

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

．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

．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）	

．平成 25 年度 分担研究報告書

1．高齢認知症患者における ^[11C] PiB-PET、 ^[18F] 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・メディカルフォトニクス研究センター）	

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 一朗 (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)	
. 研究会議資料	101
. 研究成果の刊行に関する一覧表	105
. 研究成果の刊行物・別刷	115

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 ^{11}C -PiBと ^{11}C -BF-227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)

^{11}C -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(^{18}F -Florbetaben, ^{18}F -Flutemetamol, ^{18}F -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。

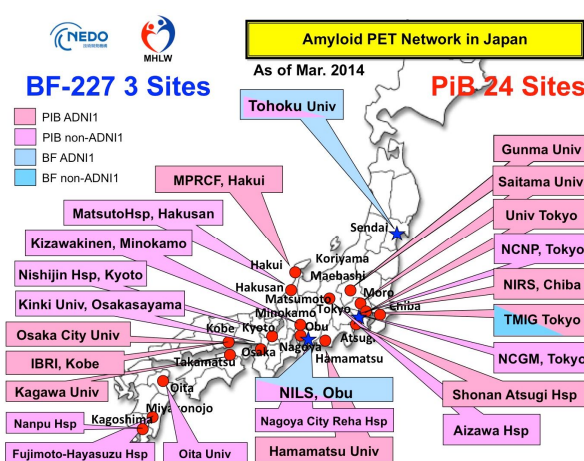


図 1 わが国におけるアミロイド PET 実施施設

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

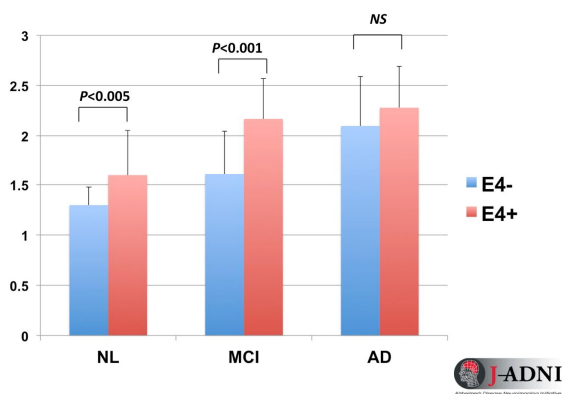


図2 臨床区分とApoE4による¹¹C-PiB集積量

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

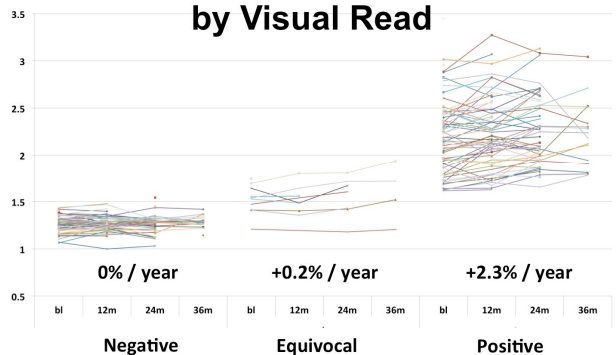


図3 ¹¹C-PiB集積の変化量(視覚読影区分別)

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

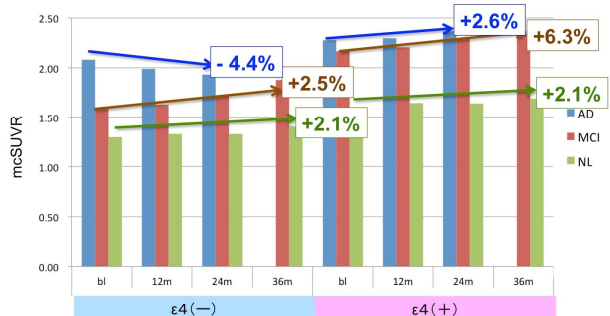


図4 ApoE4と臨床区分別の¹¹C-PiB集積年変化率

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 學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 |

高齢認知症患者における^[11C] PiB-PET、^[18F] FDG-PET 画像の検討

分担研究者 塩見 進¹⁾、渡辺恭良⁴⁾

研究協力者 河邊讓治¹⁾、安宅鈴香²⁾、武田景敏²⁾、嶋田裕之²⁾、
三木隆己²⁾、高橋和弘⁴⁾、和田康弘⁴⁾、森 啓³⁾

1) 大阪市立大学大学院医学研究科核医学、2) 同 老年内科・神経内科、
3) 同 脳神経科学、4) 理研ライフサイエンス技術基盤研究センター

研究要旨

これまでの報告では臨床的にはアルツハイマー型認知症 (AD) と診断されていても、死後の剖検では非 AD 所見を持つものが全体の 2~3 割存在するといわれている。この非 AD 型認知症のなかでも 80 歳以上の高齢患者では嗜銀顆粒性認知症 (AGD) や神経原線維変化優位型認知症 (SD-NFT) などの高齢者タウオパチーの割合が高いとされている。高齢者タウオパチーは臨床的には AD との鑑別が非常に困難な疾患である。本研究では PiB-PET と FDG-PET を用いて 80 歳以上の高齢認知症患者における画像所見を検討した。

A. 研究目的

臨床的にアルツハイマー型認知症 (AD) と診断された 80 歳以上の高齢認知症患者において PiB-PET および FDG-PET の所見を検討し、そのなかで高齢者タウオパチーの占める割合とその画像的特徴を検討する。

B. 研究方法

2006 年 1 月より 2014 年 2 月まで当院にて PiB-PET を施行した 80 歳以上の高齢認知症患者を解析対象とした。患者は臨床的には物忘れが主体であり、旧 AD 診断基準である NINCDS-ADRDA に基づいて probable あるいは possible AD の診断となったものを対象とした。PiB 陰性であり、物忘れが主体であっても FDG-PET や頭部 MRI にて前頭葉の糖代謝の低下が認められ前頭側頭葉型認知症 (FTD) が疑われたものは除外した。また、臨床的にレビー小体型認知症 (DLB) が疑われるものも除外した。

PiB-PET の撮影方法は Shimadzu 製 Eminence B を用いて 2006-2008 年の間に撮影したものは大阪市大プロトコルで 60 分間の dynamic 収集、PiB 投与量 250-350MBq。2009 年以降は J-ADNI プロ

トコルに準じて 70 分間の dynamic 収集、PiB 投与量は 400-500MBq で撮影をおこなった。PiB 集積の評価としては視覚的評価を J-ADNI の診断基準に準じて陰性、陽性に分類し、陽性疑いのものは陽性に分類した。FDG-PET は投与 45 分後から 10 分間の static 収集を行った。解析は static 画像より 3DSSP にて統計学的画像を作成し、両者を視覚的に評価して Silvermann (JAMA2001) の 7 分類 (4) の N1~3、P1~3 に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

臨床的に AD と診断された患者のうち PiB-PET が陽性であり背景病理として AD が示唆されるものは 15 人で 60%であった。一方、臨床的には AD と診断されていても PiB-PET が陰性で非 AD 型認知症の高齢者タウオパチーが疑われたものは 10 人で 40%を占めていた。

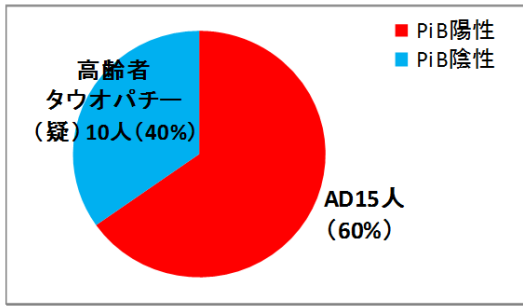


図 1. 80 歳以上の高齢認知症患者（全 25 名）

80歳以上で臨床的にはAD型認知症が疑われた患者でPiB-PETが陰性であり、他の認知症が否定された場合は高齢者タウオパチーを最も疑う。表1はこれらPiB陰性高齢者タウオパチー疑いの症例の詳細であるがADに比べて女性よりも男性の割合が多いことが特徴である。またFDG-PETでは左右差を示す症例が多かった。頭部MRIでは海馬萎縮があるものが大多数であるが左右差を示す症例は2例のみであった。頭頂側頭葉での糖代謝の低下はADで特異的(P1)であるが、これらPiB陰性高齢者タウオパチー(疑)症例でもP1所見が多かった。

年齢	性別	MMSE	HDSR	FDG-PET	海馬萎縮	MRI 左右差	
1	80	M	29	28	N3	-	-
2	82	F	21	17	N3	-	-
3	81	M	21	16	N3	+	-
4	84	M	18	17	N3	++	-
5	81	M	22	26	P1R<L	++	-
6	87	F	19	20	P1R<L	+	R<L
7	85	F	19	16	P1R<L	++	-
8	83	F	24	N.P	P1R<L	+++	R<L
9	80	M	18	15	P1R<L	+	-
10	88	M	21	18	N.P	++	-
AV	83.1	F/M 4/6	21.2	19.2			
SD	2.8		3.3	4.7			

表 1 . PiB-PET が陰性の 80 歳以上の高齢認知症患者、
高齢者タウオパチーが疑われる症例の詳細

図 2 は表 1 の症例番号 3 の 81 歳男性の PiB-PET、FDG-PET 画像であるが、FDG-PET の 3DSSP 解析画像では両側内側側頭葉と前帯状回に局限した糖代謝の低下を認めており、局所的低下 (N3) で非 AD 型の FDG 所見である。海馬萎縮は認めるが、左右差は認めない。

