

¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB) PET 集積と

Aβ 免疫染色と thioflavin-S 染色の剖検例における検討

分担研究者 高尾昌樹¹⁾

研究協力者 初田裕幸¹⁾、伊藤慎治¹⁾、内野彰子¹⁾、野上 茜¹⁾、
隅蔵大幸¹⁾、石井賢二²⁾、村山繁雄¹⁾

1) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク、2) 東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨

本研究は平成 23 年度に引き続き、¹¹C-PiB PET 集積と、病理学的 Aβ 沈着を、解剖部位毎に対応させることを目的とした。対象は、PiB PET を施行し、剖検を得た 6 例(男:女=3:3、死亡時平均年齢 84.0 歳、PiB 陽性:陰性=3:3、PET～死亡の平均期間 27 ヶ月)。SUVR の算出には、PET 画像より皮質 11 箇所及び皮質下灰白質 10 箇所の標準摂取率を測定し、小脳半球後葉との比を用いた。病理学的アミロイド B(Aβ)沈着の程度は、抗 Aβ 抗体免疫染色に加え、thioflavin-S 染色によりアミロイド形成を組織学的に評価した。CERAD 基準を用いた半定量的評価をし、SUVR と比較した。PiB PET で明らかに陽性の場合には、neuritic plaque (NP)を含む多数の老人斑を認め、CERAD 基準で frequent の皮質は、ほとんどの場合 SUVR が cutoff 値以上である。明らかに陰性の場合には、わずかなびまん性老人斑を認めるまでにとどまり、CERAD 基準で sparse もしくは none の皮質は、ほとんどの場合 SUVR が cutoff 値未満である。以上より、皮質における SUVR と病理学的 Aβ 沈着はよく相関する。皮質下灰白質では、CERAD 基準で sparse もしくは none でも SUVR は cutoff 値以上であることもあり、一部の皮質下灰白質における SUVR が、皮質に比し高い値を示す傾向にある。以上より、SUVR が Aβ 沈着量やその形態により決定され、また解剖学的部位により変動することを示した。

A.研究目的

現在、治療対象を選択するためのアルツハイマー病(AD)の客観的指標(surrogate biomarker)について、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も実用化が進んでおり、ピッツバーグ大学によって提案された検査薬剤 ¹¹C-Pittsburgh Compound-B: PiB(Klunl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、AD に対する治療薬や予防薬が競って開発されるなか、アミロイドイメージングは治療効果判定あるいは予防効果判定のための surrogate biomarker としての役割も期待されている。

以上のような発症予測法や根本治療薬の効果判定を確立するためには、これまでに行われてきたことだが、1)検査薬の製造や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)長期的な経過を観察することが必須であり、今後も継続して行われる。それに加え、4)画像で捉えられたものがどのような背景病理を有しているかを確認することは、アミロイドイメージングの診断的精度を担保する上で極めて重要な事項であり、結果として 1)へのフィードバックともなる。平成 23 年度より、PiB PET 集積と、病理学的 Aβ 沈着を、免疫組織化学による半定量的評価により、解剖部位毎に対応させることを検討してきたが、本年度はアミロイド形成を組織学的に評価し、PiB-PET との比較を検討した。

B.研究方法

当施設にて PiB PET 施行後に死亡、剖検の同意が御遺族より得られた 5 症例と、放射線医学総合研究所で PiB PET を実施後、当施設にて剖検評価を

実施した1例の計6例を対象とした。その内訳は、男性、女性ともに各3例、死亡時平均年齢 84.0±5.0歳で、PET 施行から死亡までの平均期間は 26.8±12.9 ヶ月であった(表)。

PET は、PiB 投与後 40-60 分後に撮像を行った。検索部位は、図 1 で図示したが、各部位における PiB の集積を数値化し、小脳皮質後葉との比を算出、SUVR (standardized uptake value ratio) とした。また、陽性陰性の判定は、視覚読影および新皮質 SUVR 平均値(mean cortical SUVR, mcSUVR)として前頭葉外側部、側頭葉外側部、頭頂葉外側部、後部帯状回・楔前部の4箇所の SUVR の平均を算出し、カットオフ値を 1.4 とした。

神経病理学的検索的基盤は、<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>にも公表している高齢者ブレインバンクプロトコールに基づいて行った。PiB PET で関心領域として定めた部位と一致した各解剖学的部位(図 1)に対し、thioflavin-S 染色を施行した。CERAD 基準による neuritic plaque (NP)の半定量的評価(4段階; none:0, sparse:1, moderate:3, frequent:5)を行った(CERAD NP score)。また、同部位(図 1)の Aβ(11-28, IBL)抗体免疫染色を施行し、core のある老人斑(SP)を計測、CERAD 基準を参照に半定量的評価を行った(Aβ SP score)。

以上より得られた各部位における SUVR、CERAD NP score、Aβ SP score との比較を行った。

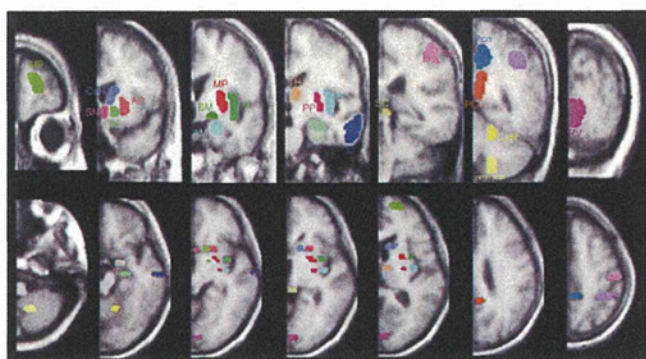


図 1 PiB PET および神経病理学的検索部位
MT:中前頭回, CaH:尾状核頭部, AP:前方被殻, SP:中隔核, AC:側坐核, MP:被殻中央, BM:マイネルト基底核, AI:前方島回, AM:扁桃核, PM:一次運動野,

TH:視床, PP:後方被殻, PI:後方島回, HP:海馬, MT:中側頭回, SM:縁上回, Pcn:楔前部, PCC:後部帯状回, PVC:一次視覚野, CeH:小脳半球前葉, SC:中脳上丘

(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、剖検、付随する検査項目について、施設倫理委員会で承認済みである。本研究への参加は、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が行う。対象者が AD などの認知機能障害を伴うことが多く、患者本人から有効な同意を得ることが困難な場合は、本人の意思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。剖検同意も代諾者による同意を得る。アミロイドイメージングの安全性については、本施設では既に 200 例を超える経験があり、また本邦を含め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問題はないと考えられる。プロトコー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。

C.研究結果

表 生前 PiB 施行し、剖検が得られた 6 症例

症例 性 年齢 (歳)	PiB PET		PET~ 死亡の 期間(月)	剖検		Braak stage
	年 齢 (歳)	視覚読影 mcSUVR		年 齢 (歳)	神経 病理 診断	
1 男	83	Positive 2.97	36	86	AD	VI/C
2 男	88	Positive 2.6	30	91	AD	V/C
3 男	76	Equivocal 1.57	25	78	ALSD	II/B
4 女	85	Equivocal 1.27	42	89	MSC	II/A
5 女	80	Negative 1.13	5	81	sCJD	II/A

