

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

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
渡辺恭良 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長
千田道雄 先端医療センター研究所・核医学 副所長
須原哲也 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター プログラムリーダー
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 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・メディカルフォトンクス研究センター 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 東京大学医学部附属病院・放射線科 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 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部 部長
高尾昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所・高齢者ブレインバンク 研究部長
今林悦子 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・臨床脳画像診断研究室長

研究要旨

アルツハイマー病の発症リスク予測法の実用化に向け、多施設での臨床研究を推進し、アミロイドイメージングの撮像法、解析法について標準化に向けた技術的な検討を行った。また、アミロイドイメージングの臨床的意義について様々な検討を行うと共に、新しい薬剤や撮像装置における診断精度の検討も行った。10例あまりの剖検例を蓄積し、アミロイドイメージングの意義と限界について検討することができた。脳内アミロイド沈着はきわめて緩徐に変化するが、MCIの段階で最も加速され、AD dementiaの段階では減速し減少に転じることもある。ApoE4保有の有無が集積量と速度に大きく影響する。アミロイドイメージングは脳における老人斑密度を推定するが、アルツハイマー病以外の病態の存在を否定するものではなく、年齢や他のバイオマーカーの所見を考慮して、結果の解釈を行う必要がある。今後普及が予想される新しい診断薬の評価法や意義、互換性の検討、早期病態の評価法の開発、適正使用のための診療における適応の考え方のアップデートを進めてゆく必要がある。

A. 研究目的

本研究は、認知症最大の原因であるアルツハイマー病 (AD) の客観的指標 (サロゲートマーカー) 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診断法を高精度に標準化し、診断技術の整った施設ネットワーク基盤を整備し、多施設における治験や予防介入研究に備えるとともに、臨床適用の科学的根拠を提供する。H20-22年度の研究により、アミロイドイメージン

グ標準診断薬であるPiB実施16施設とBF-227実施4施設において、プロトコール標準化と共有を実現した。これまで収集したデータから、わが国における健常高齢者、軽度認知障害 (MCI)、AD患者のアミロイド陽性率は、それぞれ20%、70%、90%程度で欧米豪と同等であり、ApoE4がアミロイド蓄積陽性促進に強く作用することを明らかにし、アミロイド陽性MCIは高率にADに移行することが示唆された。健常者も含めた発症予測については長期追跡に

よる詳細な検討が必要である。

今後アミロイドイメージングによるAD発症予測法を確立するためには、1)多施設臨床研究を可能にする高度な技術的標準化を行なった上で、2)本邦において十分な症例数を確保し、3)長期的な経過観察および病理所見との対比を実施すること、が必須である。この目的のため、本研究では、J-ADNI内外のアミロイドイメージング施行施設を糾合し、特にJ-ADNI外で実施されたアミロイドイメージングの症例を可能な限り収集し、本邦における最大限の症例数を確保する。また、生前同意型ブレインバンクを構築している2施設と連携し、死後剖検脳との対比法を標準化し実施するとともに、剖検比較症例の蓄積を促進する。海外の多施設研究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も可能とする。平成24年度までに剖検例7例(本邦のPiB剖検例の全て)を得て解析を進め、PiB集積量と老人斑密度の相関を確認した。平成25年度はこれらの実績を集約して、アミロイドイメージングの臨床使用ガイドラインの策定を行う。また、今後医薬品としての申請・上市が予想される普及型診断薬の標準化に向け、撮像・解析法および相互互換性等についての検討を行う。

B. 研究方法

本研究は、アミロイドイメージングを用いてアルツハイマー病(AD)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AD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:症例数約200例)を支援すると共に、J-ADNI外で収集された症例(症例数1500以上と推定)を可能な限り解析互換性のあるデータとして集積する。また、アミロイドイメージングに関わる技術的諸問題の解決を図り、多施設臨床研究が可能な高度な標準化を達成する。本研

究は、2種のアミロイドイメージング製剤¹¹C-PiBと¹¹C-BF-227を用い、それぞれ以下の施設で検査を施行する。

¹¹C-PiB-PET検査実施施設(19施設):

東京都健康長寿医療センター研究所(石井賢二)、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、渡辺恭良)、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(松成一朗)、東京大学(百瀬敏光)、国立精神・神経医療研究センター(今林悦子)、群馬大学(池田将樹:研究協力者)、松任石川中央病院(横山邦彦:研究協力者)、湘南あつぎクリニック(畑下鎮男:研究協力者)、香川大学(西山佳宏: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)、国立国際医療研究センター(南本亮吾:研究協力者)、近畿大学(石井一成:研究協力者)、南風病院(加治屋より子:研究協力者)、大分大学(木村成志:研究協力者)、相澤病院(小口和浩:研究協力者)

¹¹C-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)

アミロイド診断薬の品質基準化と管理を東京都健康長寿医療センター研究所の石渡喜一(研究協力者)が担当する。PET撮像方法の標準化と品質保証は、先端医療センターの千田道雄が担当する。実施にあたっては画像CRO企業(株)マイクロンの協力を得る。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、統計学的な解析を国立保健医療科学院の佐藤元が行う。剖検評価法の標準化と剖検支援は健康長寿医療センター研究所の高尾昌樹と国立精神・神経研究センターの齊藤祐子(研究協力者)が担当する。診断薬開発企業(ピラマール、GEヘルスケア、日本イーライリリー)の協力により、普及診断薬(¹⁸F-Florbetaben, ¹⁸F-Flutemetamol, ¹⁸F-Florbetapir)の提供を受け、臨床研究を実施し集積特性の詳細を明らかにする。

平成 23 年度はこれまでに取得した画像データと公開されている US-ADNI(北米)および AIBL(豪)の画像データを用いて、標準的解析評価法を確立し、PiB-PET データが国際的に互換性のあることを確認した。平成 24 年度は経時追跡症例を蓄積し、時系列データの定量評価法を確立した。また、剖検例を蓄積し(最終年度までに 10 例目標)画像との対比方法を確立した。また、普及型アミロイドイメージング診断薬について、製薬企業の協力により臨床研究を実施してその集積特性を評価する研究を開始する。平成 25 年度は臨床例、剖検例の蓄積を引き続き行い、これらのデータ解析により、アミロイドイメージングによる AD 発症予測法のエビデンス構築を目指す。本研究を通じ多施設共同研究における診断薬・画像品質管理法をイメージング CRO と協力して確立する。また、現行 PET 撮像装置の持つ技術的課題(装置間差や脳撮像時の定量性の問題)の解決を装置メーカーと共同で図る。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究倫理指針に沿って遂行する。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、研究代表者および研究分担者施設倫理委員会において承認済みまたは承認予定である。

