

初期アルツハイマー型認知症における 脳内アミロイド蓄積とミクログリア活性について

分担研究者 尾内康臣 浜松医科大学 教授

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) で認められる A β 蛋白の蓄積と組織障害 (神経炎症) の指標となるミクログリア活性化の関係、および神経炎症と組織代謝障害との関連性について AD 患者脳で詳しく検討されていない。そこで、ミクログリア活性と A β 蛋白の蓄積、ブドウ糖代謝の生体内での関係を、ミクログリア活性を反映する [C-11] (R)PK11195 と A β 蛋白蓄積を反映する [C-11]PIB、ブドウ糖代謝量を反映する [F-18]FDG の各トレーサーを用いて PET で測定し検討した。ミクログリア活性と A β 蛋白の蓄積が患者群の側頭頭頂葉領域で上昇し、トレーサー同士の相関では [C-11] (R)PK11195 結合と [C-11]PIB 結合の間に左右の後帯状回で有意な負の相関が示された。A β 蛋白の蓄積よりも早期にミクログリア活性が上昇する可能性がある。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の病因説であるアミロイド仮説は、アミロイド前駆体蛋白 (APP) から生成される A β 1-42 が β シート構造を取りながら重合して A β フィブリルとなり細胞外に異常蓄積するが、その A β 蛋白が神経細胞やシナプスなどを障害するというものである。動物実験から A β 蛋白の蓄積によってミクログリアが活性化されることが報告されているが、AD ではその活性化ミクログリアが脳組織損傷を引き起こし、形態的に脳萎縮を示すと言われている。AD の確定診断は死後脳で A β を証明することだが、生存中の診断 surrogate marker として Positron Emission Tomography (PET) が有用であることが世界的にも認知されるようになった。A β 蛋白の in vivo イメージングが可能となり、アミロイド仮説が再考されるようにもなった。すなわち AD における A β 蛋白蓄積と全般的認知機能の評価する Mini-Mental State Examination (MMSE) の点数とが相関しないことや、神経細胞活動の指標となる脳ブドウ糖代謝の低下とも関係がないと報告された。しかし A β の蓄積と組織障害や組織代謝の関係など AD 脳で時間的な一貫性の下よく検討されていない。

そこで、ミクログリア活性と A β 蛋白の蓄積、ブドウ糖代謝の生体内での関係を、ミクログリア活性を反映する [C-11] (R)PK11195 と A β 蛋白蓄積を反映す

る [C-11]PIB、ブドウ糖代謝量を反映する [F-18]FDG の各トレーサーを用いて PET で測定し、検討した。

B. 研究方法

抗認知症薬を内服していない AD 患者 11 名 (70.6 \pm 6.4 歳) と、年齢分布を一致させた健常者 ([C-11] (R)PK11195 は 10 名、[C-11]PIB と [F-18]FDG は 11 名) を対象とした。PET は浜松ホトニクス頭部専用 PET カメラ (SHR12000) を用いて、[C-11] (R)PK11195 と [C-11]PIB、[F-18]FDG の各トレーサーで撮像した。解析は [C-11] (R)PK11195 と [C-11]PIB の結合能を組織参照法で定量的に算出し、[F-18]FDG では標準集積小脳比を計算して定量化した。それぞれの定量画像について、SPM2 で群間比較した。[F-18]FDG の SPM 解析結果から示された糖代謝低下領域である前帯状回、後帯状回、前楔状回、海馬、海馬傍回、上前頭回、中前頭回に関心領域を設定し、関心領域ごとに各トレーサーの結合能を求め、臨床パラメーターとの関係、各トレーサー同士の結合能の相関について多重回帰分析を行った。上記の研究は、倫理委員会で承認のもと行われた。

C. 研究結果

(1) 患者と健常者群との結合能の比較 (t 検定):
探索的検討結果

患者群では[C-11](R)PK11195で内側頭頂葉、内側前頭葉、左側頭葉、[C-11]PIBで内外側頭頂葉、側頭葉、前頭葉において有意な上昇を認め、[F-18]FDGで内外側頭頂葉、側頭葉において有意な低下を認めた。(図1)

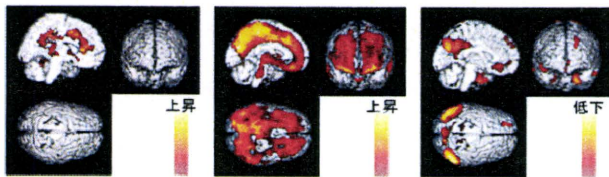


図1. PK結合の上昇 PIB結合の上昇 FDG集積の低下

(2) 関心領域ごとの相関結果

各トレーサーの結合能と臨床パラメーターとの関係ではMMSEスコアと[C-11](R)PK11195結合能の間に左前帯状回、左前楔状回、左海馬、左中前頭回において有意な負の相関を認めた。トレーサー同士の相関では[C-11](R)PK11195結合と[C-11]PIB結合の間に左右の後帯状回で有意な負の相関が示された。(図2)

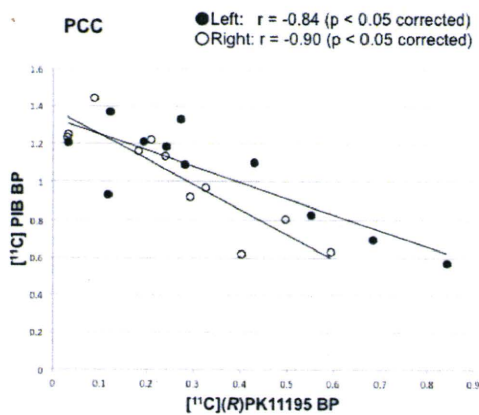


図2. PKとPIBの相関

D. 考察

今回の検討で初めて示されたのは、AD初期にブドウ糖代謝が低下する後帯状回において、ミクログリア活性とAβ蛋白との間に有意な負の相関を認めたことである。このことから、Aβ蛋白の蓄積初期にミクログリア活性が上昇し、AD発症後ではAβ蛋白が十分蓄積した状態ではミクログリアの活性化は続く

もののより強い組織障害性を有していないということが推察される。今回の結果はモノマーやオリゴマー生成時で組織障害が強いことを外挿させる。Aβ蛋白の蓄積よりも早期にミクログリア活性が上昇する可能性があることからADでのミクログリア活性の測定は神経障害の起点を予測する上でも重要と考えられた。

E. 結論

ミクログリアとアミロイド蓄積を見ることで認知症の病態をより詳細に観察できると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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.
3. 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
4. Tajima S, Yamamoto S, Tanaka M, Kataoka Y, Iwase M, Yoshikawa E, Okada H, Onoe H, Tsukada H, Kuratsune H, Ouchi Y, Watanabe Y. Medial Orbitofrontal Cortex Is Associated with Fatigue Sensation. *Neurology Research International*

