

201026002B

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

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

平成20年度～22年度 総合研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成23年(2011)年3月

目 次

I. 総合研究報告書

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.....	1
石井 賢二（東京都健康長寿医療センター研究所）	

II. 資料

1. J-ADNI 手順書（PET 検査関連部分抜粋）	25
2. J-ADNI アミロイド合成マニュアル	31
3. J-ADNI アミロイドPET 用プールファントム実験マニュアル	41
4. J-ADNI PET 技術マニュアル	47
5. J-ADNI 検査案内	73
6. J-ADNI アミロイドPET 結果開示指針	79
7. J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン	83

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	93
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	101
-----------------------	-----

I. 総合研究報告書

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

主任研究者 石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長

(分担研究者)

岩坪 威 東京大学大学院・医学系研究科・神経病理学分野・神経病理学 教授
石渡喜一 東京都健康長寿医療センター研究所・ポジトロン医学研究施設 研究部長
渡辺恭良 理化学研究所・分子イメージング科学研究センター センター長
千田道雄 先端医療センター・映像医療研究開発部門 部門長
須原哲也 放射線医学総合研究所・分子イメージングセンター グループリーダー
田代 学 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 准教授
加藤隆司 国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部 室長
尾内康臣 浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター 教授
塩見 進 大阪市立大学大学院医学研究科・核医学 教授
百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座 准教授
織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科・病態腫瘍制御学講座 准教授
松成一朗 先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部 部長
佐藤 元 東京大学大学院医学系研究科・公衆衛生学 講師

研究要旨

本研究では、認知症の最大の原因であるアルツハイマー病(AD)の克服に向けて、病態の進展を最も早期から客観的に示す指標(サロゲートマーカー)として期待されているアミロイドイメージングの検査方法を標準化し、ADの発症・進展予測法を確立、実用化する。これにより、AD根本治療薬の治験における評価スタンダードを提供するとともに、治療対象者を早期に抽出し、認知症による要介護者減少のための認知症検診の実用化への道を拓く。本邦でアミロイドイメージングの臨床研究を実施している全てのPET施設を組織することを目標に、J-ADNI参加施設を核とし、J-ADNI外の施設も研究協力者として取り込み、共通の標準化検査法を普及させる。厚労科学・ナノメディシン研究課題による新規製剤開発プロジェクトと連携し、その症例蓄積と臨床評価を促進するとともに、厚労省長寿科学・経産省NEDOによるJ-ADNI臨床研究プロジェクトと強気に連携し、そのアミロイドイメージング評価を担い、技術的な支援を行う。これまでに本研究により薬剤合成、撮像の標準化とプロトコル作成が完了しており、現時点でアミロイドイメージングを実施している全施設がこれに準拠した検査を実施し、症例の蓄積を行っている。平成20年度は[C-11]PiB PET実施9施設と[C-11]BF-227 PET実施2施設で研究体制を組織し、薬剤合成、撮像法のプロトコル策定、施設認定を実施し検査法の標準化を行った。平成21-22年度は実施施設基盤を更に整え、症例を蓄積し、技術的問題の解決、基礎的な検討を行うと共に、種々の解析法の開発を行った。本邦症例の健常者(HC)、軽度認知障害(MCI)、AD各群における陽性率、はHC 21%、MCI 71%、AD 89%であり、APOE e4保有者における陽性率の高さが明らかとなった。国外のUS-ADNIやAIBL研究と互換性のあるデータが得られ、アミロイド陽性率やAPOE e4の影響について人種間差は少ないことが分かった。今後、更に技術的検討、解析法の開発を重ねると共に、長期追跡例、剖検例を含めた症例の蓄積を行い、アミロイドイメージングの臨床的意義を明らかにし、アルツハイマー病の発症予測法の確立を目指したい。

A.研究目的

認知症の最大の原因であるアルツハイマー病 (AD) に対する根本治療薬開発が進む中、病態の進展を反映する客観的指標 (surrogate marker) の確立が急務である。本研究は、ADのsurrogate markerとして、特に発症予測や超早期診断に優れていると期待されるアミロイドイメージングの診断法を標準化し、多施設における治験に備えるとともに、臨床適用の科学的根拠を提供することが目的である。PETによるアミロイドイメージングは約7年前に実用化されたが、ピッツバーグ大学によって提案された検査薬剤Pittsburgh Compound-B:PIB (Klunkら *Ann Neurol* 2004)が事実上の標準薬として世界各地で臨床研究が進められている。また、本邦では東北大グループで独自の検査薬BF-227の臨床評価が開始されている(Kudoら *J Nucl Med* 2007)。この技術により、ADのみならず健常者や軽度認知障害者においてもアミロイド蓄積を認める症例の存在が報告されているが(Mintunら *Neurology* 2006)、その診断的意義、すなわち発症予測の精度や、発症時期の推定法などはまだ確立されていない。

アミロイドイメージングによるADの発症予測法や根本治療薬の効果判定法を確立するためには、1)検査薬の製造と撮影法について技術的標準化を行うこと、2)十分な症例数を確保し、3)長期的な経過観察を実施すること、が必須となる。この目的のため、本研究ではADの総合診断体系化のための大規模臨床研究J-ADNI(厚労省長寿科学研究、経産省NEDO橋渡し研究)と連携し、J-ADNIに参加する全てのアミロイドイメージング施行施設を糾合し、更にJ-ADNI外で実施されたアミロイドイメージングの症例も可能な限り収集し、本邦における最大限の症例数を確保する。US-ADNI、EU-ADNI、Australia-ADNI (AIBL) と互換性のあるデータを蓄積し、世界レベルでの検討や地域性の検証をも可能とする。研究期間の3年間で、製剤及び撮影に関する基本的技術の標準化とそれに基づくデータの収集を行う。MCIに対する発症予測の実用化は研究期間内に目処が立つと予想される。健常者における発

症予測は、更に長期の観察が必要になるため、本研究期間終了後の長期観察と病理学的評価が可能な体制づくりを進める。

B.研究方法

本研究においては、アミロイドイメージングにより、アルツハイマー病発症進展の自然経過を示す基礎データを収集し、これに基づいてその臨床的有効性、特にアルツハイマー病の発症予測と病態進行予測における実用性を明らかにする。

わが国で現在アミロイドイメージング研究を施行している全施設を網羅し、平成19年度より5年計画で開始されたアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(J-ADNI; 厚労省長寿科学研究と経産省NEDO橋渡し研究の連携研究)と密接に連携をとることにより、本邦の臨床研究として施行しうる最大のサンプル数を確保する。また、本研究組織には、厚労科学ナノメディシン研究課題で新たなアミロイドイメージング製剤(BF-227)の開発臨床評価を行っている3施設(東北大、東京都健康長寿医療センター、国立長寿医療研究センター)を含み、本研究との連携により新規開発製剤の臨床評価の精度確保と促進化をも図る。更に、登録した被験者を長期的に追跡観察する体制を確立し、アミロイドイメージングのアルツハイマー病発症進展予測能についての検証を行う。

本研究では、以下の施設で検査を施行する。

[C-11]PiB-PET検査実施施設 (13施設) :

東京都健康長寿医療センター (石井賢二、石渡喜一)
放射線医学総合研究所 (須原哲也)
大阪市立大学・理化学研究所 (塩見進、渡邊恭良)
先端医療センター (千田道雄)
浜松医科大学 (尾内康臣)
先端医学薬学研究センター (松波一朗)
東京大学 (百瀬敏光)

群馬大学（織内昇）
埼玉医科大学（今林悦子：研究協力者）
湘南あつぎクリニック（畑下鎮男：研究協力者）
藤元早鈴病院（藤田晴吾：研究協力者）
名古屋市リハビリテーションセンター（田島稔久：
研究協力者）
香川医科大学（西山佳宏：研究協力者）

[C-11]BF227-PET検査実施施設（2施設）：

東北大学（田代学）
国立長寿医療研究センター（加藤隆司）

上記の他、総合南東北病院（郡山市、BF227）、西陣病院（京都市、PiB）、国立国際医療研究センター（東京、PiB）、木沢記念病院（美濃加茂市、PiB）、近畿大学（大阪狭山市、PiB）、横浜市立大学（横浜市、PiB）、国立精神神経医療研究センター（小平市、PiB）がアミロイドイメージングによる臨床検査を実施あるいは準備中であり、プロトコル共有と技術的連携を図る。

