

201311002A-B

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
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23～25年度 総合研究報告書

平成25年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成26年(2014)年5月

目次

I. 平成 23～25 年度 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発症リスク予測法の実用化に関する 多施設臨床研究.....	1
石井 賢二（東京都健康長寿医療センター研究所）	
アミロイドイメージングガイドラインの概要について	33

II. 平成 25 年度 総括研究報告書

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する 多施設臨床研究.....	39
石井 賢二（東京都健康長寿医療センター研究所）	

III. 平成 25 年度 分担研究報告書

1. 高齢認知症患者における[¹¹ C] PiB-PET、[¹⁸ F] FDG-PET 画像の検討.....	53
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科・核医学）	
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）	
2. ファントムによるアミロイド PET 画像の画質と再構成条件の検討	57
千田 道雄（先端医療センター研究所・核医学）	
3. 健常者ならびに認知機能障害患者におけるアミロイド蓄積とタウ蛋白病変	62
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）	
4. 特発性正常圧水頭症における脳内アミロイド沈着とシャント術による 治療反応性の関連	66
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）	
5. アミロイド蓄積判定のための PiB PET の皮質平均 SUVR 値の検討	70
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）	
6. 脳内ニコチン受容体とアミロイド蓄積 -認知機能異常の病態-.....	75
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）	

7. 分解能補正および TOF 機能搭載型 PET によるアミロイドイメージングの 定量的評価に関する検討.....	79
百瀬 敏光 (東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座)	
8. 人工知能を用いた脳アミロイド PET 自動診断の試み.....	84
松成 一郎 (先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部)	
9. アミロイドイメージング PET 画像と臨床診断： SUVR 因子解析による判別モデル	88
佐藤 元 (国立保健医療科学院・政策技術評価研究部)	
10. PiB PET 施行後、生前同意に基づき剖検、老年期変性複合病理を認めた 99 歳女性剖検例の検討	93
高尾 昌樹 (東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク)	
11. Z スコア画像による ¹¹ C-PiB-PET の DVR 画像と SUVR 画像の比較.....	96
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)	
IV. 研究班会議資料.....	101
V. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	105
VI. 研究成果の刊行物・別刷	115

I. 平成 23～25 年度 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。24施設で標準プロトコールによるアミロイドPET検査を実施し、装置性能評価法、撮像法、解析法を開発した。これにより国際的に互換性のあるデータの収集と解析が可能となった。10剖検例を蓄積し、PET-病理対比法を確立し、PiB集積とCERAD基準/免疫染色による老人斑密度とが良好な相関にあることを確認した。ApoE4、ApoE2のアミロイド集積量・分布への影響を解明した。E4は全般的に集積を促進し、E2は後方領域（楔前部・頭頂葉）への集積が抑制されることがわかった。健常者の追跡例を解析し、健常者における発症前病態進展は検出可能であることを確認した。健常者における発症予測においてリスクとしての正確な評価は今後の課題である。本研究の成果を基盤に、アミロイドイメージング適正使用のためのガイドライン作成を行った。

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老年者、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。

アルツハイマー病の進展とアミロイド蓄積

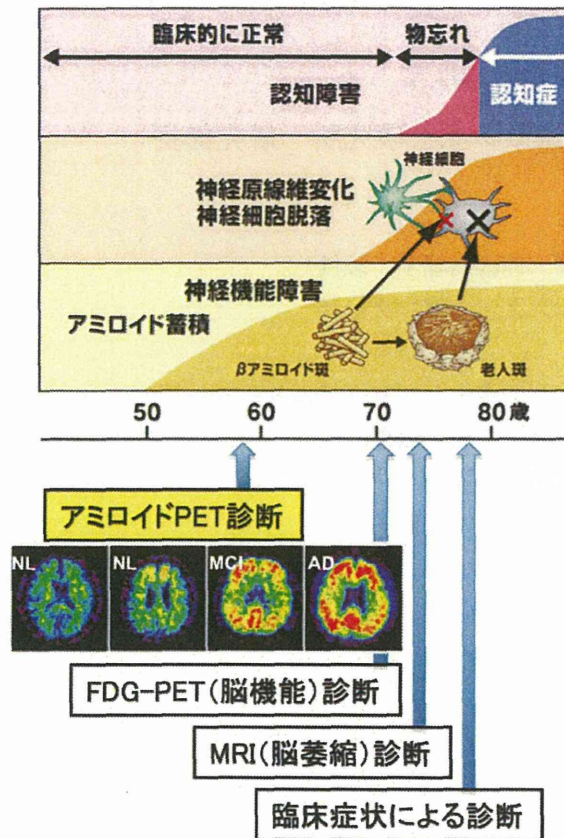


図1 アミロイドPETはADの最早期の病態を追跡することのできるサロゲートマーカーである

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 ^{11}C -PiBと ^{11}C -BF227を用い、それぞれ以下の施設で検査を施行する。

^{11}C -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)、湘南あつきクリニック(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）