6	Negative					
女	77	1.13	22	79	PDD	II/A

症例 1

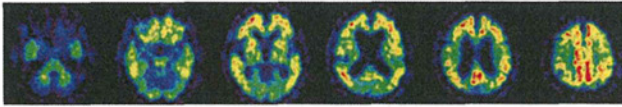


図 2 大脳皮質および前方線条体に PiB 集積を認め陽性と診断。

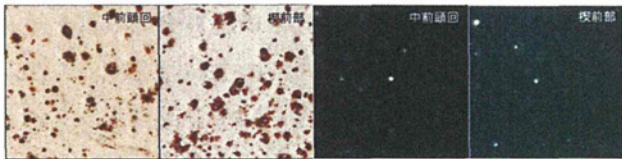


図 3 皮質には neuritic plaque を含む多数の老人斑を認め、神経病理診断も AD であった。

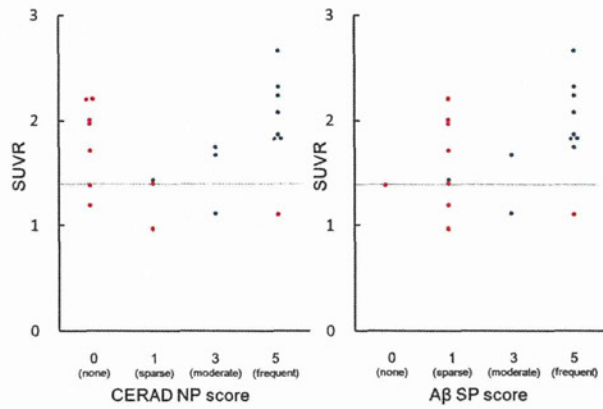


図 4 CERAD NP score、Aβ SP score が 5 の皮質の SUVR は、全て cutoff 値(1.4)以上であった。皮質下灰白質における CERAD NP score、Aβ SP score と SUVR との関係性は得られなかった。

※青：皮質、赤：皮質下灰白質

症例 2

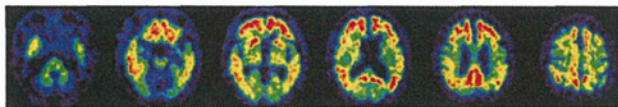


図 5 大脳皮質および前方線条体に PiB 集積を認め陽性と診断した。

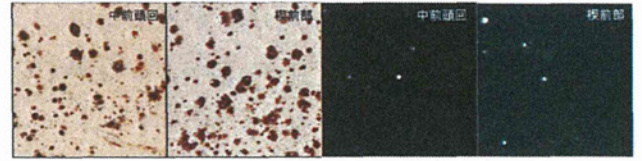


図 6 皮質には neuritic plaque を含む多数の老人斑を認め、神経病理診断も AD であった。

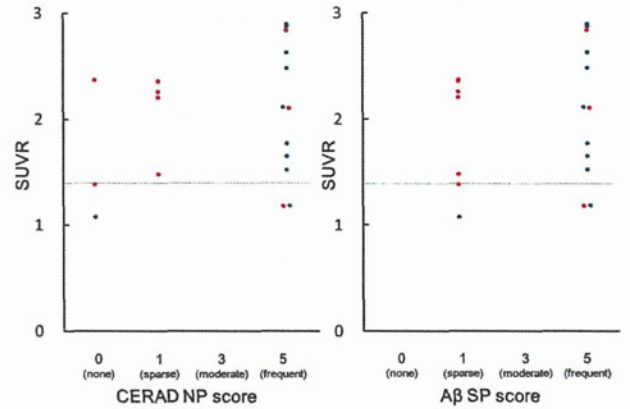


図 7 CERAD NP score、Aβ SP score が 5 の皮質の SUVR は、一箇所を除き全て cutoff 値以上であった。皮質下灰白質における CERAD NP score、Aβ SP score と SUVR との関係性は得られなかった。

※青：皮質、赤：皮質下灰白質

症例 3

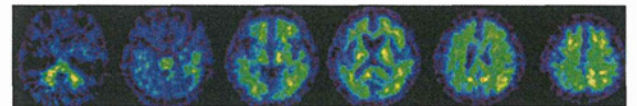


図 8 mcSUVR は cutoff 値以上(表)、視覚的には大脳皮質への巣状の PiB 集積を認め equivocal と診断した。

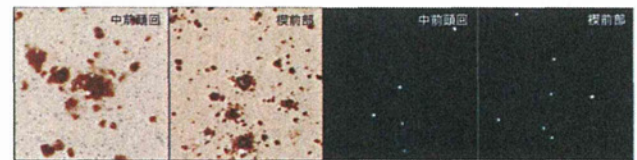


図 9 局所的に neuritic plaque を伴って中等量の老人斑を認めた。

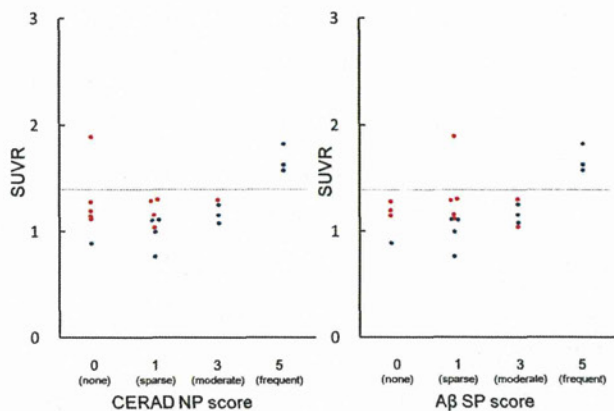


図 10 CERAD NP score、Aβ SP score が 5 の皮質の SUVR は全て cutoff 値以上で、3 以下であると全て cutoff 値未満であった。いずれの皮質下灰白質も CERAD NP score、Aβ SP score は 3 以下で、一箇所を除き全て cutoff 未満であった。

※青：皮質、赤：皮質下灰白質

症例 4

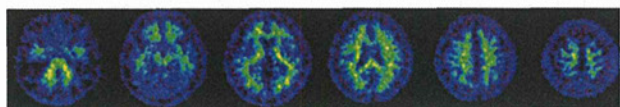


図 11 mcSUVR は cutoff 値以下(表)であるが、視覚的には皮質の集積が白質と同程度で、皮質白質の境界が不鮮明であり equivocal と診断した。