2. 学会発表

1. Katsuaki Suzuki, Yasuomi Ouchi, Kazuhiko Nakamura, Masatsugu Tsujii, Norio Mori. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism. 3rd International Conference on Brain Function and Development. 平成 22 年 1 月 (福井)
2. Yasuomi Ouchi, Kazuhiko Nakamura, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Mitsuru Kikuchi, Katsuaki Suzuki, Masatsugu Tsujii, Norio Mori. In vivo alterations in cerebral serotonin and dopamine systems in autism. 3rd International Conference on Brain Function and Development. 平成 22 年 1 月 (福井)
3. 尾内康臣. 脳・神経疾患の病態描出における PET から近赤外イメージングへの必要性。JST 戦略的イノベーション企画 平成 22 年 3 月 (東京)
4. 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)
5. 鈴木万幾子 河野智 尾内康臣 寺田達弘 白川健太郎 鈴木均 宮嶋裕明。グルコセレブリンダーゼ遺伝子変異保因者の脳機能画像評価。第 51 回日本神経学会 平成 22 年 5 月 (東京)
6. 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)
7. 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. 16 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成 22 年 6 月 (パルセロナ)
8. 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)
9. 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)
10. 尾内康臣. 認知症の頭の中を映して見る。浜松医療センター市民公開講座 平成 22 年 10 月 (浜松)
11. 尾内康臣. 脳と精神の分子イメージング。第 1 回脳と精神の勉強会 平成 22 年 10 月 (浜松)
12. 尾内康臣、八木俊輔、鳥塚達郎、吉川悦次、二ツ橋昌実、岡田裕之、菅野敏彦、谷崎靖夫。初期パーキンソン病の進行に関する中脳皮質ドパミン神経系の関与 第 50 回日本核医学会 平成 22 年 11 月 (大宮)
13. 垣本晃宏、亀川雄一、伊東 繁、吉川悦次、岡田裕之、西澤貞彦、養島聡、尾内康臣。FDG-PET における脳領域の感度分布差を用いた認知症の診断支援法 第 50 回日本核医学会 平成 22 年 11 月 (大宮)

G. 知的所有権の取得状況 (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

撮影条件の異なる [C-11]PiB-PET 画像 J-ADNI と大阪市大プロトコールの比較

分担研究者 塩見 進¹⁾
研究協力者 嶋田裕之²⁾、安宅鈴香²⁾、竹内 潤²⁾、三木隆己²⁾、河邊讓治¹⁾、
和田康弘⁴⁾、渡辺恭良³⁾、⁴⁾

¹⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科核医学、²⁾ 老年科神経内科、³⁾ システム神経学、
⁴⁾ 理化学研究所分子イメージングセンター

研究要旨

PiB によるアミロイドイメージングを行うにあたって、当初大阪市立大学に設置されている Shimadzu Eminence B/L において定量画像解析に適切な投与量が設定された。その後 ADNI に伴い全国一律のプロトコールで撮影するようになった。この投与量の違いが PiB 画像や DVR もしくは SUVR 値、また診断などに影響を及ぼしたか比較検討した。その結果、一部に違いは認められたが、基本的な診断には影響は認められなかった。

A. 研究目的

大阪市立大学医学部付属病院に設置された PET 装置（島津社製 Eminence-B/L）を用いて PiB-PET を行う際に、従来の大阪市立大学で使用していた投与量と ADNI で定められた投与量の違いが、PiB-PET の画像診断や解析にどのような差が出現するのか、同一被験者にそれら 2 種類の違う投与量にて撮影を行い比較検討した。

B. 研究方法

大阪市立大学で、当初 Eminence B/L を使用するにあたって、カウントレートが上限値を超えないとして設定された 200MBq 前後の投与量（市大プロトコール）と ADNI プロトコールで採用されている 500MBq 前後の投与量の両方で PiB-PET を行った。承諾を得た健常者 1 例と MCI 患者 4 例で上記 2 種類の投与量で PiB-PET を同日に 2 回を行い、その結果を比較検討した。定量解析は市大プロトコールでは PMOD Technologies 社の解析ソフト PMOD を使用し、小脳を reference とした Logan non invasive 法により後半の 35-60 分のデータから DVR を算出した。PiB 集積が高い皮質（前頭葉、頭頂葉、楔前部、後部帯状回、外側側頭葉）の平均値を MCDVR とした。ADNI プロトコールでは初期撮影時のカウントの飽和のた

め初期データが必須の Logan non invasive 法による定量解析は困難であったため後期 50 分～70 分の加算データによる SUVR 値を算出した。PiB 集積が高い皮質の平均値を MSUVR とした。

（倫理面への配慮）

本研究内容は大阪市立大学医学部倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

投与を行った対象者の背景を表に示す。健常者 1 例と MCI 患者 4 例で、男性 2 例、女性 3 例である。平均年齢は 69.6 ± 5.2 才 (mean \pm SD)、平均の MMSE は 28.4 ± 1.9 点であった。また各患者へのそれぞれの投与量は表に示すとおりであるが、全体としては市大プロトコールでの投与量の平均は 226.6 ± 23.8 MBq であり、ADNI プロトコールでは 494 ± 11.6 MBq であった。

実際の投与された画像に関しては、視覚評価では、PiB が陰性の症例に関しては、低投与量、高投与量ともに陰性であるため画像にはほとんど差がなく、診断に影響は認められなかった。アミロイド蓄積が陽性の患者では SUV 画像はいずれのプロトコールで撮影しても大差はなく陽性と判定された。一方市大

対象

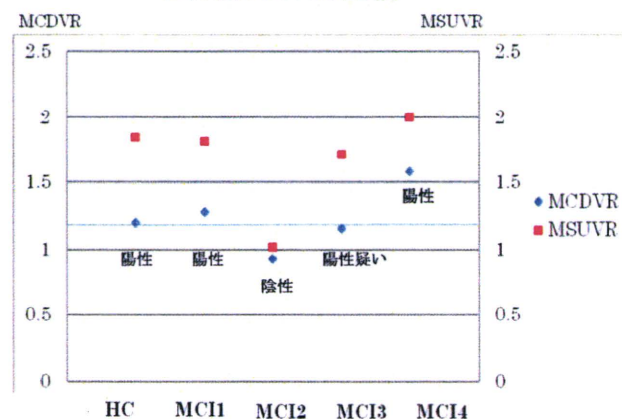
臨床診断	年齢	性別	MMSE	RI投与量(MBq) (大阪市大/ADNI)
健常者	68	M	29	202/489
MCI	76	F	29	226/486
MCI	74	F	25	257/487
MCI	64	M	29	243/514
MCI	66	F	30	205/494

表：対象は健常者1名、MCI患者4名。年齢、性別、MMSEを示す。RI投与量は本研究で実際にそれぞれの患者への投与量を示す。

プロトコルではDVR解析が可能のため、それを合わせて判定すると、DVR画像の方がより判定しやすく考えられた症例があった。しかし視覚評価で市大プロトコルでは陽性疑いとなった場合にでも、ADNIプロトコルで撮影した場合には陽性と判断できる症例もあった。

定量的評価の結果を図に示す。全体として投与量の多いADNIプロトコルで撮影された画像から計算されたMSUVRの方が、市大プロトコルで計算されたDVRよりすべて高い数値を示した。しかしCut-offで比較すると陰性の1例は両者とも陰性、4例の陽性例は、市大プロトコルのDVRが低めの数値であっても全例陽性であり、診断にはどちらのプロトコルであっても問題ないと考えられた。

DVRとSUVRの比較



図：市大プロトコルで計算されたDVR値の平均MCDVR (■)とADNIプロトコルで計算されたSUVR値の平均であるMSUVR (●)を示す。

D. 考察

当初大阪市立大学にてPiB-PETを導入する際に、カウントレートがPETカメラであるEminence-B/Lの、ガントリー、コンソール間のデータ転送レートの上限值である3Mcpsを超えることが判明し、画像解析上問題となったため投与量を200MBq前後に抑えることでこの問題を解決してきた。一方ADNI研究の進行とともに、カウントレートに影響する体幹部からのランダムが問題であることが指摘され、体幹部シールドの導入やコンソールのアップグレードを行い、それによりほぼADNI投与量でも撮影に問題ない状態となっている。

今回我々はPiB-PETを従来の200MBq前後の低投与量の我々オリジナルのプロトコルによる撮影と、500MBq前後の高投与量によるADNIプロトコルによる撮影が、PiB-PET画像に及ぼす影響について検討した。