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を匿名化・非連結化した上で集約的解析に用いる。

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、大阪市立大学、東北大学、国立長寿医療研究センター等において既に計 800 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。

C. 研究結果

1. わが国のアミロイド PET の現状

本研究を通じて薬剤合成法、撮像プロトコル、読影判定法等の標準化と普及を推進した結果、平成 26 年 3 月現在、わが国で ^{11}C -PiB または ^{11}C -BF-227 を用いてアミロイドイメージングを実施している施設はわれわれが把握している範囲では、 ^{11}C -PiB 24 施設、 ^{11}C -BF-227 3 施設である(図 1)。これらに加え、4 施設が ^{11}C -PiB の立ち上げ準備中である。また、上記 2 薬剤以外の研究用アミロイドイメージング PET 診断薬を用いて臨床研究を実施している施設が 2 施設ある。また、J-ADNI2 臨床研究に関連して、米国 FDA では既に承認されているが、わが国においては未承認(平成 26 年 3 月末現在)の診断薬を使用して臨床研究を実施する予定の施設が 10 施設余り計画されており、現在立ち上げ準備中である。

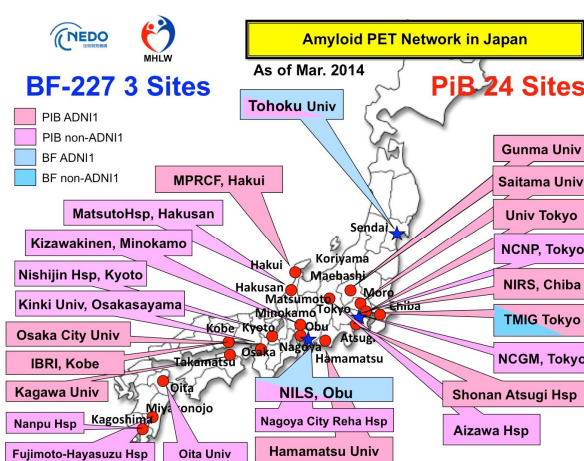


図 1 わが国におけるアミロイド PET 実施施設

2. アミロイド沈着の経時変化と ApoE4

東京都健康長寿医療センター研究所の石井らは J-ADNI 研究で収集された ^{11}C -PiB データのうち、フォローアップを完了した 106 例(健常者 46 例、

MCI41例、AD19例)について、その¹¹C-PiB集積量の経時変化を臨床区分およびApoE4の有無で検討した。

¹¹C-PiB集積量は、これまでの研究で開発したDARTEL/SPM8を用いた自動計測プログラムを用いて評価した。各臨床区分における¹¹C-PiB集積量は、健常者(NL) < MCI < ADの関係があり、それぞれの臨床区分内でApoE4保有者が非保有者に比べて高い傾向が見られた(図2)。

Averaged mcSUVR by Group and ApoE4

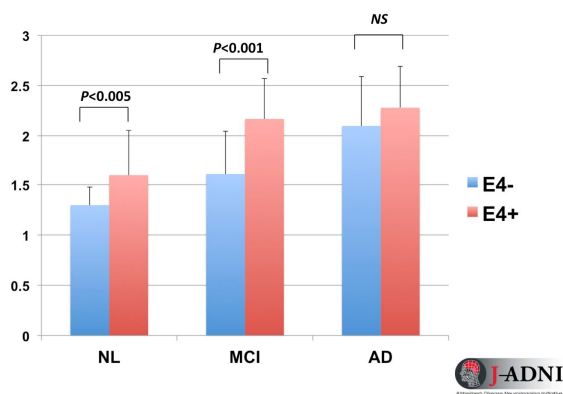


図2 臨床区分とApoE4による¹¹C-PiB集積量

登録時画像の視覚読影による判定が陰性、疑い、陽性の区分毎に、¹¹C-PiBの集積量(皮質平均値: mcSUVR)の年次変化を計測したところ、陰性群では変化がなかった(0%/year)のに対し、疑い(少量集積)群では微増(0.2%/year)、陽性群では増加(2.3%/year)傾向が認められた。陽性群における増加も緩徐であり、年間2.3%の速度で増加し続けると仮定すると、カットオフ値(mcSUVR = 1.5)からADの平均レベルに到達するのに要する時間は19年程度であると推定された(図3)。

Longitudinal change of PiB mcSUVR by Visual Read

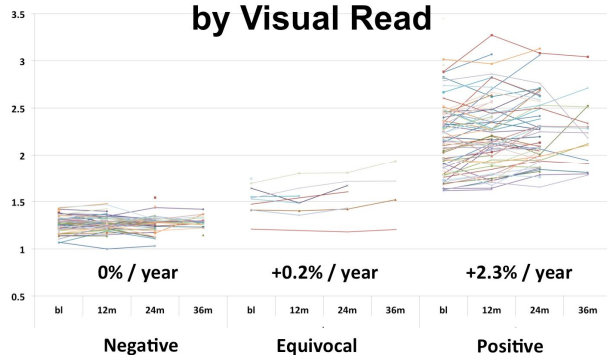


図3 ¹¹C-PiB集積の変化量(視覚読影区分別)

更に、臨床区分とApoE4保有の有無によって¹¹C-PiB集積量の変化率を比較すると、ApoE4保有者では健常者群の変化率は2.1%/year、MCI群の変化率は6.3%/yearであるのに対し、AD群では2.6%と、MCIが最も高くADが発症すると減速する。一方ApoE4非保有群においては、健常者群で2.1%/year、MCI群で2.5%/yearとMCIでの加速が低く、AD群では-4.4%/yearと減少に転じる。このことより、ApoE4保有者の方が、アミロイド集積量が多いことは先の研究結果で報告したが、年間あたりの増加率もApoE4保有者の方が高いことが分かった。また、ADを発症すると、ApoE4保有群で増加率が鈍り、ApoE4非保有群では減少に転じるのは、病態の進行に伴うアミロイド沈着の増加と、萎縮の進行とのバランスの結果と考えられる(図4)。