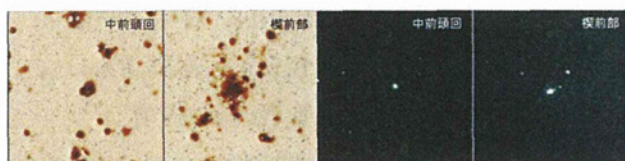


図 12 diffuse plaque 主体の中等量の老人斑を認めた。neuritic plaque は少数であった。

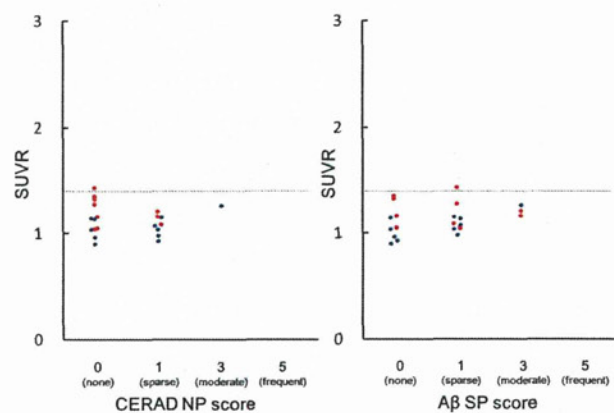


図 13 全ての部位の CERAD NP score、Aβ SP

score が 3 以下で、一箇所の皮質下灰白質を除き全て cutoff 値未満であった。

※青：皮質、赤：皮質下灰白質

症例 5

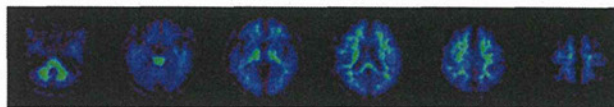


図 14 PiB 集積を認めず陰性と診断した。



図 15 中前頭回にわずかな diffuse plaque を認めるのみであった。

症例 6

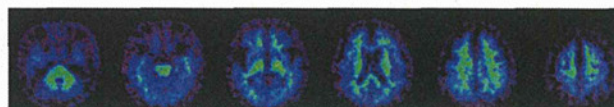


図 16 PiB 集積を認めず陰性と診断した。

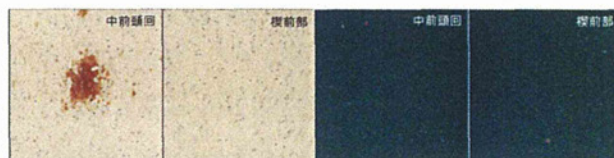


図 17 中前頭回およびごく一部の皮質(縁上回・一次視覚野)にわずかな diffuse plaque を認めるのみであった。

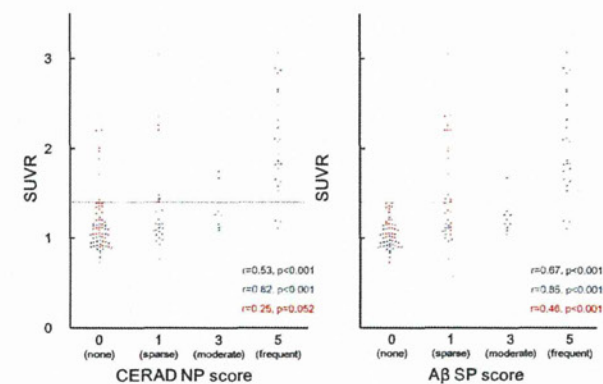


図 18 6 例の各部位における SUVR と病理学的 score

CERAD NP score、Aβ SP score が 5 の皮質の SUVR は全て cutoff 値(1.4)以上で、1 以下であると一箇所を除いて全て cutoff 値未満であった。Aβ SP score が 0 であれば、皮質、皮質下灰白質に関わらず、全て SUVR は cutoff 値以下であった。CERAD NP score が 0、1、Aβ SP score が 1 の皮質下灰白質は cutoff 値以上の部位も散見した。CERAD NP score、Aβ SP score と SUVR は相関を示し、皮質のみに限れば強い相関を認める。皮質下灰白質に限ると、CERAD NP score と SUVR は相関を認めず、Aβ SP score と SUVR の相関も弱い。

※青：皮質、赤：皮質下灰白質

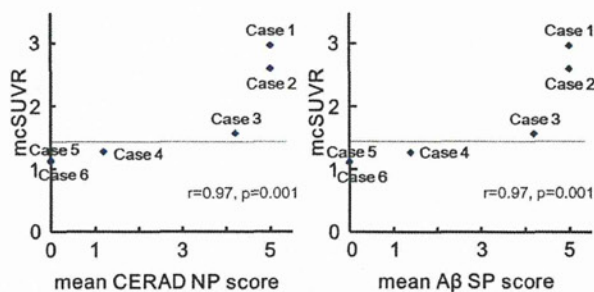


図 19 mcSUVR と mean CERAD NP/Aβ SP score

mean CERAD NP score、mean Aβ SP score は mcSUVR を評価する部位に相当する、中前頭回、中側頭回、縁上回、楔前部、後部帯状回の 5 箇所の CERAD NP score、Aβ SP score を平均して算出した。mcSUVR は、mean CERAD NP score、mean Aβ SP score いずれとも極めて強い相関を認めた。Cutoff 値(1.4)以上である 3 例と、cutoff 値未満の 3 例とでは、mean CERAD NP score、Aβ SP score は 4 以上と 2 未満と大きな差を認めた。

D. 考察

PiB PET で明らかに陽性の場合には、neuritic plaque (NP)を含む多数の老人斑を認め、CERAD 基準で frequent (CERAD NP score/Aβ SP score =5) の皮質は、ほとんどの場合 SUVR が cutoff 値以上である。明らかに陰性の場合には、わずかなびまん性老人斑を認めるまでにとどまり、CERAD 基準で sparse もしくは none (CERAD NP score/Aβ SP

score ≤1)の皮質は、ほとんどの場合 SUVR が cutoff 値未満である。以上より、皮質における SUVR と病理学的 Aβ 沈着はよく相関する。

皮質下灰白質では、CERAD 基準で sparse もしくは none (CERAD NP score/Aβ SP score ≤1)でも SUVR は cutoff 値以上未満、様々な値をとり、一部の皮質下灰白質における SUVR が、皮質に比し高い値を示す傾向にある。以上より、SUVR と Aβ SP score とはかろうじて相関を認めるものの、SUVR と CERAD NP score との相関は認めない。

E. 結論

¹¹C-PiB PET 集積と病理学的 Aβ 沈着を、解剖部位毎に対応させた。抗 Aβ 免疫染色により認める老人斑だけでなく、thioflavin-S により同定されるアミロイド形成を伴う老人斑と、¹¹C-PiB PET における所見とのよい相関が得られた。このことは、¹¹C-PiB PET における陽性所見が、AD 診断において、組織学的背景をよく反映したものであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, Hashimoto T, Shibuya M, Arai M, Hosokawa M, Kawata A, Oyanagi K, Mihara B, Mizutani T. Familial ALS with FUS P525L mutation: two Japanese sisters with multiple systems involvement. *J Neurol Sci.* 2012;323:85-92.
- 2) Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A. *Brain.*2012;135: 3380-91.
- 3) Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H. Reduced brain-derived

neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology*. 2012;32:595-603.

- 4) Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S. Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology*. 2013;33:47-58.
- 5) 高尾昌樹. 軽度認知障害の神経病理学. *臨床神経学*.2012;52:851-854.
- 6) 高尾昌樹. 脳表へモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理. *臨床神経学*.2012;52:959-961.

2. 学会発表

- 1) H. Hatsuta, M. Takao, K. Ishii, T. Suhara, et al. ¹¹C-Pittsburgh compound B PET imaging and postmortem neuropathologic analysis of amyloid β accumulation. *Human Amyloid Imaging, Miami*. Jan 16-18 2013.
- 2) 初田裕幸, 石井賢二, 高尾昌樹, 須原哲也ら. ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PIB)集積と、病理学的アミロイド β (A β)沈着の、解剖学的部位別検討-6 剖検例における検討. 第 53 回日本神経学会学術集会. 東京. 2012 5 23.
- 3) 初田裕幸, 石井賢二, 高尾昌樹, 須原哲也ら. ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PIB)集積と、病理学的アミロイド β (A β)沈着の、解剖学的部位別検討-6 剖検例における検討. 第 53 回日本神経病理学会総会学術集会. 新潟.2012 6 29.
- 4) 高尾昌樹, 初田裕幸ら. 日本神経科学ブレインバンクネットワーク施設からの年次報告. 第 53 回日本神経病理学会総会学術集会.新潟.2012 6 29.
- 5) 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸ら. 高齢者ブレ

インバンク 2011 年次報告. 第 53 回日本神経病理学会総会学術集会.新潟.2012 6 29.