その結果、陰性例、明らかな陽性例ではともに同じ結果であり問題ないことが証明された。またDVR値をSUVRと比較したが、Cut-offでの判定には問題ないことが、判明した。しかし一部の症例において我々の低投与量プロトコルでは、やや判定がはっきりしない症例においてもADNIプロトコルでははっきりする結果となった。

以上のことより大阪市立大学のPETカメラにおいては概ねどちらの投与量で撮影しても問題ないと考えられた。しかしADNIプロトコルでは、Logan non invasive法によるDVR値を算出するために必要な撮影開始10分間のデータの収集法が、改善されたとはいえ、症例によっては一部のカウントは飽和してしまうという不安定な要素もあり、現在の条件下にてDVR解析を行うなら低投与量の方が安全であると考えられた。

E. 結論

PiB-PET撮影に関して、RI投与量は低投与量、高投与量のどちらでも臨床診断には大きな問題はないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 : Kataoka K, hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Akiyama H, Shimada A, Kai T, Inoue K, Shiomi S, Kiriike N. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. Psychiat Clin Neuros. 2010;64:293-298
2. 学会発表 : 安宅 鈴香、嶋田 裕之、竹内 潤、和田 康弘、下西 祥裕、河邊 譲治、三木 隆己、塩見 進、渡辺 恭良、: 撮影条件の異なる [C-11]PiB-PET 画像 J-ADNI と大阪市大プロトコールの比較 [C-11]PiB PET image comparison under two scan protocols, J-ADNI and Osaka City Univ. original protocol. 第 50 回日本核医学会総会、2010、埼玉

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

[C-11]PiB-PET による脳内アミロイド蓄積の画像化と定量評価法 — 早期加算画像を ROI 設定、SPM 基準画像とする手法の検討 —

分担研究者 百瀬敏光¹⁾

研究協力者 高橋美和子¹⁾、小島良紀¹⁾、荒井拓也¹⁾、齋藤大輔¹⁾、
古山桂太郎¹⁾、加藤誠二¹⁾、佐藤友彦²⁾

¹⁾ 東京大学 放射線医学講座、²⁾ 島津製作所

研究要旨

[C-11]PiB-PET を用いて脳内アミロイド蓄積量を定量化する手法およびその評価法について検討した。3D 収集モードで、散乱除去シールドを用い、正常(N)例、軽度認知機能障害(MCI)例、アルツハイマー病(AD)例、レビー小体型認知症(DLB)例に対して70分間のダイナミックデータ収集を施行した。血流を主に反映した早期加算画像(50-420秒)を作成し、脳内各領域のROIを設定した。得られた小脳ROIカウントから入力関数を求め、DVR画像を作成し、また、後期加算画像(50-70分)を用いて対小脳比となるSUVR画像を作成した。DVR, SUVR画像ともに、N群とAD群を明瞭に区別できた。MCI群, DLB群では「AD-like」と「N-like」の2つのパターンに分かれた。さらに各症例の早期加算画像を用いてSPM5に内蔵されている[0-15]H₂O-PETを標準脳画像templateとし解剖学的標準化をおこない、統計画像解析を施行した。その結果AD 7/7例(100%)、MCI 3/5例(60%)、DLB 1/4例(25%)でアミロイドの有意な蓄積を認め、ROI法による評価と同様の結果が得られた。早期加算画像をROI設定基準画像およびSPMによる統計画像解析の画像標準化の基準画像として用いることにより、信頼性の高い安定した定量指標が得られるものと推測された。

A. 研究目的

本研究では、[C-11]PiB-PETで脳内アミロイド蓄積を定量評価するための実用的な手法を検討することを目的とした。DVR, SUVR画像の作成・評価には参照部位の小脳皮質や評価部位の大脳皮質に関心領域を設定する必要があるが、正常皮質と白質におけるPiBの洗い出し速度が異なるため、一般に、後期像(主に蓄積を反映)のみでは皮質の描出が不明瞭で、大脳皮質、小脳皮質の正確なROI設定が難しい。これまで同一被験者のMRI画像や、FDG-PET画像を用いる方法などが提案されてきたが、一般の臨床場面では、PiB-PET被験者全員にMRI検査やFDG-PET検査を施行することは必ずしも容易ではない。そのため、PiB-PETのダイナミック画像のみを用いて安定した定量評価ができる手法の開発が望まれている。今回、我々は、血流を反映した早期加算画像を作成し、DVR, SUVR画像作成のための参照部ROI設定及び大脳皮質のROI設定に利用するとともに、SPMによ

る標準脳を用いた統計画像解析をおこなうため、解剖学的標準化を既存の[0-15]H₂O-PET templateを利用しておこなう手法を考案し検討した。

B. 研究方法

PET装置は、HEADTOME Vを用いた。3D収集モードで、散乱除去シールド(島津製作所)を用い、正常(N)、軽度認知機能障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症(DLB)に対して70分間のダイナミックデータ収集を施行した。血流を主に反映した早期加算画像(50-420秒)を作成し、脳内各領域のROIを設定した。得られた小脳ROIカウントから入力関数を求め、DVR画像を作成し、また、後期加算画像(50-70分)を用いて対小脳比となるSUVR画像を作成した。得られたDVR, SUVR画像をN群、MCI群、AD群DLB群について比較検討した。また、各被験者の定量画像に対しSPM(statistical parametric mapping)を用いて統計解析をおこなっ

た。まず各画像の解剖学的標準化をおこなうため既存の[0-15]H2O-PET template を利用することとした。その際できるだけ血流画像に近い早期加算画像を用いて解剖学的標準化(anatomical normalization)をおこない、後期加算画像を用いた場合と比較した。次に早期加算画像の標準化に用いたものと同一の変換パラメータを用いて、各 DVR, SUVR 画像を標準脳形態に合わせこみ、SPM による統計解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施し、被験者には文書を用いて詳しく説明し、文書による同意を得た上で検査を実施した。

C. 研究結果

DVR, SUVR 画像ともに、N 群と AD 群を明瞭に区別できた。MCI 群では「AD-like」と「N-like」の2パターンに分かれた。SPM による統計画像解析をおこなうため、SPM5 に内蔵されている[0-15]H2O-PET を標準脳画像 template とし、各症例の早期加算画像を用いて解剖学的標準化をおこなった場合と後期画像(SUVR)を用いて解剖学的標準化をおこなった場合の結果を比較した。AD 例では、後期 SUVR 画像と早期加算画像ともに良好な解剖学的標準化をおこなえている(図1)。一方、正常例では後期 SUVR 画像では十分な解剖学的標準化が得られていない(図2)。SPM5 を用いて、早期加算画像による解剖学的標準化をおこない、統計画像解析を施行した結果、AD 7/7 例(100%)、MCI 3/5 例(60%)、DLB 1/4 例(25%)でアミロイドの有意な蓄積を認め、ROI 法による評価と同様の結果が得られた。