Averaged Longitudinal change of PiB mcSUVR by ApoE and Group

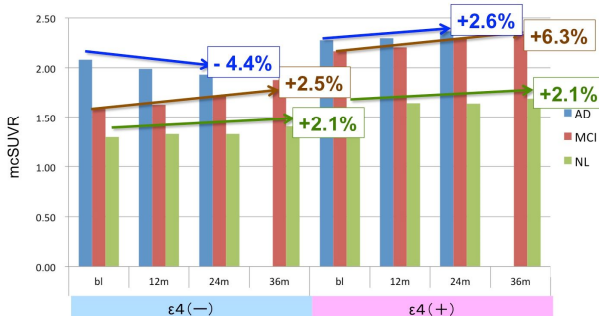


図4 ApoE4と臨床区分別の¹¹C-PiB集積年変化率

以上のように、ApoE4 はアミロイドイメージングで評価されるアミロイド沈着量だけでなく、その経時変化率にも大きな影響を及ぼすことが確認された。

3 . 撮像装置の性能評価と標準化

アミロイド PET 診断薬はこれまで研究に広く用いられてきた ^{11}C -PiB のほか、 ^{18}F 標識の Florbetapir および Flutemetamol の普及が今後予想され、J-ADNI2 でも用いられることになった。先端医療センターの千田らは、ファントムデータに基づいて、アミロイド PET 診断薬ごとの最適な画質と再構成条件について検討を行った。アミロイド PET は非特異的な集積のある白質に隣接した灰白質への少量の集積を検出する必要がある。このため、日本核医学会の定める認知症研究の PET 撮像のための画質基準は、分解能、雑音、均一性に加え、白質と皮質のコントラストも必要とされている。

J-ADNI1 開始時に収集されたファントムデータでこれらの項目について撮像装置ごとの性能評価を行った。その結果、いずれの撮像装置も分解能は学会基準を満たしたが、コントラストは基準に達しない装置があった。また、最新の PET/CT 装置で複数の診断薬について画質を確認したところ ^{11}C -PiB と ^{18}F -Flutemetamol は雑音が大きくなる傾向があり、平滑化が必要なことが分かった。ファントムによる撮像装置の性能評価は、多施設臨床研究の質の確保に有用であると考えられた。

4 . 画像判定・解析法の開発

先端医学薬学研究センターの松成らは、人工知能を用いた脳アミロイド PET 自動診断法を開発した。機械学習プログラムである PRoNT_o を使い、学習アルゴリズムとして Support vector machine (SVM) を用いた。PRoNT_o による自動判定結果を、視覚読影を真として比較したところ、感度 93.6%、特異度 100%、正診率は 97.2%と、十分実用的なレベルであった。しかし、脳の一部にのみアミロイド沈着のある症例については、視覚読影陽性でも PRoNT_o で

は陰性と判定される例が 3 例存在し、このような症例についての感度を向上する必要があると考えられた。

国立長寿医療研究センターの加藤らは、データの公表されている標準的脳区分法 Automated Anatomical Labeling (AAL) を用いて、自動的に局所及び皮質平均の PiB 集積量を定量する方法を開発した。J-ADNI における PiB の視覚判定による中央読影結果と比較すると、陰性陽性の区分に相当するカットオフ値は 1.26、健常者と AD の区分に対応するカットオフ値は 1.46 であり、東京都健康長寿医療センター研究所の石井らによる定量値におけるカットオフ値 (1.53 および 1.61) と対応し良い相関を示した。自施設のデータと、J-ADNI で収集された多施設のデータにおいてもカットオフ値による判定制度は良好であり、多施設研究に使用できる計測法であることが示された。

国立精神神経医療研究センターの今林らは、 ^{11}C -PiB PET の陽陰性判定を客観的に行う自動的補助診断法として、統計画像法による Z スコアマップを利用する方法を開発した。この方法で、後期画像を小脳皮質への集積値で正規化した SUVR 画像と、ダイナミック画像から生成した DVR 画像を関心領域法による結果と比較して判定したところ、DVR 画像の方が、偽陽性が少なく精度が高いと考えられた。関心領域法による判定では陰性であったが、統計画像法で後部帯状回領域の集積の増加が示唆された例があり、初期集積の検出に有用である可能性が示唆された。

5 . 新しい診断薬と撮像装置の適用

東京大学の百瀬らは、今後普及の見込まれる ^{18}F -Florbetapir と最新の PET/CT 撮像装置を用い、新しく搭載された画像再構成法 (Time-of-Flight : TOF と分解能補正機能) が視覚評価および定量評価に及ぼす影響を検討した。その結果、TOF と分解能補正機能はコントラストと均一性を向上させ、脳回の細かな構造と白質 / 灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えることが可能となった。熟練した

読影者の読影結果には影響を及ぼさなかったが、評価が容易になる効果があると推定された。また、参照領域として、小脳全体、小脳皮質、半卵円中心白質を選定し、それぞれの計測値で標準化した SUVR 値とその統計値 (Z スコア) について、カットオフ値による陰陽性の診断精度を、TOF と分解能補正の有無の条件の違いで比較したが、TOF と分解能補正の影響はみられず、何れの参照領域においても陰性群と陽性群の明確な分離が得られた。これらの検討から、最新の撮像装置と画像再構成法によるアミロイド PET 診断は、画質向上のメリットがあるが、陽陰性の判定結果に大きなブレはなく、診断そのものは安定した結果が得られることも確認された。

6 . 病態研究と画像病理対応

浜松医科大学の尾内らは、AD 患者脳内のアミロイド蓄積とニコチン受容体 ($\alpha 4\beta 2$ nAChR) 密度との関係を ^{11}C -PiB と ^{18}F -2FA を用いて検討した。AD では視床、マイネルト基底核領域、前頭葉、側頭葉で $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体の結合能が低下し、特に前頭前野とマイネルト基底核領域において ^{18}F -2FA 結合と ^{11}C -PiB 集積との間に有意な逆相関があることがわかった。また、マイネルト基底核領域と前頭前野での ^{18}F -2FA 結合は FAB スコアと相関していた。これらの結果より、アミロイド β 沈着によるコリン神経系障害が AD の認知機能障害の発現に重要であることが分かった。