アミロイドイメージング検査に用いる薬剤は各施設における院内製造によるため、その品質基準化と管理が重要である。この課題は都健康長寿研の石渡喜一が担当する。PET撮影方法の標準化、解析方法の開発と施設間差の補正法の確立は、先端医療センターの千田道雄および各分担研究者が担当する。J-ADNI臨床研究全体との連携には東京大学の岩坪威（J-ADNI主任研究者）があたる。また、統計学的な解析を東京大学の佐藤元が行う。また、アミロイドイメージングに関する倫理的問題についても主任研究者の石井を中心に検討し指針を提案する。

本研究において組み入れ・解析される被験者数は、J-ADNI臨床研究において登録される被験者（健常者150例、軽度認知障害300例、アルツハイマー病150例）のうち25%程度、すなわち150例を見込む。健常者と軽度認知障害は3年間（計4回）、アルツハイマー病は2年間（計3回）にわたり、毎年アミロイドイメージングを施行するが、J-ADNI研究終了後も

本研究プロトコルにより可能な限り追跡を行う。また、アミロイドイメージングと合わせ、血液・尿・髄液検査、神経心理検査、脳MRI画像などの詳細な経時的データが得られるので、これらとの比較検証を行う。

また、J-ADNIプロトコル外で本研究の主任・分担研究者施設及び研究協力者施設において収集されたアミロイドイメージングのデータがわが国ではおよそ1000例以上存在すると推定される。これらのデータを吟味し、これらの中からJ-ADNIデータと比較検討が可能であり、かつ追跡が可能な症例を集積し、二次データとしてメタ解析を実施する（100例以上を目標）。

平成20年度には、各施設において、標準化プロトコルによる薬剤合成を立ち上げた。また、PETカメラにおけるファントム実験を行い、各施設の撮影装置の性能とプロトコル遂行能力を確認し、薬剤合成と撮影の品質管理基準を満たす施設を認定し、計画通り登録被験者の撮影を開始した。

平成21-22年度は被験者の追加登録及び追跡撮影を行う。特に平成21年度にはアミロイドイメージング画像の解析法、評価法を確立し、施設間差の補正法について目処を付ける。平成22年度には軽度認知障害者におけるアルツハイマー病の発症予測能についての検証を行う。更に、被験者の5年間以上の長期的な追跡体制を整えるとともに、剖検例が得られた場合に備え、画像と病理の対比プロトコルを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行について、アミロイドイメージング検査及び付随する検査項目について、主任研究者および分担研究者施設倫理委員会ならびにJ-ADNI臨床研究中央施設（東京大学）において承認済みである。

本研究への参加については、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のみに行われる。対象者がアルツハイマー病であるために直接本人から有効な同意を得ることが困難な場合は、本人の意志や利益を代弁でき

る配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、同居の親族を代諾者に選定し、同意を文書により得る。

画像を含めた被験者の情報は各施設において個人情報情報を匿名化・非連結化した上でJ-ADNIデータベースに登録し、解析に用いる。

アミロイドイメージングの安全性については、本研究に参加する東京都健康長寿医療センター、放射線医学総合研究所、大阪市立大、東北大学、国立長寿医療研究センターにおいて既に計600例を超える経験があり、また全世界数十施設の実施例と合わせ、副作用などは報告されておらず安全性に問題はないと考えられる。プロトコル全体での放射線被曝も、一般的な診療放射線医学検査の被曝量と照らし合わせ安全性に問題ないと考えられる。

アミロイドイメージングはアルツハイマー病の発症診断になる可能性があるため、その実施に関する倫理的問題にも慎重に取り組む必要がある。

J-ADNI 研究における結果の本人開示について、平成 20 年度に指針を作成した。研究班としてアミロイドイメージング実施の関わるガイドラインを作成し提案を行う。

C. 研究結果

1. 薬剤標準化

東京都健康長寿医療センターの石渡らは [C-11]PiB 及び [C-11]BF-227 の臨床研究を既に実施している施設の合成条件等を調査し、合成最適条件の検討を行った。日本核医学会の院内製造放射性薬剤の品質管理指針に準じて、品質管理基準を定め、アミロイド合成マニュアルを策定した。

本研究のアミロイドイメージングに用いる薬剤の品質として、[C-11]PiB 製剤については US-ADNI 研究と互換性を有するよう比放射能下限 11.2 MBq/nmol、最大投与薬物量 50 nmol、[C-11]BF-227 製剤については、比放射能下限 11.1 MBq/nmol、最大投与薬物量 19 nmol と定めた。

2. 撮影プロトコル

アミロイドイメージングを用いた大規模多施設観察研究として先行する US-ADNI 研究では、[C-11]PiB の撮影は投与後 50-70 分の後期画像を収集し、小脳を参照部位とした放射能分布の局所比によって評価する方針をとっている。このプロトコルは簡便な方法で容易に実施できるという長所はあるが、我々の検討では、投与直後からダイナミック収集を実施して計測した分布容積の定量画像による評価に比べ、定量性にやや乏しく、バラツキも大きい。特に集積の少ない部位を過小評価する傾向があり（図 1）、健常者や軽度認知障害者におけるわずかなアミロイド β の集積や、その増減を正確に評価することが重要な本研究

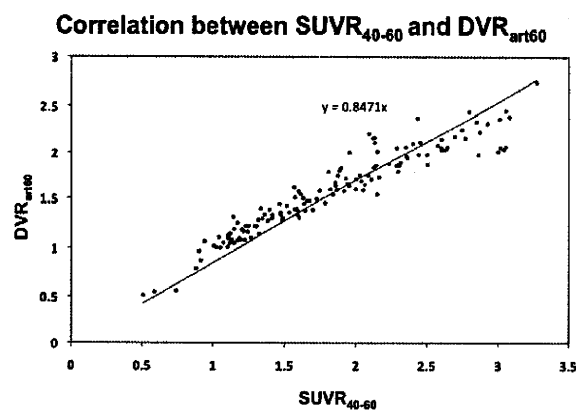


図 1 ¹¹C-PiB 集積の 2 指標 (DVR と SUVR) の相関。DVR は定量的解析による分布容積にもとづき、SUVR は後期画像の放射能分布から推定する簡便法である。両者は良好な相関があり、SUVR を用いる妥当性が認められる。SUVR は高集積部位では過大評価、低集積部位では過小評価となる傾向があることに注意が必要である。

においては、より高品質のデータが得られるダイナミック収集を実施することが望ましいと判断された。そこで、[C-11]PiB については投与直後より 70 分間、[C-11]BF-227 については投与直後より 60 分間の 3D ダイナミック収集を実施することとし、実施施設の保有する撮影装置の仕様を検討した上で、撮影フレーム配置を定め、PET 撮影

技術マニュアルに盛り込んだ。放射性薬剤の投与量は 555 ± 185 MBq と定めた。これは US-ADNI のプロトコルと互換性を保つためである。国立長寿医療研究センターの加藤らは、[C-11]BF-227 プロトコルの適合性について検討し、妥当であるとの結論を得た。

3. 撮影装置の性能評価

定量的なダイナミック収集を実施するためには、撮影直後の脳局所放射能濃度が非常に高い時期から約 1 時間後の洗い出し及び減衰により放射能濃度が低くなった時期まで、幅広い放射能濃度を正確に計測する必要がある。そのため、千田らは本研究に参加する各施設の撮影装置のダイナミックレンジを確認するファントム実験を実施した。先端医療センターおよび東京都健康長寿医療センター研究所で撮影されたデータから、[C-11]PiB 静脈投与直後には投与量の最大 7-9% 程度が脳に入ると推定された。これと上記の基準投与量から予想される、臨床撮影時の最大放射エネルギーをカバーするレンジで、円柱プールファントムを用いて計数率特性を調べたところ、各装置について十分な定量的計測を行うことが出来ることを確認した。