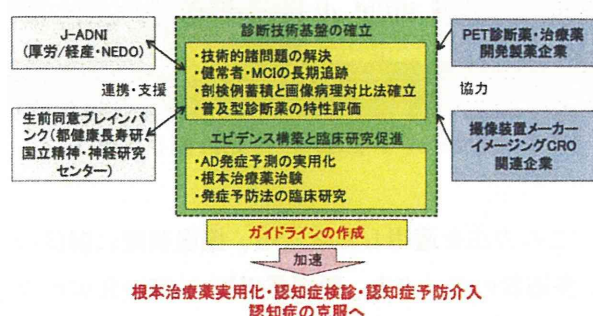


図2 本研究の流れ

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

比方法を確立する。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。

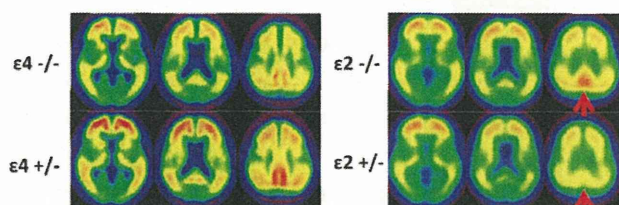
画像を含めた被験者の情報は各施設において個人情報情報を匿名化・非連結化した上で集約的解析に用いる。

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

更に、東京都健康長寿医療センター研究所の石井らは、自動計測システムをJ-ADNI、US-ADNI、AIBLの3カ国データに当てはめ、多国データの解析を行ったところ、カットオフ値1.5で判定する妥当性があり、PiB陽性は、年齢、ApoE4の有無に大きく影響されるが、国による違いはみられず、アミロイドイメージング所見の人種差は極めて小さいこ



とが分かった (図5)。

図6 アミロイド集積に対するApoE2とApoE4の影響

ApoE遺伝子型がPiB集積にどのように影響しているかを更に詳細に調べたところ、ApoE4はdose dependentにPiB集積を全般に増加させるのに対し、ApoE2は、脳局所、特に楔前部と頭頂葉における集積を抑制する効果があることがわかった(図6)。楔前部におけるアミロイド集積は、アルツハイマー病で最も顕著かつ特異的に見られる所見で、海馬萎縮の程度ともよく相関することが報告されており、病的意義の高い所見と考えられている。この部位のアミロイド集積を抑制していることは、ApoEがアルツハイマー病発症の予防因子として働くことと何らかの関係があると推測された。

東京都健康長寿医療センター研究所の石井らは、J-ADNI、US-ADNI約100例のベースラインPiB画像を皮質平均SUVR値によって10グループに分け、それぞれの平均画像を作成し、並べることで横断的データからPiB集積の経時変化を推定することを試みた(図7)。公衆における頻度から考慮すると、この集団は健常者の割合が少ないが、それにもかかわらずSUVR1.5のカットオフ値に至るまでの低集積の症例が多い。このことから、集積のはじめはきわめて緩徐な経過で増加し、カットオフ値を超えたあたりから急激にスピードが増加することが示唆される。

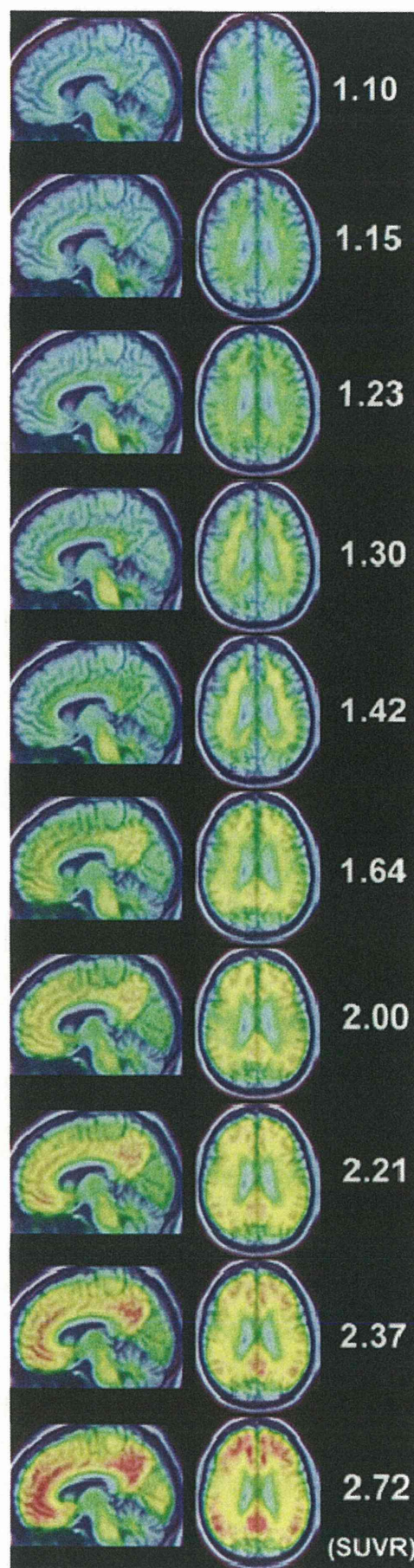


図7 アミロイド集積過程のシミュレーション

このシミュレーションで見られる集積増加のパターンで注目すべき点は楔前部の集積が最も早く立ち上がることで、Braak のモデルとは異なる点である。その後前頭下面から前頭葉の集積が増加し、連合野全般に増加してゆく分布は概ね Braak のモデルに一致する。