東北大学の田代らは、特発性正常圧水頭症における脳内アミロイド沈着を ^{11}C -BF-227 PET を用いて検討し、脳脊髄液シャント術による治療効果との関連について検討した。脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例に ^{11}C -BF-227 PET を実施し、健常高齢者群、AD 患者群と比較すると共に、その結果をシャント術後 3 ヶ月の治療効果と比較した。その結果 ^{11}C -BF-227 集積はシャント術による認知機能改善と有意な相関があり、アミロイド蓄積量が多いほどシャント術による認知機能の改善は小さかった。このことから、アミロイドイメージングは iNPH に対するシャント術の治療効果予測

に有用であると考えられた。

大阪市立大学の塩見らと理化学研究所の渡辺らのグループは、高齢認知症患者における ^{11}C -PiB PET と ^{18}F -FDG PET 所見を検討した。従来臨床的にアルツハイマー病 (AD) と診断されていても、剖検病理所見による診断では非 AD 所見を有する症例が 20 ~ 30% 存在する事が知られている。そこで 80 歳以上の高齢認知症患者のうちアルツハイマー病の臨床診断基準を満たす症例について、画像所見を検討した。臨床的に AD と診断され、画像所見で FTD が疑われる症例、臨床的に DLB が疑われる症例は除外している。対象例 25 例のうち、アミロイド陽性所見で AD 病理が疑われた症例が 15 例 (60%)、アミロイド陰性所見を呈する症例が 10 例 (40%) であった。アミロイド陰性症例は非 AD 病理、すなわち高齢者タウオパチーを背景病理としていることが推定されるが、これらの特徴は、男性が多く、MRI では大多数で海馬萎縮がみられた。また、 ^{18}F -FDG PET では左右差を呈する症例が多かったが、MRI でも左右差を呈する例は少数であった。一方アミロイド陽性例でも、左右差を呈する例は認められ、MRI や ^{18}F -FDG PET のみでは区別が付けられないことが分かった。従って、高齢者タウオパチーの診断を MRI や ^{18}F -FDG PET で行うことは難しく、アミロイド PET が有用であると考えられたが、詳細は剖検所見との対比が今後必要である。

放射線医学総合研究所の須原らは、新たに開発したタウ蛋白病変標識リガンド ^{11}C -PBB3 を ^{11}C -PiB と共に用いて健常ボランティア、軽度認知機能障害、AD における脳内のアミロイドとタウ蛋白病変の分布や臨床症状との関連について検討した。アミロイド蓄積は軽度認知障害の時点で分布蓄積量共に既に AD と同等のレベルに達していたが、タウ蛋白病変の分布は嗅内皮質から徐々に新皮質へと広がり、蓄積程度は認知機能障害の重症度と相関していた。タウ蛋白病変を可視化することのできる診断薬の評価のため、剖検病理との対比が必要であるが、タウイメージングが実用化すれば、AD や関連疾患の病態理解や治療薬開発を更に促進できると期待される。

国立保健科学院の佐藤は、日米豪3カ国のADNI連携研究で収集された¹¹C-PiB PETデータを解析し、脳各部位への¹¹C-PiB集積と、診断、ApoE4、¹¹C-PiB判定を規定する因子分析を行った。大脳皮質領域への集積を規定している第一因子と、白質脳幹部への集積を規定している第二因子が存在し、これらは日米豪3カ国のデータに共通していた。第一因子は臨床診断と関連しており、¹¹C-PiB判定とより密接に関連していた。このような解析により、MCIからADへ移行する症例の予測・判別が今後可能になると期待される。

東京都健康長寿医療センター研究所の高尾らは、約15年の経過の認知症で97歳時に¹¹C-PiB PETを施行し陽性所見が得られ、99歳に死亡、剖検病理診断との対比をし得た症例を報告した。¹¹C-PiB PET施行前には、転倒や失神発作をくり返し、パーキンソニズムの存在からレビー小体型認知症が疑われた。病理所見では、¹¹C-PiB PET陽性所見に対応する老人斑の出現(Braak Stage C, Thal Phase 4)、神経原線維変化(Braak stage V)も認め、アルツハイマー病の診断に相当する所見であった。それだけでなく、レビー小体病理(Braak stage VI)、TDP-43 proteinopathy、進行性核上性麻痺型変化、嗜銀顆粒性変化、多発性脳梗塞・出血も伴っていた。このように、アミロイドPET陽性所見はアミロイド病理(線維型老人斑)の存在を示唆するが、アルツハイマー病以外の病態の存在を除外するものではない。高齢者認知症は単一病理のみによるとは限らず、複合病理の存在を前提に診断・理解するためには、他のバイオマーカーなどを合わせて検討し評価する必要があると考えられた。

7. アミロイドイメージング診断ワークショップの開催

アミロイドイメージングの日常診療における診断的意義を考察する目的で、研究会会議に合わせて、「アミロイドイメージング診断ワークショップ」を開催した。症例検討の形式をとり、具体的な症例に

ついて、その臨床経過や診察所見と、アミロイドイメージングおよび他の画像所見を提示し、その所見の解釈や診断的意義について討論した。症例提示にあたっては、付随する画像所見をできるだけ提示することと、アルツハイマー病の新しい臨床診断基準NIA-AA2011に沿って診断的考察を行うことを原則とした。平成24年度および平成25年度の2度にわたって開催したが、典型例や非典型例の所見、ADと非AD疾患との鑑別、若年性ADの評価、MCIやpreclinical ADにおける診断等における適用が議論され、日常診療にアミロイドイメージングをどのように活用できるかその有用性と限界を検討することができた。また、準備中のガイドラインにおける臨床適用を考察する上でのコンセンサス形成に有用であったと考える。

D. 考察

本研究を通して、アミロイドイメージングの撮像法、解析法等について様々な技術開発を行い、多施設で実施しても再現性が高い検査を実施できるようになった。

アミロイドイメージングはアルツハイマー病におけるアミロイドβ沈着の変化を追跡することのできる画像診断であり、最も早期の病態を検出できる可能性のある検査法である。しかし、アミロイド「陽性」所見の意味するところは、病理学的にはアルツハイマー病の病理診断に匹敵する老人斑密度が既に存在する事を意味していることが、われわれの剖検例における画像病理対比においても確認されている。アミロイドイメージングによるアミロイド沈着の経時変化の検討から、その経過はきわめて緩徐であることが確認された。現在のアミロイドイメージングの臨床適用は、陽陰性の判定に基づいて意味のあるものとされているが、その集積量や分布の解析、特に陽性となるカットオフ値に到達するまでの集積の過程を追跡することが可能な感度の高い検査法の開発が求められている。