4. 施設認定

研究班の各施設と技術的連携を行い、放射性薬剤の合成と品質保証が、策定したマニュアル通り実施できているかどうかを、合成薬剤品質のバッチテストを実施した。この結果と、施設ごとの品質管理基準の整備、薬剤安全性を管理する委員会の承認を確認し、薬剤合成についての施設認定を行った。また、上記のファントム実験により撮影装置の適格性を確認し、アミロイド PET 撮影の施設認定を行った。群馬大学の織内ら、先端医学薬学研究センターの松成らは、自施設での合成条件の詳細な検討を行い、[C-11]合成環境の立ち上げを行った。その結果、平成 22 年度末現在で、J-ADNI 参加全アミロイド PET 施設において施設認定が完了し、160 例を超える症例のベースライン検査が実施された。これらのデー

タは千田らによって品質管理と保証が行われており、質の高い多施設研究データが確保されている。また、J-ADNI 参加施設以外では現在、総合南東北病院 (BF227)、西陣病院 (PiB)、木沢記念病院 (PiB)、藤元早鈴病院 (PiB)、近畿大学 (PiB) でアミロイドイメージングを実施あるいは実施準備中であり、本研究の薬剤合成・撮像プロトコルの共有化を推進している。西陣病院では J-ADNI 施設認定を完了。近畿大学も J-ADNI 施設認定を取得予定で準備中である。

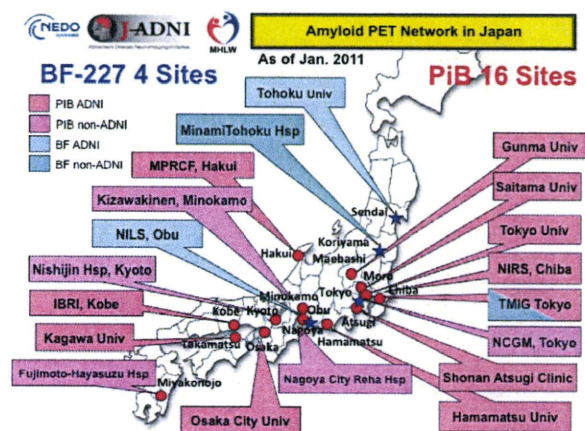


図2 わが国におけるアミロイド PET 実施施設
2011 年 2 月現在 PiB 実施 16 施設、BF-227 実施 4 施設があり、標準プロトコルを共有している。

Amyloid Imaging Sites and Scanners in J-ADNI

	Amyloid PET Sites	Manufacturer	Scanner
PiB	NIRS, Chiba	Simadzu	Eminence SOPHIA-GX
PiB	TMIG, Tokyo	Simadzu	SET-2400W
PiB	Osaka City Univ	Simadzu	Eminence-BL
PiB	IBRI, Kobe	Simadzu	Eminence-GX
PiB	Hamamatsu Univ	Siemens	Biograph16
PiB	MPRCF, Hakui	GE	ADVANCE
PiB	Saitama Med Univ	Siemens	Biograph6
PiB	Gunma Univ	GE	Discovery ST Elite 16
PiB	Tokyo Univ	Simadzu	SET-2400W
PiB	Shonan Atsugi Clinic	Siemens	ECAT ACCEL
PiB	Kagawa Univ	Siemens	ECAT EXACT HR+
BF	Tohoku Univ	Simadzu	SET-2400W
BF	NILS, Obu	Siemens	ECAT EXACT HR47

図3 J-ADNI 参加アミロイド PET 施設で使用されている撮影装置

5. 撮像解析技術上の諸問題

従来脳診断に広く用いられてきた[F-18]FDGは撮影時には投与量の約60%が脳に存在し、体幹部に約20%、尿中に約20%の分配と推定される。従って、撮影時大半の放射能はガントリー内にあるが、[C-11]PiBの場合、後期画像（投与後50-70分）でも体幹部に脳の数～10倍の放射能が存在すると推定される。更に、ダイナミック収集の場合、投与直後はほとんどの放射能が心肺に分布し、脳内放射能分布が立ち上がる時は圧倒的に視野外放射能が多い状態である。3Dモードで撮影する場合、視野外の斜め方向から入射する放射線の影響が非常に大きいことが懸念される。理化学研究所の渡邊らは大阪市立大学で用いている撮影装置Eminence-B/L（島津製作所）のPiB撮影時のカウントレートを解析し、初期10分間はカウントレート上限値を超えており定量性のない画像が得られていることを明らかにした。撮影装置毎に影響が異なると推定され、今後頭部3Dダイナミック撮影時の性能評価の方法を確立すると共に、画像の定量性や分布にどの程度の影響を及ぼしているかを見極める必要がある。

東京都健康長寿医療センター研究所の石井は撮影装置SET2400W（島津製作所）でPiBの3Dダイナミック撮影を行う際、視野外放射能からの放射線の影響を軽減する遮蔽装置の利用で画質が大幅に改善することを確認した。この遮蔽装置の利用により、分布や定量性にどの程度の改善が見込めるかを今後検討する必要がある。

今後これらの問題がそれぞれの施設の撮影装置で、3D収集の定量性にどの程度影響しているかを吟味する必要がある。

先端医療センターの千田らは、[C-11]PiBのダイナミックデータに基づく動態解析結果の定量性に、視野外からのノイズがどの程度影響するかをファントム実験とシミュレーションによって推定した。ファントム実験では視野外に放射能が存在すると、均一のプールファントムの計測値が頭側と足側で10%近く変動することが分かった。この結果は撮影装置によって異なると考えられ、今後、装置後との

評価が必要となる。また、ファントム実験から予測される実測条件での、視野外放射能の影響による測定値の変動を加えたデータを動態解析した結果、分布容積比（DVR）値の過小評価が認められたが、動態解析法によりその変動幅は異なり、Logan graphical analysis法が最も小さく、次いでsimplified reference tissue model、そしてmultilinear referene tissue modelが最も大きな影響を受けることがわかった。

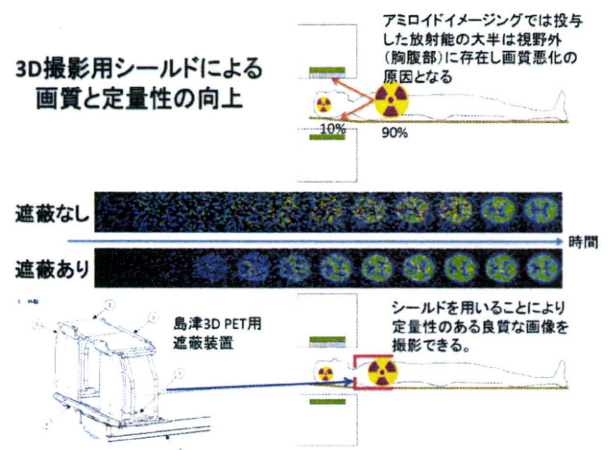


図4 遮蔽装置による画質の向上

3Dダイナミック撮影時の遮蔽装置の効果を、遮蔽装置の有り無しで撮影した画像により示す。同一被験者で投与量は約550MBq。遮蔽装置の利用で投与直後から約3分間の画質は著明に改善している。

理化学研究所の渡邊らは、ダイナミックデータの保存形式により、定量性が損なわれる可能性があることを示した。標準的なDICOM形式では薬剤投与直後に最大のカウントがあり、後期画像まで同一のスケールファクターが適用されると、後期のデータの精度が失われることが指摘された。標準DICOM形式はダイナミックPETデータを必ずしも想定しているわけではないので、撮影装置メーカーも含め、適切なデータ保存方法について検討を進める必要があると考えられた。

大阪市立大学の塩見らは、J-ADNIプロトコルによって収集されたデータと、施設独自のプロト

コルによって収集されたデータの互換性を検討した。その結果、後期画像の SUVR、ダイナミックデータによる DVR の何れも、カットオフ値による陰陽性の判定に関しては、同一撮影装置では大きな影響はないことが分かった。しかし、J-ADNI プロトコルの投与量は、大阪市立大学の撮影装置（島津社製、Emindnce B/L）においてはやや過大で、計測値の定量性について問題が生じる可能性が示唆された。多施設研究においては、投与量は一律ではなく、撮影装置ごとに最適な投与量を考慮する必要があると考えられた。

6. 装置間差、施設間差の問題

J-ADNI で実施した[C-11]PiB 68 検査について、後期画像（50-70 分）の皮質平均 PiB 集積量（mean cortical SUVR）を撮影装置別にプロットした結果を図に示す（図 1）。カットオフ値を 1.5 前後に設定すれば、この簡便な解析方法で集積の有無を判定することに大きなブレはなく、集団効果を推定する上では十分な精度が確保できていることが分かった。しかし、次に述べる視野外放射能の影響も含め、脳内の分布や定量性にどの程度の装置間のバラツキがあるか、解析方法が異なればその影響も異なる可能性があり、慎重に見極める必要がある。