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、MCI 41 例、AD 19 例）について、その ^{11}C -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。

^{11}C -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 ^{11}C -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対して高い傾向が見られた (図 8)。

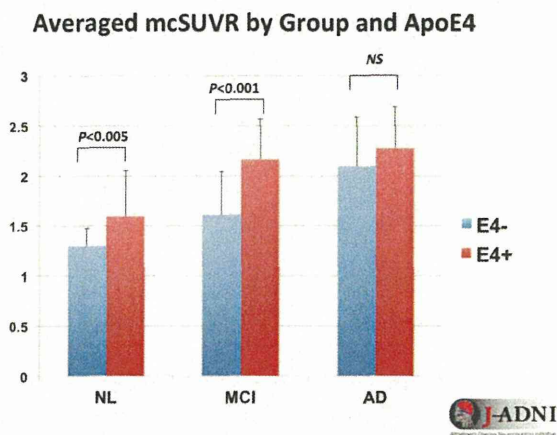


図 8 臨床区分と ApoE4 による ^{11}C -PiB 集積量

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、 ^{11}C -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 9)。

Longitudinal change of PiB mcSUVR by Visual Read

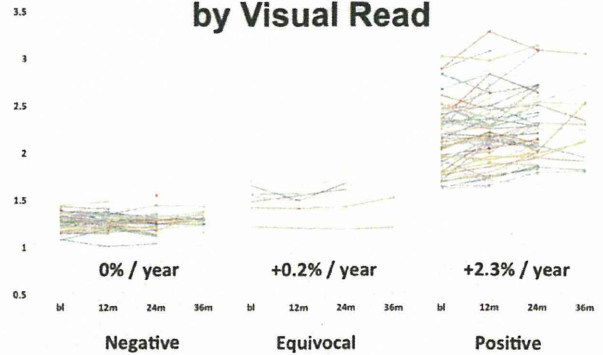


図 9 ^{11}C -PiB 集積の変化量（視覚読影区分別）

更に、臨床区分と ApoE4 保有の有無によって ^{11}C -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 10)。

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。

Averaged Longitudinal change of PiB mcSUVR by ApoE and Group

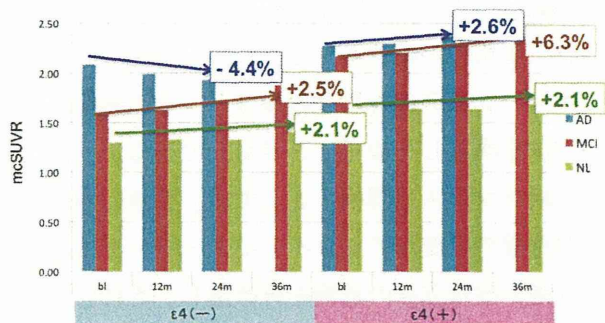


図 10 ApoE4 と臨床区分別の ^{11}C -PiB 集積年変化率

3. 計測法の技術的問題

先端医療センターの千田らは、3D ダイナミック収集における視野外（体幹部）放射能からのノイズがどのように定量性に影響しているかを検討した。実際の ^{11}C -PiB 撮像条件での人体内における放射能分布を実測し、それを模したファントムを構成し、視野外からの放射線が頭部画像に与える影響を観察した。その結果、部位により不均一な影響が認められることが分かった。3D ダイナミック収集、特に早期相における視野外（体幹部）放射能からのノイズが動態解析で得られる分布容積比（DVR）に与える影響について検討更に検討を行った結果、視野外放射線によって視野内の脳 PET 画像の定量値は体軸方向で不均一な誤差を生じ、この誤差の程度は機種によって大きく異なることがわかった。3D ダイナミック収集による定量計測を行う場合、使用する撮像装置がどの程度の誤差を生じうるか、このファントム実験によって性能評価を行うことが可能となった。これにより多施設共同研究や治験を実施する際のデータの信頼性を担保することができる。

また、千田らはこの視野外放射能からのノイズが、ダイナミックスキンのデータをモデル解析した場合、解析結果にどの程度の影響が及ぶかについて、ファントム実験から予想されるノイズを負荷したデータを用いてシミュレーションを行った。その結果、ノイズの解析結果への伝搬はモデルによって異なり、Multilinear reference tissue model 2 法よりも

