD の発症と進展を客観的に評価する多施設共同研究を推進している。

本研究は、J-ADNI 生化学コアとして、経時的に収集する血液、脳脊髄液でアミロイド  $\beta$  ペプチド（A $\beta$ ）、タウなど病勢をモニターするバイオマーカーの測定並びにゲノム情報取得の基礎研究を行う。本年度は、末梢血 DNA を抽出し、AD リスク遺伝子アポリポプロテイン E の遺伝子型解析および脳脊髄液中の A $\beta$ 、タウ、リン酸化タウの測定方法を確立する。

#### B. 研究方法

## 1) APOE 遺伝子型解析

J-ADNI の被験者を対象として、スクリーニング、及びベースライン時の EDTA 採血から血漿を分離した残りの血球成分から、QIAamp DNA Blood Maxi Kit (QIAGEN 社)を用いて DNA を抽出した。遺伝子型は DNA シークエンス法と TaqMan 法によって決定した。DNA シークエンシングは、APOE エクソン 4 を挟む PCR プライマーを設定し、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI 社)で反応した後、ABI 3100 シークエンサーにて解析した。TaqMan 法は、rs429358 及び rs7412 箇所の SNP (1 塩基多型)を検出できる TaqMan プローブとそれらを含む DNA 領域を増幅する PCR プライマーを合成した。TaqMan プローブには SNP の“C”と“T”を認識する蛍光色素として FAM または VIC を標識した。DNA は 384 プレートに分注して、TaqMan プローブ、PCR プライマー、TaqMan Universal Master Mix II を加えて反応し、ABI7900 にて FAM と VIC を検出した。SDS ソフトによって遺伝子型を決定した。

遺伝子型決定を慎重に行うため、①2 つ解析方法による遺伝子型決定の一致を確認する。②検体の取り間違いが採血時、DNA 抽出時、遺伝子型決定操作時・・・各段階で生じる可能性があるため、同一人について、スクリーニングとベースラインの検体を用いて APOE 遺伝子型を決定した。

## 2) 脳脊髄液 A $\beta$ 42、タウ、リン酸化タウの定量

A $\beta$  42、タウ、リン酸化タウを測定する場合にそれぞれの特異抗体を用いて 3 種類 (3 回) の ELISA 測定と異なり、同時に 3 分子を測定するトリプルアッセイができる Suspension Array Technology (SAT) を実現した新しいアレイシステム (Luminex 社) を採用する。SAT では識別コードを付与した担体ポリスチレン製のビーズ (直径 5.6 $\mu$ m) 表面に特異抗体プローブを固定する。この担体の識別コードを読み取ることで表面に固定されているプローブを特定す

る。この担体はバッファ液等に懸濁した状態で実験に供するために“Suspension Array”と呼ばれる。Luminex システムのビーズは、2 種類の蛍光色素で着色され、蛍光色素の配合比率が識別コードになっており、現在最大 100 種類のビーズを同一サンプル内で識別できる。この多項目同時解析手法は、xMAP (Multiple Analyte Profiling) と呼ばれる。

1 サンプル中、ビーズ 1 色につき複数個 (100 個～300 個程度) をカウントし、レポート蛍光の蛍光強度の平均値、中央値等を算出する。最大 100 項目の測定を 1 本のマイクロチューブ、またはマイクロタイタープレートの 1 つの Well 中で同時に行なえる。Luminex システムはフローメトリーの技術を利用しているため、高速な測定が行える。例えば、50 サンプルのアッセイ (1 サンプル当たり 100 個のビーズを測定、計 5,000 個) ならば、96 検体の測定が 30 分～1 時間以内で行える。

Luminex ビーズに固定する 1 次抗体は、4D7A3 (A $\beta$  42)、AT120 (総タウ)、AT270 (181P-タウ) を使用し、ビオチンラベル 2 次抗体は、3D6 (A $\beta$  42)、HT7 (総タウ)、HT7 (181P-タウ) を使用した。

脳脊髄液の希釈はキット (INNO-BIA AlzBio3, Innogenetics 社) に付属する Diluent (cat#57826) を使用した。96 穴プレート内の場所による影響をおさえるために、コントロール検体をある程度ランダムに配置した。一次抗体、二次抗体の反応を室温一晩行い、翌日洗浄・発色して Luminex2000 にて計測した。

### (倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部の臨床倫理委員会及び遺伝子倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1) APOE 遺伝子型解析

APOE 遺伝子型は、APOE タンパクの 112 番目と 158 番

目のアミノ酸に対応する SNP によって、Cys と Arg に変化する。それぞれ Cys/Arg と Arg/Cys の組み合わせによって、APOE2 (Cys-Cys)、APOE3 (Cys-Arg)、APOE4 (Arg-Arg) の分子種が生じる。J-ADNI の被験者 328 人について APOE 遺伝子型を決定した。健常者 124 人 (APOE3\*3:85 人、APOE3\*4:28 人、APOE4\*4:1 人)、MCI:138 人 (APOE3\*3:58 人、APOE3\*4:65 人、APOE4\*4:9 人)、AD:66 人 (APOE3\*3:25 人、APOE3\*4:27 人、APOE4\*4:10 人) であった。リスクアレル  $\epsilon 4$  の保有者は、健常人:31 人 (25.0%)、MCI:75 人 (54.5%)、AD:40 人 (60.6%) であり、 $\epsilon 4$  のアレル頻度は健常人:32 アレル (12.9%)、MCI:84 アレル (30.4%)、AD:50 アレル (37.9%) であった。