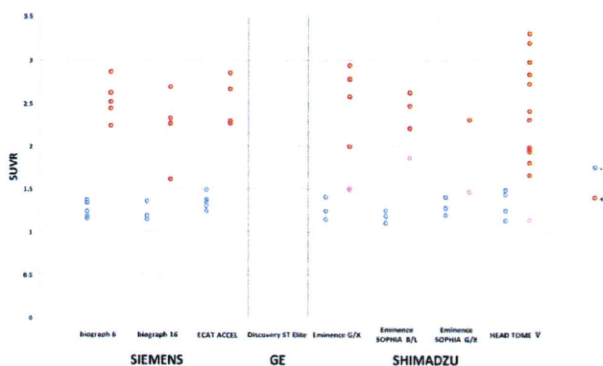


図 5 撮影装置毎の平均 PiB 集積量

PiB 静注後 50-70 分の加算画像において、大脳新皮質領域に設定した関心領域における集積値を小脳皮質における集積値で除した値（mean cortical SUVR）を撮影装置ごとに、視覚読影の結果（陽性：赤、陰性：青、疑陽性：ピンク）も合わせ表示。

7. 各群の陽性率と経時変化

前述の判定法により 2010 年 10 月までに J-ADNI で収集したベースライン 137 例の PiB 画像を判定したところ、陽性率（陽性及び疑い）は、HC 21%、MCI 71%、AD 89%であった。J-ADNI 外で収集された症例（1338 例）では、各群の定義、判定方法が異なるが、全体平均での陽性率は HC 15%、MCI 60%、AD 89%であった。これらは、US-ADNI やオーストラリア、北米における個別のコホートで報告されている数値とほぼ一致しており、妥当な計測、判定が行われていることを示している。

また、amnesic MCI として PiB 検査を受け、2 年間以上の追跡を受けている症例は J-ADNI 外で 51 例あり、PiB 陽性 39 例中 16 例（41%）、PiB 陰性 22 例中 4 例（18%）のアルツハイマー病へのコンバートが認められた。この結果より、amnesic MCI 症例における PiB 陽性所見は背景病理がアルツハイマー病である可能性を強く示唆すると言えるが、PiB 陰性 MCI の中でもコンバート例が存在することは注意すべきである。

8. US-ADNI、AIBL とのデータ互換性の検討

J-ADNI で実施した[C-11]PiB 検査について、後期画像（50-70 分）の皮質平均 PiB 集積量（mean cortical SUVR）を撮影装置別に比較したとき、カットオフ値を 1.5 前後に設定すれば、この簡便な解析方法で集積の有無を判定することに大きなブレはなく、集団効果を推定する上では十分な精度が確保できていることがこれまでの検討で明らかになった。そこで、公開されている US-ADNI 研究およびオーストラリアの AIBL 研究のデータと、J-ADNI のデータを直接同一の解析方法で計測することにより、国際間の互換性があるかどうかを検証した。

対象は US-ADNI 83 例（NL 19 例、MCI 64 例、AD 19 例）、AIBL 187 例（NL 119 例、MCI 41 例、AD 27 例）、J-ADNI 99 例（NL 46 例、MCI 32 例、AD 21 例）である。内訳は表 1 に示す。

表 1 J-ADNI、US-ADNI、AIBL 被験者内訳

		J-ADNI	US-ADNI	AIBL
NL	# of sub	46	19	119
	age	66 ± 5	78 ± 5	73 ± 7
	ε4+ %	36%	26%	40%
MCI	# of sub	32	64	41
	age	70 ± 12	76 ± 8	76 ± 7
	ε4+ %	44%	55%	61%
AD	# of sub	21	19	27
	age	74 ± 6	73 ± 9	73 ± 9
	ε4+ %	52%	58%	74%
Total subj		99	83	187

J-ADNI 99 例について、昨年策定した視覚読影指針に基づいて実施した中央読影による判定（陽性、疑い、陰性）と、小脳皮質への取り込みを基準とした大脳新皮質平均値（mean cortical SUVR: mcSUVR）で評価した。その結果、mcSUVR のカットオフ値を 1.5 に設定することで、アミロイド集積の陰陽性の判定は視覚読影の結果とほぼ一致することが分かった。

J-ADNI 各群におけるPiB局所集積量と新皮質平均値

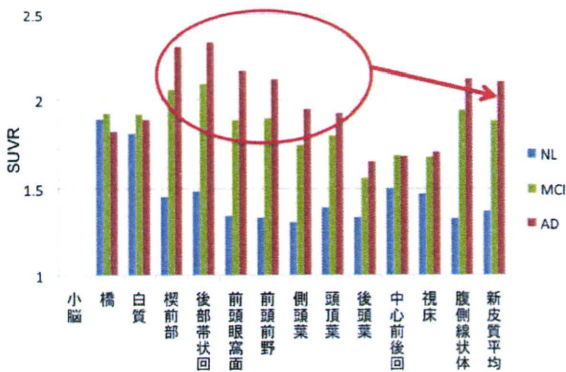


図 6 皮質平均値の測定方法 PiB 投与 50・70 分の加算画像において、脳各部位に関心領域を設定し、小脳皮質への取り込みを基準とし、取り込みの高い 6 皮質領域の平均を新皮質平均値とし、その個人の代表値とした。

¹¹C-PiB mcSUVR by Group and Visual Diagnosis J-ADNI data

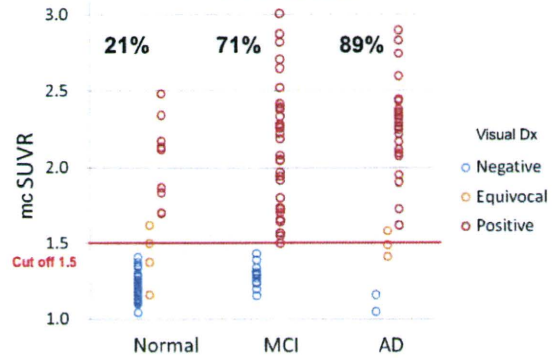


図 7 J-ADNI 99 例の区分ごとのアミロイド PET 陽性率

J-ADNI PiB 各群の集積量と視覚判定、陽性率、APOE4

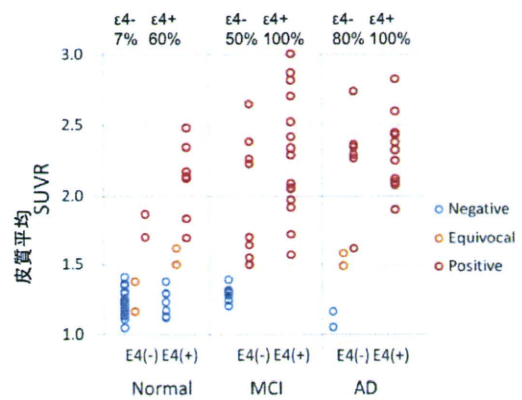


図 8 APOE ε4 保有の有無で分けた各臨床区分のアミロイド陽性率 ε4 保有がアミロイド集積に強い影響を持つことが分かる。

また、図 5 に示すように、APOE ε4 保有者は、アミロイド集積傾向が強いことが明瞭に示された。

そこで、同様の解析を US-ADNI および AIBL のデータに適用した。その結果、図 6 に示すように、カットオフ値 1.5 を適用することで、妥当なアミロイド陰陽性の判定が可能であると考えられた。各研究の各臨床区分における陽性率は表 2 に示すとおりである。

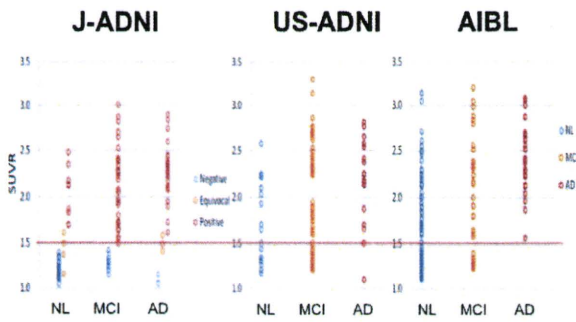


図9 J-ADNI、US-ADNI、AIBLの各臨床区分におけるPiB新皮質平均値（mcSUVR）共通のカットオフ値を1.5と設定することで、妥当な陰陽性の判定が可能であると考えられる。