Logan graphical analysis with reference tissue 法の方がノイズの影響が少ないことが分かった。

4. 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。

5. 解析法の開発と標準化

埼玉医科大学（発表当時の所属）の今林らは、PET/CT 装置で撮像した際に同時に得られる CT 画像を用いて、 ^{11}C -PiB PET 画像の部分容積効果を補正する試みを行った。MRI を用いた萎縮補正法と比較したところ、CT 画像を用いた方法でも、補正によって集積値が大きくなる傾向が認められ、部分容積効果補正により、判別能向上が期待できる結果が得られた。

国立長寿医療研究センターの加藤らは、 ^{11}C -BF-227 によるアミロイドイメージングの視覚判定法を確立した。 ^{11}C -BF-227 は ^{11}C -PiB と比較し

て感度が低く、集積値の差が小さいために、集団解析では病態を反映した傾向が得られていたものの、個々の例における判定は必ずしも容易ではなかった。加藤らは、一定の条件で処理・表示した画像について、側頭葉外側部の集積の有無によって陽陰性を判定する方法を考案した。この方法に基づいて J-ADNI 症例の判定を行ったところ、健常者、MCI、AD のそれぞれの陽性率は 0%、29%、100% となり、髄液 Aβ42 と ptau の結果との整合性も確認された。¹¹C-BF-227 の集積分布は ¹¹C-PiB のそれとはやや異なっており、その集積機序の病理学的背景については今後更に明らかにする必要がある。

東京大学の百瀬らは、¹¹C-PiB のダイナミック画像を用いて、脳内アミロイド蓄積量を全自動で定量化するシステムを開発した。早期相の画像を用いることで、解剖学的標準化と関心領域の自動設定を正確に行い、後期画像とダイナミックデータの動態解析から SUVR と DVR の定量値を求めるシステムである。再現性よく定量計測ができるため、病態の解析、疾患の自然経過観察や治療薬効果評価などに用いることができる。

東京都健康長寿医療センター（発表当時の所属）の今林らは、脳血流 SPECT の解析ツールとして広く用いられている eZIS を ¹¹C-PiB 画像解析に応用した。解剖学的標準化用の ¹¹C-PiB テンプレートを自作し、判定の対象となる画像と正常データベースの統計比較を行った。その結果、視覚読影では判定の難しかった症例で、早期の集積増加がとらえられており、補助診断法として有効である可能性が示唆された。多施設研究のデータ解析では、3D MRI に基づいた関心領域設定が一般的であり、非常に手間をかけた解析を行っているのが実態である。アミロイド PET の後期画像のみを用いて、手軽に定量解析や個々の判定補助をしてくれるソフトは、今後検査の普及と共に、診療の場で必要性を増してくると考えられ、さらなる精度の向上が期待される。

浜松医科大学の尾内らは、¹⁸F-FDG PET と 3D-SSP を用いた脳領野感度分布図を開発し、診断支援法 (CAD) としての有用性を評価してきた。こ

の方法で解析した ¹⁸F-FDG PET の正診率と、¹¹C-PiB PET で得られる診断精度を比較したところ、AD の鑑別に ¹¹C-PiB と同程度の 99% 近い正診率が得られ、有用性が確認された。我々の研究はアミロイドイメージングの有用性の検証と、その実用的な利用方法を構築してゆくことが目的であるが、実用的な診断プロセスを構築する上では、画像の病態生理学的意義の明確なアミロイドイメージングによって、従来の検査方法の意義を再確認し、それによって、従来の検査法を用いたより効率的な検査体系を組み上げるアプローチも有効あり、検討を重ねてゆきたい。

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 PRoNTo を使い、学習アルゴリズムとして Support vector machine (SVM) を用いた。PRoNTo 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 PRoNTo 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 ¹¹C-PiB 集積量を定量する方法を開発した。J-ADNI における ¹¹C-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って開発された自動計測法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。

東京大学の百瀬らは、 ^{11}C -PiB PET の経時変化について検討した。それにあたり、別モダリティーの解剖学的参照画像を必要としない、初期画像を用いた関心領域設定法を開発した。これにより、ダイナミック解析による分布容積 (DV) と後期画像 (SUV) の小脳比である DVR と SUVR を求め、3 回の撮像を行った 9 例のデータの経時変化を検討した。DVR に比べ SUVR で変動が大きい傾向が見られた。健常者ではほとんど変化がなかったが、軽度認知障害者やアルツハイマー病患者ではやや低下する傾向も認められた。

6. 病態理解とアミロイドイメージングの臨床的意義

浜松医科大学の尾内は、健常高齢者におけるアミロイド蓄積と、ワーキングメモリー課題の成績との相関を検討した。その結果、認知機能正常の高齢者ではアミロイド蓄積が多いほどワーキングメモリー課題の成績が低下する傾向が認められ、アミロイド β 蓄積が神経活動に何らかの悪影響を与えていることが示唆された。