## 2) 脳脊髄液 A $\beta$ 42、タウ、リン酸化タウの定量

US-ADNI が採用している Suspension Array Technology (SAT) を実現した新しい測定系を J-ADNI も採用する方向で検討した。

測定の実技を習得するために、US-ADNI の生化学コアであるペンシルベニア大学の L. Shaw 教授の指導を受けた。検体は US-ADNI の 2 例を使用した。各検体は Baseline (0 ヶ月)、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月の 4 点とし、原液サンプルと 4 倍希釈サンプルを各々 quadruplicate 測定した。

原液と 4 倍希釈で絶対値に差がみられたが、今回使用した 2 人は、0 ヶ月から 36 ヶ月後の時間経過による測定値に大きな変動は無かった。

J-ADNI 生化学コアに於いても Luminex2000 を購入して US-ADNI と同一条件を設定し、11 人の脳脊髄液を使用して A $\beta$ 42、タウ、リン酸化タウのトリプルアッセイの予備実験を行った。3 分子いずれも quadruplicate 測定したが、各検体の測定値のバラツキは少なかった。

## D. 考察

APOE 遺伝子型は、AD1897 人、健常コントロール 2007 人の大規模検体を用いた解析では、リスクアレ

ル  $\epsilon 4$  の頻度がコントロール 8.7%、AD31.2%、であった。今回の J-ADNI の 328 人については、コントロール 12.9%、AD37.9% と高めであった。これは遺伝的に近い家系内に AD が発症しており、被験者となること希望したためかもしれない。また、非常に厳密な臨床診断による結果なのかもしれない。

昨年度に続いて今年度前半は、血漿中の A $\beta$ 40/42 を測定するために、市販の ELISA キットを用いて種々の測定条件 (血漿の希釈効果、食事や運動量を考慮した採血時間の検討、凍結融解回数等) を検討した。しかし、A $\beta$ 42 が AD の対象群と比較して有意に低値であった過去の測定結果が再現できなかった。血漿中の A $\beta$  測定は、大量のタンパク、脂質、その他の成分の中に存在し、現在の方法だけで超微量の A $\beta$  を測定するには限界があるようだ。

## E. 結論

遺伝的危険因子として知られている APOE  $\epsilon 4$  のリスクの強さが改めて確認できた。臨床心理テスト、脳画像データを層別化して解析する際に、性別、年齢に匹敵する有効な指標となる。脳脊髄液 A $\beta$ 、タウの測定に関しては US-ADNI との連携を考慮して、現時点では ELISA 系を利用することは断念し、xMAP 法の Luminex を採用する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yanagida K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Kodama TS, Nishitomi K, Jiang J, Mori K, Tatsumi S, Arai T, Ikeuchi T, Kasuga K, Tokuda T, Kondo M, Ikeda M, Deguchi K, Kazui H, Tanaka T, Morihara T, Hashimoto R, Kudo T, Steiner H, Haass C, Tsuchiya K, Akiyama H, Kuwano R, Takeda M. The 28-amino acid form of an APLP1-derived Ab-like peptide is a surrogate marker for Ab42 production in the central nervous system. EMBO Mol Med. 1:1-13. (2009)
- 2) Hamaguchi T, Morinaga A, Tsukie T, Kuwano R, Yamada M. A novel presenilin 1 mutation (L282F) in familial Alzheimer's disease. J Neurol. 256:1575-1577. (2009)
- 3) Kasuga K, Ohno T, Ishihara T, Miyashita A, Kuwano R, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T. Depression and psychiatric symptoms preceding onset of dementia in a family with early-onset Alzheimer disease with a novel

PSEN1 mutation. J Neurol. 256:1351-1353. (2009)

2. 学会発表

- 1) Kuwano R, Takei N, Miyashita A, Ihara Y; The Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease (JGSCAD). Fine SNP mapping in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease. The 12th International Conference on Alzheimer's Disease in Vienna, Austria
- 2) 月江珠緒, 井原康夫, 桑野良三: 血漿中のアミロイドβ 40 および 42 の測定. 第 28 回日本認知症学会, 仙台
- 3) 池内健, 春日健作, 宮下哲典, 川瀬康裕, 小野寺理, 杉下守弘, 桑野良三, 西澤正豊: 健忘を主体とする特異な臨床型を呈するタウ遺伝子 (MAPT) R406W 変異を伴う家族性認知症の臨床分子遺伝学的解析. 28 回日本認知症学会, 仙台
- 4) 宮下哲典, 齋藤祐子, 初田裕幸, 村山繁雄, 井原康夫, 桑野良三: アルツハイマー病のバイオマーカー探