表2 J-ADNI、US-ADNI、AIBLにおける各臨床区分のアミロイド陽性率

	J-ADNI	US-ADNI	AIBL
NL	24%	63%	36%
MCI	69%	69%	66%
AD	90%	95%	100%

APOE ε4のアミロイド集積に対する gene dose effectを検討した。図7に示すように、US-ADNI、AIBL、J-ADNI 何れの研究データにおいても、mcSUVRで評価したアミロイド集積量はε4の保有数に応じて増加する傾向を示しており、白人と黄色人種の間でその傾向は同様であることが明らかとなった。

表3 健常者における各年代ごとのアミロイド陽性率とAPOE ε4保有数の関係

PiB (+) rate in Normals by age and ε4 allele J-ADNI + US-ADNI + AIBL (n = 182)

	60s	70s	80s
ε4 (-/-)	5% 2/41	28% 14/50	49% 11/23
ε4 (+/-)	37% 11/30	65% 13/20	91% 10/11
ε4 (+/+)	67% 4/6	100% 1/1	-

また、3臨床研究の健常者を合わせ（計182例）、各年代ごと、APOE ε4保有数ごとに陽性率をまとめると、表3のようになる。この表から、APOE ε4とともに、加齢がアミロイド集積に強い影響を及ぼしていることが分かる。APOE ε4の1 gene doseは年齢としておおよそ10年以上に相当すると考えられる。

Gene Dose Effect of ε4 allele for PiB accumulation PiB(+) subjects only

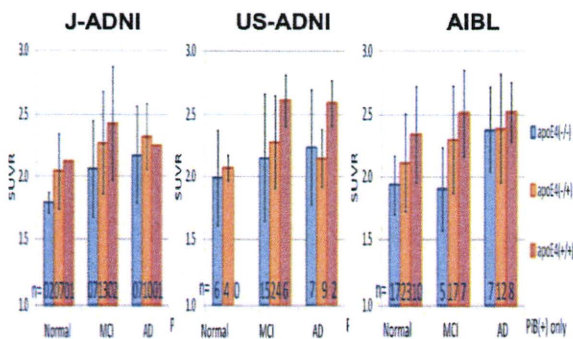


図10 APOE ε4のアミロイド集積に及ぼす影響 ε4保有数はアミロイド集積量に gene dose effectを有すると考えられる。

9. アミロイドイメージング評価法の開発

J-ADNIでは実施したPET検査について中央読影を実施することになっている。特にアミロイドイメージングは結果の開示を行う場合は中央読影の結果に基づいて行うことが定められており、普遍性、再現性のある読影方法を定める必要がある。

この目的で東京都健康長寿医療センター研究所の石井はPiBの後期画像を視覚的に判定するための読影指針を作成した。先端医療センターの千田らが、これに基づいてJ-ADNI PiB画像の中央読影を実施しているが、読影者間の一致率も極め

更に、カットオフ値を上回る陽性者についてのみ、mcSUVRの測定値とε4の保有数を比較することで、

て高く、実用的な判定指針として有用と考えられる。

一方、[C-11]BF227 は[C-11]PiB と比べ集積感度が低く、1例診断を行うことは必ずしも容易ではない。国立長寿医療研究センターの加藤らは、[C-11]BF227 画像の判定を行うための SUVR 画像を作成するため、客観的かつ再現性のある参照領域の設定法と、適切な画像の作成、提示方法について検討した。その結果、[C-11]BF227 投与後 20-40 分の加算画像を作成し、画素値の分布（ヒストグラム）にもとづいて、白質、皮質、脳脊髄液（脳外）の画素を分離することが可能で、これにより適切な関心領域を大脳皮質と小脳皮質に設定することが可能であることを示した。BF227 の画像は PiB に比べると集積感度が低いため、1例ごとの視覚読影は難しいが、加藤らの提案方法による測定値を用いることで、陰陽性の判定を行うことが可能となった。J-ADNI データについてはこの方法を適用して、陰陽性の判定を行うこととした。

[C-11]PiB においても、小脳皮質に適切な関心領域を設定することは難しく、施設ごとにその方法が異なる。

群馬大学の織内らは、再構成法の違いや、小脳皮質のどの位置に参照領域を設定するかによって、SUVR の値が異なることを示した。東京大学の百瀬らは、MRI を用いない関心領域設定法として、ダイナミック収集された早期加算画像を用いる方法を提案し、信頼性のある指標が得られることを示した。

アミロイドイメージングの検査法としての標準化を達成するためには、薬剤合成や撮像法だけでなく、計測評価法、特に参照領域の計測法が標準化されなければならない、この点は今後の重要な課題である。

10. アミロイドイメージングの意義

東北大学の田代らは、BF-227 を用いて、健常者、軽度認知障害、アルツハイマー病の各群のデータを比較した結果、集団の比較に十分使用できることを示した。また、軽度認知障害からアルツハイマー病へのコンバータの予測にも使える可能性が示唆された。更に、プリオン病におけるアミロイドや MSA

の α シヌクレイン細胞内封入体のイメージングにも利用可能であることを示した。

浜松医科大学の尾内らは、[C-11]PiB とミクログリア活性を反映する[C-11] (R) PK11195、ブドウ糖代謝を反映する[F-18]FDG を用いて、アルツハイマー病における病態進展のメカニズムを検討した。その結果、ミクログリア活性とアミロイド β 蓄積が側頭頭頂葉領域で上昇し、後部帯状回ではミクログリア活性とアミロイド β 蓄積が負の相関を示した。このことは、アミロイド β 蓄積よりもミクログリア活性が早期に上昇する可能性を示唆している。

先端医学薬学研究センターの松成らは、脳アミロイド沈着と MRI で検出される微小出血との関連について検討した。アルツハイマー病症例では一部に微小出血が観察されたが、PiB 集積の分布との関連は必ずしも明らかではなかった。一方、微小出血のある症例では FDG の分布に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

11. 剖検例との対比

東京都健康長寿医療センター研究所では、PiB-PET 実施後に死亡し病理解剖を受けた症例が 4 例得られており、病理と画像との対比を進めている。また、放射線医学総合研究所で PiB-PET を実施された症例 1 例の剖検評価を実施した。今後も症例の蓄積を図るとともに、画像-病理対比法の標準化を行う必要がある。これにより、アミロイドイメージングで画像としてとらえられるアミロイド集積量の閾値を明らかにすること、どのようなアミロイドコンフォメーションがアミロイドイメージングの信号に寄与しているのかを明らかにすること、などが可能である。このことは、アミロイドイメージングの臨床的意義を確立する上できわめて重要である。

12. 総合的データ解析法の検討

J-ADNI では MRI、FDG-PET、アミロイド PET の画像データに加え、心理・知能検査、血液・髄

液バイオマーカー、遺伝子情報などの多岐にわたる臨床情報を経時的に集積しており、これらをどのように解析してゆくかのスキーム構築が必要である。

東京大学の佐藤は、US-ADNI、AIBL、J-ADNIのPiB-PETと付随臨床データの結合解析を試みた。被験者の年齢、性、心理検査得点、SUVR値について各国のスタディーで有意差があり、どのように結合解析を進めるか慎重に検討する必要があると考えられた。

1.3. 健常陽性者の問題

班会議では、アミロイドイメージングの臨床的意義について議論をし、コンセンサスの形成に努めた。これまでに、

1. アミロイドイメージング陰性であっても完全にADの診断を否定することは出来ない可能性がある。
2. アミロイド陽性健常者が将来ADに進展するかどうかは現時点では予測できない。

の2点についてコンセンサスが得られている。

これらは、アミロイドイメージングを実用的な診断法として提供するかどうかを考える上で非常に重要であり、本研究班の活動を通して、国内外で集積されたエビデンスを確認しながら、国内アミロイドイメージング実施施設の理解の共有を図ることができると考える。