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。

大阪市立大学の塩見らは、臨床的にアルツハイマー病と診断されたが、 ^{11}C -PiB PET が陰性であった症例について臨床的な検討を行った。その結果、FTD や老年者タウオパチーといった非アルツハイマー病型の変性疾患が混入している可能性が考えられたほか、髄液 A β が低下し、AD 以外の疾患は考えにくい一群があることが分かった。

大阪市立大学の塩見と理化学研究所の渡辺のグループは、前頭側頭葉変性症 (FTLD) におけるアミロイド集積について ^{11}C -PiB を用いて検討した。臨床的に FTD と診断された 16 症例の大半は ^{11}C -PiB 陰性であったが、 ^{11}C -PiB 陽性例が 2 例存在し、これらの ^{18}F -FDG PET 所見は側頭頭頂葉優位の代謝低下を示す AD 型の分布であった。FTD-ALS は 2 例とも ^{11}C -PiB 陰性、Semantic Dementia は 3 例中 1 例が ^{11}C -PiB 陽性で、 ^{18}F -FDG PET はやはり AD パターンであった。進行性非流暢性失語症 (PNFA) を呈する症例では 3 例中 1 例が ^{11}C -PiB 陽性であったが、陽性例は少量の集積に留まり、 ^{18}F -FDG PET は FTD 型であった。これらの所見より、FTD の臨床診断基準を満たしていても背景病理としては AD が疑われる症例が存在する事が分かった。 ^{11}C -PiB は背景病理の推定に有用であり、今後疾患特異的な治療方が開発されれば、日常臨床における診断にきわめて有用なツールとなることが期待される。

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更に、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、¹⁸F-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 ¹⁸F-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 ¹⁸F-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、¹¹C-PiB を用いて AD とレビー小体型認知症 (DLB) を評価し、Aβ 沈着と神経病対の関連について検討した。AD では前頭前野の Aβ 沈着とアパシーが関連し、DLB では Aβ 沈着を伴う症例で AD と同様の脳萎縮を認めたが、Aβ 沈着を認めない症例では明らかな脳萎縮を認めなかった。DLB は AD に次ぐ頻度を持つ認知症疾患であり、AD との鑑別がしばしば問題となる。また、Aβ 沈着を伴う場合と伴わない場合があり、それぞれの病態や予後、治療に対する反応がどのように異なるのか、アミロイドイメージングにより明らかにしてゆくことが可能であり、臨床知見の蓄積によって診断精度の向上やより適切な治療が可能になると期待される分野である。

先端医学薬学研究センターの松成らは、アルツハイマー病における微小出血と脳アミロイド沈着、糖代謝、灰白質容量の関係について検討した。脳 MRI T2*GE 法により、脳微小出血の有無を評価した。AD140 例のうち、微小出血は 23 例で認められたが、そのうち cerebral amyloid angiopathy (CAA) を伴う症例は 11 例であった。微小出血の有無で ¹¹C-PiB 集積に差は無く、集積部位にも関連は見られなかった。臨床的に診断されている AD では脳実

質に顕著なアミロイド沈着があるため、血管アミロイド沈着の ¹¹C-PiB 画像への寄与がわずかであるためと考えられた。CAA が合併している症例では灰白質容積、糖代謝が低下する傾向にあった。¹¹C-PiB は CAA でも集積が見られることが既に報告されており、¹¹C-PiB 集積が線維型老人斑への集積なのか、血管アミロイドへの集積なのか、問題になる可能性が指摘されていたが、後者の集積により前者がマスクされて診断を誤るようなことは、実際には非常に少ないと予想される。このような知見を積み重ねることで、¹¹C-PiB 画像の診断的意義をより正確に評価することができるようになることが期待される。

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 ¹¹C-BF-227 と 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 ¹¹C-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 ¹¹C-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。

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 判定と寄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。

東北大学の田代らは、¹¹C-BF-227 を用いてレビー小体型認知症の臨床評価を試みた。¹¹C-BF-227 はアミロイド診断薬として開発された薬剤であるが、

α -synuclein への集積特性を有することが確認されている。DLB 患者の ^{11}C -BF-227 画像を AD 患者の画像と比較したところ、AD と同様の分布（前頭葉、側頭葉、後部帯状回）が見られるほか、AD では認められない高い集積が扁桃体に認められ、この分布の違いが α -synuclein への結合を反映している可能性が示唆された。 α -synuclein 標識 PET 診断薬は、タウ標識 PET 診断薬と同様に実用化が期待されている。 ^{11}C -BF-227 が α -synuclein 関連疾患の診断や病態解析に有用である可能性があり、今後の研究の発展が期待される。

7. 新しいアミロイド診断薬と撮像装置の適用

放射線医学総合研究所の須原らは、アストラゼネカ社が開発した PET 用アミロイド診断薬 ^{11}C -AZD2184 の評価を実施した。 ^{11}C -AZD2184 は ^{11}C -PiB をはじめとする従来の PET 用アミロイド診断薬と比較して白質への非特異的集積が少なく、投与後 30-40 分から 20 分程度の撮像時間で良好なコントラストの画像が得られた。また、前頭葉の集積も比較的低い傾向が認められ、 ^{11}C -PiB とは集積の分布がやや異なっていた。