索: ヒト死後脳網羅的な遺伝子発現解析による試み. 28 回日本認知症学会, 仙台

- 5) 温雅楠, 宮下哲典, 北村信隆, 赤澤宏平, 井原康夫, 桑野良三: 晩期発症型アルツハイマー病と SORL1 の相関解析. 28 回日本認知症学会, 仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

J-ADNI における PET 研究、データ品質管理体制の確立

分担研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター部長

PET コア活動の目的は PET の規範的な研究体制を構築し、J-ADNI PET 研究を遂行することである。本年度は PET コア活動の研究 3 年目として、1) FDG-PET コア、2) PET QC コア、3) アミロイドコアがそれぞれの担当領域を分担して J-ADNI PET 研究を推進した。その結果、FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理、初期データについての画像解析などがほぼ予定通り進捗した。

### A. 研究目的

PET コア活動の目的は J-ADNI で行われる PET 検査 (FDG-PET とアミロイド PET) についてその研究実施体制を整備して、多施設共同研究における PET 検査の標準化と厳密な品質管理を実現し、AD 発症と進行評価の客観指標として PET データの取得を可能にするとともに、得られた PET データの解析を MRI、神経心理検査、生化学マーカーなど他のサロゲートマーカー (surrogate marker) とも関連付けて解析し、画像・生化学診断を融合した総合診断体系を世界に先駆けて実用化することである。

### B. 研究方法

PET コアとしては伊藤 (国立長寿医療センター) が PET コア全体と FDG-PET、石井 (都立老人研) がアミロイドコアをそれぞれ担当し、千田 (先端医療センター) が PET QC コアとして PET 検査の品質管理と標準化、データ解析を実施している。

今年度は PET コアとして以下のような活動を行った。

#### 1) FDG-PET コア

##### ①画像解析における複数の解析法の適用

画像統計解析、関心領域解析など複数の解析法を FDG-PET に適用して、解析法による結果の差異を検討した。

##### ②他モダリティ(アミロイド、MRI)との関連解析

FDG-PET とアミロイド PET の比較、FDG-PET と神経心理検査の相関について初期データを対象として解析を行った。

#### 2) PET-QC コア

①画像の品質管理方法の開発と PET 画像の品質保証  
各施設から提出される PET 画像データと撮像記録をダウンロードして照合しプロトコル逸脱や撮像の失敗をチェックするシステムを開発し、PET 画像の品質管理に使用した。

#### 3) アミロイド PET コア

①アミロイド PET 画像の解析法、診断法、施設間差の補正法の検討と確立

PIB-PET の視覚読影指針を策定し中央読影を開始した。また、定量解析のためのソフト群を開発した。

②アミロイド PET 画像と AD バイオマーカーとの関連性の検討と意義の明確化

ベースラインデータの解析により、アポ E4 のアミロイド蓄積に及ぼす影響を検討した。

## C. 結果

今年の PET コア活動の結果は以下のとおりである。

### 1) FDG-PET コア

#### ①画像解析における複数の解析法の適用

初期データを対象とした検討では、正常 (NC)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) の各グループを対象とした画像統計解析、関心領域解析を行い、先行する US-ADNI と同等の結果を得た。PET 画像の中央読影も PET-QC コアに協力して開始した。

#### ②他モダリティ(アミロイド、MRI)との関連解析

FDG-PET とアミロイドの比較では NC、MCI、AD の各群において FDG-PET におけるアルツハイマー病パターンの有無とアミロイドの沈着の有無が一致しない症例が認められた。神経心理検査のとの相関解析では、FDG-PET との相関部位が NC、MCI、AD の各群において異なっていた。

### 2) PET-QC コア

#### ①画像の品質管理方法の開発とPET画像の品質保証

2009年10月末までに、306件 (FDG173件、アミロイド98件) のPET検査が行われた。データは逐一QCチェックし、体動補正や位置補正などを行った。再撮像は1件だけであった。QC済み画像は脳PETの専門家によるブラインド中央読影を行い、視覚評価を行った。

### 3)アミロイドPET コア

#### ①アミロイドPET画像の解析法、診断法、施設間差の補正法の検討と確立

視覚読影と定量評価の比較ではアミロイド蓄積の有無の判定が両者でよく一致していた。また、ダイナミックデータを使用した定量画像により SUV の対小脳比画像よりも優れた感度の情報を得られる可能性が示された。

#### ②アミロイドPET画像とADバイオマーカーとの関

連性の検討と意義の明確化

ベースラインデータの解析により、NC、MCI、AD の各群においてアポE4陽性群はアポE4陰性群に比べてアミロイド蓄積が高度であった。

## D. 考察

FDG-PET コアの画像統計解析、関心領域解析の検討は、初期データを対象として予定通り進んでいる。また、FDG-PET 画像の中央読影の進捗もほぼ予定通りである。今後は登録症例の増加とともに追加解析を行うとともに、追跡検査のデータを加えた縦断的な解析も合わせて行う必要がある。NC、MCI、AD の各群において見られた FDG-PET のアルツハイマー病パターンの有無とアミロイド沈着の有無の不一致は、臨床的に分類された各群の機能画像上の heterogeneity を示している。