このことを踏まえ、J-ADNI研究に参加する被験者に対してはアミロイドイメージングの結果を開示する道を残したが、開示にあたって十分な倫理的配慮が必要である。そのため、開示にあたっての指針を作成した。J-ADNI外の臨床研究においてもこの指針を尊重した被験者への対応が望まれる。

D. 考察

本研究も検査法の標準化と普及の目的はほぼ達成し、データの蓄積と本格的な解析に入った。今後蓄積されるデータの解析により、アミロイドイメージングの臨床的意義、AD早期診断における意義を明確にしてゆくことが出来ると考えられる。ここでは、

今後の課題について整理しておく。

本研究プロトコルにより、現在のPET撮影装置が必ずしも頭部撮影に適したものではないことが明らかになった。アミロイドイメージングの撮影条件を擬した性能評価法を開発したり、頭部撮影に適した装置の基本仕様を考案することは今後必要であり、撮影装置メーカーの協力によりこれらを推進すれば、認知症制圧に大きく貢献することが出来ると考えられる。

アミロイドイメージングの意義そのものについて、アミロイド蓄積とAD発症との関係が更に整理されてゆくと考えられる。本報告書執筆時(2010年3月)には抗アミロイドモノクローナル抗体 bapineuzumabの有効性をPiB-PETで検証した結果がLancet Neurology誌(Rinne 2010)にオンライン掲載された。アミロイドイメージングを軸に、治療予防のターゲットが更に早期あるいは発症前にシフトする動きは当然ながら加速すると考えられる。それに伴い、この診断技術の倫理的問題についても十分な注意を払いつつ、技術の確立を進める必要がある。ワシントン大学のMorrisらは、preclinical Alzheimer's diseaseという概念で、健常PiB陽性者も包括する考え方を提唱しており、これを安易に解釈して健診にアミロイドイメージングを使おうという動きが広まらないよう注意しなければならない。アカデミックコンセンサス形成の場として本研究班の意義は大きい。

また、アミロイドイメージング陰性であればADはほぼ否定されると従来考えられていたが、アミロイドイメージングにも検出の閾値があり、このような症例はきわめて例外的だが存在する可能性があると考えられるようになってきた。

アミロイドイメージングの臨床的意義を更に明確にするためには、長期の追跡と、病理所見との対比が不可欠となる。来年度は本研究の最終年であるが、長期フォローに向けた体制づくりが必要となる。剖検例も今後得られることが予想されるので、PET-病理対比のための標準的な解析手順

も策定しておきたい。

E. 結論

本研究の目標である検査法の標準化と普及を達成し、国際的に互換性のあるデータ収集が可能となった。今後の課題として、アミロイドイメージング実施症例の長期追跡を継続し、剖検による病理評価を可能な限り得る努力をすること、また、新規普及アミロイドイメージング診断薬の集積特性評価を明らかにすることが必要である。この基盤のもとに、今後わが国におけるADの早期病態研究、介入研究が加速化され、認知症の克服、要介護者の減少に結びつくことと期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in the human brain: A positron emission tomography study using ¹¹C-FLB 457. *PLoS ONE* 6(3): e17723. Doi:10.1371/journal.pone.0017723
2. 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 A2A receptors measured with [¹¹C]TMSX PET in the strata of Parkinson's disease patients. *PLoS ONE* 6(2): e17338. Doi:10.1371/journal.pone.0017338
3. Shimada H, Sturnieks D, Endo Y, Kimura Y, Suzuki T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Relationship between whole body oxygen consumption and skeletal muscle glucose metabolism during walking in older adults: FDG PET study. *Aging Clin. Exp. Res.* (in press)
4. Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishii K. Gray matter density increase in primary sensorimotor cortex in long-term essential blepharospasm. *NeuroImage* (in press)
5. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. *Case Reports Ophthalmol.* (in press)
6. 石井賢二: PETによるアミロイドイメージングの現状と展望. *INNERVISION* 26(1): 46-49, 2011.
7. 齊藤祐子, 初田裕幸, 石井賢二, 金丸和富, 村山繁雄: 高齢者におけるアミロイド蓄積の意義. *Cognition and Dementia* 10(1):13-17, 2011.
8. 石井賢二: アミロイドイメージングによる無症候性アミロイド陽性者の検出とその臨床的意義・問題点. *Cognition and Dementia* 10(1):18-24, 2011.
9. Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N. Posterior cortical atrophy with [¹¹C]Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol* 257(3):469-71, 2010.
10. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Competition between ¹¹C-raclopride and endogenous dopamine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun.* 31(2):159-166, 2010.
11. Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Correlation between cerebrospinal fluid homovanillic acid concentrations and nigrostriatal dopaminergic degeneration evaluation with ¹¹C-CFT PET in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 46-51
12. Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. The pre-supplementary and primary motor areas generate rhythm for voluntary eye opening and closing movements. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 222: 97-104
13. 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
14. 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 2010; 5: 367-373
15. 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
 16. Miyamoto T, Orimo S, Miyamoto M, Hirata K, Adachi T, Hattori R, Suzuki M, Ishii K. Follow-up PET studies in case of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 10(1):100-101, 2010
 17. Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Validation of cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(1):3-11, 2010
 18. 岩坪威、石井賢二：ADNI とアミロイドイメージング。 *Cognition and Dementia* 9(4):306-309, 2010.
 19. 石井賢二：アルツハイマー病患者と健常者におけるアミロイドイメージング。 *Cognition and Dementia* 9(4):293-300, 2010.
 20. 石井賢二：アルツハイマー病研究におけるアミロイド PET. *BRAIN and NERVE* 62 (7):757-767, 2010
 21. 石井賢二：アルツハイマー病-update 臨床検査 SPECT, PET. *Clinical Neuroscience*28(9):1015-1017, 2010
 22. 石井賢二：日本でのアルツハイマー病研究の動き～J-ADNI における PET 検査の重要性と今後の展望～. *Medical Now* 67:6-9, 2010.
 23. 石井賢二：てんかん外科治療のための検査。 *波* 34(3):76-77, 2010 (財団法人日本てんかん協会)
 24. 石井賢二：アミロイドイメージング、 *Annual Review神経*2010、鈴木則弘ほか編、pp57-64、中外医学社（東京）2010
 25. 石井賢二：認知症の新しい画像診断法。 *Modern Physician* 30 (1):58-61, 2010
 26. 石井賢二：PET によるアミロイドイメージングを用いた AD 診断。 *Med Imag Tech* 28(1):26-30, 2010
 27. 石井賢二：[11C]フルマゼニルによる GABAA 受容体 PET イメージング。 *RADIOISOTOPES* 59(1):49-58, 2010
 28. Ishikawa M, Sakata M, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Toyohara J, Wu J, Ishiwata K, Iyo M, Hashimoto K. High occupancy of sigma1 receptors in the human brain after single oral administration of donepezil: a positron emission tomography study using [¹¹C]SA4503. *Int J Neuropsychopharmacol.* 12(8):1127-1131, 2009
 29. Nishioka K, Ross OA, Ishii K, Kachergus JM, Ishiwata K, Kitagawa M, Kono S, Obi T, Mizoguchi K, Inoue Y, Imai H, Takanashi M, Mizuno Y, Farrer MJ, Hattori N. Expanding the clinical phenotype of SNCA duplication carriers. *Mov Disorders* 24 (12): 1811-1819, 2009
 30. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, and Ishiwata K. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D₂-like receptors in human striatum. *Synaps* 63(4):282-290, 2009.
 31. Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T, Yoshino Y, Nagaoka T, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg* 110(1):163-172, 2009
 32. Shimada H, Kimura Y, Lord SR, Oda K, Ishii K, Suzuki T, Ishiwata K. Comparison of regional lower limb glucose metabolism in older adults during walking. *Scand J med Sci Sports* 19(3): 289-397, 2009
 33. Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and Ishii K. Decreased dopamine D2 receptor binding in essential blepharospasm. *Acta Neurol Scand* 119(1):49-54, 2009
 34. 佐々木徹、石井賢二、成相直、前原健寿、佐藤勝重：リアルタイムバイオラジオグラフィを用いた難治性側頭葉てんかん生組織スライスの分子病態解析。 *てんかん治療研究振興財団研究年報*, 20, 49-56, 2009
 35. 石井賢二：[C-11]フルマゼニルと[F-18]FDG PETによるてんかん焦点診断の研究。 *てんかん治療研究振興財団研究年報*, 20, 71-76, 2009
 36. 石井賢二。軽度認知障害の画像診断。 *老年精神医学雑誌* 20(3):271-279, 2009
 37. 石井賢二。ポジトロン断層法 (PET) の現状と展望。 *Medical Technology* 37(3):241-247, 2009
 38. 石井賢二。MCIの画像診断を考える-PIB-PETによる画像診断の将来-。 *老年精神医学雑誌* 20(増刊号-I):55-60, 2009.
 39. 石井賢二。アミロイドイメージング。 *Clinical Neuroscience* 27(1): 108-109, 2009

40. Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, and Ishiwata K. Adenosine A1 receptors: decrease in the temporal and medial temporal cortices in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22:841-847, 2008
 41. Mishina M, Ohyama M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Oda K, Kawamura K, Sasaki T, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Low density of sigma1 receptors in early Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22(3):151-156, 2008
 42. Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T, Yoshino Y, Nagaoka T, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg* 110(1):163-172, 2009
 43. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, Ishiwata K, Mishina M, Senda M, Hirakawa K, Ohno K. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med* 22(6):495-503, 2008
 44. Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Sakata M, Senda M. Successive positron emission tomography measurement of cerebral blood flow and neuroreceptors in the human brain: an ¹¹C-SA4503 study. *Ann Nucl Med* 22(5):411-416, 2008
 45. Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and Ishii K. Decreased dopamine D2 receptor binding in essential blepharospasm. *Acta Neurol Scand* 119(1):49-54, 2009
 46. Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on global and regional cerebral accumulation of ¹⁸F-FDG. *Ann Nucl Med* 22(3):191-200, 2008
 47. Shidahara H, Kimura Y, Lord SR, Oda K, Ishii K, Suzuki T, Ishiwata K. Comparison of regional lower limb glucose metabolism in older adults during walking. *Scand J med Sci Sports* (in press)
 48. Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Hashimoto K, Chihara K, and Ishiwata K. Shortened protocol in practical [¹¹C]SA4503-PET studies for the sigma₁ receptor quantification. *Ann Nucl Med* 22(2):143-146 2008.
 49. 石井賢二. 前頭側頭型認知症の機能画像診断. *Geriatric Medicine* 46(9):1096-1103, 2008
 50. 金澤俊郎, 織茂智之, 服部亮, 足立朋子, 笠井陽介, 岡輝明, 石井賢二, 村山繁雄, 河村満. 後頭葉の糖代謝が低下し, 臨床症状よりDLBDが疑われた76歳男性例 (*Neurological CPC* 138). *Brain and Nerve* 60(10):1199-1112, 2008
 51. 石井賢二. アミロイドイメージングのインパクトと今後の展望. *映像情報Medical* 40(8): 730-732, 2008
 52. 石井賢二. アミロイドイメージング-Alzheimer病の超早期診断と根本治療に向けて. *医学のあゆみ* 224(3):239-240, 2008
 53. Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. *NeuroImage* 40(1): 26-34, 2008
 54. Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, Nariai T, Mochizuki M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. Measurement of the ¹¹C-flumazenil in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia. *J Neurol Sci* 268(1-2):102-107, 2008.
 55. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K. Pre- and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic function in multiple system atrophy. *NeuroReport* 19(2):145-150, 2008
- 学会発表
1. Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, J-ADNI study. Influence of APOE genotype on amyloid deposition in Japanese population - Direct comparison of J-ADNI, US-ADNI and AIBL ¹¹C-PiB PET data. *Human Amyloid Imaging 2011* Maiami, Maiami Beach, 2011.1.14-15.
 2. Tanaka M, Tarusawa A, Nihei M, Fukami T, Yuasa T, Wu J, Ishiwata K, Ishii K : The time-series analysis of volumetric change in brain regions by using MRI. *International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA 2011)*, Okinawa, 2011.1.18-19.

3. Tarusawa A, Tanaka M, Nihei M, Fukami T, Yuasa T, Wu J, Ishiwata K, Ishii K : The time-series analysis of the quantity of brain glucose metabolism by using a MR/PET image in ApoE4 carrier and non-carrier, Alzheimer's disease groups. International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA 2011), Okinawa, 2011.1.18-19.
4. 石井賢二 : 認知症の分子イメージング. 第 30 回日本画像医学会教育講演、東京、2011.2.18-19
5. 成相直、田中洋次、石井洋介、鈴木幸久、日浦幹夫、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎 : 軸索損傷による高次脳機能障害の分子イメージング. 第 40 回日本神経放射線学会、東京、2011.2.24-26
6. 成相直、田中洋次、稲次基希、日浦幹夫、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎 : PET 分子イメージングを用いた外傷性軸索損傷による高次脳機能障害の解析. 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 京都、2011.3.17-18.
7. Mishina M, Ishii K, Suzuki M, Kitamura S, Ishibashi K, Sakata M, Oda K, Hamamoto M, Kominami S, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Striatal distribution of dopamine transporters and dopamine D2 receptors at different stages of Parkinson's disease - A CFT and RAC PET study-. XIX Symposium Neuroradiologicum, Bologna, 2010.10.4-9, 2010
8. Kenji Ishii : Comparative analysis of neurodegenerative diseases by neuroimaging and postmortem brain studies. Neuro2010, Kobe, 2010.9.2-2010.9.4
9. Hatsuta H, Saito Y, Adachi T, Arai T, Sawabe M, Ishii K, Miyashita A, Kuwano R, Murayama S. Incidence and severity of deposition of amyloid beta protein in the precuneus and the posterior cingulate gyrus in an aging cohort. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
10. Ishikawa M, Ishii K, Toyohara J, Sakata M, Oda K, Wu J, Suzuki M, Iyo M, Ishiwata K, Hashimoto K. Evaluating a novel alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ligand [11C]CHIBA1001 for positron emission tomography. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
11. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H, Adachi T, Funabe S, Sugiyama M, Ishii K, Kanemaru K, Tokumaru A. The brain bank for aging research project, Tokyo, Japan. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
12. Ishii K, Sakata M, Oda K, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatusbo T, J-ADNI study. The first results of amyloid imaging in Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) Study. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010, 2010.7.10-15
13. Mishina M, Kimura Y, Ishii K, Sakata M, Oda K, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Aging effect on adenosine A1 receptors in human putamen - A MPDX PET study-. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, 2010.6.6-10
14. Nariai T, Hiura M, Iwae Y, Inaji M, Hosoda C, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. : PET multi-tracer study to investigate the higher brain dysfunction in diffuse axonal injury. Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping. Barcelona, 2010.6.6-9
15. Ishii K, Sakata M, Oda K, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, J-ADNI study. The status and the first preliminary results of amyloid imaging in J-ADNI study. Human Amyloid Imaging 2010 Toronto, Toronto, 2010.4.9
16. Ishii K. Dynamic pathology of neurodegenerative disorders with multi-modality PET - toward preclinical diagnosis and disease prevention. DASTI-JST Neurotransmitter PET Symposium 2010, Tokyo, 2010.3.13
17. 上月ゆり子、石井一弘、塩谷彩子、石井賢二、玉岡晃. 糖尿病性腎症にて透析中、橋外性髄鞘崩壊でパーキンソンニズムを呈した47歳男性例. 第192回日本神経学会関東地方会、東京、2010.3.6
18. 織田圭一、石井賢二、坂田宗之、石渡喜一 : アミロイドイメージングにおける視野外放射能の影響. 脳PETワークショップ、横浜市、2010.4.9-
19. 成相直、田中洋次、百瀬俊也、武川麻紀、稲次基希、青柳傑、石井賢二、松島善治、大野喜久郎 :