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

eZIS を用いた Z スコア画像による ^{11}C -PiB-PET 陰性所見についての検討

分担研究者 今林悦子¹⁾

研究協力者 松田博史²⁾、相馬 努^{3) 4)}、久慈一英⁵⁾、坂田宗之⁶⁾、石井賢二⁶⁾

1) 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、

2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター、

3) 東京大学大学院医学系研究科 生体物理医学専攻 放射線医学講座 核医学分野、

4) 富士フイルム RI ファーマ株式会社 営業本部 学術企画部 ソフト開発グループ、

5) 埼玉医科大学国際医療センター 核医学科、6) 東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨

脳アミロイド PET における軽微な集積についての検討が最近はじめられている。視覚的には評価困難なので、Z スコア画像を用いて検討を行った。陽性所見と陰性所見の判別においては良好な結果が得られ、手技としては利用可能と考えられた。次に陰性所見における Z スコアの検討を行った結果、関心領域内 SUVR 値との比較にて視覚的にはとらえにくい軽微な集積を検出可能であった。今後は、リスクファクターとの関連やアルツハイマー病理におけるアミロイド蓄積の過程を評価するために利用可能と考えられた。

A. 研究目的

脳アミロイドイメージングにおいて陽性所見と陰性所見の判別は比較的容易であるが、その移行に関しては不明な点が多い。また、まれに MCI において後部帯状回に淡い集積を保持する症例があるが異常集積としての抽出が難しい。画像にてアミロイドが蓄積する経過をとらえられたという報告はなく、軽微な集積を分析する必要がある。

また、アルツハイマー病のリスクファクターと脳アミロイドの関連を生体で評価するためには陰性所見の集積についての評価が重要と推測されるので今回我々は、 ^{11}C -PiB 異常集積陽性の MCI 群も加えて Z スコア画像を作成し、検討を行った。

B. 研究方法

対象は埼玉医大国際医療センターにて行われた J-ADNI のための検査を施行された健常者 9 例 (平均 64.2 ± 4.99 歳 F:M=4:5) と、MCI 6 例 (平均 72.0 ± 4.52 歳 F:M=2:4)。再現性を確認するために健常者 6 例と MCI 2 例では初回時および 3 年後までの各年の 4 回、健常者 2 例と MCI (mild cognitive impairment: 軽度認知障害) 2 例では初回時とその

後 3 年のうちの 2 回の計 3 回、健常者 1 例と MCI 2 例では初回時と 1 年後の 2 回の画像について検討を行った。のべ検査数は健常者 32 検査、MCI 18 検査であった。

初回時の ^{11}C -PiB 集積は、視覚評価および大脳皮質平均 SUVR 値 (対小脳比) とともに、健常者では 9 例とも陰性、MCI では 4 例が陰性、2 例が陽性であった。SUVR 値は 1.5 以上を異常集積ありとして評価した。

撮像はシーメンス社製 Biograph6HiRez を用い、 ^{11}C -PiB 555MBq 静脈投与 50 分～70 分後の画像を再構成して解析を行った。

まず、健常者 9 人の初回時 ^{11}C -PiB-PET 検査画像と MRI 画像を用いて ^{11}C -PiB-PET 画像標準脳変換用テンプレートを作成した。

次に、作成したテンプレートを用いて、SPM8 にて各被験者の画像を標準脳に変換し、 $12\text{mm} \times 12\text{mm} \times 12\text{mm}$ の正規分布野にて平滑化した。作成した皮質マスクにてマスク処理を行い、eZIS (easy Z score imaging system; 富士フイルム RI ファーマ株式会社) にて小脳を参照領域として、Z スコア画像を作成した。Z スコア画像では各被験者

のボクセル値が健常者群平均値と何 SD 異なるかが画像表示される。

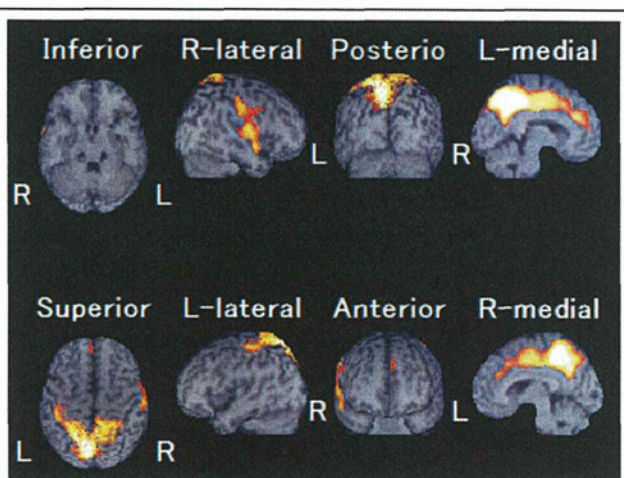
(倫理面への配慮)

本研究で行われた検査は、当院倫理委員会にて J-ADNI における PET 多施設共同研究として承認されており、書面にて被験者の同意を得ている。

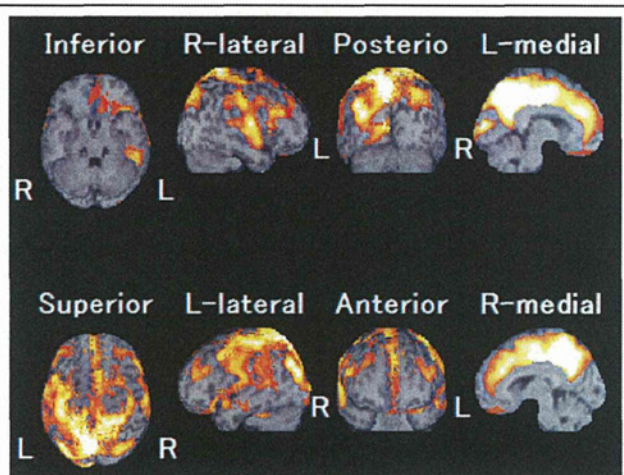
C. 研究結果

Z スコア画像にて大脳皮質には、健常者の 32 画像のうち 15 画像にて Z スコア 2 以上の領域が、3 画像にて Z スコア 3 以上の領域が認められた。MCI 症例では 8 画像が大脳皮質平均 SUVR 値、視覚評価ともに ^{11}C -PiB 集積陰性と判断されていたが、全 8 画像で Z スコア 2 以上の領域がみられ、5 画像で Z スコア 3 以上の領域が認められた。 ^{11}C -PiB 集積陽性と判断された 10 画像ではすべてに Z スコア 3 以上の領域が認められた。視覚評価および大脳皮質平均 SUVR 値による判定が正しいとすると Z スコア画像による異常集積検出に関する正診率は閾値を Z スコア 2 とした場合 52.0% (感度 100%、特異度 42.5%)、Z スコア 3 とした場合 82.0% (感度 100%、特異度 80.0%) で閾値を Z スコア 3 とした場合に良好な結果が得られた。

健常者でみられた 5 画像の Z スコア 3 以上の領域であるが、1 画像では SUVR 値が 1.5 を超える関心領域が皮質に見られていなかったにもかかわらず、Z スコア 3 以上の領域がみられていた。1 年後の画像のみにみられ、初回時と 2 年後の画像では Z スコア 3 以上の領域はみられなかった。他の 1 画像では中心溝周囲に SUVR 値 1.5 以上の領域がみられていたが、これとはことなる前頭葉内側に Z スコア 3 以上の領域が初回時のみみられていた。1 画像では Z スコア 3 以上の領域は SUVR 値 1.5 以上の領域が見られた領域に相当していた。MCI の 5 画像については 1 画像では SUVR 値 1.5 以上の領域がないにもかかわらず Z スコア 3 以上の領域がみられ、4 画像では SUVR 値 1.5 以上の領域を含む領域に Z スコア 3 以上の領域がみられた。MCI 症例の 1 例の画像を示す。



初回時、後部帯状回から楔前部、中心溝周囲にて関心領域内 SUVR 平均値 1.5 以上となっていたが大脳皮質平均 SUVR 値は 1.4 と正常値を呈していた。Z スコア 3 以上の領域を表示。



2 年後の画像では、大脳皮質平均 SUVR 値は 1.54 と異常高値を示していた。Z スコア 3 以上の領域を表示。

D. 考察

陰性、陽性の判定においては、従来法である視覚的評価と関心領域法を基準とした場合、正診率 80% 以上という結果が得られた。正診率としては比較的良好で、手法としては利用可能と考えられた。判別のためには Z スコア 3 を閾値とすることが有用と考えられたので、今回は Z スコア 3 以上の領域についての検討を行った。

従来法で陰性を示す例における Z スコア異常高値を検討した結果、健常者では一過性に前頭葉に検出

された例や、持続的に関心領域法で SUVR 値高値となっていた領域に Z スコア異常高値が検出される例があった。これらの所見に関してはアーチファクトである可能性もあるが、一部で関心領域法との一致が得られており、実際にアミロイドが蓄積していく過程を検出している可能性もある。後者とすれば、様々な領域で何らかの原因によりアミロイドが一過性に蓄積し、ウォッシュアウトされる過程が存在している可能性も推測される。原因の模索には今後リスクファクターとの関連を調べるのが有用と考えられる。この場合は Z スコアの閾値を 2 としてさらに詳細に検討することが有用である可能性がある。

また MCI においては初期の視覚的に評価困難であった後部帯状回～楔前部の淡い集積を関心領域法と同等に明瞭に検出できており、関心領域法よりも視覚的に容易にアルツハイマー病理におけるアミロイド蓄積の過程をとらえることができる可能性があると考えられた。

E. 結論

¹¹C-PiB の陰性所見を評価するために Z スコア画像を作成し、評価した。軽微な集積の評価が可能で、今後はリスクファクターとの関連を調べたり、アルツハイマー病理においてアミロイドが蓄積していく過程をとらえるのに有用な手法と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, et al. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med*. 2013 ; 27:25-36.