本研究を通してアミロイドイメージングによる認知症の病態理解、診断的意義の検討を進めることが

できた。アミロイドの沈着は決して良性の現象ではなく、様々な病態に関与していることが示された。アミロイドイメージングはアルツハイマー病の病態理解を大きく前進させたが、一方で、日常臨床で遭遇する認知症はアルツハイマー病以外の背景病理を有する場合や、アルツハイマー病と他の病態が混在する場合も少なくない。このような状況でアミロイドイメージングをどのように用いてゆくかは、慎重に検討する必要がある。認知症疾患の年齢別発症頻度を考慮して、アミロイドイメージングの診断意義を考察する必要がある。

また、アミロイド沈着とその時間的变化に ApoE4 の影響が非常に大きいことが我々の研究で明らかになった。診断や介入対象者の選択において、単一のカットオフ値を用いるべきか、ApoE4 保有の有無に応じて異なるカットオフ値を用いるべきかについて、今後追跡研究のデータを解析して検討する必要がある。

本研究を通じて貴重な剖検例を蓄積することができた。これにより、アミロイドイメージングの意義とその限界について評価することが可能となった。今後更に症例を蓄積して、異なる診断薬の互換性等についても詳細な評価を行ってゆく必要がある。

E. 結論

本研究を通して、アミロイドイメージングに関わる様々な技術的開発、標準化、普及を達成することができた。また、アミロイドイメージングの臨床的意義についても様々な検討を行うことができた。今後、アルツハイマー病の病態研究や、治療薬の治験を多施設で実施する上での、わが国における技術的・施設の基盤の構築に寄与することができたと考えている。今後の課題についてまとめる。

アルツハイマー病の病態理解は、MCI から preclinical AD へと研究の焦点が移行し、少量のアミロイド沈着を検出できる高感度の検査法の重要性が増している。また、健常者の長期追跡による観察研究が必要となる。剖検例を更に蓄積し、アミロイドイメージングの意義を明瞭にする必要がある。

今後は複数のアミロイドイメージング診断薬が使用されるようになり、診断薬ごとの評価法や相互の互換性についての検討が必要である。

本研究による成果を土台として、アミロイドイメージングの適正使用ガイドラインをまとめているが、臨床適用は、どのレベルの病態を治療対象と考えるかという臨床的コンセンサスと、実現している治療手段の有効性との兼ね合いで、適切なレベルを設定する必要がある。状況の変化を見極めながら随時改訂を行ってゆく必要があろう。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Piché M, Watanabe N, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K, Hotta H. Basal μ -opioid receptor availability in the amygdala predicts the inhibition of pain-related brain activity during heterotopic noxious counter-stimulation. *Neurosci Res* (in press) 2014 Feb 27. pii: S0168-0102(14)00030-3. doi: 10.1016/j.neures.2014.02.006. [Epub ahead of print]
- 2) Sengoku R, Matsushima S, Murakami Y, Fukuda T, Tokumaru AM, Hashimoto M, Suzuki M, Ishiwata K, Ishii K, Mochioet S. ^{11}C -PiB PET imaging of encephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Int. Med.*(in press)
- 3) Ishibashi K, Miura Y, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Alzheimer's disease-like pattern of ^{18}F -FDG uptake during a hyperglycemia state and negative ^{11}C -PiB binding in a patient with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis.* (in press)
- 4) Hiura, M., Nariai, T., Ishii, K., Sakata, M.,

- Oda, K., Toyohara, J. and Ishiwata, K. Changes in cerebral blood flow during steady-state cycling exercise: a study using oxygen-15-labeled water with PET. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* (in press, 2013 Dec 4. doi: 10.1038/jcbfm.2013.220. [Epub ahead of print])
- 5) Ishibashi, K., Oda, K., Ishiwata, K. and Ishii, K. Comparison of dopamine transporter decline in a patient with Parkinson's disease and normal aging effects. *J. Neurosci. Res.* (in press)
- 6) Suzuki, Y., Kiyosawa, M., Wakakura, M., Mochizuki, M., Ishiwata, K., Oda, K. and Ishii, K. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with drug-induced blepharospasm. *Neuroscience.* (in press)
- 7) Nariai, T., Inaji, M., Tanaka, Y., Hiura, M., Hosoda, C., Ishii, K., Ohno, K. PET molecular imaging to investigate higher brain dysfunction in patients with neurotrauma. *Acta Neurochir Suppl.* 118:251-254.2013.
- 8) Ueda M, Nakajima N, Nagayama H, Nishiyama Y, Ishii K, Katayama Y. Therapeutic response to pramipexole in a patient with multiple system atrophy with predominant Parkinsonism: Positron emission tomography and pharmacokinetic assessments. *Intern Med* 2013;52(15):1731-1735, doi: 10.2169/internalmedicine.52.9442
- 9) Takahashi R, Ishii K, Michio S, Kengo I, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Takeshi I, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FD for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med* 2013;27:452-459
- 10) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishiwata K, Oda K, Ishii K. A patients with hemidystonia and blepharospasm following traumatic injury. *J Neurol Neurophysiol* 2013;4(3):153
doi:10.4172/2155-9562.1000153
- 11) Watanabe N, Ishii K, Hotta H, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K. Differential human brain activity induced by two perceptually indistinguishable gentle cutaneous stimuli. *NeuroReport* 2013. 24:425-430.
- 12) Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Tokumaru AM, Ishii K, Mochizuki M. Positive correlation between the degree of visual field defect and optic radiation damage in glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* (online 16 Feb 2013) DOI 10.1007/s10384-013-0233-0
- 13) Sakurai Y, Ishii K, Sonoo M, Saito Y, Murayama S, Iwata A, Hamada K, Sugimoto I, Tsuji S, Mannen T. Progressive apraxia with micrographia presenting as corticobasal syndrome showing extensive Pittsburgh compound B uptake. *J Neurol* 2013; 260:1982-1991.
- 14) Toyohara, J., Sakata, M., Oda, K., Ishii, K. and Ishiwata, K. Longitudinal observation of ¹¹C-4DST uptake in turpentine-induced inflammatory tissue. *Nucl. Med. Biol.* 40(2), 240-244.2013.
- 15) Shimada, H., Ishii, K., Ishiwata, K., Oda, K., Suzukawa, M., Makizako, H., Doi, T., Suzuki, T. Gait adoptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females. *Gait Posture* 2013 Jun;38(2):203-8.2012.Dec19.doi:pii: S0966-6362(12)00409-2. 10.1016/j.gaitpost.2012.11.008. [Epub ahead of print]