- 脳循環代謝計測を重視したもやもや病の治療状況.
Stroke 2010, 盛岡, 2010.4.15-17
20. 足立正、齋藤祐子、初田裕幸、徳丸阿耶、金丸和富、石井賢二、沢辺元司、中島健二、村山繁雄：嗜銀顆粒性認知症の臨床診断基準の確立. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 21. 石橋賢士、織田圭一、石渡喜一、水澤英洋、石井賢二：11C-FLB 457 PET による pramipexole の線条体外 D2 受容体作用部位の検討. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 22. 広吉祐子、寺田真、初田裕幸、小宮正、金丸和富、徳丸阿耶、石井賢二、村山繁雄：外科倫理的に Lewy 小体病と診断した二症例. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 23. 三品雅洋、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一：被殻アデノシン A1 受容体分布の加齢変化—[C-11]MPDX PET を用いた検討—. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 24. 初田裕幸、足立正、船辺さやか、杉山美紀子、沢辺元司、石井賢二、宮下哲典、桑野良三、村山繁雄：楔前部と後部帯状回におけるアミロイドβ沈着. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 25. 石井賢二、金丸和富、石渡喜一、仁科裕史、齋藤祐子、徳丸阿耶、村山繁雄：髄液 Aβ 1-42 は PIB-PET より感度よく脳アミロイドβ沈着を推定できるのか？. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 26. 仁科裕史、金丸和富、徳丸緑、石井賢二、村山繁雄：PET でのアミロイド沈着に先行して髄液中アミロイドβ 42 低下が認められた認知症の 2 例. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 27. 石井賢二：アミロイドイメージング UP TO DATE. 第 5 1 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
 28. 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：側頭葉てんかん患者における FDG-PET 統計学的解析を用いた側頭葉低代謝域の検討. 第 4 回日本てんかん学会関東甲信越地方会, 東京, 2010.6.12
 29. 織田圭一、石井賢二、坂田宗之、豊原潤、石渡喜一：HEADTOME-V の脳画像定量性改善に関する報告. 第 2 回島津 PET ユーザーズミーティング, 岡山市, 2010.8.20-
 30. 石井賢二：認知症の PET Today and Tomorrow PiB を主体に. PET サマーセミナー2010 in 岡山, 岡山市, 2010.8.20-22
 31. 石井賢二：J-ADNI における PET 研究の進歩：Amyloid PET の現状と展望. 第 2 8 回バイオテクノロジーシンポジウム, 横浜, 2010.9.29-
 32. 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：側頭葉てんかん患者における FDG-PET 統計学的解析を用いた局所脳機能異常ネットワーク解析. 第 44 回日本てんかん学会, 岡山, 2010.10.14
 33. 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：Neuroimaging による大脳皮質形成障害のてんかん病態解析. 第 40 回日本臨床神経生理学学会, 神戸 2010.11.2-2010
 34. 初田裕幸、齋藤裕子、伊藤慎治、杉山美紀子、舟辺さやか、新井富生、沢辺元司、金丸和富、石井賢二、宮下哲典、桑野良三、村山繁雄：後部帯状回と楔前部におけるアミロイドβ沈着. 第 2 9 回日本認知症学会学術集会, 名古屋市, 2010.11.5-7
 35. 齋藤裕子、足立正、初田裕幸、徳丸阿耶、金丸和富、石井賢二、村山繁雄：嗜銀顆粒性認知症の臨床診断基準の確立. 第 2 9 回日本認知症学会学術集会, 名古屋市, 2010.11.5-7
 36. 石井賢二：認知症の分子イメージング. 第 5 0 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
 37. 織田圭一、長谷川智之、坂田宗之、石井賢二、豊原潤、石渡喜一：点状線源による PET 装置の日内変動測定. 第 5 0 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
 38. 織田圭一、長谷川智之、坂田宗之、石井賢二、豊原潤、石渡喜一：点状線源による PET 装置のクロスキャリブレーション・ファクタの確認と補正. 第 5 0 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
 39. 豊原潤、成相直、坂田宗之、川邊拓也、織田圭一、窪田和雄、諸岡都、石井賢二、石渡喜一：新規 DNA 合成診断薬剤 11C-4DST の初期臨床評価安全性評価と代謝分析. 第 5 0 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
 40. 坂田宗之、豊原潤、成相直、川邊拓也、織田圭一、石井賢二、窪田和雄、石渡喜一：新規 DNA 合成診断薬剤 11C-4DST の初期臨床評価 脳腫瘍での動態解析. 第 5 0 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
 41. 成相直、豊原潤、坂田宗之、川邊拓也、織田圭一、

- 窪田和雄、武川麻紀、大野喜久郎、石井賢二、石渡喜一：新規DNA合成診断薬剤 ^{11}C -4DSTの初期臨床評価 悪性脳腫瘍への臨床応用。第50回日本核医学会学術総会，大宮市，2010.11.11-13
42. 石井賢二、金丸和富、滝本美咲、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、村山繁雄、石渡喜一：[^{11}C]PIB 脳内集積と髄液バイオマーカー $\text{A}\beta_{1-42}$ の関係。第50回日本核医学会学術総会，大宮市，2010.11.11-13
43. 山田貴史、伊藤健吾、加藤隆司、福山秀直、千田道雄、尾内康臣、石井一成、石井賢二、目黒謙一、SEAD-J 研究グループ：FDG-PET 画像解析 (AD-tsum 法) を中心とした MCI から AD への移行予測の検討。第50回日本核医学会学術総会，大宮市，2010.11.11-13
44. 坂田宗之、織田圭一、石井賢二、豊原潤、石渡喜一：C-11 標識 PET 薬剤3種類の被験者被曝線量評価における動物実験とヒト全身 PET データの比較。第50回日本核医学会学術総会，大宮市，2010.11.11-13
45. 村井秀樹、鈴木幸久、清澤源弘、望月學、石渡喜一、石井賢二：緑内障患者群にみられた一次視覚野における脳糖代謝低下。第48回日本神経眼科学会総会，名古屋市，2010.11.26-27
46. 石川雅智、坂田宗之、石井賢二、織田圭一、吳勁、豊原潤、木村祐一、伊豫雅臣、石渡喜一、橋本謙二：統合失調症患者における脳シグマ 1 受容体の PET による測定。第43回精神神経系薬物治療研究報告会，豊中市，2010.12.3-3
47. 前原健寿、成相直、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：慢性頭蓋内脳波記録と PET 統計学的解析を用いた側頭葉てんかん術後発作残存の検討。第34回日本てんかん外科学会，広島，2011.1.20
48. Oda K, Sakata M, Ishikawa M, Ishibashi K, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S: Differential effect of APOE 4 allele on amyloid beta accumulation in AD and non-AD. Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease, Vienna, 2009.7.12-2009.7.16
49. Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Sakata M, Ishikawa M, Ishibashi K, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S: Differential effect of APOE 4 allele on amyloid beta accumulation in AD and non-AD. Alzheimer's Imaging Consortium 2009, Vienna, 2009.7.11-2009.7.11
50. Ishii K: Amyloid imaging in J-ADNI - its design and first preliminary results. 1st Meeting of World-wide ADNI, Sendai, 2009.11.22-2009.11.23
51. Masahiro Mishina, Kiichi Ishiwata, Kenji Ishii, Mika Naganawa, Yuichi Kimura, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Masahiko Suzuki, Shiro Kobayashi, and Yasuo Katayama: Aging effect on adenosine A_2A receptors in putamen - A ^{11}C -TMSX PET study -. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009.6.7-11
52. Toyohara J, Sakata M, Wu J, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Iyo M, Hashimoto K, Ishiwata K: Preclinical and initial human PET studies of [^{11}C] labeled CHIBA-1001 for mapping alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain. 18th International symposium on radiopharmaceutical sciences, Edomonton, 2009.7.13-17
53. Nariai T, Hosoda C, Inaji M, Ohno K, Ishiwata K, Ishii K: Statistical analysis of PET data to examine the effectiveness of surgical revascularization for moyamoya disease. The XIV World Congress of Neurological Surgery, Boston, 2009.8.30-9.4
54. Ikari Y, Nishio T, Senda M, Ito K, Ishii K, Koeppe R: Standardization and quality control for multicenter PET study on brain metabolism and amyloid deposition. EUNM '09 (Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine) 2009.10.12, Barcelona, Spain.
55. Mishina, M, Ishii K, Kitamura S, Naganawa M, Kimura Y, Hashimoto M, Suzuki M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kim K, Kobayashi S, Katayama Y, and Ishiwata K: Comparison of putaminal adenosine A_2A receptors in de novo Parkinson's disease with in normals A TMSX PET study. 39th Annual Meeting of the Society For Neuroscience, Chicago, 2009.10.17-21
56. Ishii, K: Amyloid imaging in J-ADNI - its design and first preliminary results. 1st World-wide ADNI Meeting, Sendai, 2009.11.22-23