2. 学会発表

- 1) Etsuko Imabayashi, Hiroshi Matsuda, Ichiei Kuji, et al. Application of CT-based partial volume correction to ¹¹C-PIB PET SUVR images with subtraction of nonspecific

bindings in the white matter and comparison with MRI-based partial volume correction. *EANM*. Milan. 2012.

- 2) 今林悦子, 松田博史, 久慈一英 他. ¹¹C-PIB PET SUVR 画像における部分容積補正の有用性について-CT と MRI による部分容積補正との比較. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012.

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. 研究班會議資料

厚生労働省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発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究
平成24年度班会議プログラム

日時：2013年2月14日（木）11:00～16:30

場所：京都大学東京オフィス（品川インターシティA棟27階、03-5479-2220）

地図 <http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/tokyo-office/about/access.htm>

当日連絡先：080-3622-7788（石井）、090-2865-8101（大西）

11:00～11:05

1. 挨拶：東京都健康長寿医療センター研究所 研究代表者 ○石井賢二

11:05～12:30

I. アミロイドイメージング診断ワークショップ 司会 石井賢二

2. 症例提示：島田斉（放医研）、百瀬敏光（東京大学）、加藤隆司（国立長寿研）、嶋田裕之（大阪市大）、石井賢二（都健康長寿研）
3. 「アミロイドイメージング臨床使用ガイドライン（案）について」
東京都健康長寿医療センター研究所 ○石井賢二

12:30～13:00 休憩

13:00～13:30

II. アミロイドイメージング研究の方向性 座長 石井賢二

13:00～13:15（発表10分、質疑5分）

4. 「アミロイドイメージングを取巻く現状と今後の方向」
東京都健康長寿医療センター研究所 ○石井賢二

13:15～13:30（発表10分、質疑5分）

5. 「J-ADNI 研究の進捗と J-ADNI2 研究計画について」
東京大学大学院医学研究科・神経病理学分野 ○岩坪威

13:30～14:45

III. アミロイドイメージングの計測・解析・評価 座長 尾内康臣

13:30～13:45（発表10分、質疑5分）

6. 「 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 定量解析に視野外放射線が与える誤差とその機種差」
1) 先端医療センター・分子イメージング研究グループ、2) 神戸大学
○西尾知之¹⁾、安達和彦²⁾、上田亮輔²⁾、千田道雄¹⁾

13:45～14:00（発表10分、質疑5分）

7. 「eZIS を用いた Z スコア画像による $^{11}\text{C}\text{-PiB}\text{-PET}$ 陰性所見についての検討」
1) 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、
2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター、
3) 東京大学大学院医学系研究科 生体物理医学専攻 放射線医学講座 核医学分野、
4) 富士フイルム RI ファーマ株式会社 営業本部 学術企画部 ソフト開発グループ、
5) 埼玉医科大学国際医療センター 核医学科、6) 東京都健康長寿医療センター研究所
○今林悦子¹⁾、松田博史²⁾、相馬努^{3) 4)}、久慈一英⁵⁾、石井賢二⁶⁾

14:00~14:15 (発表 10 分、質疑 5 分)

8. 「FDG 脳領野感度分布 CAD 法の意義 : PIB-PET を加えた検討」

浜松医科大学・メディカルフォトリクス研究センター ○尾内康臣、垣本晃宏

14:15~14:30 (発表 10 分、質疑 5 分)

9. 「¹¹C-PiB PET 動態画像を用いた DVR, SUVR 自動計測法の開発」

- 1) 東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 核医学分野、
 - 2) 東京大学大学院情報理工学系研究科 システム情報学、3) 島津製作所
- 百瀬敏光¹⁾、高橋美和子¹⁾、相馬努¹⁾、佐藤友彦³⁾、齋藤大輔²⁾、大垣慶介¹⁾、荒井拓也¹⁾、加藤誠二¹⁾、関根芳晴¹⁾、竹内幸浩¹⁾

14:30~14:45 (発表 10 分、質疑 5 分)

10. 「BF-227 PET の視覚評価方法に関する検討」

- 1) 国立長寿医療研究センター脳機能診断開発部、
 - 2) 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野、
 - 3) 新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター 遺伝子機能解析学、
 - 4) 東京都健康長寿医療センター研究所、5) 近畿大学医学部 早期認知症センター、
 - 6) 先端医療センター・分子イメージング研究グループ、
 - 7) 東京大学大学院医学研究科・神経病理学分野
- 加藤隆司¹⁾、岡村信行²⁾、藤原謙¹⁾、伊藤健吾¹⁾、桑野良三³⁾、石井賢二⁴⁾、石井一成⁵⁾、千田道雄⁶⁾、岩坪威⁷⁾、J-ADNI Study Group

14:45 事務連絡

14:45~15:00 休憩

15:00~16:30

IV. アミロイドイメージングの臨床応用と診断的意義

座長 百瀬敏光

15:00~15:15 (発表 10 分、質疑 5 分)

11. 「[C-11] PiB-PET による前頭側頭葉変性症の脳内アミロイド蓄積評価」

- 1) 大阪市立大学大学院医学研究科 老年科神経内科、2) 同 核医学、
 - 3) 理化学研究所分子イメージングセンター、4) 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学
- 嶋田裕之¹⁾、安宅鈴香¹⁾、三木隆巳¹⁾、河邊讓治²⁾、塩見進²⁾、和田康弘^{3) 4)}、高橋和弘^{3) 4)}、渡邊恭良^{3) 4)}

15:15~15:30 (発表 10 分、質疑 5 分)

12. 「アルツハイマー病における脳微小出血と脳アミロイド沈着、糖代謝、灰白質容積の検討」

- 1) 先端医学薬学研究センター、2) 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 神経内科
- 松成一朗¹⁾、佐村木美晴²⁾、吉田光宏²⁾、島啓介²⁾、篠原もえ子²⁾、小野賢二郎²⁾、山田正仁²⁾

15:30~15:45 (発表 10 分、質疑 5 分)

13. 「¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB) PET 集積と Aβ 免疫染色と thioflavin-S 染色と剖検例における検討」

- 1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク (神経病理)、2) 同 病理診断科、
 - 3) 同 附属診療所ポジトロン医学研究グループ、4) 同 神経内科、
 - 5) 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター、6) 旭神経内科リハビリテーション病院
- 高尾昌樹¹⁾、初田裕幸^{1) 2)}、石井賢二³⁾、金丸和富⁴⁾、新井富生²⁾、須原哲也⁵⁾、島田斉⁵⁾、篠遠仁⁶⁾、伊東慎治¹⁾、内野彰子¹⁾、野上茜¹⁾、隅藏大幸¹⁾、村山繁雄¹⁾