図 1

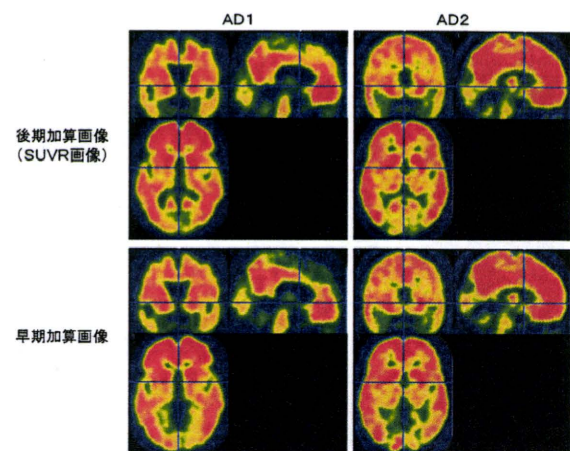
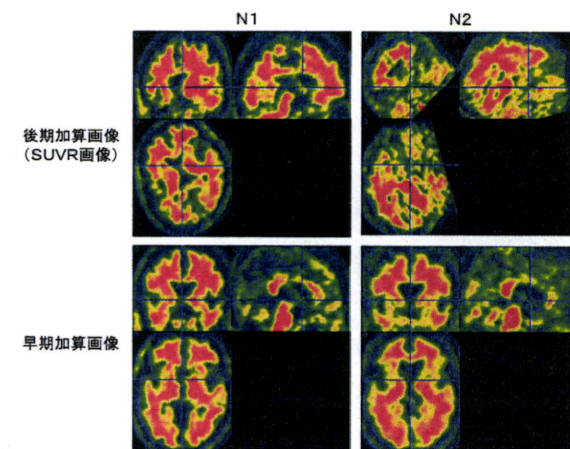


図 2



D. 考察

PiB-PET 画像は投与早期から洗い出しが始まり、後期像では正常皮質が描出されないため、正確な ROI 設定が困難となり、定量指標を求める際の誤差要因のひとつとなっている。今回、我々の提案する早期加算画像を ROI 設定基準画像とすることで、皮質領域の同定および ROI 設定が容易となり、安定した定量指標を得るための手助けになると考えられる。[C-11]PiB-PET において、主として血流を反映した早期加算画像を、参照部位設定、関心領域設定、画像標準化に用いる手法は、同一患者の MRI や FDG-PET などを用いる必要がないため、脳内アミロイド蓄積量を評価する方法として有用性および実用性が高いと推測される。

E. 結論

[C-11]PiB-PET によりアミロイド蓄積量の定量化を簡便に行うため、血流に依存した早期加算画像を作成して、DVR、SUV_R 画像作成のための参照部位 (ROI) 設定および SPM 処理における解剖学的標準化に用いることを試みた。DVR 画像、SUV_R 画像ともに視覚的評価、定量的評価、統計画像処理法いずれにおいて、同等の評価判定をおこなうことができた。早期加算画像を用いる方法は、安定した定量指標を一回の PiB-PET 動態画像検査から算出でき、既存の H₂O-PET 標準脳 template を利用して統計画像解析に利用できる有用な手法であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 百瀬敏光 認知症診療における画像診断の役割と可能性－放射線科医の立場から－認知症診療における画像診断の実際 Innervision 26(1) : 6-9, 2011
2. 高橋美和子、百瀬敏光 SPECT ー主に血流評価による早期診断と鑑別診断を中心に(心交感神経シンチグラフィーを含む) 認知症診療における画像診断の実際 Innervision 26(1) : 21-24, 2011

2. 学会発表

百瀬敏光、高橋美和子、小島良紀、古山桂太郎、藤原健太郎、北田孝幸、大友邦 第 50 回日本核医学会学術総会 PET による脳内アミロイド蓄積の画像化と定量化ー早期加算画像を ROI 設定基準とする手法の検討ー 2010 年 11 月 12 日, 大宮.

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

アルツハイマー病診断のための[C-11]PIB-PETによる アミロイドイメージングの臨床研究

研究分担者 織内 昇¹⁾

研究協力者 富永英之²⁾

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍制御学講座 放射線診断核医学部門

²⁾ 群馬大学大学院医学系研究科 分子画像学講座

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) の診断と治療応用に有用な [C-11]PIB によるアミロイドイメージングは、AD の発症や進展の予測や治療薬の有効性の検証に有効な客観的指標と考えられる。アミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を提供することを目的とする多施設共同研究を実施した。本施設では、認知機能障害を有する被験者に対して[C-11]PIB-PET を施行し、同日に[F-18]FDG-PET も実施した。

[C-11]PIB-PET 画像の視覚的評価を行うとともに、画像再構成条件や SUVR 画像作成の条件が SUVR 画像に及ぼす影響について検討した。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の診断に有用なアミロイドイメージングの診断精度を高め、AD の発症予測や早期診断ならびに治療薬の有効性を検証するための科学的根拠を提供することを目的とする。AD におけるアミロイドの蓄積は、発症の 10 年以上前に始まるといわれている。したがって健常者やごく初期の症例についてアミロイドイメージングを含めた臨床指標による評価を長期間追跡する必要がある。

B. 研究方法

本施設は[C-11]PIB-PET ならびに[F-18]FDG-PET を実施して画像の評価を行った。PET 検査は全身用 PET/CT 装置 (Discovery STE, General Electric 社製) を用いて行った。被験者の静脈を留置針で確保したのち、雑音を最小限にし、調光を行った検査室で PET/CT 装置の寝台に被験者をポジショニングして安静を保った。555 MBq (15 mCi) の[C-11]PIB を投与し、直後から 70 分間 (300 秒/フレーム×14 回) の 3D ダイナミックスキャンを行った。[C-11]PIB のデータ収集後、FDG を 5 MBq/kg 静注して 60 分間安静を保ったのち、頭部のデータ収集を 8 分間行った。

[C-11]PIB の画像再構成は OSEM 法で Subset 28、Iteration 4 の条件で行った。一部の症例では Subset

40、Iteration 2 の条件で再構成を行い、画像を比較して条件の相違が画質に与える影響を検討した。

画像評価は投与直後から 70 分までの積算画像と投与後 50 分から 70 分の画像並びに各々の SUVR 画像を作成して比較検討した。

SUVR 画像はワークステーション (Xeleris, GE) 上で行った。[F-18]FDG-PET 画像で両側の小脳皮質に 3 カ所ずつ関心領域 (ROI) を設定し、[C-11]PIB-PET 画像と重ね合わせて[C-11]PIB-PET の SUVR 画像を作成した。小脳に設定する ROI の位置や大きさの変化が SUVR に与える影響について検討を行った。

[C-11]PIB の集積の判定は画像の視覚的評価を基に投与後 50 分から 70 分の SUVR を参考にして行った。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者に対して検査を実施した。

C. 研究結果

本施設において平成 22 年度には 23 症例に実施し、平成 21 年度に実施した 21 症例とあわせた 44 例の結果を以下に示す。

画像を視覚的に評価したところ、白質や小脳およ

び脳幹に集積の見られる症例があり、これらは非特異的集積として集積陰性と判定した。[C-11]PIB-PETが陽性であったのはAD24例中21例、軽度認知機能障害4例中1例、びまん性レビー小体病2例中1例、前頭側頭葉変性症4例中2例、その他の認知機能障害9例中3例であった(表1)。

表1 [C-11]PIB-PETの結果

症例数	陽性	陰性	陽性率 (%)
健常者	1	0	0.0
MCI	4	1	25.0
AD	24	3	87.5
DLB	2	1	50.0
FTLD	4	2	50.0
その他	9	3	33.3

SUVR画像は[C-11]PIB-PETの画像再構成条件によりわずかながら変動が見られた(図1)。OSEM法の再構成条件をSubset 28, Iteration 4ならびにSubset 40, Iteration 2とし、脳内の代表的な領域にROIを設定して比較したところ、最大で約30%の変動が見られた。条件による違いは計数率が少ない場合に大きい傾向であった。