図 3 は症例 8 の 83 歳女性であるが、左優位に頭頂側頭葉、前頭葉で糖代謝の低下をみとめ P1 の AD バターンである。頭部 MRI では左優位に側頭葉萎縮と側脳室拡大を認める。Coronal view では海馬の前方委縮や迂回回、扁桃体の萎縮を認めており、画像的には嗜銀顆粒性認知症が疑われた。

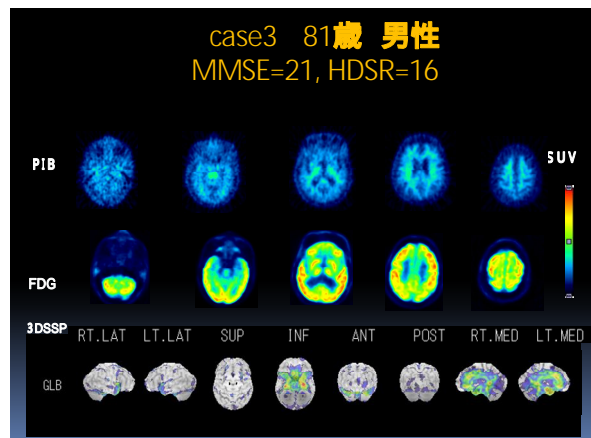


図 2 . 症例 3 81 歳男性

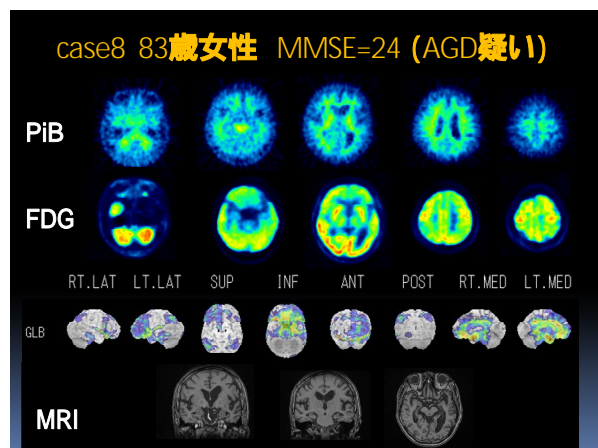


図 3 . 症例 8 83 歳女性

表 2 は PiB-PET が陽性でアルツハイマー型認知症群の詳細である。PiB 陰性、高齢者タウオパチー(疑)群に比べて女性が優位に多いが年齢、心理検査では両者の差はない。女性が優位であるのは AD

の特徴を反映している。FDG-PET では P1 の AD 型を示すものが多いが、局所的低下 (N3) で非 AD パターンの場合も認められた。また FDG-PET で糖代謝の左右差を認める症例も 15 例中 4 例認めた。MRI で萎縮の左右差を認めたものは 1 例のみであった。FDG-PET や MRI の所見を PiB 陰性高齢者タウオパチー (疑) 群と比較しても、特に両者に優位な差はないことが示された。

	年齢	性別	MMSE	HDS-R	FDG-PET	海馬萎縮	MRI	
							左右差	
1	82	F	21	17	N3	-	-	
2	84	F	16	19	N3	++	-	
3	85	F	26	22	N3	++	-	
4	82	M	20	18	N3R<L	+	-	
5	80	F	26	25	P1	+++	-	
6	88	F	18	17	P1	+	-	
7	82	F	16	14	P1	+++	-	
8	80	F	N.P	7	P1	±	-	
9	90	F	14	10	P1	+	-	
10	85	M	19	16	P1R>L	++	R>L	
11	80	F	25	28	P1R<L	+	-	
12	82	F	22	22	P1R<L	+++	-	
13	84	F	12	13	P1R<L	+	-	
14	83	M	19	20	N.P	+	-	
15	82	F	18	N.P	N.P	N.P		
AV	83.3	F/M 12/3	19.4	17.7				
SD	2.87		4.3	5.7				

表 2 . PiB-PET が陽性 = AD の 80 歳以上の
高齢認知症患者症例の詳細

D. 考察

本研究では臨床的に AD と診断された 80 歳以上の高齢認知症患者の PiB-PET および FDG-PET 画像を検討した。PiB が陰性で非 AD 型認知症と考えられる症例は 4 割を占めていた。これら非 AD 型認知症の鑑別としては高齢者タウオパチーの可能性が高いと考えられる。高齢者タウオパチーは臨床的に

は AD との鑑別は非常に困難であり、FDG-PET や MRI で左右差がある場合は嗜銀顆粒性認知症が疑われるが、同様の所見は AD でも認められた。また FDG-PET での AD パターンは PiB 陰性群でも認められているため、MRI や FDG-PET のみで AD と高齢者タウオパチーの鑑別診断をすることは困難であり、PiB-PET の有用性が高いことが示された。ただし嗜銀顆粒性認知症では AD との混合病理もあり得るため、より詳細な検討としては剖検での最終確認が必要であると思われる。

E. 結論

80 歳以上の高齢認知症患者を診断する際には 80 歳以下に比べて非 AD 型認知症、特に高齢者タウオパチーの占める割合が高くなっていることを考慮すべきである。臨床的には高齢者タウオパチーと AD の鑑別は神経心理検査、FDG-PET や MRI だけでは非常に困難であるため、アミロイド PET の有用性が高いと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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;6(45):542-547.
- 3) 嶋田裕之. DIAN 研究. BRAIN & NERVE. 2013;(10)1179-1184.
- 4) 嶋田裕之. 画像診断と新しい診断ガイドライン. Dementia Japan. 2013;(27) 324-333.

2. 学会発表

- 1) 安井昌彰, 嶋田裕之, 田沢周作, 高橋和弘, 和田康弘, 武田景敏, 田村暁子, 山本圭一, 伊藤和博, 安宅鈴香, 嶋田強司, 塩見 進, 渡邊恭

良，三木隆己．AD、MCIにおけるアミロイド蓄積と生化学的マーカーとの関連．日本神経学会総会．東京．2013.5.

- 2) 嶋田裕之，安宅鈴香，正木秀樹，中 弘志，中西亜紀，和田康弘，渡邊恭良，三木隆己．アミロイド蓄積と髄液バイオマーカーとの関連．第55回日本老年医学会学術集会．大阪．2013.6.
- 3) 武田景敏，嶋田裕之，安宅鈴香，田沢周作，高橋和博，和田康宏，安井昌彰，田村暁子，山本圭一，伊藤和博，正木秀樹，蔦田強司，森啓，渡邊恭良，三木隆己．原発性進行性失語（Primary progressive aphasia: PPA）におけるPiB-PETの有用性．第54回日本神経学会学術大会．東京．2013.6.1.
- 4) 武田景敏，水田秀子，安宅鈴香，嶋田裕之，三木隆己．Corticobasal syndromeの臨床像と画像診断 - PiB-PETを用いた2例の検討 - ．第37回日本高次脳機能障害学会．松江．2011.11.30.
- 5) K.Yamamoto, H.Shimada, Y.Yamakawa, S.Ataka, T,Miki. Serum Levels of Albumin-Amyloid Beta Complexes are Usable biomarker for Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference. AAIC 2013. Boston. USA. 2013.
- 6) K.Yamamoto, H.Shimada, S.Ataka, T,Miki. Serum levels of albumin-amyloid beta complexes are useful for monitoring of progression of Alzheimer's disease. 21rd World Congress of Neurology. Vienna. Austria. 2013.

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

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

分担研究者 千田道雄¹⁾
研究協力者 西尾知之¹⁾、井狩彌彦¹⁾
1) 先端医療センター

研究要旨

J-ADNI プロジェクトでは、アルツハイマー病研究のために多施設で脳の FDG とアミロイド PET イメージングが行われているが、このたび現行の J-ADNI 1 に続いて J-ADNI 2 が計画され、PET 施設数も用いる PET 薬剤の種類も増える。日本核医学会は認知症研究の PET 撮像のためのファントムによる画質基準を発表しており、アミロイドイメージングでは、分解能、雑音、均一性に加えて、灰白質へのわずかな放射能集積を描出するためのコントラストも必要とされている。そこで、J-ADNI 1 開始時に各施設で収集したファントム画像を用いて検討したところ、いずれのカメラ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ものがあった。また先端医療センターに設置された新しい PET/CT 装置(Discovery 690)でファントム試験を行った結果、¹⁸F-Florbetapir に相当する収集条件では容易に学会基準をすべて満たしたが、¹¹C-PiB および ¹⁸F-Flutemetamol の条件では雑音が大きくなる傾向が見られたため平滑化フィルターで後処理することで対応した。このように、PET カメラ毎にファントム試験によって必要な画質を確保するための再構成条件を定めることができ、多施設臨床研究の質の確保に有用と考えられた。