15:45～16:00 (発表 10 分、質疑 5 分)

14. 「びまん性 Lewy 小体病患者の脳内アミロイド沈着に関する研究」

- 1) 東北大学サイクロトロン・RI センター サイクロトロン核医学研究部、
 - 2) 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野、
 - 3) 東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学研究分野、4) 東北大学臨床試験推進センター
- 田代学¹⁾、岡村信行²⁾、古川勝敏³⁾、富田尚希³⁾、平岡宏太良¹⁾、四月朔日聖一¹⁾、工藤幸司⁴⁾、
荒井啓行³⁾、谷内一彦¹⁾²⁾

16:00～16:15 (発表 10 分、質疑 5 分)

15. 「アルツハイマー病とレヴィ小体病における A β 沈着/病態連関」

- 1) 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター、
 - 2) 千葉大学 フロンティアメディカル工学研究開発センター、
 - 3) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学、4) 神経内科千葉、
 - 5) 愛媛大学大学院医学研究科 脳と心の医学分野
- 島田斉¹⁾²⁾、平野成樹³⁾、篠遠仁¹⁾⁴⁾、森崇明¹⁾⁵⁾、山田真紀子¹⁾、伊藤浩¹⁾、樋口真人¹⁾、
上野修一⁵⁾、桑原聡³⁾、須原哲也¹⁾

16:15～16:30

16. 総合討論

16:30

17. 終わりの言葉：東京都健康長寿医療センター研究所 ○石井賢二

出席予定者：田代学（東北大学）、岩坪威・百瀬敏光・高橋美和子（東京大学）、今林悦子（都健康長寿医療セ）・石井賢二・高尾昌樹・初田裕幸・村山繁雄・坂田宗之・羽田栄輔・田中美香・大西愛鈴（都健康長寿医療セ研究所）、須原哲也・島田斉・伊藤浩・三枝公美子（放射線医学総合研究所）、尾内康臣（浜松医科大学）、加藤隆司・藤原謙・伊藤健吾（国立長寿医療研究センター）、松成一朗（先端医学薬学研究センター）、塩見進・嶋田裕之（大阪市立大学）、渡辺恭良・和田康弘（理化学研究所）、千田道雄・安達和彦・上田亮輔・西尾知之（先端医療センター）、石井一成（近畿大学）、能勢直子（マイクロン）

アミロイドイメージング 診断ワークショップ

- ねらい
 - ◆ アミロイドイメージングを実臨床の場合にどのように適用できるかについて
 - ◆ アミロイドイメージングの意義や診断のインパクトについて
 - ◆ 実際の症例を検討して議論し、問題点の共有とコンセンサス形成を図る
 - ◆ アミロイドイメージングガイドラインへ



TMIG PET CENTER

症例の提示

- アミロイドイメージングが診断上有用であった症例
- アミロイドイメージングの意義を考える時の問題症例
- NIA-AA 2011に沿って考える
- 関連する画像や髄液所見なども提示



TMIG PET CENTER

アミロイドイメージング診断ワークショップ
2013.2.14

アミロイドPETが 診断に有用であった2症例

東京都健康長寿医療センター研究所
石井 賢二

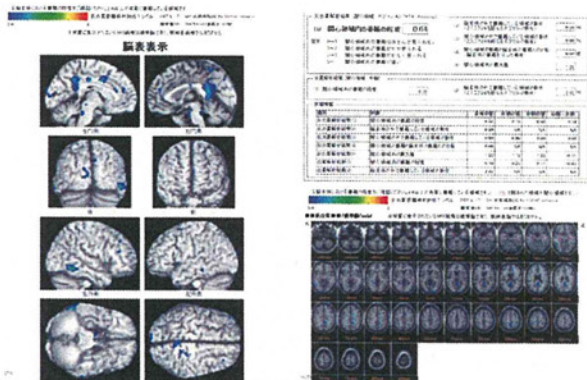
TMIG PET CENTER

症例1：若年性アルツハイマー病 と診断されていた57歳女性

- 高卒、29歳結婚、2子あり、主婦。
- 48歳右乳癌部分切除。
- 50歳もの忘れ自覚。約束や予定を忘れる。不安になり近医受診。MRI、MRA異常ないが心配ならとドネペジル投与される。
- 51歳当院もの忘れ外来受診。HDS-R 28/30、IMP-SPECTで後部帯状回血流低下ありAD否定できず。ドネペジル継続。
- 57歳家事はこなしているが、人の名前が出てこなくなったと精神科受診し再評価。HDS-R 27/30、MMSE 28/30、認知機能正常と思われたが、MRIおよびECD-SPECTで後部帯状回の萎縮や血流低下があると言われ若年性アルツハイマー病疑いと診断された。

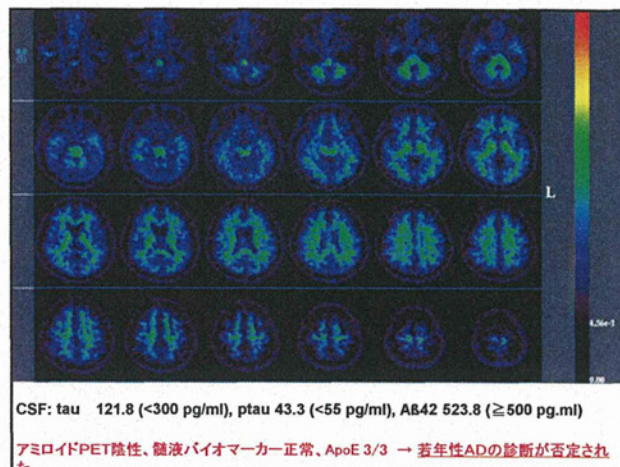
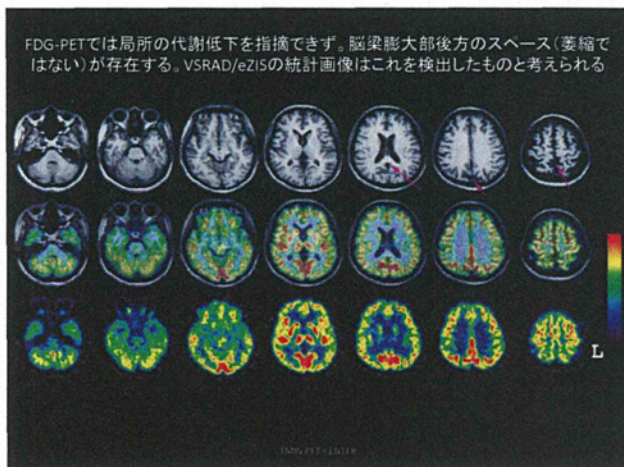
TMIG PET CENTER