またSUVR画像作成の際に小脳に設定するROIの位置や大きさを変動させた影響が小さくないことを確認した。

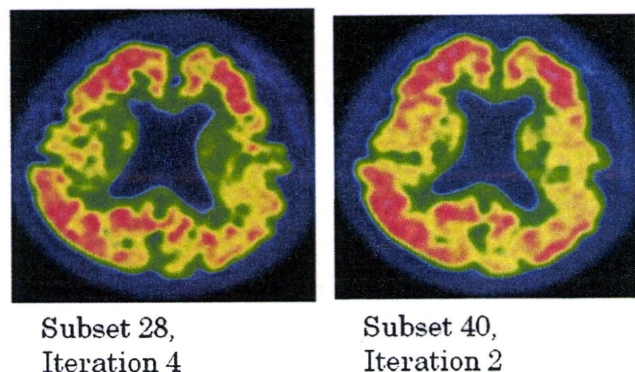


図1 [C-11]PIB-PETの再構成条件と画質

D. 考察

ADの早期診断ならびに治療薬の有効性を検証するのに有用な客観的指標としてのアミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を明らかにすることを目的として、[C-11]PIB-PETの有用性を検討した。

認知機能障害の症例に実施した[C-11]PIB-PETの結果はこれまで報告されている成績と同等であった。臨床経過を追跡して複数回の[C-11]PIB-PETを施行した症例ならびに剖検例はなかった。

[C-11]PIB-PETのSUVR画像は、再構成条件やSUVR画像の作成方法により画素値が異なるため、SUVR画像による評価には注意が必要と考えられた。小脳のROIは非特異的集積の少ない皮質に設定する必要があるが、ROIの大きさや位置ずれによりSUVR画像の画素値を過大評価する可能性がある。

E. 結論

[C-11]PIB-PETならびに[F-18]FDG-PETを健常志願者1名および認知機能障害を有する被験者43例に実施した。画像の視覚的評価により[C-11]PIBが陽性を呈したのは、ADが87.5%、軽度認知機能障害が25.0%、びまん性レビー小体病が50.0%、前頭側頭葉変性症が50.0%などであった。

[C-11]PIB-PETのSUVR画像は、再構成条件や画像作成方法により異なるため、その作成と評価には注意が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する研究

分担研究者 松成一朗¹⁾

研究協力者 佐村木美晴²⁾

¹⁾先端医学薬学研究センター 臨床研究開発部

²⁾金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科)

研究要旨

脳アミロイド沈着と糖代謝、脳微小出血との関連を検討した。アミロイドイメージングを施行したADにおいては、症例は少ないものの全例で[C-11]PIB集積を認め、微小出血を一部の症例で認めた。一方、ボランティア群では21%に[C-11]PIB集積を認めたが、集積の有無に係わらず微小出血は認めなかった。一方、微小出血を伴うADでは右島、右被蓋でFDG低下を認め、微小出血が脳ブドウ糖代謝に影響を与えていることが示唆された。

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)など認知症の発症にはアポリポ蛋白や家族内発症などの遺伝子背景に加えて高血圧や高脂血症など生活習慣病が密接に関係していることが知られている。またADでは、症状が出る10-15年以上前からアミロイド蛋白の沈着など脳の変化が起きているとされる。近年、脳のアミロイド蛋白沈着を非侵襲的に可視化し得る手法として、[C-11]PIB PETなどのアミロイドイメージングが注目されているが、臨床的意義を明確にするためには脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を明らかにする必要がある。

一方、近年ADと脳微小出血との関連が多く報告されている。脳微小出血はアミロイドアンギオパチー(CAA)を反映しているとされ、[C-11]PIB集積との関連も検討され始めているが、国内での検討は少ない。

本研究では、「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究」の一環として、脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を探ると共に、微小出血とアミロイド沈着、糖代謝との関係も調べることにより、ADと脳アミロイドアンギオパチーとの関連性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

- ・[C-11]PIB PET、[F-18]FDG PETを同一日に施行した健常ボランティア28名、認知症患者20名。
 - ・[F-18]FDG PETのみを施行したAD患者138名。
- いずれの症例も同一日に頭部3D T1 MRI、T2* MRIも施行した。

2. [C-11]PIB PET 撮像プロトコール

安静臥床状態で10分間のトランスミッションスキヤンを施行後、[C-11]PIBを静注した。静注直後より70分間のダイナミックスキャン(25フレーム)を施行した。

3. 画像処理および解析

- ・[C-11]PIB PET 画像は、後期像(50-70分後)を視覚的に評価し、J-ADNI PIB 読影ガイドによる指針に基づき、以下のように分類した。
1: 集積あり。0.5: 集積の疑い。0: 集積なし。
- ・T2*画像は、直径10mm以下で類円形の均一なlow intensityを微小出血と判定した。
- ・[F-18]FDG PET 画像はStatistical Parametric Mapping 8 (SPM8)のFDG テンプレートをを用いて標準化を行い、12mmにて平滑化した。

PIB 異常集積を呈する頻度、及び微小出血の陽性率を健常者、認知症患者において調べた。

さらに微小出血を有する認知症患者の FDG PET と PIB PET の画像所見を検討した。

C. 研究結果

1. [C-11]PIB PET を施行した健常者および認知症患者の臨床的特徴(表 1, 2)

表 1: 健常者および認知症患者の臨床的特徴

	健常者	認知症患者
人数(人)	28	20
年齢(歳)*	62.2	66.2
性別(F/M)	9/19	9/11
教育年数(年)*	14.1	12.6
MMSE*	28.9	23.9
*平均		

表 2: 認知症患者臨床診断内訳

AD	8名
軽度認知障害(MCI)	4名
進行性失語症	2名
血管性認知症	1名
パーキンソン病	1名
神経原線維型老年認知症疑い	1名
球脊髄性筋萎縮症	1名
FTDP-17	1名
慢性髄膜炎	1名

2. 健常者および認知症患者におけるアミロイドイメージング及び MRI T2*

- ・ 健常者のうち灰白質に PIB 集積を認めたのは疑い例も含め 6 名であり、有意差はないものの ($p=0.08$) 集積を認めない群と比較し高齢の傾向があり、全例男性であった。また、[C-11]PIB PET を施行した健常者全例において微小出血は認められなかった(表 3)。
- ・ 認知症患者において、AD 患者は全例後部帯状回

などの灰白質に PIB 集積を認めた。MCI 患者では 4 例中 PIB 集積を認めたのは 1 例のみであった。その他の疾患では PIB 集積は認められなかった(表 4)。

- ・ 微小出血は、AD 8 例中 2 例(25%)、血管性認知症 1 例で認められたが、その他の疾患群では認められなかった(表 4, 図 1)。
- ・ 微小出血を有する AD 患者の[C-11]PIB PET 画像を図 2 に示す。PIB 集積パターンは AD で見られる所見として矛盾しなかった。

表 3: 健常者の[C-11]PIB PET, MRI T2*結果

	PIB 1	PIB 0.5	PIB 0
人数(人)	3	3	22
平均年齢(歳)	73±2	68±6	60±11
M/F (人)	3/0	3/0	13/9
微小出血 あり/なし (人)	0/3	0/3	0/22

表 4: 認知症患者の[C-11]PIB PET, MRI T2*結果

	PIB 1	PIB 0.5	PIB 0	微小出血あり
AD	8	0	0	2
MCI	1	0	3	0
進行性失語症	0	0	2	0
血管性認知症	0	0	1	1
神経原線維型老年認知症	0	0	1	0
球脊髄性筋萎縮症	0	0	1	0
FTDP-17	0	0	1	0
慢性髄膜炎	1	0	0	0