東北大学の田代らは、 ^{18}F 標識のアミロイド診断薬である ^{18}F -FACT の臨床評価を実施し、被曝線量の計測も合わせて実施した。健常者群に比べアルツハイマー病患者群で有意に高い集積が認められ、白質への非特異的集積は ^{11}C -BF-227 に比べて少なく、診断薬としての有用性が示唆された。また、検査あたりの被曝線量も臨床使用上妥当な範囲であることが確認された。

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。

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。

8. 病態研究と画像病理対応

東京都健康長寿医療センター研究所の高尾と石井らは、アミロイドイメージングの意義を検証するため、 ^{11}C -PiB 集積と病理学的 A β 沈着を解剖部位ごとに対応させる方法を開発し（図 11）、剖検の得られた 6 例について検討を行った。 ^{11}C -PiB 集積は小脳皮質を参照とし、検鏡により老人斑密度を評価している切り出し部位計 21 箇所について測定した。A β 沈着は免疫染色により染色された領域（面積割合）を画像処理により抽出して定量評価すると同時に CERAD 基準により半定量的評価を行った。その結果、明らかに ^{11}C -PiB 陽性の脳部位は、neuritic plaque を含む多数の老人斑が存在し、CERAD 基準

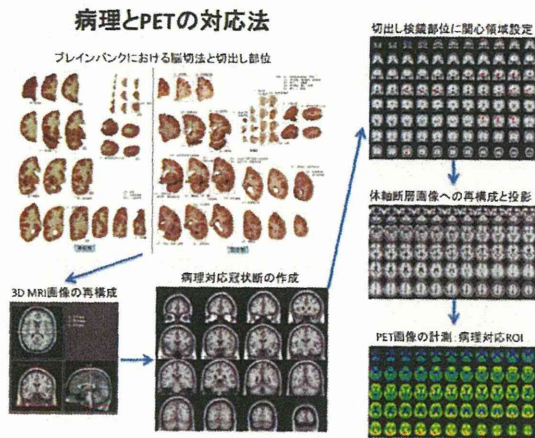


図 11 PET-病理対応法

で frequent の皮質はほとんど SUVR 値がカットオフ値以上であった。一方、明らかに陰性の皮質はわずかなびまん性老人斑を認める程度で CERAD 基準では sparse もしくは none に対応し、SUVR 値もカットオフ値未満である。一方皮質下領域については皮質におけるような明瞭な相関関係に乏しかった

(図 12)。少数例ではあるが、皮質における ^{11}C -PiB 陽性集積は CERAD 基準で frequent のレベルの線維型老人斑の出現に対応し、かつ集積量は老人斑密度とよく相関していることが確認されたことにより、 ^{11}C -PiB は病態を示すマーカーとしての信頼度が高いことが示唆された。今後更に症例を積み重ねて、集積の意義を明らかにしてゆく必要がある。

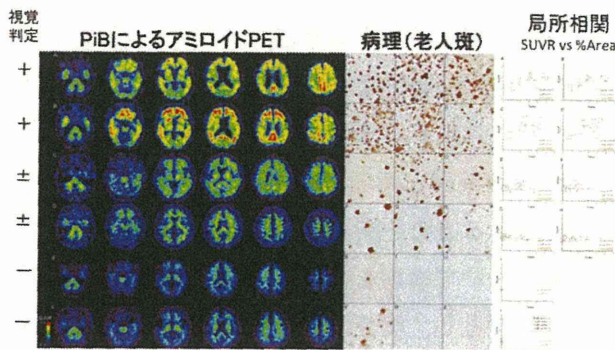


図 12 局所 ^{11}C -PiB 集積と老人斑密度は相関する

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 ^{11}C -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。 ^{11}C -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、 ^{11}C -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 (図 13)。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。

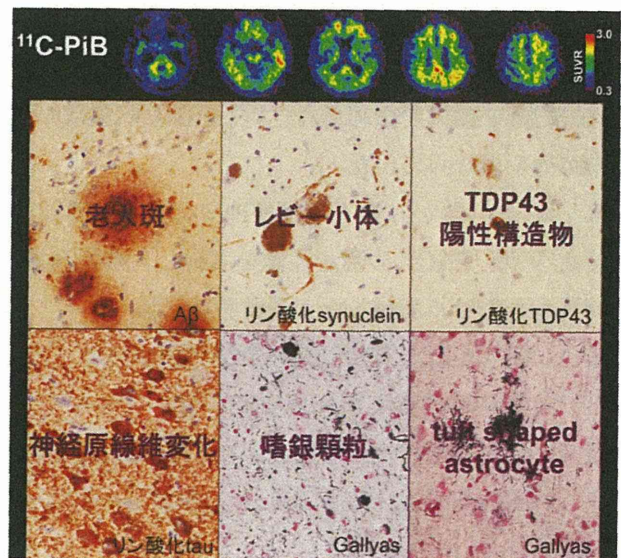


図 13 PiB 陽性高齢認知症患者における多彩な病理所見

9. 発症予測の可能性

東京都健康長寿医療センター研究所の石井らは、健常者の MRI および ^{18}F -FDG PET 画像追跡を実施し、結果的に認知機能の低下を来した症例の画像を後方視的に追跡し、いつ頃から画像に変化が現れているかを検討した。5年以上追跡した 111 名のうち、