PET-QC コアによる画像の品質管理方法の開発とそれによる PET 画像の品質保証は、多施設共同研究において、標準化され、品質保証された均質なレベルのPET画像データの取得を可能にするものであり、J-ADNI 以外の研究でも広く活用できる。また、PET 画像の中央読影システムも今後アルツハイマー病根本治療薬の治験を含む J-ADNI 以外の臨床研究での利用が予想される。

アミロイドコアで策定した PIB-PET の視覚読影指針は今後のアミロイドPETの読影において標準的に使用可能な指針と考えられる。また、ダイナミックデータを使用した定量画像により SUV の対小脳比画像よりも優れた感度の情報を得られる可能性が示されたが、本研究成果により、アミロイドPET診断法の国内スタンダードを確立するとともに、米欧豪より優れた診断法を提案できると考える。

## E. 結論

PET コア活動の研究3年目として、1) FDG-PET コア、2) PET QC コア、3) アミロイドコアがそ



それぞれの担当領域を分担して J-ADNI PET 研究を推進した。その結果、FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理、初期データについての画像解析などがほぼ予定通り進捗した。

#### 共同研究者、研究協力者

先端医療センター：千田道雄 (PET QC コア 責任者)、山根登茂彦、清水敬二、井狩彌彦、西尾知之

東京都老人総合研究所：石井賢二 (アミロイド コア 責任者)、石渡喜一

姫路循環器病センター：石井一成

国立長寿医療センター：加藤隆司、藤原 謙

㈱マイクロン：高石勝、吉岡由里子、山道直子

#### F. 研究発表

##### 1) 論文

1. Ito F, Toyama H, Kudo G, Suzuki H, Hatano K, Ichise M, Katada K, Ito K, Sawada M: Two activated stages of microglia and PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors with [(11)C]PK11195 in rats. *Ann Nucl Med*, 24(3):163-9, 2010.

2. 伊藤健吾, 加藤隆司, 鳥塚莞爾: 公表された文献による  $^{18}\text{F}$ -FDG PET のアルツハイマー病診断における有用性に関する報告. *核医学*, 47(1): 1-8, 2010.

3. 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.

4. 伊藤健吾, 加藤隆司: 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.

5. 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.

##### 2) 学会発表

1. 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 (June 13-17), 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.

2. 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 (June 13-17), 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.

3. Toyama H, Hatano K, Suzuki H, Kudo G, Ichise M, A. Wilson, Yamada T, Katada K, Sawada M, Ito K: Comparison of [18F]FEPPA and [11C]PBR28, novel peripheral benzodiazepine receptor ligands for PET in a rat model of neuroinflammation. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 16 (June 13-17), 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.

4. Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Yoshiyama H, 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.

5. 杉健太郎, 岡村信行, 石井賢二, 石渡喜一, 伊藤健吾, 加藤隆司, 鷺野谷利幸, 工藤幸司, 谷内一彦: [C-11]BF227-PET によるアルツハイマー病早期診断法の多施設臨床試験. 第

- 49 回日本核医学会学術総会,2009 年 10 月 1 日,旭川グラハイマー型認知症における MMSE, ADAS-Jcog 関連  
 ンドホテル, 旭川市. 代謝部位の評価における FDG-PET 定量画像の有用性.
6. 加藤隆司,伊藤健吾,旗野健太郎,新畑 豊,藤原 謙, 岡村信第 49 回日本核医学会学術総会,2009 年 10 月 1 日,旭川  
 行, 谷内一彦:[C-11]BF-227 PET アミロイドイメージングランドホテル,旭川市.  
 グの AD, MCI,健常者における検討.第 49 回日本核医学前野信久,加藤隆司,伊藤健吾他:SEAD-J と US-ADNI の  
 会学術総会,2009 年 10 月 1 日,旭川ランドホテル,旭川MCIに差異はあるか?・登録時データの比較検討-, 日  
 市. 認知症学会 第 28 回日本認知症学会学術集会,2009 年
7. 川嶋将司,加藤隆司,伊藤健吾,千田道雄,石井一成,石井賢11 月 20 日,宮城県仙台市, 東北大学百周年記念会館.  
 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-JGと 知的財産権の出願・登録状況  
 US-ADNIにおける MCI 患者の特徴と FDG PET 画像の なし  
 比較. 第 49 回日本核医学会学術総会,2009 年 10 月 1 日,  
 旭川ランドホテル,旭川市.
8. 田島稔久,飯田昭彦,松原充隆,加藤隆司,伊藤健吾:アルツ