()内 人数

図1: AD/MCI/健常ボランティア群における[C-11]PIB PET, MRI T2*陽性率

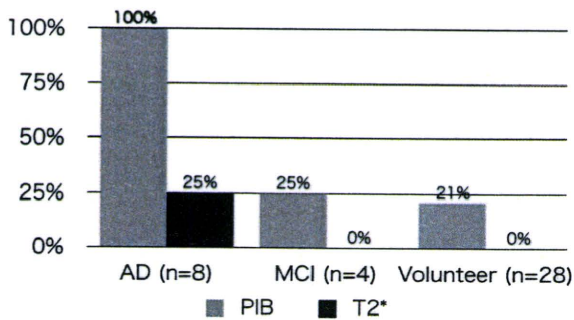
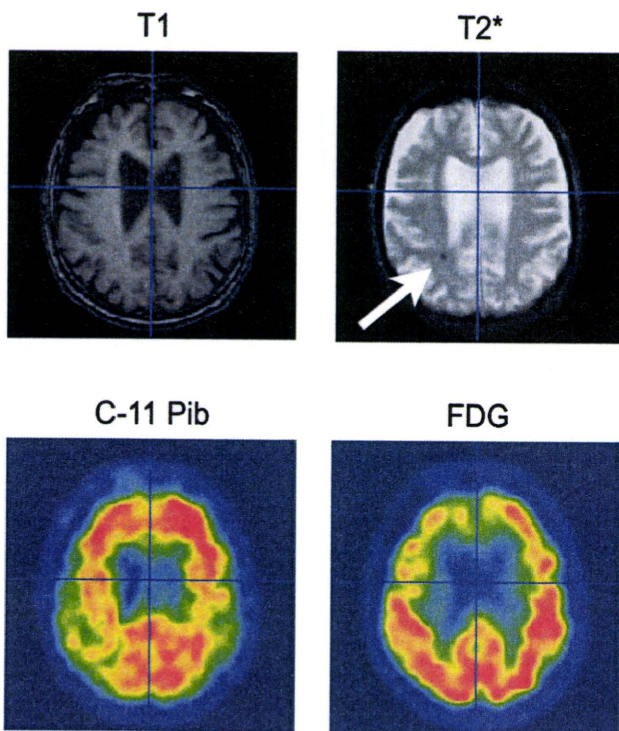


図2: 微小出血を伴うAD患者の頭部MRI, [C-11]PIB PET 画像



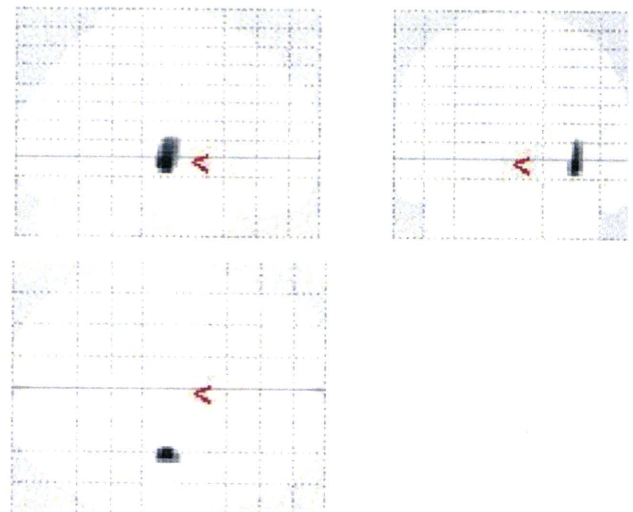
3. アルツハイマー病患者における[F-18]FDG PET 及びMRI T2*

- ・ [F-18]FDG PETのみを施行したAD患者138名中、29名に微小出血を認めた。29名中13名は大脳皮質下でのみ微小出血を認めた。16名は大脳皮質下の微小出血の有無に関わらず、大脳皮質下以外の部位(視床、基底核、脳幹、小脳)に微小出血を認めた。
- ・ 微小出血を伴うAD群と年齢、性別、教育歴、MMSE

をマッチさせた29名を微小出血を伴わないAD群109名より抽出した。微小出血を伴うAD群29名、伴わないAD群29名にて[F-18]FDG PET画像の群間比較をtwo-sample *t* testを用いて施行した。結果、微小出血を伴うAD群では伴わないAD群と比較し、右島、右被殻でFDG集積低下を認めたが、後部帯状回、楔前部、頭頂側頭葉などではFDG集積の違いは認められなかった(図3)。

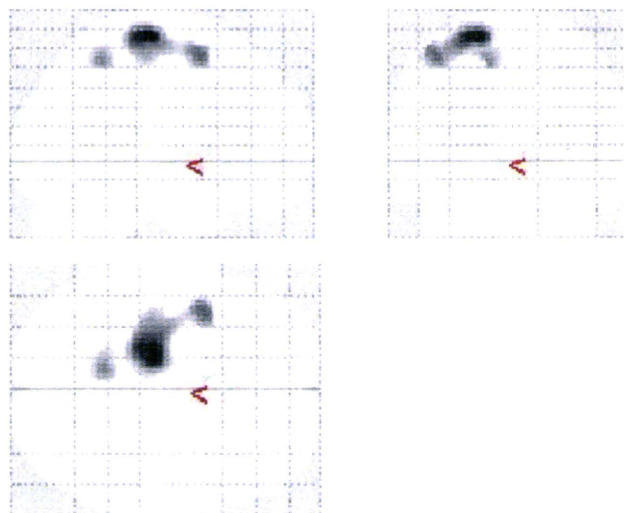
- ・ さらに、大脳皮質下だけに微小出血を認めるAD群13名と大脳皮質下以外に微小出血を認めるAD群16名にて[F-18]FDG PET画像の群間比較をtwo-sample *t* testを用いて施行した。結果、大脳皮質下だけに微小出血を認めるAD群では、その他の部位に微小出血を認めるAD群と比較し、中心傍回、楔前部でFDG集積低下を認めた(図4)。

図3: 微小出血を伴わないAD患者と比較し、微小出血を伴うAD患者でFDG集積低下を呈した部位



(Height threshold $T=3.24$, $p<0.001$, Extent threshold 50 voxels)

図4: 大脳皮質下以外に微小出血を伴うAD患者と比較し、大脳皮質下のみに微小出血を伴うAD患者でFDG集積低下を呈した部位



(Height threshold $T=3.42$, $p<0.001$, Extent threshold 100 voxels)

D. 考察

アミロイドイメージングを施行したADにおいては、症例は少ないものの全例で[C-11]PIB集積を認め、微小出血を一部の症例で認めた。一方、ボランティア群では21%に[C-11]PIB集積を認めたが、集積の有無に係わらず微小出血は認めなかった。一般に脳微小出血はCAAを反映しているとされるが、今回の検討ではサンプル数が少ないため、[C-11]PIB集積パターンと微小出血との関係は不明であった。しかしADのみで微小出血を認め、健常者では認めなかったことは、ADと微小出血の関連を示唆する結果であり、更なる検討が必要と考えられた。

一方、微小出血を伴うADでは右島、右被蓋でFDG低下を認め、微小出血が脳ブドウ糖代謝に影響を与えていることが示唆された。更に大脳皮質下のみに微小出血を呈するADでは中心傍回や楔前部でFDG低下を認め、微小出血のパターンによりブドウ糖代謝低下のパターンが異なることが示唆された。しかし、これらの臨床的意義については、今後の検討課題である。

E. 結論

ADでは高頻度に[C-11]PIB集積を認め、一部の症例では微小出血を伴っていた。

また、微小出血を伴うADと伴わないADでは代謝低下パターンが異なることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況 (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