- 16) Toyohara, J., Sakata, M., Fujinaga, M., Yamasaki, T., Oda, K., Ishii, K., Zhang, M. R., Jeckel, C. M. M. and Ishiwata, K. Preclinical and the first clinical studies on [¹¹C]ITMM for mapping metabotropic glutamate receptor type 1 by positron emission tomography. Nucl. Med. Biol. 40(2).214-220.2013.
- 17) Sakata, M., Oda, K., Toyohara, J., Ishii, K., Nariai, T. and Ishiwata, K. Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. Ann. Nucl. Med. 27(3).285-296.2013.
- 18) Toyohara, J., Sakata, M., Oda, K., Ishii, K., Ito, K., Hiura, M., Fujinaga, M., Yamasaki, T., Zhang, M. R. and Ishiwata, K. Initial human PET studies of metabotropic glutamate receptor type 1 ligand ¹¹C-ITMM. J. Nucl. Med.2013 Jun 26. [Epub ahead of print]
- 19) 南雲はるか, 若倉雅登, 石井賢二. 外傷性高次脳機能障害が示唆される視覚異常症例. 神経眼科. 2013;30(3):284-288.
- 20) 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. 2013;12(1):41-47.
- 21) 石井賢二. 画像検査から見た認知症の鑑別診断. 最新医学. 2013;68(4):767-774.
- 22) 石井賢二. アミロイドイメージングの基礎. 老年精神医学雑誌. 2013;24(5):503-512.
- 23) 石井賢二. 発症前に診断することは可能か. からだの科学. 2013;278:89-93.
- Annual Meeting of American Academy of Neurology, Philadelphia, 2014.4.29-5.3.
- 2) Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal Amyloid Deposition with ¹¹C-PiB in Japanese ADNI Study. 8th Human Amyloid Imaging Meeting, Miami Beach, 2014.1.15-17.
- 3) Kenji Ishii. The role of PET in the treatment strategy of dementia. The 43rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neuroradiology, Yonago. 2014.3.21-23.
- 4) 瀬尾 誠, 豊原 潤, 石井賢二, 石渡喜一, 森 淑子. 病院診療と臨床研究の連携を目指す東京都健康長寿医療センターの PET 施設における病院薬剤師の役割. 日本薬学会第 133 年会 横浜. 2014.3.27-30.
- 5) 織田圭一. 脳 PET 検査-最近のトピックス-. 日本核医学技術学会関東地方会 第 28 回インフォーマルミーティング. 東京. 2014.1.11.
- 6) 江尻顕浩, 坂田宗之, 石井賢二, 木村裕一, 織田圭一, 豊原 潤, 矢田紀子, 石渡喜一, 眞鍋佳嗣. 脳 FDG-PET 統計比較への MRI の解剖学的標準化の導入 - 全脳抽出処理の改良と性能評価 -. JAMIT フロンティア 2014. 沖縄. 2014.1.26-27.
- 7) 田中美香, 石井賢二, 坂田宗之, 石渡喜一. 最適閾値設定による頭部 MRI FreeSurfer 解析の処理精度向上. JAMIT フロンティア 2014. 沖縄. 2014.1.26-27.
- 8) 林志保里, 稲次基希, 成相 直, 前原健寿, 織田圭一, 坂田宗之, 石井賢二, 石渡喜一. 側頭葉てんかんにおける MPDX PET、FMZ PET、FDG PET の正常者との比較. てんかん外科学会. 大阪. 2014.2.6-7.
- 9) 林志保里, 稲次基希, 成相 直, 前原健寿, 織田圭一, 坂田宗之, 石井賢二, 石渡喜一. [¹¹C]

2. 学会発表

- MPDX PET を用いた側頭葉てんかん患者脳におけるアデノシン A₁ 受容体の測定．第 47 回日本てんかん学会．北九州．2013.10.11-12.
- 10) 林志保里，稲次基希，成相 直，前原健寿，織田圭一，坂田宗之，石井賢二，石渡喜一．^[11C]MPDX PET を用いた側頭葉てんかん患者脳におけるアデノシン A₁ 受容体分布の検討．日本脳神経外科学会．第 72 回学術総会．横浜．2013.10.16-18.
 - 11) 稲次基希，成相 直，田中洋次，林志保里，坂田宗之，織田圭一，石渡喜一，豊原 潤，石井賢二，前原健寿．PET multi-tracer による Glioma 診断・治療の有用性．日本脳神経外科学会．第 72 回学術総会．横浜．2013.10.16-18.
 - 12) 石井賢二．神経疾患の脳機能画像診断．第 25 回日本脳循環代謝学会総会．札幌．2013.11.1-2.
 - 13) 石井賢二．分子イメージングの成果と診断・治療への応用-アミロイドイメージング．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 14) 坂田宗之，水野僚介，石井賢二，織田圭一，豊原 潤，石渡喜一，木村裕一．脳 FDG 画像の統計比較を用いた認知症診断における MRI 解剖学的標準化の導入による性能向上．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 15) 稲次基希，成相 直，林志保里，田中洋次，織田圭一，坂田宗之，石渡喜一，豊原 潤，石井賢二，前原健寿．^{11C}-4DST PET の Glioma 悪性度診断における有用性と妥当性の検証．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 16) 平岡宏太良，田代 学，石渡喜一，石井賢二，織田圭一，谷内一彦．^{11C}-doxepin-PET による抗ヒスタミン薬 levocetirizine の脳内ヒスタミン H₁ 受容体占拠率の測定．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 17) 坂田宗之，豊原 潤，織田圭一，石井賢二，張明栄，石渡喜一．代謝型グルタミン酸受容体タイプ 1 リガンド^[11C]ITMM のヒト脳 PET 計測．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 18) 日浦幹夫，成相 直，石井賢二，坂田宗之，織田圭一，豊原 潤，石渡喜一．^{11C}-carfentanil を用いた運動後の気分状態と内因性オピオイド変化の検討．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 19) 今林悦子，沖田恭治，織田圭一，豊原 潤，坂田宗之，石渡喜一，石井賢二．パーキンソン病およびレビー小体型認知症の進行経過における線条体ドパミン機能の推移について．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 20) 林志保里，稲次基希，成相 直，前原健寿，織田圭一，坂田宗之，石井賢二，石渡喜一．側頭葉てんかん患者脳における^[11C]MPDX PET を用いたアデノシン A₁ 受容体の測定．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 21) 成相 直，田中洋次，石井洋介，原 祥子，稲次基希，前原健寿，織田圭一，石渡喜一，石井賢二．慢性能動脈閉塞症の脳循環評価における核医学検査と ASL-MRI の役割．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 22) 豊原 潤，松井僚児，岡本真由美，清水功雄，石井賢二，石渡喜一．糖尿病を伴う認知症の診断を目的とした新規 PET トレーサーの開発．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 23) 織田圭一，坂田宗之，石井賢二，今林悦子，叶井 徹，豊原 潤，石渡喜一．タンゲステン・ラバーを用いた脳 PET 用体幹部シールドの製作．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 24) 今林悦子，松田博史，相馬 努，坂田宗之，久慈一英，石井賢二．eZIS 用いた Z スコア画像による ^{11C}-PiB-PET 集積についての検討．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 25) 三品雅洋，石井賢二，鈴木正彦，橋本昌也，木村裕一，長縄美香，坂田宗之，織田圭一，豊原潤，片山泰朗，石渡喜一．パーキンソン病の振戦・固縮とドパミントランスポーター・ドパミン D₂ 受容体・アデノシン A_{2A} 受容体の関係．第 53 回日本核医学会学術総会．福岡．2013.11.8-10.
 - 26) 松本圭一，福喜多博義，鈴木一史，西田広之，井狩彌彦，織田圭一，木村裕一，島田直毅，石