A. 研究目的

2007 年より開始された J-ADNI (J-ADNI 1) では、PET 撮像施設にて収集される PET データの質を一定以上に保つため、事前に施設を訪問し検査体制や環境を調査するとともに、FDG を念頭にファントム実験を行って機種毎の画像再構成条件を決定した。続いて 2013 年に開始された J-ADNI 2 では、アミロイド PET 検査として、¹¹C-PiB に加えて ¹⁸F 製剤である Florbetapir と Flutemetamol が使用される。また PET 撮像施設も増え新しい PET カメラが加わる。このような背景のもとで、日本核医学会(以下、学会)は“認知症研究のための ¹⁸F-FDG とアミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像”の標準的プロトコールとファントム試験手順書を発表し、必要な分解能、雑音、均一性およびコントラストの基準を定めた。多施設研究ではさまざまな PET カメラが用いられるので、カメラ毎に基準を満たすことを確認し、あるいは基準を満たす画像再構成条件を決める必要がある。そこで、J-ADNI 1 開始の際の施設認定にて各施設で収集したファントム

画像を用いて、分解能とコントラストが学会基準を満たすかどうかを検討した。また、先端医療センターに最近設置された新しい PET/CT 装置(Discovery 690)でファントム試験を行い、3 種類のアミロイド PET 薬剤それぞれを想定した撮像条件で学会基準を満たすかどうかを検討した。

B. 研究方法

1. J-ADNI 1 ファントムデータによる検討

J-ADNI 1 で取得した各施設の PET カメラ(5 メーカー、14 機種分)のホフマン 3D 脳ファントム(以下、ホフマンファントム)データより 30 分間の Static 画像を作成し、学会が定める“¹⁸F-FDG とアミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像のためのファントム試験手順書”(以下、ファントム試験手順書)の評価基準に沿って、分解能およびコントラストを評価した。

2. 最新機種によるファントムデータの検討

先端医療センターの GE 製 Discovery PET/CT

690にて、ファントム試験手順書に従ってファントム試験を行い、得られる画像の分解能やコントラスト、均一性、雑音について評価した。今回検討した画像再構成条件を Table 1 に示す。

Table 1 Discovery 690 で検討した再構成条件

パラメーター	設定
Matrix Size	128 × 128
DFOV	25.6 cm
Recon Type	Vue Point HD
Subset/Iteration	24 / 3
Post Filter	0.0
Z-Axis Filter	Standard
SharpIR	Off

ファントム撮像

A) ホフマンファントム撮像

撮像開始時において、ホフマンファントムに 20 MBq (±5%)、視野外放射能として 170 cm × 320 mm 円筒型ファントムに 80 MBq (±5%)となるように減衰を考慮して放射能を封入。ホフマンファントムを視野中心に配置、その 30 cm 足側に円筒型ファントムを配置して 30 分間のリストモード収集を行った。

B) 円筒型ファントム撮像

ホフマンファントム撮像終了後、視野外放射能として使用した円筒型ファントムの放射能が 40 MBq (±5%)となるまで減衰を待ち、視野中心に配置して 30 分間のリストモード収集を行った。

模擬臨床画像の作成

A) ホフマンファントムによる模擬臨床画像

30 分間撮像したリストデータから、それぞれ FDG 相当画像 (1800 sec)、PiB 相当画像 (135 sec)、Flutemetamol 相当画像 (255 sec)、Florbetapir 相当画像 (710 sec)を切り出し、画像を作成した (Figure 1)。

それぞれの切り出し時間は、学会の標準的プロトコールに定められた (J-ADNI 2 で予定している) 各薬剤の投与量、脳への集積量および待機時間と撮像時間から想定されるカウントになるように決めた。

PiB 相当画像 (130 sec)および Flutemetamol 相当画像 (255 sec)については、後処理フィルターとして Gaussian フィルター (FWHM 4 mm)処理を行った画像も作成した。

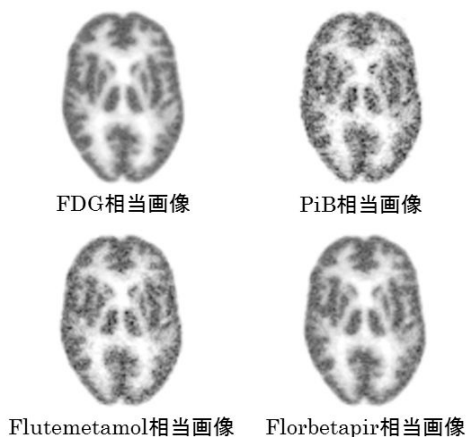


Fig. 1 ホフマンファントムの各種模擬臨床画像

B) 円筒型ファントムによる模擬臨床画像

30 分間撮像したリストデータから、それぞれ FDG 相当画像 (865 sec)、PiB 相当画像 (70 sec)、Flutemetamol 相当画像 (130 sec)、Florbetapir 相当画像 (750 sec)および全時間画像 (1800 sec)を切り出し、画像を作成した。さらに、PiB 相当画像 (70sec)および Flutemetamol 相当画像 (130 sec)については、後処理フィルターとして Gaussian フィルター (FWHM 4 mm) 処理を行った画像も作成した。

ファントムデータの評価

A) 分解能

ホフマンファントム FDG 相当画像とデジタルファントム画像の位置合わせを行った後、予め様々なフィルターサイズの 3D Gaussian フィルター処理を行ったデジタルファントム画像と視覚的に比較して分解能を評価した。

B) コントラスト

2. A)で作成したホフマンファントムの各種模擬臨床画像とデジタルファントム画像の位置合わせを行った後、灰白質・白質に設定した関心領域 (region of interest, ROI) テンプレートを用いて ROI 測定

を行った。ホフマンファントムは設計上、灰白質/白質の濃度比が 4 : 1 となるため、これが各種模擬臨床画像にてどの程度再現されるか、(1) 式より %コントラストを求めて評価した。

$$\% \text{コントラスト} = \frac{\frac{GM_{PET} - 1}{WM_{PET}}}{\frac{GM_{digital} - 1}{WM_{digital}}} \times 100 \quad (1)$$

ここで GM_{PET} 、 WM_{PET} は、それぞれ対象とする PET 画像における灰白質及び白質の ROI 平均値、 $GM_{digital}$ 、 $WM_{digital}$ はデジタルファントム画像における灰白質及び白質の ROI 平均値である。

C) 均一性

2. B) で作成した円筒型ファントムの全時間画像に対して、視覚的に不均一やアーチファクトの有無について評価した。次に、円筒型ファントム画像の中心スライスに 500 mm^2 程度の円形 ROI を 17 個設定し、これと同様の ROI を中心スライスの前後 40 mm のスライスにも設定した。(2) 式より、計 51 個の ROI 値の平均に対する各 ROI の相対誤差を求めて評価した。

$$\Delta ROI_{mean} = \left(\frac{ROI_{mean}}{ROI_{TOT}} - 1 \right) \times 100 \quad (2)$$

ここで ROI_{mean} はそれぞれの ROI の平均値、 ROI_{TOT} は ROI 51 個の平均値である。

D) 雑音

2. B) で作成した円筒型ファントムの各種臨床時間相当画像の中心スライスに 120 cm^2 程度の円形 ROI を設定し、(3) 式を用いて変動係数 (Coefficient of Variation, CV) を求めて評価した。

$$CV = \frac{SD}{Ave} \times 100 \quad (3)$$

ここで SD は ROI の標準偏差、 Ave は平均値である。

なお Table 2 には、学会が定めるファントム試験手順書におけるファントム画像の分解能、%コントラスト、均一性、雑音の評価基準を示す。

Table 2 学会が定めるファントム試験の評価基準

評価項目	評価基準
分解能	8mm
%コントラスト	55%
均一性	視覚的な不均一等なし $ROI_{mean} \pm 5\%$
雑音の程度	CV 15%

(倫理面への配慮)

J-ADNI 研究は倫理委員会の承認を得て研究を開始し、被験者からは本研究のような解析にデータが用いられることも含めインフォームドコンセントを得ている。またデータは匿名化後に使用した。

C. 研究結果

1. J-ADNI 1 ファントムデータの評価

分解能

J-ADNI 1 で取得したホフマンファントムデータに対して分解能の評価を行った結果、14 機種全てのデータで FWHM 8 mm の Gaussian フィルター処理を行ったデジタルデータと同等以上の分解能が得られ、評価基準を満たした。

コントラスト

J-ADNI 1 で取得したホフマンファントムデータに対して %コントラストの評価を行った結果を Fig. 2 に示す。大半の PET カメラにおいて %コントラストの値が 55% 以上となり評価基準を満たしたが、一部のカメラ (A, C, G, N) については 55% 未満となり、評価基準を満たさなかった。

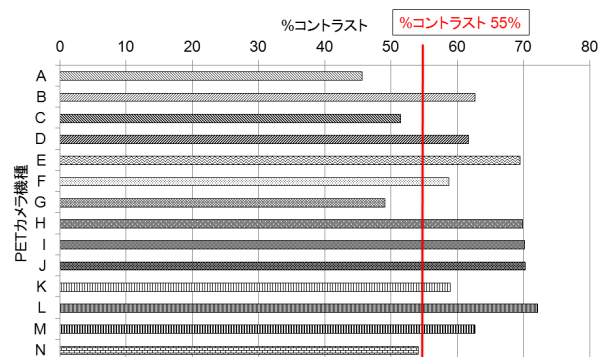


Fig. 2 J-ADNI 1 ファントムデータによる %コントラスト

2. 最新機種によるファントムデータの評価 分解能

ホフマンファントム FDG 相当画像に対して分解能評価を行った結果、FWHM 6 mm の Gaussian フィルター処理を行ったデジタル画像よりもやや分解能が高く、FWHM 4 mm のフィルター処理を行った画像よりも分解能が低かったため、当該 PET カメラの分解能は 5-6 mm 程度と判断し、これは評価基準を満たした。