ADNI 研究における統計学的諸問題

分担研究者 佐藤 元¹⁾

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学

研究要旨

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI における PiB 判定陽性被験者を抽出し、被験者の年齢、性別、遺伝子検査 (ApoE) 結果、部位別 PiB-アミロイドイメージング PET SUVR 値などに関するデータを結合し、各国スタディー間の相違を検討した。被験者の年齢や性比、また心理検査得点には有意差があった。また、SUVR 値についても、各国スタディー間で有意差が認められた。この差は、1) 被験者、2) 診断分類、3) PET 撮影および SUVR 値の算出、4) PiB 判定、5) ApoE 結果等の差に起因している可能性がある。今後、各国スタディーで蓄積されたデータを結合して解析対象とする場合、これらについて十分な検討を行うことが重要である。

A. 研究目的

現在各国で蓄積が進められている ADNI データは、それらのデータを結合して総合的な研究を行うこと、また国や人種による知見の相違について検討することが期待されている。米国、オーストラリア、日本において利用可能なデータを結合し、それらを結合して解析・研究を行う可能性、問題点を検討した。

B. 研究方法

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI に蓄積され抽出可能となっている、PiB 判定陽性者を抽出して被験者の年齢、性別、遺伝子検査 (ApoE) 結果、部位別 PiB-アミロイドイメージング PET (PiB-AI PET) SUVR (Standard Uptake Value Ratio) 結果などに関するデータを結合し、各国スタディー間の相違を検討した。J-ADNI データについては、PiB 判定結果を始めデータセンターを通じての利用が可能な段階となっていないため、本研究代表者の石井賢二先生 (東京都健康長寿医療センター) が集約したものをを用いた。

(倫理面への配慮)

匿名化され個人特定がされない形のデータを利用して解析を行った。

C. 研究結果

ADNI より AD18 名、MCI45 名、NL10 名、AIBL より各 29、41、118 名、J-ADNI より 44、60、18 名のデータを抽出した。各群 (AD/MCI/NL) 被験者の平均年齢 (年) は ADNI (78.8/76.3/73.2)、AIBL (73.1/76.0/73.2)、J-ADNI (73.5/71.1/67.3) であり、有意差 ($p < 0.001$) がみられた。データ利用可能な範囲で比較した結果、男女比 (男性割合) についても AIBL48.1%、J-ADNI34.4%と有意差 ($p = 0.017$) があり、MMSE 得点においては、AIBL 27.3 点、J-ADNI 25.8 点と差 ($p < 0.001$) がみられた。

新皮質 PiB-AI PET SUVR 平均値は、概して $NL < MCI < AD$ の分布が、また PiB 判定結果とも関連 (negative < equivocal < positive) が見られた。SUVR 値による分類カットオフ値を 1.4~1.5 に設定すると、PiB 判定をよく判別する。

PiB 判定陽性被験者の新皮質平均 PiB-AI PET SUVR 値の分布を各国別、診断分類別に示す (図 1)。

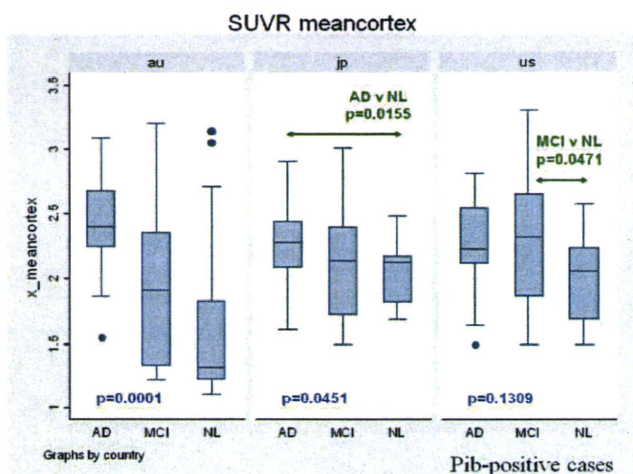


図1 新皮質平均 SUVR (国別、診断分類別)

AIBL では、AD/MCI/NL の各群間で有意差が認められたが、ADNI では MCI/NL 間、J-ADNI では AD/NL 間においてのみ差があり、他の群間においては有意差を認めなかった ($p=0.05$)。各診断分類別に各国間の SUVR を比較した (図 2)。

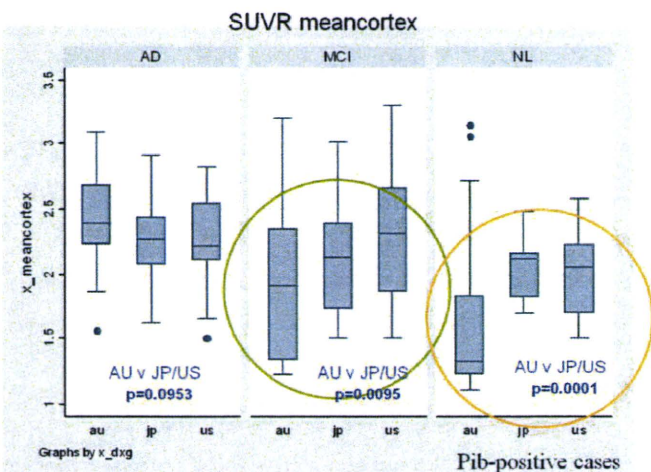


図2 新皮質平均 SUVR (診断分類別、国別)

その結果、AD 群では SUVR 値に各国間で有意差を認めなかったが、MCI 群と NL 群において AIBL/ADNI、AIBL/J-ADNI 間で有意差が認められた。このスタディー間の差は、診断分類、ApoE 検査結果を因子とした分散分析においても有意なものであった ($p=0.001$)。

同様の解析を、各部位の PiB-AI PET SUVR 値で行った。前頭眼窩野における結果を図 3 に示す。

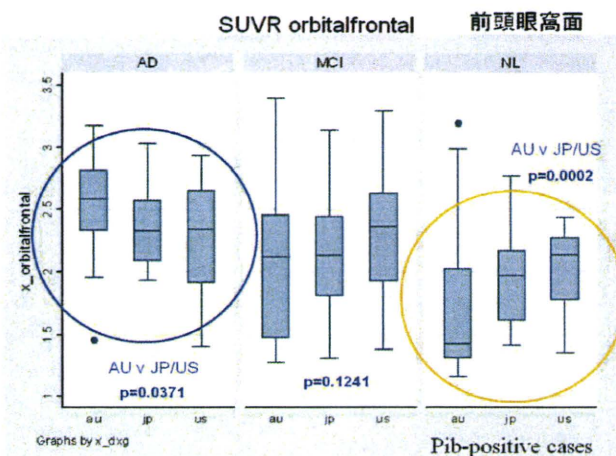


図3 前頭眼窩野 SUVR (診断分類別、国別)

前頭眼窩野においては、AD 群および NL 群において AIBL/ADNI 間、AIBL/J-ADNI 間で有意差が認められた。しかし、診断分類、ApoE 検査結果を因子とした分散分析では、これらによる PiB-AI PET SUVR 値の差はあるものの (診断分類、ApoE 結果共に $p<0.001$)、スタディー別の有意差は認められない ($p=0.1083$)。

次に、後頭葉 PiB-AI PET SUVR 値について検討を行った (図 4)。この部位においては、NL 群においてのみ、AIBL/J-ADNI、AIBL/ADNI 間で SUVR 値の有意差が認められた ($p=0.001$)。