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策研究事業）

分担研究報告書

J-ADNI におけるデータベースのデザインと構築

研究分担者 国立精神・神経センター医療研究センター放射線診療部長 佐藤 典子

### 研究要旨

アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための大規模臨床・画像データベースの構築及び継続的運用のための情報基盤作成の検討

#### A. 研究目的

アルツハイマー病の多施設脳画像に必要な情報基盤（ハードウェア・ソフトウェア）である大規模臨床・画像データベースの改良・改善の検討を行い、今後の円滑な運用やデータ解析に繋げることを目的とする。臨床データに関しては、収集したデータから統計解析や研究の進捗を把握するためのデータ整理法、集計法などの検討を行う。画像データに関しては最も重要な MRI データについて、多施設からのデータを統合して解析するために必要とされる画像の歪み・むらの補正処理について、大量なデータを効率的に処理するための処理の自動化についての検討を行った。

#### B. 研究方法

臨床データについて、平成 19 年度の成果として報告した米国 ADNI のデータベースの検討から作成した J-ADNI データベースの継続的改良、及び進捗の把握や集計用途に用いるデータの整理法を検討した。登録確定状態や脱落状態把握のために必要なデータや状態の種類についての検討、それらのデータベースからの抽出を行った。MRI データについては歪み・むらの補正とその前処理を全て繋げて自動化できるかについて検討を行った。

#### （倫理面への配慮）

全てのデータは匿名化されているため個人情報にはならない。またネットワークは閉鎖系のため高いセキュリティが確保されている。

#### C. 研究結果

臨床データの整理（データクリーニング）は、単純なデータ登録機能だけでは不十分であり記述や記入法、採点法に関する中央からの問い合わせや、これに対する施設側の回答を項目管理し記録する機能、さらに各問い合わせが完了したかどうかを表す状態管理機能が重要であることが明らかになった。また、初期の検討結果として実装した状態管理機能は当該問い合わせが「完了したかどうか」のみを管理する機能であったが、一度のやり取りだけで完了する問い合わせばかりではないため、現在問い合わせ中なのか施設側が対応を完了した状態なのかを繰り返し切り替えて管理できる機能が新たに必要であることも明らかになった。被験者の集計や進捗管理に関しては、中途での研究脱落なども起こるため単純に登録済みの全データを抽出するだけではいけないことは明らかであるが、今回の検討によりスクリーニング時に脱落した被験者を除いただけでは迅速な（リアルタイムに近い）集計には不十分なことが分かり、様々なデータの組み合わせから、可

能な限り正確な母数を反映していると思われるデータを迅速に抽出する方法を完成した。画像データについては2つの補正用画像から信号むらを補正する手法、歪み補正手法、さらに後処理で信号むらを補正する手法を繋ぎ合わせて処理が自動化できることを確認した。

#### D. 考察

信頼性の高いデータ収集のためには一方的なデータの登録だけでは不十分でデータクリーニングが重要であることと、そのために必要な機能として問い合わせ・回答のやりとりの保存管理機能が重要であることが明らかになったため、これらの仕様検討を行った。また、リアルタイムで追加されていくデータから迅速に正確な集計を行うために必要なデータ抽出条件の組み合わせについて、例えばシステム上に登録した被験者が初めの来院（スクリーニング来院）をまだ行っていない場合、正式な参加人数としてカウントしてはいけないのは明らかだが、初めの来院を行ったからと言って、スクリーニング脱落という状態を取り得、この場合はやはり正式な参加人数にカウントしてはいけないのは明らかである。ところがスクリーニングを正式に通過するとは必要な全ての臨床評価、画像評価のデータが固定（データ入力完了、疑義事項が解決しダブルチェックが完了した状態）されなければならない、この状態に至るまでには1か月以上の時間を要する場合も少なくない。これでは迅速な集計は行えないため、固定に近い状態をどの項目で抽出すれば固定前でもより正確な集計を行えるかの検討を行った。組み入れ確定を手動によってしまつては、組み入れが確定していない被験者のデータの進捗を日々チェックしなければならない、迅速な集計は行えないため、固定前の入力されたデータからの算出が望ましい。今回はスクリーニング実施日、選択基準、除外基準、被験者適格性の確認などによるデータ

抽出と総合的な判断による人数の差を検討した。その結果、被験者登録後にスクリーニングが実施されており、かつ被験者適格性の確認が「はい」になっているかをチェックすることで、データ固定前であっても一番総合的な判断に近い集計値が算出できることが分かり、これを研究参加人数としてカウントすることとして脱落率など各種集計を行うことを決定した。また、臨床・心理データの抽出時にも固定後のデータだけではなくこの条件での組み入れ仮確定の対象者のデータも出力できるようにし、迅速な集計・統計に繋げるようにした。

画像データについては一連の補正処理を繋げ部分のプログラムの作成を行い、自動化に成功したため、多施設から集まる大量のデータを一度に処理できるインフラが整ったといえる。今後は個々の処理の改良があった場合に簡単に置き換えられるようにする必要があると考えられる。