- 井貴博,寺内隆司,千田道雄.がん FDG PET/CT 撮像法標準化における SUV の検証.第 53 回日本核医学会学術総会.福岡.2013.11.8-10.
- 27)長谷川智之,織田圭一,和田康弘,佐藤 泰,山田崇裕,村山秀雄,宮武比呂樹,阿部 豊,菊池 敬,斎藤京子,武田 徹.トレーサブル点状線源とファントムを組み合わせる新しい PET 装置定量性評価法.第 53 回日本核医学会学術総会.福岡.2013.11.8-10.
- 28)加藤隆司,伊藤健吾,千田道雄,石井賢二,PET コアグループ J-ADNI における PET データの評価.第 32 回日本認知症学会学術集会.松本.2013.11.8-10.
- 29)高橋竜一,石井一成,松田博史,千田道雄,石井賢二,加藤隆司,伊藤健吾,杉下守弘,朝田隆,桑野良三.PiB 陽性 MCI における APOE4 の PiB 取り込み、局所脳萎縮への効果.第 32 回日本認知症学会学術集会.松本.2013.11.8-10.
- 30)初田裕幸,高尾昌樹,新井富生,須原哲也,島田 斉,篠遠 仁,石渡喜一,石井賢二,村山繁雄.PiB PET 集積とアミロイド β 免疫染色とチオフラビン S 染色の剖検例における検討.第 32 回日本認知症学会学術集会.松本.2013.11.8-10.
- 31)深澤雷太,久米一誠,佐藤友彦,清水聰一郎,金高秀和,櫻井博文,羽生春夫,石井賢二.糖尿病性認知症のアミロイド PET 画像による解析.第 32 回日本認知症学会学術集会.松本.2013.11.8-10.
- 32)Okita, K., Ishii, K. Oda, K., Sakata, M., Toyohara, J., Iyo, M., Kanemaru, K., Murayama, S., Ishiwata, K. Differences in dopaminergic disruption between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), San Diego, 2013.11.9-13.
- 33)織田圭一,石井賢二,佐々木徹,豊原 潤,坂田宗之,今林悦子,石渡喜一.地方独立行政法人東京都健康長寿医療センターの新しい PET 施設の紹介.平成 25 年度放射線安全取扱部会年次大会(第 54 回放射線管理研修会).鹿児島.2013.11.14-15.
- 34)石井賢二,織田圭一,坂田宗之,豊原潤,石渡喜一,武者利光,松崎晴康,小林洋平,田中美枝子,岡本良夫.NAT 画像と FDG-PET 画像-対応の意義と解釈-.第 14 回日本早期認知症学会.浜松.2013.9.22-23.
- 35)石井賢二.進化する認知症の診断・治療 - アミロイドイメージング update.第 31 回日本神経治療学会総会.東京.2013.11.21-23.
- 36)Nariai, T., Inaji, M., Hayashi, S., Ishii, Y., Mukawa, M., Tanaka, Y., Maehara, T., Ishiwata K., Ishii, K. Practical clinical use of positron emission tomography for surgical treatment of adult Moyamoya disease using indirect bypass technique. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery. Seoul. 2013.9.8-13.
- 37)Hayashi, S., Inaji, M., Nariai, T., Tanaka, Y., Maehara, T., Oda, K., Sakata, M., Toyohara, J., Ishiwata K. Ishii, K. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with a newly developed PET molecular imaging probe ¹¹C-4DST. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery. Seoul. 2013.9.8-13.
- 38)豊原 潤.PET プロブ開発の基礎.PET サマーセミナー2013.金沢.2013.8.23-25.
- 39)石井賢二.PET 看護師に望むこと.PET サマーセミナー2013.金沢.2013.8.23-25.
- 40)織田圭一,石井賢二,佐々木徹,豊原 潤,坂田宗之,今林悦子,石渡喜一.地方独立行政法人東京都健康長寿医療センターの新しい PET 施設の概要.PET サマーセミナー2013.金沢.2013.8.23-25.
- 41)石井賢二.PET によるアルツハイマー病の可視化.第 16 回日本病院脳神経外科学会.福山.2013.7.20-21.
- 42)Ishii, Ka., Takahashi, R., Matsuda, H., Senda, M., Ito, K., Ishii, Ke., Kato, T., Kuwano, R.,