コントラスト

ホフマンファントムの各種模擬臨床画像に対して%コントラスト評価を行った結果、FDG 相当画像で 66.9 %、Florbetapir 相当画像で 66.6 %、Flutemetamol 相当画像で 66.9 %、PiB 相当画像で 66.0 %、Flutemetamol 相当 + Gauss 4 mm 画像で 61.4 %、PiB 相当 + Gauss 4 mm 画像で 60.1 %であり、全ての画像で評価基準を満たした。

均一性

円筒型ファントムの全時間画像に対して視覚的評価を行った結果、不均一やアーチファクトは認められなかった。また、同画像に対する ROI 値より求めた ROI_{mean} は -2.7 ~ 2.9 %であり、評価基準を満たした (Fig. 3)。

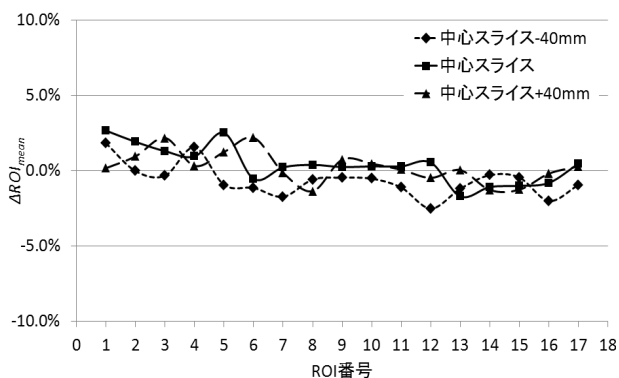


Fig. 3 各円形 ROI 相対誤差の変動

雑音の程度

円筒型ファントムの各種模擬臨床画像に対して CV の評価を行った結果、FDG 相当画像では 8.3 %、PiB 相当画像では 29.2 %、Flutemetamol 相当画像では 21.6 %、Florbetapir 相当画像では 13.1 %であった。さらに、PiB 相当 + Gaussian フィルター

4 mm 画像では 11.8 %、Flutemetamol 相当 + Gaussian フィルター 4 mm 画像では 8.8 %であった。

D. 考察

J-ADNI 1 開始時の施設認定の際に取得したホフマンファントム画像は FDG を想定したもので、アミロイドイメージングの評価に用いるにはカウントが多すぎるが、理論的に分解能とコントラストはカウントに依存しないので、今回の検討に用いた。その結果、J-ADNI 1 で用いられている PET カメラ (国内で使用される PET カメラの大部分にあたる) は、分解能については 8 mm 以上を確保できると考えられる。しかし、コントラストについては 14 機種中 4 機種のカメラで%コントラストが評価基準 (55 %以上) を満たさず、この内 3 機種は古い PET 専用機であった。これらの機種については学会基準が要求される研究に用いる場合、再検討が必要と考えられる。

最新機種である Discovery 690 のファントム試験では、学会の評価基準を満たすことが確認できた。このことから、新しい PET カメラについては、おそらく学会基準を十分満たすことが期待できる。ただし Discovery 690 でも、画像の雑音については、Flutemetamol 画像と PiB 画像で評価基準を満たさなかった。この 2 薬剤は減衰や投与量の関係で、十分なカウントが得られない撮像条件となっているためである。古い PET カメラでは、さらに画質が悪くなることが懸念される。J-ADNI 2 でも J-ADNI 1 と同様に、アミロイドイメージング剤の脳への集積程度については視覚的な評価が行われるため、雑音の大きい画像では正確な評価ができない可能性がある。そこで、Flutemetamol 検査および PiB 検査で得られる画像については Gaussian フィルター (FWHM 4 mm) 処理を行った画像も収集することで読影に対応できると考えられる。

E. 結論

J-ADNI 2 等の多施設研究では、学会が定めたフ

アントム試験によって PET カメラ毎に適切な画像再構成条件を決定していくことができる。ただし、PiB 画像および Flutemetamol 画像については、得られる臨床画像の雑音を低減させ読影に支障をきたさないように、基本とする画像再構成条件に後処理として平滑化フィルターが必要となる場合がある。

F.研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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

分担研究者 須原哲也¹⁾

研究協力者 島田 斉¹⁾、樋口真人¹⁾、篠遠 仁^{1,2)}、伊藤 浩¹⁾

1) 放射線医学総合研究所 分子イメージングセンター、2) 神経内科千葉

研究要旨

Alzheimer 病、軽度認知機能障害、健常ボランティアにおける脳内アミロイド蓄積と脳内タウ蛋白病変を、各々^{[11C]PiB}と^{[11C]PBB3}で評価し、各々の分布の異同や臨床症状との関連などを検討した。アミロイド蓄積は軽度認知機能障害の時点で既に分布も蓄積程度もほぼ Alzheimer 病と同程度に達していたが、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、認知機能障害が重度になるにつれてタウ蛋白病変の蓄積程度も増加していた。

A. 研究目的

Alzheimer 病 (AD) の背景病理は、アミロイドβ蛋白 (Aβ) の蓄積と異常にリン酸化したタウ蛋白の凝集に始まり、これらが一連の神経炎症や神経伝達異常を引き起こし、最終的に神経細胞死に至ると想定されている。近年登場した生体内の Aβ を可視化するアミロイドイメージング技術により、AD の病態研究は急速な進歩を遂げた。しかしながら健常者から軽度認知機能障害 (MCI) を経て AD を発症する過程において、Aβ 蓄積とタウ蛋白病変がどのように出現し、臨床症状と関連するののかについては、今まで知見が乏しかった。

我々は独自に新規のタウイメージング用 PET リガンドである^{[11C]PBB3}を開発し、前臨床試験及び予備的な臨床研究において、タウ蛋白病変への高い親和性と選択性が認められることがわかってきている。

本研究では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の分布を PET と^{[11C]PiB}ならびに^{[11C]PBB3}を用いて評価し、各々の分布の異同ならびに臨床症状との関連について検討を行う。

B. 研究方法

本研究の実施に当たっては、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被

験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意書を書面で頂いた。

対象

対象は臨床診断基準に則り診断された AD 14 例、MCI 7 例、健常高齢者 16 例。

但し本研究においては、^{[11C]PiB} PET の小脳を参照とした standardized uptake value 比 (SUVR) 画像を用いた視覚判定により、AD 及び MCI 患者は全例 PiB 集積陽性 (PiB (+))、健常高齢者は全例 PiB 集積陰性 (PiB (-)) と判断した症例のみを対象として組み入れた。

神経心理

Mini-mental state examination (MMSE)、clinical dementia rating scale (CDR) などによる評価を行った。

PET 撮像と解析

70 分間の^{[11C]PBB3} PET ならびに^{[11C]PiB} PET を施行し、前者は投与後 30-70 分、後者は投与後 50-70 分の加算画像を小脳皮質の集積で標準化した SUVR 画像の作成を行い、^{[11C]PBB3} 集積の特徴と^{[11C]PiB} 集積との異同、臨床症状との関連について検討した。

MRI 撮像

PET と同日に 3.0T MRI(GE 3.0T Excite system) を用いて、3D-T1 強調画像水平断の撮像を行った。

C. 研究結果

対象被験者間で年齢、性別に有意な差はなかった。

AD および MCI 症例において、 ^{11}C PiB 集積の乏しい側頭葉内側面に ^{11}C PBB3 の強い集積を認めた (図 1)。

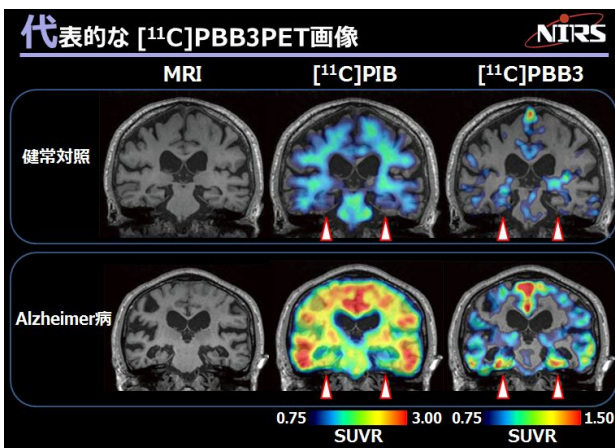


図 1. 代表的なタウ PET 画像

AD では大脳皮質に A β 蓄積を反映する ^{11}C PiB の集積を認めるが、傍海馬領域における集積は乏しい。一方 ^{11}C PBB3 は傍海馬領域に強い集積を認めるが、これは同部位が A β 蓄積に乏しくタウ蛋白病変が豊富であることを反映した結果と判断される。