#### E. 結論

データが膨大な量に上る J-ADNI 研究において臨床データの精度を高めるため、データクリーニング機能の要件検討を行いシステムの改良に繋がった。また、迅速なデータ抽出のための被験者状態の検討を行い、データ固定前でも集計や統計に用いるデータを可能な限り正確に出せるようにした。

画像データに関して、一連の補正処理の自動化に成功し、多施設脳画像研究の基盤整備の一部が作成できたと考える。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学芸発表  
なし

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

## 厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

### 分担研究報告書

#### 精神状態短時間検査—日本版（MMSE-J）の標準化について

分担研究者 杉下守弘 新潟リハビリテーション大学院大学 教授

##### 研究要旨

Mini Mental State Examination (MMSE)は最も広く使用されている認知症スクリーニング検査のひとつである。MMSEについては、すでに数種の日本版が公表されている。2006年、新たに MMSE-の日本版(MMSE-J)を作成したのは、原版に忠実な日本語訳はなかったからである。また、MMSE は検査項目の一つである 100-7 課題を施行する 100-7 版と 1007-7 を施行せず単語の逆唱を行わせる逆唱版があり、前者は治験で用いられることが多く、後者は研究で使われることがあった。この 2 つの版を同時に行える日本版が必要と考えた。

2006 年、日本で国際プロジェクト「アルツハイマー病神経画像戦略」(ADNI)が始まり、原版に忠実な日本語訳で、原版と等価性の高い日本版の使用が要請された。そのような日本版として MMSE-J が採用された。また、MMSE-J それだけでなく国際的治験でも用いられている。

MMSE-J には、注意の検査項目として、100-7 課題と単語の逆唱課題があり、どちらも施行するようになっている。そして、2 つの課題のうち 100-7 課題のみを採点して合計点を出した 100-7 版(なお、100-7 課題が零点の場合は逆唱課題の得点を採用)と、二つの課題のうち逆唱課題のみを採点して合計点を出した逆唱課題版がある。本研究は MMSE-J の得点と性別、年齢別、遺伝子型別、教育歴別などの関係、100-7 版と逆唱版の関係、妥当性、信頼性および内部一貫性などについて検討したので報告する。

JADNI に参加した健常者 71 名、MCI(軽度認知障害患者) 47 名、AD(アルツハイマー病患者)24 名の合計 142 名を対象として、100-7 版と逆唱版の関係を検討した。両者の相関係数は高く、スクリーニング時に 0.89 であり、六か月後の再検査時には 0.92 であった。

MMSE-J の妥当性は、JADNI に参加した健常者 107 名、MCI 135 名、AD 53 名の合計 295 名を対象として検討した。認知症を専門とする 38 医療施設の医師が被験者 295 名を健常者、MCI および AD に分類した結果と、その後、MMSE-J の検査を行い、MMSE-J の得点による 2 分類を比較して、予測的妥当性を検討した。100-7 版の予測的妥当性は、感度 0.87、陽性適中率 0.61 であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度 0.88、陽性適中率 0.71

であった。

健常者 71 名、MCI 47 名、AD 24 名の合計 142 名について、JADNI および ADNI がおこなっている4つの心理テスト(MMSE, CDR, Logical Memory および GDS)をもとにした分類(健常者、軽度認知症患者、アルツハイマー病患者の3つに分類)と MMSE-J の得点による2分類(23 点以下を認知症の疑いありとし、24 点以上を認知症の疑いなし)を比較して、予測的妥当性を検討した。逆唱版の予測的妥当性は、感度 0.90、陽性適中率 1.0 であった。

信頼性を検討するため、健常者 71 名、MCI 47 名、AD 24 名の合計 142 名について、MMSE-J のスクリーニング時の検査成績と、6 カ月後の再検査成績の相関係数を算出した。test-retest の相関係数は、100-7 版で 0.81、逆唱版で 0.77 であった。MMSE-J の内部一貫性をみるため、アルファ係数は上に述べた142例を対象として計算した。100-7 版 0.58、逆唱版 0.47 であった。以上のデータは MMSE-J が認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示している。

## はじめに

Mini Mental State Examination (MMSE)は最も広く使用されている認知症スクリーニング検査のひとつである。MMSE については、すでに数種の日本版が公表されている。2006 年、新たに MMSE-の日本版(MMSE-J)を作成したのは、原版に忠実な日本語訳はなかったからである。また、MMSE には検査項目の一つである 100-7 課題を施行する 100-7 版と 1007-7 を施行せず単語の逆唱を行わせる逆唱版があり、前者は治験で用いられることが多く、後者はけんきゅうや臨床で使われることがあった。この 2 つの版を同時に行える日本版が必要とかんがえた。

2006 年、日本で国際プロジェクト「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)が始まり、原版に忠実な日本語訳で、原版と等価性の高い日本版の使用が要請された。