追跡中に認知機能障害が発症し、その背景として AD が疑われたのは 5 例であった。平均すると、MCI due to AD 発症の約 3 年前、AD dementia 発症の約 5 年前から ^{18}F -FDG PET において後部帯状回や側頭頭頂葉皮質の代謝低下が検出されることが分かった。従って、経時的な神経損傷バイオマーカーの経時的追跡は非常に検出感度が高いことが分かった。下記症例（図 14）は、 ^{11}C -PiB PET 陽性の健常者であり、追跡 5 年目の ^{18}F -FDG PET において後部帯状回と頭頂葉の代謝低下が検出された。上記の経験からは数年以内の認知機能障害の発現が予測される。

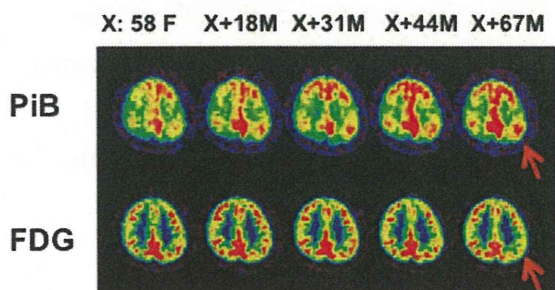


図 14 Preclinical AD における発症予測

10. 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、研究班会議に合わせて、「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を用いて MCI から AD への移行を精度高く予測できるようになり、現在の臨床診断基準（NIA-AA2011）では MCI due to AD の診断に相当する。健常アミロイド陽性者における発症予測法はまだ確立されていないが、 ^{18}F -FDG PET のような神経障害マーカーを経時的に追跡することにより、認知機能障害出現前の変化を検出することができることが示された。今後、preclinical AD の長期追跡により発症を予測することのできるマーカーが更に抽出されてゆくものと期待される。

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的現象ではなく、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 10 例を超える貴重な剖検例を蓄積することができた。これらは現時点で本邦における ¹¹C-PiB PET と剖検対比のできる全症例である。これらの症例の検討を通して、アミロイドイメージングの有用性と限界も明らかにされつつある。更に剖検例を蓄積し、タウイメージングなどの新しい診断技術も合わせることにより、精度の高い AD 発症予測法の確立ができると考えられる。

E. 結論

本研究を通じて、アミロイドイメージング診断技術の国際的標準化を達成し、国内研究基盤を構築した。

アミロイド PET における陽性所見は病理診断における CERAD 基準の moderate~frequent に相当し、線維型老人斑密度を反映する。

アミロイド PET と関連検査により健常者における発症予測は可能であると考えられた。詳細なリスク評価は今後の課題である。

本研究の成果を土台として、関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本核医学会）と合同ワーキンググループを結成し、アミロイドイメージング適性臨床使用のためのガイドライン作成作業を行っ

た。その骨格については添付文書参照。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sengoku R, Matsushima S, Murakami Y, Fukuda T, Tokumaru AM, Hashimoto M, Suzuki M, Ishiwata K, Ishii K, Mochioet S. ¹¹C-PiB PET imaging of encephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Int. Med.* (in press)
- 2) Ishibashi K, Miura Y, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Alzheimer's disease-like pattern of ¹⁸F-FDG uptake during a hyperglycemia state and negative ¹¹C-PiB binding in a patient with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis.* (in press)
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Sugimoto A, Koyama S, Midorikawa A, Futamura A, Ishiwata K, Ishii K, Miller MW, Kawamura M. Is this a new type of primary prosopagnosia, both progressive and apperceptive? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012;8:1-5.