^{11}C PBB3 の集積は認知機能障害の程度が強くなるに従い、辺縁系から新皮質に及んだ (図 2)。

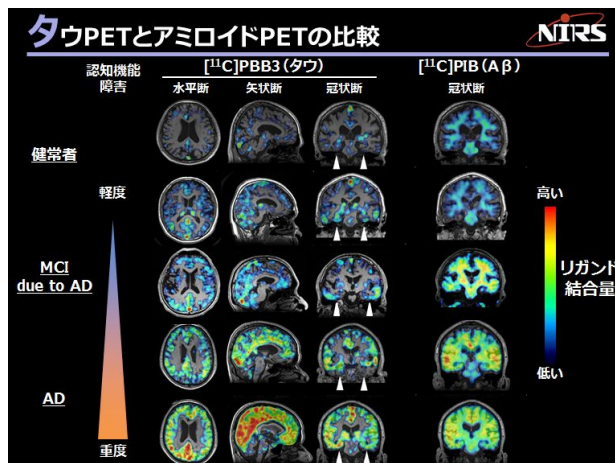


図 2. A β 蓄積とタウ蛋白病変の比較

A β 蓄積は MCI の時点で既に AD と同等程度の広がりを持って蓄積しており、その後は変化が乏しい。タウ蛋白病変は嗅内皮質から始まり、認知機能障害が重度になるにつれ徐々に新皮質へ及ぶ。

健常高齢者でも側頭葉内側面に ^{11}C PBB3 集積を認める症例では、傍海馬領域に軽度の萎縮を認めた。

認知機能障害の重症度の指標である CDR sum of boxes と PET で測定した A β 、タウの蓄積量の関係を見ると、大脳皮質の ^{11}C PBB3 集積が高い (タウの量が多い) ほど CDR sum of boxes のスコアは高く、有意な正の相関を示した ($p = 0.002$, $r^2 = 0.414$)。一方、大脳皮質の ^{11}C PiB 集積 (A β 蓄積量) と CDR sum of boxes のスコアとの間には有意な相関を認めなかった ($p = 0.179$) (図 3)。

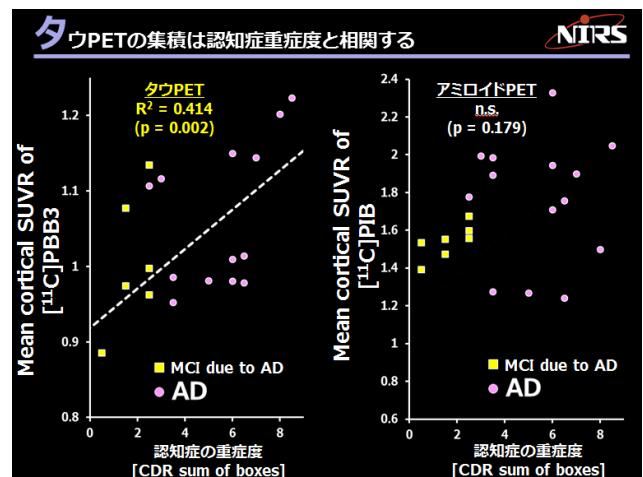


図 3. A β 蓄積/タウ蛋白病変と認知症重症度

タウ蛋白病変は認知症の重症度 (CDR sum of boxes) と有意な正の相関を認める。一方 A β 蓄積と認知症重症度の間には有意な相関を認めない。

D. 考察

PET で評価した A β 蓄積とタウ蛋白病変は、AD においては外側側頭葉や前頭葉、頭頂葉などにおいてその分布に重なりを認めたが、一方で傍海馬領域において A β 蓄積は乏しくタウ蛋白病変は顕著であるという差を認めた。

さらに PET で評価した A β 蓄積は MCI の時期には既に AD と同等程度の広がりを持っており、以後は認知機能障害が重度になっても蓄積程度に著変はなかったが、タウ蛋白病変は、嗅内皮質から広がり、認知症が重度になるにつれて新皮質に及んでいた。これはタウ蛋白病変の病理学的な進展様式仮説にも類似していた。また、タウ蛋白病変の蓄積程

度は認知症の重症度と正の相関を認め、PET を用いたタウ蛋白病変の定量測定は、AD における重症度の客観的指標となり得る可能性を示唆するものと思われた。

本研究を進める過程で、A β 蓄積を認めないために解析から除外した MCI 症例の一部で、 ^{11}C PBB3 集積を認める症例が散見された。これらの症例の中には、顕著な近時記憶障害が前景に立つ認知機能障害を認め、左右差を伴う迂回回りの萎縮を呈する症例を認めた。同症例の臨床症状や形態学的変化は 4repeat tauopathy の一種である嗜銀顆粒性認知症の特徴と類似しており、非 AD 性タウオパチーの発症前のタウ蛋白病変の蓄積を捉えられている可能性が示唆された。

さらに preliminary な解析として、A β 蓄積を認めない若年者を含む健常対象群 21 例において、年齢と ^{11}C PBB3 集積が相関する部位を全脳で探索的に検討すると、左側の嗅内皮質を含む側頭葉内側面に有意な正の相関を示す領域を認めた。このことはタウ蛋白病変の蓄積が A β 蓄積とは独立して起こりうることを示唆している可能性があり、今後さらに多数例での解析が必要と考えられた。

E. 結論

^{11}C PBB3 と ^{11}C PiB を用いた PET 検査で、健常者ならびに MCI/AD 患者における A β 蓄積とタウ蛋白病変の分布の異同と、臨床症状との関連の一端が明らかとなった。今後さらなる多数例での縦断的なデータ集積を行い、様々な臨床症状と各々の病理変化の関連を検討することが、認知症病態の解明と新規治療戦略の確立に重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Bö

EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ^{11}C -AZD2184. *J Nucl Med*. 2014 Apr;14: [Epub ahead of print]

- 2) Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Tanaka N, Suhara T, Irie T, Ito H. Noninvasive k3 estimation method for slow dissociation PET ligands: application to ^{11}C Pittsburgh compound B. *EJNMMI Res*. 2013 Nov 16;3(1):76.
- 3) Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and ^{18}F FACT: comparison with ^{11}C PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 4) Mori T[†], Shimada H[†], Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Apr;85(4):449-55.
[†]: equally contributed
- 5) Maruyama M[†], Shimada H[†], Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108.
[†]: equally contributed

2. 学会発表

- 1) 島田 斉 . タウを見る、タウで診る！-次世代型認知症研究の幕開け- 第 17 回認知症を語る会 . 東京 . 2014.2.
- 2) 島田 斉 . PET で見えた！放医研から世界へ広がるタウイメージング研究 . 第 8 回画像診断セミナー . 千葉 . 2014.2.
- 3) 島田 斉 . タウイメージング-どこまで何が見えるのか？- . AD 研究会画像診断サブコミッティ . 東京 . 2014.2.
- 4) Shimada H, Higuchi M, Shinotoh H, et al. Tau deposition estimated by [¹¹C]PBB3 PET in Alzheimer's disease, MCI with and without amyloid deposition, and cognitive healthy subjects. Human Amyloid Imaging Conference. Miami, USA. 2014.1.
- 5) 島田 斉 . アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング . (独)放射線医学総合研究所 第 8 回分子イメージング研究センターシンポジウム . 東京 . 2013.12.
- 6) 島田 斉 , 平野成樹 , 篠遠 仁 , 他 . [¹¹C]PBB3 PET によるタウイメージング . 第 31 回千葉大学神経内科教室例会 . 千葉 . 2013.12.
- 7) 島田 斉 . アルツハイマー病の画像診断 -現状と展望- . 平成 25 年度日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会 . 東京 . 2013.12.
- 8) Suhara T, Shimada H, Maruyama M, et al. In vivo PET imaging of tau pathology in Alzheimer patients compared to normal controls. 52nd Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). Florida, USA. 2013.12.
- 9) 島田 斉 , 篠遠 仁 , 平野成樹 , その他 . [¹¹C]PBB3 PET によるタウイメージング . 第 31 回日本認知症学会学術集会 . 長野 . 2013.11.
- 10) 島田 斉 , 篠遠 仁 , 平野成樹 , その他 . In vivo visualization of tau pathology using [¹¹C]PBB3 PET . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.
- 11) 島田 斉 . 画像で何が見えるのか？-パーキンソン病及び関連疾患における分子イメージング- . 第 9 回 Western Chiba Neurological Seminar . 千葉 . 2013.10.
- 12) 島田 斉 . コリン神経イメージング研究-レヴィ小体関連疾患を中心に- . Neurology SPECT 定量検討会 . 東京 . 2013.10.
- 13) 島田 斉 . どれだけ早期に認知症が診断できるのか？ . 千葉市医師会認知症研究会 . 第 10 回市民公開講座 . 千葉 . 2013.10.
- 14) 島田 斉 . タウイメージングは認知症臨床をどう変えるか？ . PET サマーセミナー2013 . 石川 . 2013.8.
- 15) 島田 斉 . 認知症のイメージング . 分子イメージングサマーセミナー . 兵庫 . 2013.8.
- 16&17) Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, et al. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [¹¹C]PBB3-PET. AAIC2013(国際アルツハイマー病会議) & AIC. Boston, USA. 2013.7.
- 18) 島田 斉 . 失敗例に学ぶ-批判的吟味による自験例の考察- . 千葉市医師会認知症研究会 . 千葉 . 2013.5.
- 19) 島田 斉 . その治療の意義、語れますか？ ~ 分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略 ~ 愛宕認知症カンファレンス . 東京 . 2013.5.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
樋口真人 , 須原哲也 , 丸山将浩 , 張 明栄 , 島田 斉 . 脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物 .
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