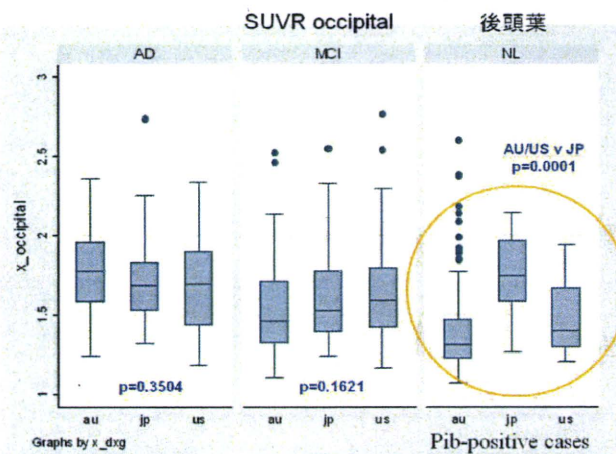


図4 後頭葉 SUVR (診断分類別、国別)

このスタディー間の有意差は、診断分類、ApoE 結果を因子とした分散分析においても有意なものであった ($p=0.0012$)。

さらに、半卵円中心部における PiB-AI PET SUVR 値について解析すると、各スタディーを個別に解析すると診断分類別の SUVR 値に差を認めないが、ADNI/ AIBL/ J-ADNI のデータをプールすると有意

差が検出される ($p=0.0393$)。また、NL 群において、AIBL/J-ADNI、ADNI/J-ADNI 間で有意差が見られた ($p=0.001$) (図 5)。

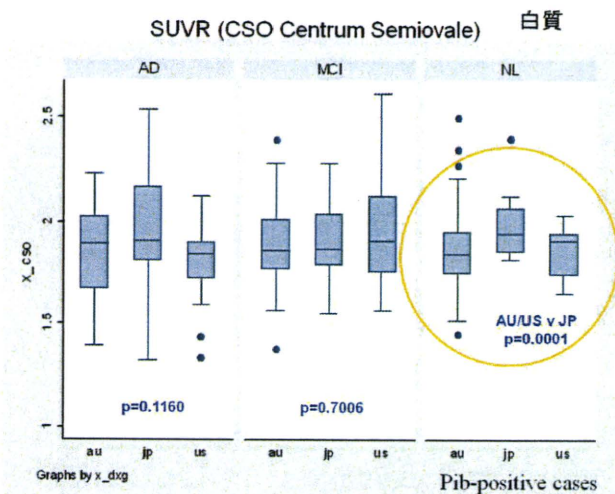


図 5 半卵円中心部 SUVR (診断分類別)

この部位については、後頭葉と同様、診断分類、ApoE 結果で調整後も有意差が認められた ($p=0.0187$)。

D. 考察

ADNI/ AIBL/ J-ADNI 間では、被検者の基本属性である年齢や性別、また心理検査 (MMSE) 得点について有意差があることが明らかになった。

診断分類別に各国スタディー間で SUVR 値の比較を行うと、新皮質平均また各部位で有意差が認められた。MCI 群の新皮質平均 PiB-AI PET SUVR、AD 群の前頭眼窩野においては ADNI/J-ADNI の SUVR 値は類似しているが、これらの AIBL における結果とは異なっていた。元々診断分類によって変化の小さい (有意差の見られない) 白質部 PiB-AI PET SUVR 値については、AD/MCI 群におけるスタディー間の有意差は見られない。

各国スタディー間の PiB-AI PET SUVR 値の差は、1) 被検者、2) 診断分類、3) PET 撮影および SUVR 値の算出、4) PiB 判定、5) ApoE 結果等の差に起因している可能性がある。特に NL 群において差が多くみられることを考えると、被検者 (属性、疾病分類、その他の特性の状態) の差に起因するものがある可能性が大きい。また、本研究で検討した SUVR 値の差の有無が計測部位により異なっていることは、今後、これが人種などの被検者特性によるものであるか、PiB 判定や PET 撮影のスタディー間の差によるものであるかを注意深く検証す

る必要を示唆する。

E. 結論

ADNI/ AIBL/ J-ADNI において PiB 判定陽性とされた被検者における SUVR 値には各国スタディー間で有意差が認められた。これらが真に人種差といえるか否かは、本研究で調査・計測されている各項目を始めとして、被検者特性ならびに画像撮影ならびにデータの数値処理、ApoE 検査、PiB 判定の Protokol や信頼性について詳細な比較検討を経て結論付ける必要がある。

各国スタディーで蓄積されたデータを結合して解析対象とすることでより多くの被検者 (数) が得られると統計的検出力が高まり、微細な差についても検討が可能になることが期待されている。しかし、異なるスタディーのデータを結合する場合には、上記の点について十分な検討を行うことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし
3. その他発表

佐藤元. J-ADNI 研究における統計コアの役割・活動. 平成 22 年度「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発/アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト: 根本治療の実現にむけて」研究開発委員会. 平成 23 年 1 月 29 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版年
Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K.	Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D ₂ /D ₃ receptors in the human brain: A positron emission tomography study using ¹¹ C-FLB 457.	PLos ONE	6(3)	e17723. Doi:10.1371/journal.pone.0017723	2011
Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, Hashimoto M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K.	Adenosine A _{2a} receptors measured with [¹¹ C]TMSX PET in the strata of Parkinson' s disease patients.	PLos ONE	6(2)	e17338. Doi:10.1371/journal.pone.0017338	2011
Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N.	Posterior cortical atrophy with [¹¹ C]Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex.	J Neurol	257(3)	469-71	2010
Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K.	Competition between ¹¹ C-raclopride and endogenous dopamine in Parkinson' s disease.	Nucl Med Commun.	31(2)	159-166	2010
Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K.	Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson' s disease.	Acta Neurol Scand	122	46-51	2010
Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K.	The pre-supplementary and primary motor areas generate thym for voluntary eye opening and closing movements.	Tohoku J. Exp. Med.	222	97-104	2010
Saito T, Nakamura M, Shimizu T, Oda K, Ishiwata K, Ishii K, Isse K.	Neuroradiologic evidence of pre- synaptic and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic basal ganglia calcification: a case report.	J Neuroimaging	20(2)	189-191	2010
Hosoda C, Nariai T, Ishiwata K, Ishii K, Matsushima Y, Ohno K.	Correlation between focal brain metabolism and higher brain function in patients with Moyamoya disease.	Int. J. Stroke	5	367-373	2010
Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, Horie C, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Ishii K.	Photophobia in essential blepharospasm - A positron emission tomographic study.	Mov Disorders	25(4)	433-439	2010
Yamakawa Y, Shimada H, Ataka S, Tamura A, Masaki H, Naka H, Tsutada T, Nakanishi A, Shiomi S, Watanabe Y, Miki T.	Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography	Neurol Sci.	in press	DOI:10.1007/s10072-011-0479-6	Epub 2011 Feb 5
Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, Ota T, Sato K, Ito H, Kuwabara S, Fukushi K, Irie T, Suhara T.	Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia.	Brain.	133(Pt 7)	2058-2068	2010
Miyoshi M, Shinotoh H, Wszolek ZK, Strongosky AJ, Shimada H, Arakawa R, Higuchi M, Ikoma Y, Yasuno F, Fukushi K, Irie T, Ito H, Suhara T.	In vivo detection of neuropathologic changes in presymptomatic MAPT mutation carriers: a PET and MRI study.	Parkinsonism Relat Disord.	16(6)	404-408	2010
Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Kikuchi T, Sato K, Tanaka N, Shimada H, Hirano S, Miyoshi M, Arai H, Suhara T, Irie T.	Estimation of Plasma IC50 of Donepezil for Cerebral Acetylcholinesterase Inhibition in Patients With Alzheimer Disease Using Positron Emission Tomography.	Clin Neuropharmacol.	33(2)	74-78	2010