- Sugishita, M., Iwatsubo, T. Effects of APOE-ε4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET-confirmed amyloid pathology: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2014, Boston, 2013.7.13-18.
- 43) Fujiwara, K., Kato, T., Ito, K., Senda, M., Ishii, Ke., Ishii, Ka. Iwatsubo, T. Correlation of scanner differences in multicenter J-ADNI and U.S.-ADNI PET studies. Alzheimer's Association International Conference 2014, Boston, 2013.7.13-18.
- 44) Okamura N., Kato T., Fujiwara K., Ito K., Senda, M., Kuwano, R., Ishii, Ke., Ishii, Ka., Iwatsubo, T. Image interpretation method of [C-11]BF-227 amyloid PET in J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2014, Boston, 2013.7.13-18.
- 45) Imabayashi, E., Matsuda, H., Soma, T., Kuji, I., Ishii, K., Ito, K., Iwatsubo, T. One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014, Boston, 2013.7.13-18.
- 46) Inaji, M., Nariai, T., Tanaka, Y., Hashimoto, S., Keiichi, Oda., Ishii, K., Ishiwata, K. and Maehara, T. Quantitative evaluation of cerebral hemodynamic parameters with PET to examine the efficacy of indirect bypass surgery for patients with moyamoya disease. 3rd International Moyamoya Meeting, Sapporo, 2013.7.12-13.
- 47) 鈴木幸久, 清澤源弘, 若倉雅登, 望月 學, 石井賢二. 眼瞼痙攣患者にみられた体性感覚運動野の灰白質密度増加. 第 28 回東京医科歯科大学眼科学教室同門会集談会、平成 24 年大塚任・所敬 学術奨励賞受賞者記念講演. 東京. 2013.7.15.
- 48) 今林悦子, 沖田恭治, 織田圭一, 豊原 潤, 石渡喜一, 坂田宗之, 石井賢二. パーキンソン病およびレビー小体病の進行経過における線条体ドパミン機能の推移について. 第 876 回放射線診療研究会. 東京. 2013.7.8.
- 49) 桜井良太, 藤原佳典, 安永正史, 村山 陽, 大場宏美, 新開省二, 石井賢二. 安静時脳糖代謝量と歩行機能の関連性-地域在住健常高齢女性による検討-. 第 55 回日本老年医学会学術集会. 大阪. 2013.6.4-6.
- 50) Sakurai, R., Fujiwara, Y., Sakuma, N., Shinkai, S., Oda, K., Sakata, M., Toyohara, J., Ishiwata, K., Ishii, K. Regional cerebral glucose metabolic associated with locomotive abilities in healthy community-dwelling older women. 20th IAGG world Congress of Gerontology and Geriatrics (IAGG 2013), Seoul, 2013.6.23-27.
- 51) 渡辺信博, 石井賢二, 堀田晴美, 織田圭一, 坂田宗之, 豊原 潤, 石渡喜一. ヒト帯状回皮質は識別できない 2 つの機械的皮膚刺激に対して異なる応答を示す. 第 36 回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.20-23.
- 52) Takao, M., Ishii, K., Mihara, B., Kimura, H., Ishiwata, K., Okamura, N., Kitamoto, T., Yoshida, Y. Amyloid PET images and neuropathology in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease associated with the PRNP P102-L-129M mutation. 89th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists, Charlestone, 2013.6.20-23.
- 53) Mishina, M., Ishii, K., Suzuki, M., Nagayama, H., Kitamura, S., Hashimoto, M., Naganawa, M., Kimura, Y., Sakata, M., Oda, K., Toyohara, J., Katayama, Y., Ishiwata, K. Relation of striatal density of adenosine A_{2A} receptors, dopamine transporter and dopamine D₂ receptor with tremor at rest

- and rigidity in Parkinson's disease. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, 2013.6.16-20.
- 54) Nariai, T., Inaji, M., Momose, T., Kawabe, T., Tanaka, Y., Maehara, T., Ishii, K., Ishiwata, K., Sato, Y. and Yamamoto, M. Clinical benefit of PET Metabolic Image for the second Gamma Knife radiosurgery against focally recurred metastatic brain tumor after the initial treatment. 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013.6.16-20.
- 55) Inaji, M., Yamamoto, M., Nariai, T., Tanaka, Y., Urakawa, Y., Ishiwata, K., Ishii, K. and Maehara, T.: Validation of MRI T1/T2 mismatch method for accurate differentiation between radiation injury and recurrence of metastatic brain tumor after gamma knife radiosurgery. –Comparison with methionine PET– 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013.6.16-20.
- 56) 三品雅洋，石渡喜一，石井賢二，木村裕一，鈴木正彦，橋本昌也，坂田宗之，織田圭一，豊原潤，北村伸，片山泰朗．未治療パーキンソン病における被殻アデノシン A₁ 受容体密度．第 54 回日本神経学会学術総会．東京．2013.5.29-6.1.
- 57) 石井賢二，織田圭一，坂田宗之，豊原潤，石渡喜一，櫻井良太，佐久間尚子，藤原佳典．Preclinical AD における FDG-PET 所見．第 53 回日本神経学会学術大会．東京．2013.5.29-6.1.
- 58) 石井賢二．神経疾患における PET．第 53 回日本神経学会学術大会．東京．2013.5.29-6.1.
- 59) Yamamoto, M., Kawabe, T., Nagatomo Y., Nariai, T., Inaji, M., Tanaka, Y., Momose, T., Ishiwata K. Ishii, K. and Urakawa, Y. Dose planning using methionine (Met) PET for SRS for malignant brain tumor. 第 22 回日本
 定位放射線治療学会．桑名．2013.5.24-25.
- 60) Hiura, M., Nariai, T., Ishii, K., Sakata, M., Oda, K., Toyohara, J., Ishiwata, K. Physiological correlates of cerebral blood flow at the onset of the steady-state exercise: a PET study. 11th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BrainPET '13), Syanghai, 2013.5.20-23.
- 61) Sakata, M., Toyohara, J., Oda, K., Ishii, K. Zhang, MR., Ishiwata, K. Initial evaluation of [¹¹C]ITMM for mapping metabotropic glutamate receptor type 1 in human brain. 11th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BrainPET '13), Syanghai, 2013.5.20-23.
- 62) 石井賢二．Amyloid Imaging Up to Date．第 72 回日本医学放射線学会総会．横浜．2013.4.11-14.
- 63) 大野直則，村井秀樹，鈴木幸久，徳丸阿耶，石井賢二，清澤源弘，望月 學．網膜色素変性症患者における視放線軸索密度の変化．第 117 回日本眼科学会総会．東京．2013.4.4-7.

H.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 |