分担研究者 田代 学¹⁾

研究協力者 平岡宏太良¹⁾、成田 渉²⁾、菊池大一²⁾、馬場 徹²⁾、菅野重範²⁾、
飯塚 統²⁾、岡村信行³⁾、古川勝敏⁴⁾、荒井啓行⁴⁾、岩田 錬⁵⁾、森 悦朗²⁾、谷内一彦^{1),3)}

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 高次機能障害学分野、3) 同 機能薬理学分野、

4) 東北大学加齢医学研究所 老年医学研究分野、

5) 同サイクロトロン・RI センター 核薬学研究部

研究要旨

[¹¹C]BF-227 は、本邦で独自に開発され臨床試験が行われた最初のアミロイド β 蛋白を標的とした陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography、以下 PET) 用プローブである。特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus、以下 iNPH) の 18.5-67.6% においてアミロイド病変を認めたとの病理報告があり、アルツハイマー病やレビー小体型認知症との鑑別もしくは合併が iNPH の診断時に問題となることがある。本研究の目的は、iNPH において脳脊髄液シャント術前にアミロイド PET イメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連をみることである。脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例に対し、[¹¹C]BF-227 PET を用いた脳アミロイドイメージングを行い、standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) をアミロイド沈着の指標とした。iNPH の大脳皮質 SUVR と、これまでに [¹¹C]BF-227 PET の撮像を行った健常高齢者群 10 例、アルツハイマー病患者群 10 例の大脳皮質 SUVR と比較した。iNPH 例については PET 撮像後脳脊髄液シャント術を行い、3 カ月後に iNPH グレーディング・スケール、3m 起立歩行試験、ミニ・メンタルステート試験などにより治療効果を評価した。iNPH 群の SUVR は 1.15 ± 0.09 、健常高齢者群は 1.12 ± 0.04 、アルツハイマー病患者群は 1.27 ± 0.05 であった。アミロイド PET の結果と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連性について検討した。

A. 研究目的

近年、超高齢社会の到来とともに認知症患者が増加しており、アミロイドイメージングが世界中で注目されている。[¹¹C]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブである。これまでにこのプローブを用いて、日本人のアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease、以下 AD) 患者や軽度認知障害患者を対象として臨床評価が進められてきた。この [¹¹C]BF-227 は、アミロイド β (Aβ) 蛋白に特異的に結合することが確認され、臨床評価においては standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) を用いること

により AD 患者群と健常者対照群が分離できることが確認された (図 1)。さらに、軽度認知障害 (MCI) から AD への converter を non-converter から分離することも可能であることが示されている。

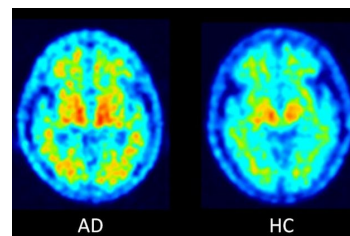


図 1. アルツハイマー病患者 (AD) と健常高齢者 (HC) の [¹¹C]BF227 PET の SUVR 画像。AD において [¹¹C]BF-227 の取込みの上昇がみられる。

正常圧水頭症は歩行障害、認知障害、排尿障害の三徴を有し、脳室拡大を認めるが髄液圧は正常で、髄液シャント術によって症状の改善が得られる病態として Hakim、Adams らによって 1965 年に報告された。正常圧水頭症のうちクモ膜下出血や髄膜炎などの先行疾患を認め原因の明らかなものは二次性正常圧水頭症と分類されるが、原因の明かでないものもあり特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus ; 以下 iNPH) と呼ばれる。iNPH は老年期に発症することより、高齢社会、超高齢社会を迎えた日本を含めた先進国において治療可能な認知症性疾患として近年益々注目を浴びている。2004 年に正常圧水頭症研究会の特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会によって特発性正常圧水頭症診療ガイドラインが出版された。国際的にも 2005 年に診療ガイドラインが出版され、これらを通じて iNPH はより正しく認識されるようになりつつある。しかし iNPH は最初の報告以来既に 50 年近く経過しても未だに「特発性」の接頭語がついたままであり、どのような病因でいかなる機序で生じてくるのかは未だ解明されていない。疾患の解明の基礎となる病理学、疫学の研究さえほとんどなされていない。

iNPH に関する病理研究で、18.5-67.6% の iNPH の患者において大脳皮質に老人斑や神経原線維変化といったアルツハイマー病の病理変化を認め、iNPH の患者では一般高齢者と比べてアルツハイマー病理を伴う確率が高いことが示唆されている。アミロイド前駆体蛋白の段階的蛋白分解の結果生成され細胞外に恒常的に放出されるアミロイド β 蛋白が何らかの条件によって不溶化し、老人斑などとして細胞外で集積・凝集すると神経細胞を傷害し、発症を導くという「アミロイド仮説」が AD の発症機序としていわれているが、脳脊髄液中のアミロイド β 蛋白の濃度が iNPH では AD と同様に低下していたと報告されており、iNPH では髄液循環障害があるためクリアランスが低下してアミロイド β 蛋白が脳内に蓄積するという仮説もあり、AD の病理変化が iNPH の病態に関与している可能性が示唆される。

また Hamilton ら (2010) の研究では、髄液シャント術時に行った前頭葉皮質の生検による組織検査における AD 病理所見の程度と、髄液シャント術による症状の改善に負の相関がみられ、iNPH における AD 病理の合併と髄液シャント術の治療効果についての関連が示唆されている。

我々は iNPH の患者を対象として PET (Positron Emission Tomography ; 陽電子放射断層撮影) による脳画像を用いた臨床研究を行った。本研究の目的は、iNPH において脳脊髄液シャント術前にアミロイド PET イメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連をみることである。

B. 研究方法

脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例 (平均年齢 78.1 歳、男女比 4 : 7) に対し、 ^{11}C BF-227 PET を用いた脳アミロイドイメージングを行い、小脳を参照領域とした大脳皮質の標準取込値 (Standardized Uptake Value) の比 SUV ratio (以下 SUVR) をアミロイド沈着の指標とした。iNPH の大脳皮質 SUVR と、これまでに ^{11}C BF-227 PET の撮像を行った健常高齢者群 10 例 (平均年齢 70 歳、男女比 6 : 4)、AD 患者群 10 例 (平均年齢 69.9 歳、男女比 1 : 9) の大脳皮質 SUVR と比較した。iNPH 例については PET 撮像後脳脊髄液シャント術を行い、3 カ月後に iNPH グレーディング・スケール、3m 起立歩行試験、ミニ・メンタルステート試験 (MMSE) などにより治療効果を評価した。

C. 研究結果

iNPH 群の SUVR は 1.13 ± 0.073 、健常高齢者群は 1.09 ± 0.035 、AD 患者群は 1.24 ± 0.053 であった (図 2)。iNPH において大脳皮質 SUVR とシャント術による認知機能スケールの改善に有意な相関を認め (教育歴を制御変数に入れた偏相関、 $p < 0.05$)、アミロイドの蓄積量が多いほど、シャント術による認知機能の改善は小さかった (図 3)。

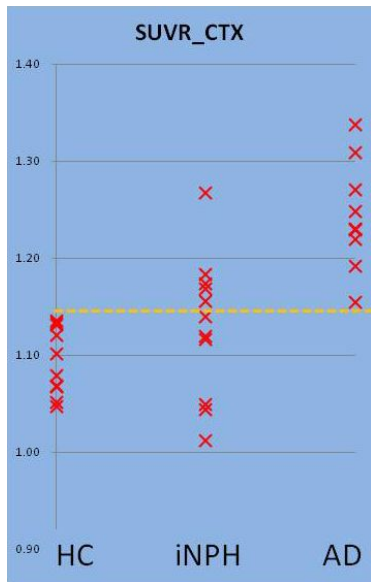


図 2. 健常高齢者 (HC)、iNPH 患者、AD 患者の大脳皮質 SUVR

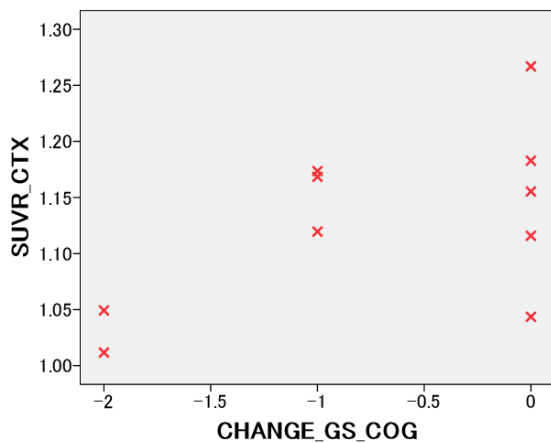


図 3. iNPH 患者における大脳皮質 SUVR とシャント術による認知機能スケールの改善の相関

D. 考察

本研究において iNPH にはアミロイド陽性の症例と陰性の症例があることが示された。iNPH においてアミロイドの蓄積量が多いほど、シャント術により認知機能の改善が小さいことが示された。ただし SUVR と MMSE などの認知機能検査の変化とは相関がみられなかった。この原因としては、症例数が少なかったこと、術後脳出血を起こしドロップアウトした症例以外全てシャント効果を認め、シャ