そのような日本版として MMSE-J (翻訳・翻案、杉下守弘、2006 ) が採用された。また、MMSE-J はそれだけでなく国際的治験でも用いられている。

本研究は MMSE-J の 100-7 版と逆唱版の関係、妥当性、信頼性および内部一貫性について検討したので報告する。

## 対象と方法

日本の「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した健常者107名、MCI 135名、AD 53名の合計295名を対象として、逆唱版について、性別、年齢別、遺伝子型別、教育歴別などのMMSE-Jの得点との関連を調べた。日本の「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した健常者71名、MCI(軽度認知障害患者) 47名、AD(アルツハイマー病患者)24名の合計

142名を対象として、100-7版と逆唱版の関係を検討した。

MMSE-Jの妥当性は、日本の「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した合計295名を対象とした。認知症を専門とする38医療施設の医師が被験者295名を健常者、MCIおよびADに分類した。その後、MMSE-Jの検査を行い、MMSE-Jの得点が23点以下を認知症の疑いのある群とし、24点以上を認知症の疑いのない群として予測的妥当性を検討した。

また、健常者71名、MCI47名、AD24名の合計142名について、JADNIおよびADNIがおこなっている4つの心理テスト(MMSE, CDR, Logical Memory および GDS)をもとにした分類(健常者、軽度認知症患者、アルツハイマー病患者の3つに分類)とMMSE-Jの得点による2分類を比較して、妥当性を検討した。具体的には、ADNIの3分類を健常者とMCIをひとまとめにし、健常+MCI群とAD群の2群とし、一方、MMSE-Jの得点が24点以上を認知症の疑いのない群、23点以下を認知症の疑いのある群とし2つに分類した。そして、両者の分類の比較をおこなうことによってMMSE-Jの予測的妥当性を調べた。

信頼性を検討するため、健常者71名、MCI47名、AD24名の合計142名について、MMSE-Jのスクリーニング時の検査成績と、6カ月後の再検査成績の相関係数を算出した。

MMSE-Jの内部一貫性をみるため、上に述べた142名を対象としてアルファ係数を計算した。

## 結果

① MMSE-Jの100-7版と逆唱版の関係を検討した結果、両者の相関係数は高く、スクリーニング時に0.89であり、六か月後の再検査時には0.92であった。いずれも高い相関があり、二つの版は関係の度合いが高いといえる。

② MMSE-Jの予測的妥当性について、認知症を専門とする38医療施設の医師の分類とMMSE-Jの得点による2分類を比較して検討した。100-7版の予測的妥当性は、感度0.87、陽性適中率0.61であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度0.88、陽性適中率0.71であった。MMSE-Jの予測的妥当性について、ADNIの分類とMMSE-Jの得点による2分類を比較して検討した。逆唱版の場合、感度0.90、陽性適中率1.0であった。これらことは、MMSE-Jの予測的妥当性が高いことを示している。

③ 信頼性を検討するため、MMSE-Jのスクリーニング時の検査成績と、6カ月後の再検査成績の相関係数を算出した。test-retestの相関係数は、100-7版で0.81、逆唱版で0.77であった。いずれも高い相関係数を示し、信頼性が高いことを示している。

④ MMSE-Jの内部一貫性をみるため、アルファ係数は上に述べた142例を対象として計算した。100-7版0.58、逆唱版0.47であった。これらの値はMMSE-Jの内部一貫性が比較的高くないことを示している。



## 考察

MMSE-J の 100-7 版と逆唱版の関係を検討した結果、スクリーニング時および六か月後の再検査時にいずれも高い相関があった。二つの版は関係の度合いが高く、相互に互換性が高いといえるであろう。なお、今後、どうした場合、107-7 課題と逆唱課題で差が出るの検討する必要があろう。10-7 課題は軽度認知障害 (MCI) を識別するのに有用であるという拙があるがこれについても検討が必要である。

専門医の分類と MMSE-J の得点による 2 分類 ( 24 点以上を認知症の疑いのない群とし、23 点以下を認知症のある群とする。 ) を比較すると、予測的妥当性は、100-7 版では、感度 0.87、陽性適中率 0.61 であった。逆唱版では、感度 0.88、陽性適中率 0.71 であった。また、ADNI の分類と MMSE-J の得点による 2 分類を比較すると予測的妥当性は、逆唱版の場合、感度 0.90、陽性適中率 1.0 であった。これらの数値は MMSE-J の予測的妥当性が高いことを示している。 Tombaugh and McIntyre ( 1992 ) は認知症の疑いのある群とソウでない群にわけけるには 23 点あるいは 24 点とすると高い予測敵妥当性が得られると述べているが、MMSE-J の場合もそうであった。

信頼性を検討するため、MMSE-J のスクリーニング時および 6 カ月後の検査成績の相関係数を算出したところ、100-7 版で 0.81、逆唱版で 0.77 という他界相関係数であった。MMSE の test-retest の相関係数は 0.79 から 0.98 と報告されており [Stuss et al. 1996]、MMSE-J

の信頼性もほぼこの範囲である。

MMSE-J の内部一貫性をみるため、アルファ係数を計算すると、100-7 版 0.58、逆唱版 0.47 であった。これらの数値は比較的多角ない。もともと MMSE はいろいろな能力を測定することを意図しているの、この値は妥当なものと考えられる。

## 終わりに

今回の検討結果から、MMSE-J は認知症のスクリーニング検査として適切であることと考えられる。

## 文献

- Stuss DT, et al. L. Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of 5 neuropsychological tests. Archives of Neurology, 53(10),1033-1039, 1996.
- Tombaugh TN and McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination : A comprehensive review. Journal of the American Geriatrics Society, 40(9)922-935, 1992.