VSRADにより後部帯状回の萎縮が示唆された



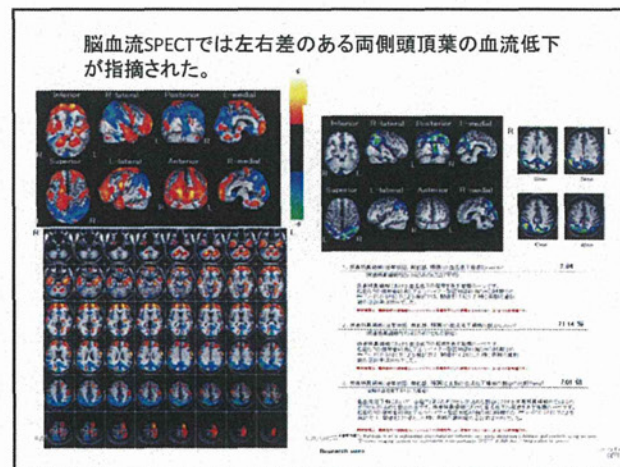
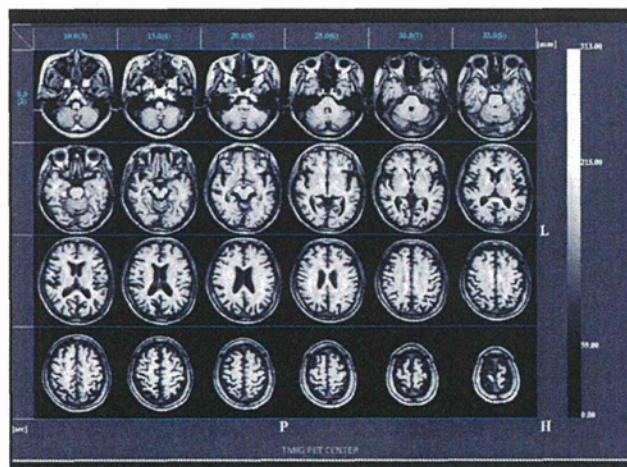
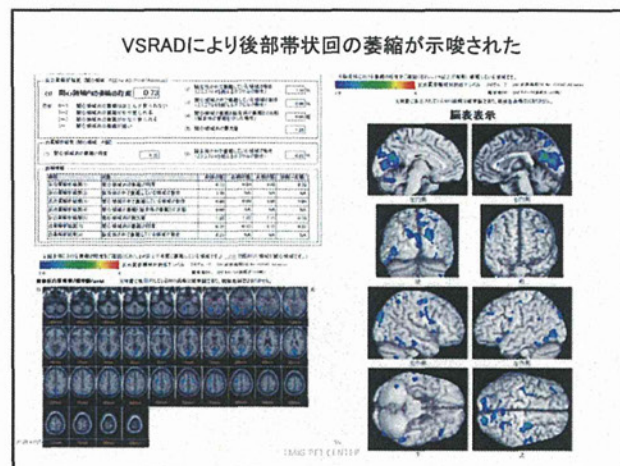
脳血流SPECTでも後部帯状回周辺の血流代謝が疑われた

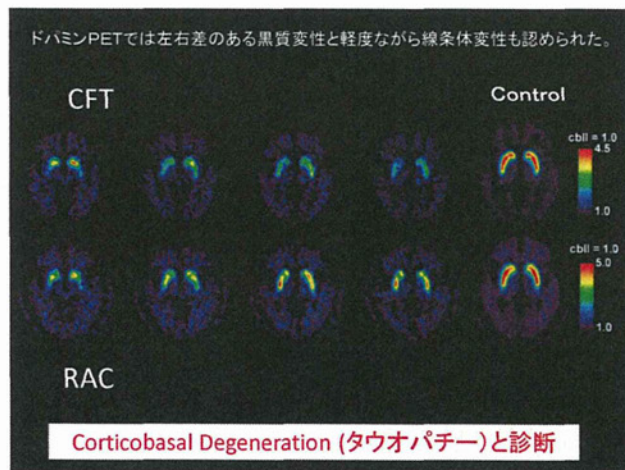
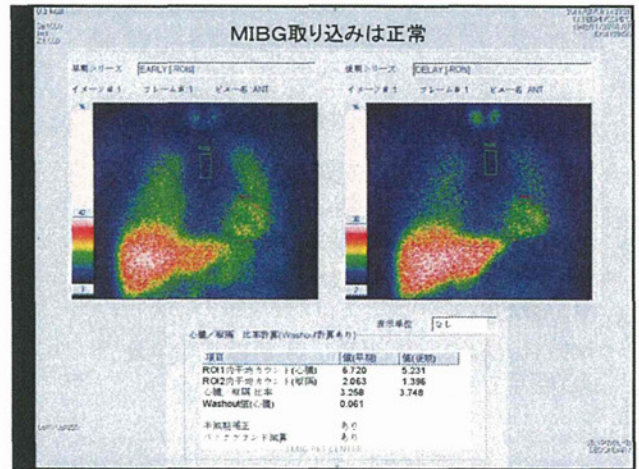
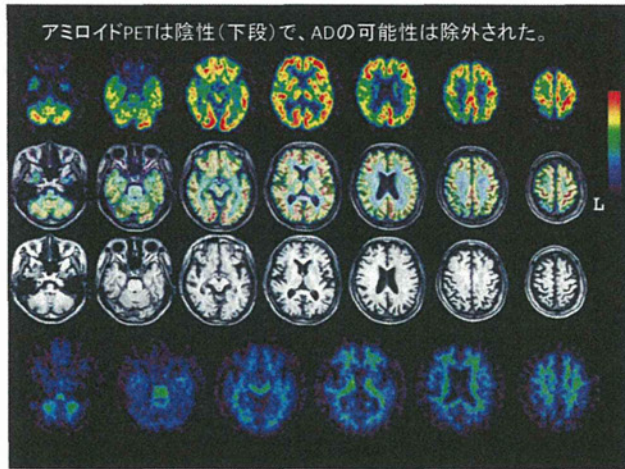
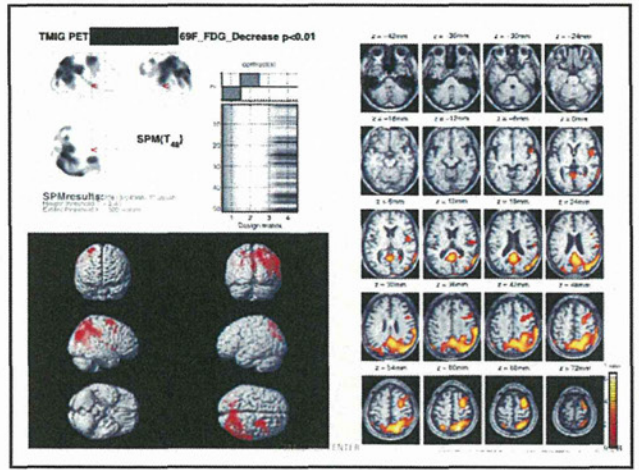
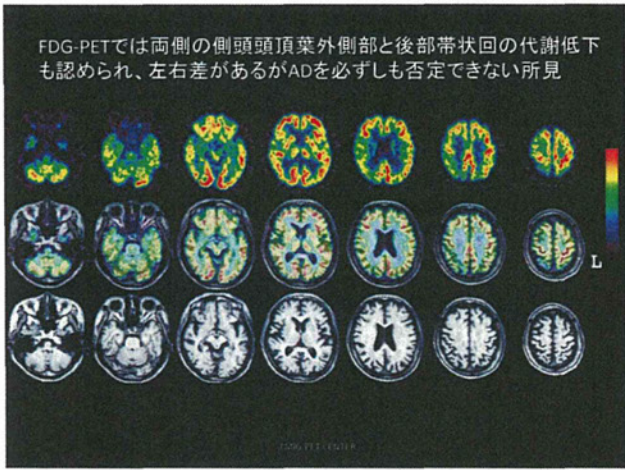




症例2: 巧緻運動障害と近時記憶障害で発症した69歳女性 (Corticobasal Syndrome)

- 2年半前から左手巧緻運動障害(ボタンがはめにくい等)、1年の内に洋服の着衣がうまくできなくなる。ほぼ同時に物忘れが出現。
- 神経内科受診。左上肢のcogwheel rigidityあり。MMSE22, HDS-R 16(3語再生0/6)
- MRI Fazekas II, 後部帯状回萎縮指摘され、AD否定できず。