ント無効例が含まれなかったこと、術後の評価を 3 ヶ月目に行っており、まだ十分にシャント効果が現れていない場合があるかもしれないことなどが考えられた。

E. 結論

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET をシャント術前に行うことによって、手術によってどの程度認知機能が改善するかを予測できる可能性がある。今後症例数をさらに増やした解析を進めていきたい。

また、東北大学では、アミロイドイメージング薬剤 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ および $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ に加えて、タウイメージング薬剤 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ を用いた臨床試験も推進している (図 4)。今後はこれらの知見も統合する形で引き続き AD 発症リスク予測法の実用化を多面的に推進していく計画である。

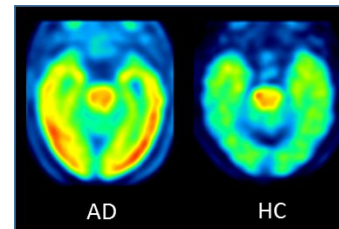


図 4. アルツハイマー病患者 (AD) と健常高齢者 (HC) の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET の SUVR 画像。AD において $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の取込みの上昇がとくに側頭葉においてみられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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 [¹¹C]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.
- 4) 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 ¹⁸F-labelled amyloid imaging probe [¹⁸F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):32.
- 5) 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.
- 6) 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 ¹⁸F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1420-1427.
- 7) 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 [¹⁸F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(1):125-132.

2. 学会発表

- 1) 平岡宏太良, 成田 渉, 菊池大一, 馬場 徹, 菅野重範, 飯塚 統, 田代 学, 岡村信行, 古川勝敏, 荒井啓行, 岩田 錬, 森 悦朗, 谷内一彦. iNPH 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. 第15 回日本正常圧水頭症学会. 大阪. 2014.2.1.
- 2) 田代 学, 岡村信行, 古本祥三, 四月朔日聖一, 平岡宏太良, 古川勝敏, 志田原美保, 石木愛子, 富田尚希, 松田 林, 稲見暁恵, 武田和子, 三宅正泰, 船木善仁, 岩田 錬, 工藤幸司, 荒井啓行, 谷内一彦. タウイメージング薬剤 ¹⁸F-THK-5117を用いたPET臨床試験(速報). 日本核医学会北日本地方会. 仙台. 2013.10.5.
- 3) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 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. CYRIC共同利用実験第34 回研究報告会. 仙台. 2013.12.9.
- 4) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 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回日本核医学学術総会. 福岡. 2013.11.8-10.
- 5) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. ¹¹C-doxepin-PET を用いた抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. 第129回日本医学放射線学会 北日本地方会. 仙台. 2013.10.4- 5.
- 6) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. ¹¹C-doxepin を用いた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. NEURO2013. 2013.6.20-23.

G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

アミロイド蓄積判定のための PiB PET の皮質平均 SUVR 値の検討

分担研究者 加藤隆司¹⁾

研究協力者 藤原 謙¹⁾、中村昭範¹⁾、伊藤健吾¹⁾、MULNIAD、J-ADNI

1) 国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部

研究要旨

アミロイドイメージングにおいて、アミロイド薬剤の集積の指標として、皮質平均 SUVR (mcSUVR, mean cortical standardized uptake value ratio) がよく用いられる。公開されている Brain Atlas に用いて関心領域を設定し mcSUVR 値を得る方法を開発し、その診断成績等を単施設 (長寿医療研究センター) および臨床区分が確定した多施設 (J-ADNI) のデータセットを用いて検討した。視覚判定に対応するカットオフ値と診断成績 (AUC) は、単施設 (1.26, AUC 1.00)、J-ADNI (1.23, AUC 0.983) と高い診断成績を示した。データセットをかえてもそのカットオフ値はほぼ一致した。J-ADNI のデータセットでは、臨床区分と視覚判定区分それぞれに対応したカットオフ値がほぼ一致した。また、本法の mcSUVR 値は、J-ADNI PET コアから提供される皮質平均 SUVR 値と高い相関性を示した。本研究における Brain Atlas による PiB PET の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR) 値は、安定的なカットオフ値を示し、かつ良好な診断成績を示した。アミロイド集積の数値指標として、利用可能であると考えられた。

A. 研究目的

アミロイドイメージングにおいて、アミロイド薬剤の集積の指標として、皮質平均 SUVR

(mcSUVR, mean cortical standardized uptake value ratio) がよく用いられる。SUVR とは、各関心領域値を参照領域値 (アミロイドイメージングの場合は小脳皮質の関心領域値) で除したものである。その皮質の関心領域値の平均値が mcSUVR である。

これまで関心領域を置く方法は一定ではなく、個々の医師、研究者がそれぞれの方法で行っていた。しかし、それでは客観性と再現性を確保することが出来ない。

そこで、公開されている Brain Atlas に用いて関心領域を設定し mcSUVR 値を得る方法を開発し、次の項目を検討した。

(1) 本件等で開発した皮質平均 SUVR 値 (NCGG mcSUVR) 値は、視覚読影による判定に対応したものになるか? (2) 各カットオフ値は、長寿単独症例群と J-ADNI 多施設症例群とで一致するか? (3) 東京都健康長寿で開発され、J-ADNI の PiB PET データとして提供されている皮質平均 SUVR

(TMIG_MeanCortex) と NCGG_mcSUVR 値は、どのような関係にあるか? (4) 視覚読影、臨床区分をそれぞれ gold standard とするカットオフ値は、一致するか?

B. 研究方法

対象は、臨床区分が確定された J-ADNI 研究の症例ならびに国立長寿医療研究センター (NCGG) における MULNIAD 研究 (multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease)、「Multimodal Neuroimaging を中心とした Alzheimer 病発症を修

表 1

	NCGG		J-ADNI	
	N	Age	N	Age
NL	46	69.9 ± 5.4	55	66.4 ± 4.7
MCI	7	76.1 ± 8.4	59	71.8 ± 5.5
AD	8	74.3 ± 6.7	43	74.2 ± 6.0

NL, normal; MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease

飾する認知予備能（神経ネットワークからみた脳の予備能）の評価法の開発」の症例の PiB PET 画像である（表 1）。

その個人の MRI 画像から DARTEL を用いて得た標準脳座標系への変換パラメータを PiB 投与後 50-70 分間の Static 画像に適応し、解剖学的標準化を行った。さらに同 MRI 画像から得た灰白質画像で、PiB PET 画像を打ち抜いた後に、AAL（Automated Anatomical Labeling, Tzourio-Mazoyer N, NeuroImage(2002))の Brain Atlas を用いて、脳の各領域の関心領域値を得た。この関心領域値から、皮質の平均値である皮質平均 SUVR 値（NCGG_mcSUVR）を計算した。

J-ADNI の PiB PET 画像に関しては、あわせて J-ADNI PET コアから提供されている皮質平均 SUVR 値（TMIG_MeanCortex, 東京都健康長寿で取得された値）と比較した。

画像の視覚判定は、J-ADNI の中央読影基準に基づいて、陽性（positive）、疑い（equivocal）、陰性（negative）の 3 分法で行った。2 分法の場合は、3 分法の陰性を陰性、陽性と疑いを陽性とした。

長寿医療センター単施設、J-ADNI 多施設それぞれのデータセットにおいて、ROC 解析を行って、視覚判定（2 分法、陰性 vs 陽性）と臨床区分（NL vs AD）に対応する皮質平均 SUVR（NCGG_mcSUVR と TMIG_MeanCortex のそれぞれ）のカットオフ値を求めた。

（倫理面への配慮）

J-ADNI の研究プロトコルは、中央審査（東京大学）と各施設（長寿医療研究センター、東北大学）の倫理委員会で承認された。MULNIAD は、国立長寿医療研究センターの倫理委員会で承認された。被検者からはインフォームドコンセントを得て、検査を実施した。

C. 研究結果

国立長寿医療研究センター単施設の PiB PET 画像の検討（図 1）では、NCGG_mcSUVR 値による区分は、疑い症例（equivocal）も含めて、全例視覚

図 1. 単施設での PiB PET 画像の mcSUVR 値 (NCGG_mcSUVR) と視覚判定

NCGG 症例群における NCGG_mcSUVR の分布とカットオフ値

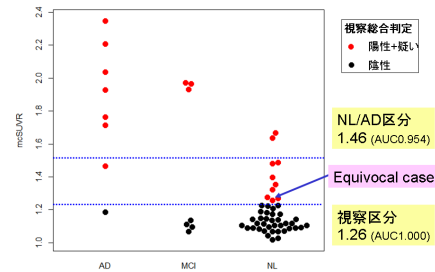


図 2. J-ADNI 多施設の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR と TMIG_MeanCortex) と視覚判定

ROC (陰性 vs 陽性+疑い) (NL+MCI+AD)