- 9) Minamimoto R, Ishii K, Kubota K, Morooka M, Okasaki M, Ito K, Mitsumoto T, Nakajima K, Sato T, Mochizuki M, Okazaki O. Amyloid imaging mismatch. *Clin Nucl Med*. 2012;37(8):807-809.
- 10) Villemagne VL, Klunk WE, Mathis CA, Rowe CC, Brooks DJ, Hyman BT, Ikonomic MD, Ishii K, Jack CR, Jagust WJ, Johnson KA, Koeppe RA, Lowe VJ, Masters CL, Montine TJ, Morris JC, Nordberg A, Petersen R, Reiman EM, Selkoe DJ, Sperling RA, Laere KV, Weiner MW, Drzezga A. Aβ Imaging: feasible, pertinent, and vital to progress in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:209-219.
- 11) 石井賢二. アミロイドイメージングの現状と有用性. *神経内科*. 2012;77(6):597-605.
- 12) 石井賢二. 認知症の画像診断. *医薬ジャーナル*. 2012;48(8):1973-1977.
- 13) 石井賢二. PETを用いた新しい脳機能診断. *Rad Fan*. 2012;10(12):48-50.
- 14) 石井賢二. アミロイドイメージングとアルツハイマー病の発症予測・予防研究. *Medical Science Digest*. 2012;38(10):432-435.
- 15) 石井賢二. 精神疾患の生物学的検査法の近未来アミロイドPET. *臨床精神医学*. 41(7):863-869, 2012.
- 16) 石井賢二. 画像検査から見た認知症疾患の鑑別診断. *最新医学*. 31(4):767-774, 2012.
- 17) 石井賢二. Preclinical stageのアミロイドイメージングから期待されるもの. *老年精神医学雑誌*. 23(6):693-700, 2012.
- 18) 石井賢二. 認知症診断におけるマルチモーダルアプローチ: アミロイドPETとFDG-PETによる認知症診断. *Cognition and Dementia*. 11(2):14-20, 2012.
- 19) 石井賢二. 病態理解と薬剤開発におけるアミロイドPET検査の現状. *老年期認知症研究会誌*. 18:84-88, 2011.
- 20) 石井賢二. 認知症の画像診断 (MRI, SPECT, PET). *日本内科学会誌*. 100(8):2116-2124, 2011.
- 21) 石井賢二. 認知症のPET・SPECT診断. *総合臨床*. 60(9):1883-1890, 2011.
- 22) 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.
- 23) Okada H, Ouchi Y, Ogawa M, Futatsubashi M, Saito Y, Yoshikawa E, Terada T, Oboshi Y, Tsukada H, Ueki T, Watanabe M, Yamashita T, Magata Y. Alterations in α4β2 nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's etiopathology. *Brain*. 2013;136(10):3004-17.
- 24) Ito K, Shimano Y, Imabayashi E, et.al: Concordance between ^{99m}Tc-ECD SPECT and ¹⁸F-FDG PET interpretations in patients with cognitive disorders diagnosed according to NIA-AA criteria. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Mar 29. doi: 10.1002/gps.4102. [Epub ahead of print]
- 25) Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease. *Brain Behav*. 2013 Jul;3(4):487-93.
- 26) 百瀬敏光. 神経伝達機能イメージング. *Annual Review 神経*. 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 他 編. 中外医学社. 50-62, 2013.
- 27) Yamamoto K, Shimada H, Koh H, Ataka S, Miki T. Serum levels of albumin-amyloid beta complexes are decreased in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Sep 11 doi: 10.1111/ggi.12147. [Epub ahead of print]
- 28) 安宅鈴香, 嶋田裕之. [¹¹C] PiB によるアミロイドPET. *映像情報メディカル*. 2013年6月号 第45巻. P542-547.
- 29) 嶋田裕之. DIAN 研究. *BRAIN & NERVE*.

Vol 10.1179-84.2013.

- 30) 嶋田裕之. 画像診断と新しい診断ガイドライン. *Dementia Japan*. Vol 27.324-33.2013.
- 31) 松成一朗. アルツハイマー病の画像検査 (MRI, SPECT, PET). *からだの科学*. 278.69-72.2013.
- 32) Yamane, Y, Ikari, T, Nishio, K, Ishii, K, Ishii, T, Kato, K, Ito, D.H.S, Silverman, M, Senda, T, Asada, H, Arai, M, Sugishita, T, Iwatsubo, and the J-ADNI Study Group, Visual-Statistical Interpretation of ^{18}F -FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* originally published online on August 1, 2013, 10.3174/ajnr.A3665.
- 33) 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学と Brain Imaging. *老年精神医学雑誌*. 24:707-714, 2013.
- 34) 伊藤健吾, 加藤隆司. 形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. *老年精神医学雑誌*. 24:155-162, 2013.
- 35) 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PET のがん診療以外への応用」脳疾患への応用 (認知症). *映像情報 Medical*. 45(5); 393-398.2013.
- 36) 平岡宏太良. 特発性正常圧水頭症の疫学、診断、病態に関する研究. *東北医学会雑誌*. 2013;125(1):79-82.
- 37) Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(4):279-286.
- 38) Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [^{11}C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol*. 2014;32(3):138-144.
- 39) Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Hiraoka K, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the ^{18}F -labelled amyloid imaging probe [^{18}F]FACT in humans. *EJNMMI Res*. 2013;3(1):32.
- 40) Sato H, Ito C, Tashiro M, Hiraoka K, Shibuya K, Funaki Y, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K. Histamine H receptor occupancy by the new-generation antidepressants fluvoxamine and mirtazapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;230(2):227-234.
- 41) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel ^{18}F -labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med*. 2013;54(8):1420-1427.
- 42) 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*. 2013;40(1):125-132.
- 43) Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y,