## F. 研究発表

杉下守弘 (認知機能テストの現状と展望。Dementia Japan 23: 55-63, 2009)

杉下守弘、朝田 隆: 高齢者用うつ尺度短縮版-日本版 (Geriatric Depression Scale-Short version-Japan, GDS-S-J) について。認知神経科学10:87-90, 2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩坪 威	アルツハイマー病の根本治療とJ-ADNI	日本老年医学会雑誌	46	373 : 379	2009
Ota M, Nemoto K, sato N, Yamashita F, Asada T.	Relationship between white matter changes and cognition in healthy elder.	Int J Geriatr Psychiatry			2009 Epub ahead of print
Megumi Sasaki, Chiine Kodama, Shin Hidaka, Fumio Yamashita, Toru Kinoshita, Kiyotaka Nemoto, Chiaki Ikejima, Takashi Asada	Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community.	Int J Geriatr Psychiatry	24	1119-1126	2009
Mizukami K, Hananaka k, Tanaka Y, Sato S, Asada T.	Therapeutic effects of the selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor	Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry	33	349-352	2009
Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F, Nemoto K, Morita T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T.	Effect of BDNF and the ApoE polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease.	Gene Brain Behav	8	43-52	2009
荒井啓行、岡村信行、藁谷正明、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司	アルツハイマー病の病態とバイオマーカー開発	日本薬理学会雑誌	135	3-7	2010
荒井啓行、古川勝敏、富田尚希	認知症研究の進歩とJ-ADNI	老年医学	48	29-32	2010
Arai H. et al.	Geriatric medicine, Japanese ADNI and biomarker development. Review.	Tohoku J. Exp.			2010 in press
Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M.	Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy.	Eur J Neurol			In Press

Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M.	Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid $\beta$ aggregation pathway.	Am J Pathol	175	2557-2565	2009
Yamashita F, Sasasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narayama S, Terayama Y, Asada T.	Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry.	Neuroradiology			2009 Oct 22. [Epub ahead of print]
山田 実、松田博史.	造影剤を使わないMRI血管造影 - Arterial spin labeling.	Clinical Neuroscience	27(7)	822-823	2009
松田博史	MRIによるアルツハイマー病の早期診断.	Dementia Japan	23(1)	6-13	2009
松田博史	認知症の診断-Update アルツハイマー病の神経画像.	老年精神医学雑誌	20 (増刊号II)	29-34	2009
松田博史	神経変性疾患の画像診断ならびに画像統計解析.	Geriat. Med.	47 (12)	1693-1697	2009
Yanagida K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Kodama TS, Nishitomi K, Jiang J, Mori K, Tatsumi S, Arakawa T, Ikeuchi T, Kasuga K, Tokuda T, Kondo M, Ikeda M, Deguchi K, Kazui H, Tanaka T, Morihara T, Hashimoto R, Kudo T, Steiner H, Haass C, Tsuchiya K, Akiyama H, Kuwano R, Takeda M.	The 28-amino acid form of an APLP1-derived Ab-like peptide is a surrogate marker for Ab42 production in the central nervous system.	EMBO Mol Med	1	1-13	2009
Hamaguchi T, Morinaga A, Tsukie T, Kuwano R, Yamada M.	A novel presenilin 1 mutation (L282F) in familial Alzheimer's disease.	J Neurol	256	1575-1577	2009
Kasuga K, Ohno T, Ishihara T, Miyashita A, Kuwano R, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T.	Depression and psychiatric symptoms preceding onset of dementia in a family with early-onset Alzheimer disease with a novel PSEN1 mutation.	J Neurol.	256	1351-1353	2009

Ito F, Toyama H, Kudo G, Suzuki H, Hatano K, Ichise M, Kameda K, Ito K, Sawada M	Two activated stages of microglia and PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors with [(11)C]PK11195 in rats.	Ann Nucl Med	24(3)	163-9	2010
伊藤健吾, 加藤隆司, 鳥塚莞爾	公表された文献による <sup>18</sup> F-FDG PET のアルツハイマー病診断における有用性に関する報告.	核医学,	47 (1)	1-8	2010
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
伊藤健吾, 加藤隆司	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
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	23	14-21	2009
杉下守弘	認知機能テストの現状と展望	Dementia Japan	23	55-63	2009
杉下守弘, 朝田隆	高齢者用うつ尺度短縮版-日本版 (Geriatric Depression Scale-Short version-Japan, GDS-S-J) について	認知神経科学	10	87-90	2009