IV. 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
Catalan MJ, <u>Ishii K</u> , Bara-Jimenez W, Hallett M.	Reorganization of human somatosensory cortex in hand dystonia.	J Mov Disorders	5	5-8	2012
Saito Y, <u>Ishii K</u> , Sakuma N, Kawasaki K, Oda K, Mizusawa H.	Neural Substrates for Semantic Memory of Familiar Songs: Is there an interface between lyrics and melodies?	PLoS ONE	7(9)	e46354, doi:10.1371/ journal.pone. 0046354.	
Mishina M, Kimura Y, Naganawa M, <u>Ishii K</u> , Oda K, Sakata M, Toyohara J, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K.	Differential effects of age on human striatal adenosine A ₁ and A _{2A} receptors.	Synapse	66(9)	832-9	2012
Minamimoto R, <u>Ishii K</u> , Kubota K, Morooka M, Okasaki M, Ito K, Mitsumoto T, Nakajima K, Sato T, Mochizuki M, Okazaki O.	Amyloid imaging mismatch.	Clin Nucl Med.	37(8)	807-809	2012
Morooka M, Kubota K, Minamimoto R, Furuhata M, Abe T, Ito K, Okasaki M, <u>Ishii K</u> , Ishiwata K.	¹⁸ F-FDG and ¹¹ C-methionine PET/CT findings in a case with anti-NMDA (NR2B) receptor encephalitis.	Clin Nucl Med	37(4)	400-402	2012
Shimizu M, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, <u>Ishii K</u> , Ishiwata K, Mochizuki M.	Glucose hypometabolism in the thalamus of patients with hemifacial spasm.	Mov Disord.	27(4)	519-525	2012
Koyama S, Kobayakawa M, Tachibana N, Masaoka Y, Homma I, <u>Ishii K</u> , Kawamura M.	Neuropsychological and radiological assessments of two cases of apparent idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder.	Eur Neurol	67	18-25	2012
Takeuchi J, Shimada H, Ataka S, Kawabe J, Mori H, Mizuno K, Wada Y, <u>Shiomi S</u> , <u>Watanabe Y</u> , Miki T	Clinical features of Pittsburgh compound-B-negative dementia.	Dement Geriatr Cogn Disord	34	112-120	2012
Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamakawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y.	Reduced Interhemispheric Inhibition in Mild Cognitive Impairment	Experimental Brain Research	218	21-26	2012
Tamura A, Sonoo M, Hoshino S, Iwanami T, Shimada H, Miki T, Shimizu T.	Stimulus duration and pain in nerve conduction studies	Muscle and Nerve	47	12-6	2013
Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushi K, Irie T, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, <u>Suhara T</u>	β-amyloid in lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy.	Mov Disord	28(2)	169-175	2013
Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, <u>Tashiro M</u> , Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.	Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis.	Circulation	125	556-557	2012
Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, <u>Tashiro M</u> , Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y	A ¹⁸ F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography	Mol Imaging Biol.		in press	
Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Hayashi A, <u>Tashiro M</u> , Hisanaga K, Fujii T, Takeda A, Yanai K, Iwata R, Mori E.	Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia.	Eur Neurol.	68	137-143	2012

Tomita N, Furukawa K, Okamura N, <u>Tashiro M</u> , Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.	Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus.	Geriatr Gerontol Int.	13	215-221	2013
Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K.	Comparison of the binding characteristics of [^{18}F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	40	125-132	2013
Shibuya K, Funaki Y, Hiraoka K, Yoshikawa T, Naganuma F, Miyake M, Watanuki S, Sato H, <u>Tashiro M</u> , Yanai K.	[^{11}C]Doxepin binding to histamine H1 receptors in living human brain: reproducibility during attentive waking and circadian rhythm.	Front Syst Neurosci.	6	45-	2012
Harada R, Furumoto S, Yoshikawa T, Ishikawa Y, Shibuya K, Okamura N, Iwata R, Yanai K.	Synthesis of [^{11}C]interleukin 8 using a cell-free translation system and L-[^{11}C]methionine.	Nucl Med Biol.	39	155-160	2012
Villemagne VL, Okamura N, Pejoska S, Drago J, Mulligan RS, Chetelat G, O'Keefe G, Jones G, Kung HF, Pontecorvo M, Masters CL, Skovronsky DM, Rowe CC.	Differential diagnosis in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies via VMAT2 and amyloid imaging.	Neurodegener Dis.	10	161-165.	2012
Kasuya M, Meguro K, Okamura N, Funaki Y, Ishikawa H, Tanaka N, Iwata R, Yanai K.	Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study.	Alzheimer Dis Assoc Disord.	26	113-118	2012
Kawashima S, Ito K, <u>Kato T</u> , the SEAD-J Study Group.	Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies.	BMJ Open.	2(2)	e000773.	2012
Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, <u>Kato T</u> , Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE.	Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [^{11}C]raclopride data.	Phys Med Biol.	57(10)	3107-22	2012
Kobayashi S, <u>Momose T</u> , Sakurai M, Kanazawa I	Postanoxic Akinesia with Bilateral Pallidal Lesions: A PET Study.	Intern Med	51(17)	2449-51	2012
Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, <u>Momose T</u> , Akishita M, <u>Ouchi Y</u>	The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia	J Psychiatr Res	46(12)	1590-94	2012
Akahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, <u>Momose T</u>	Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes.	Ann Nucl Med	26	698-706	2012
Soma T, <u>Momose T</u> , Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, Ohtomo K.	Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy	Ann Nucl Med	26(4)	319-26	2012
Samuraki M, <u>Matsunari I</u> , et al	Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ϵ 4 positive normal subjects.	Neurobiol Aging	33	2321-2323	2012
Shima K, <u>Matsunari I</u> , et al	Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease.	Neurobiol Aging	33	2006-2017	2012
Funabe S, <u>Takao M</u> , Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S.	Neuropathologic analysis of Lewy-related α -synucleinopathy in olfactory mucosa.	Neuropathology	33	47-58	2013
Mochizuki Y, Isozaki E, <u>Takao M</u> , Hashimoto T, Shibuya M, Arai M, Hosokawa M, Kawata A, Oyanagi K, Mihara B, Mizutani T.	Familial ALS with FUS P525L mutation: two Japanese sisters with multiple systems involvement.	J Neurol Sci.	323	85-92.	2012

Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, <u>Takao M</u> , Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A.	Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy.	Brain	135	338-391	2012
Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Takahashi H, Kato T, <u>Takao M</u> , Mori O, Eishi Y, Mizusawa H.	Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum.	Neuropathology	32	595-603	2012
Nakatsuka T, <u>Imabayashi E</u> , Matsuda H, et al.	Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus	Neuroradiology	Epub ahead of print		2013
Iida H, Hori Y, Ishida K, <u>Imabayashi E</u> , et al.	Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour	Ann Nucl Med	27	25-36	2013

2. 英文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版年
Hirano S, Shinotoh H, Eidelberg D.	Functional brain imaging of cognitive dysfunction in Parkinson's disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	83(10)	963-969	2012
Mori T, Maeda J, Shimada H, Higuchi M, Shinotoh H, Ueno S, <u>Suhara T</u> .	Molecular imaging of dementia	Psychogeriatrics	12(2)	106-114	2012
<u>Ouchi Y</u> , Kikuchi M	A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging	Rev Neurosci	23	263-268	2012

3. 英文単行本 該当なし

4. 邦文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版年
安宅鈴香, 嶋田裕之, 竹内 潤, 三木隆巳, 河邊讓治, 塩見 進, 高橋和弘, 和田康弘, <u>渡邊恭良</u>	[¹¹ C]PiB-PET陰性認知症の追跡結果 PiB-PET,FDG-PET,MRI,心理検査の比較	臨床放射線	57	1677-1683	2012
北田孝幸, 古山桂太郎, 藤原健太郎, 高橋美和子, 百瀬敏光	PET装置を利用した分子イメージング法の紹介: 高分解能小動物用PET/PET-CT装置の応用	放射線生物研究	48(1)	82-100	2013

5. 邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版年
石井賢二, 初田裕幸, 齊藤祐子, 村山繁雄	神経変性疾患におけるPET画像の臨床・病理対応	Cognition and Dementia	12 (1)	41-47	2013
石井賢二	GABA受容体のイメージング	Clinical Neuroscience	30(12)	1394-1396	2012