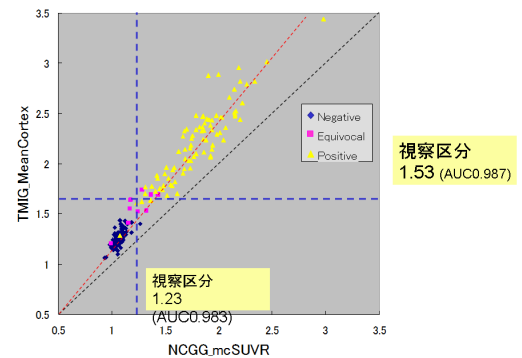
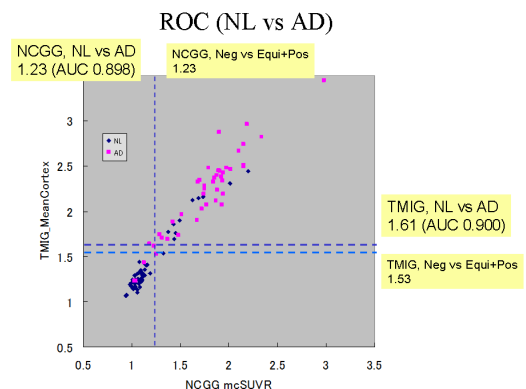


図 3. J-ADNI 症例における臨床区分と皮質平均 SUVR 値のカットオフ値の関係



判定と一致した。視覚判定（2 分法）に対応するカットオフ値は 1.26（AUC 1.00）、NL と AD の臨床区分に対応するカットオフ値は 1.46（AUC 0.954）

だった。

視覚判定 (2 分法) に対応するカットオフ値は NCGG_mcSUVR が 1.23 (AUC 0.983)、TMIG_MeanCortex が、1.53 (AUC 0.987) だった。TMIG_MeanCortex は、NCGG_mcSUVR より約 20% 高い値を示し、両者の間に相関が認められた。3 分法の「疑い (equivocal)」症例などで、皮質平均値と視覚判定が一致しない例が認められた。

J-ADNI 症例においては、臨床区分のそれぞれのカットオフ値は、TMIG_MeanCortex が 1.61、NCGG_mcSUVR が 1.23 で、視覚判定区分に対応するカットオフ値とほぼ一致した。

D. 考察

今回検討した Brain Atlas を応用した PiB PET の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR) は、視覚判定とよく一致していた。また、視覚判定を gold standard としたときのカットオフ値は、国立長寿医療研究センター単施設のデータセットで 1.26、J-ADNI の多施設のデータセットで 1.23 とほぼ一致した値となった。これらのことから、NCGG_mcSUVR は、PiB の集積程度の数値指標として、非常に安定的で高い精度を持つと考えられた。

臨床区分に対応する NCGG_mcSUVR のカットオフ値は、長寿医療センター単施設で 1.46 と J-ADNI 多施設で 1.23 と異なった。J-ADNI 多施設のデータセットでは、NCGG_mcSUVR、TMIG_MeanCortex の両者において、臨床区分と視覚判定のカットオフ値に大きな違いはなかった。長寿医療センター単施設での症例数が少なく、値の分布の影響を受けたためと考えられた。J-ADNI 多施設のデータセットでの結果の方がより一般的な知見であると推測された。

NCGG_mcSUVR と TMIG_MeanCortex は高い相関関係を示すが、系統的に TMIG_MeanCortex の方が約 20% 高い値を示す。その理由としては、NCGG_mcSUVR の方がより広い範囲の脳皮質を含んでいること、小脳の参照領域の違いが考えられた。

E. 結論

AAL の Brain Atlas による PiB PET の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR) 値は、安定的なカットオフ値を示し、かつ比較的良好的な診断成績を示した。アミロイド集積の数値指標として、利用可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483. Print 2013.
- 2) T. 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 ¹⁸F-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.
- 3) Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with ¹²³I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]

- 4) Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Senda K, Inada T, The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. *PLoS One*. 2013 Oct 9;8(10):e75526. doi: 10.1371/journal.pone.0075526.
 - 5) Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; the SEAD-J Study Group. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. *J Neurosci Methods*. 2013 Oct 16. [Epub ahead of print]
 - 6) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med*. 2013 Jun;27(5):452-9.
 - 7) 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*. 2013;45(5):393-398.
 - 8) 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*. 2013;24:707-714.
 - 9) 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*. 2013;24:155-162.
 - 10) 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*. 2013;45(5):393-398.
2. 学会発表
- 1) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾. 特発性正常圧水頭症における β アミロイド蓄積と臨床症状. 第 72 回日本脳神経外科学会学術総会. 横浜. 2013.10.18.
 - 2) Yamaguchi H, Kuroda Y, Yamada T, Ikenuma H, Abe J, Ito K, Takahashi K. "Study on derivatives of benperidol as imaging tracer for dopamine D3 receptor" The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS), Jeju Korea, 12-17 May, 2013
 - 3) Fujiwara K, Kato T, Ito K, Michio Senda, Kenji Ishii, Kazunari Ishii, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Correction of scanner differences in multi-center J-ADNI and US-ADNI PET studies. *Alzheimer's Association International Conference 2013*, Sunday, July 14, Boston, Massachusetts
 - 4) Kato T, Fujiwara K, Okamura N, Ito K, Ishii K, Ishii K, Kuwano R, Senda M, Iwatsubo T, J-ADNI study group. Image interpretation method of [C-11]BF-227 amyloid PET in J-ADNI, *Alzheimer's Association International Conference 2013*, Monday, July 13-18(15), 2013, Boston, Massachusetts, United States
 - 5) Ishii K, Ryuichi R, Matsuda H., Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Kuwano R, Sugishita M, Iwatsubo T, Effects of APOE- ϵ 4 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 2013*, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
 - 6) Nishihashi T, Terasawa T, Mishima T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Imaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for Teruhiko r differentiating dementia with

- Lewy bodies (DLB) from Alzheimer's disease (AD): A meta-analysis of test performance, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 7) 山岸未沙子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 加藤公子, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範. Alzheimer 病および軽度認知障害における「顔」記憶機能の評価. 日本認知心理学会第 11 回大会. 茨城. 2013.6.29.
- 8) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者における認知機能と年齢、教育年数との関係. 第 37 回日本神経心理学会総会. 札幌. 2013.9.12.
- 9) 加藤隆司. アミロイド・イメージング -そのインパクトと最近の状況- パネルディスカッション I: ここが知りたい認知症の画像診断. 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋. 2013.10.13.
- 10) 伊藤健吾. 研修医セミナー 期待が集まる脳 PET - 認知症への応用 -. 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋. 2013.10.14.
- 11) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾. 特発性正常圧水頭症における β アミロイド蓄積と臨床症状. 第 72 回日本脳神経外科学会学術総会. 横浜. 2013.10.18.
- 12) 加藤隆司. J-ADNI における PET データの評価. シンポジウム 2 「J-ADNI2013」. 第 32 回認知症学会学術集会. 長野. 2013.11.8.
- 13) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾. β アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.8.
- 14) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者認知機能と年齢、教育年数との関係: その変動病態の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.8-10.
- 15) 加藤公子, 加藤隆司, 山岸未沙子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 視空間ワーキングメモリ課題による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.9.
- 16) 山岸未沙子, 中村昭範, 加藤隆司, 加藤公子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 「顔」記憶検査を用いた Alzheimer 病に伴う記憶機能変化の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.9.
- 17) Kato T, Dementia imaging: A new trend toward amyloid imaging for diagnosis of dementia. The 12th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Mumbai, Dec. 12, 2013
- 18) 加藤隆司, 藤原 謙, 岩田香織, 深谷直彦, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group, PiB PET における軽微な集積を判定するカットオフ値の検討. 第 78 回日本核医学会中部地方会. 名古屋. 2014.2.1.
- 19) 深谷直彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 市川敦子, 福井 淳, 土屋知紹, 松本大樹, 長屋重幸, 松本美津夫, 伊藤克也, 才賀 治, 猪岡由行, 阿部真治, 藤田尚利, 加藤克彦. ドーパミントランスポーターイメージングの技術的検討. 第 78 回日本核医学会中部地方会. 名古屋. 2014.2.1.

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 |

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 –

分担研究者 尾内康臣¹⁾

1) 浜松医科大学

研究要旨

AD 患者脳内のアミロイド (A β) 蓄積 ($[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 結合) と $\alpha 4\beta 2$ nAChR 密度 ($[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合) との関係を探した。高齢者と初期 AD 患者に対して、複数の神経心理学的評価を行い、 $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合能と $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 結合を判定量的に測定した。患者におけるこれらの値の関係や、各種臨床パラメーターとの関連について、関心領域法と統計画像解析法を用いて検討した。その結果、AD では視床、マイネルト基底核領域 (NBM)、前頭葉、側頭葉で $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合の有意な低下を示し、特に前頭前野と NBM の $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合と前頭前野の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 集積との間に有意な逆相関が示された。また、NBM と前頭前野での $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合が FAB スコアと相関していた。AD では全脳で $\alpha 4\beta 2$ nAChR 密度が低下し、特にコリン系の投射領域で著明であることが示唆された。コリン神経系の投射領域での A β 集積が同投射領域の $\alpha 4\beta 2$ nAChR 密度と逆相関を示したことから、A β 集積によるコリン神経系障害特に $\alpha 4\beta 2$ nAChR 機能の障害が AD の認知機能障害の病態に重要であると推察された。

A. 研究目的

新規トレーサーである 2- $[^{18}\text{F}]\text{F-A-85380}$ ($[^{18}\text{F}]\text{2FA}$) はニコチン受容体の $\alpha 4\beta 2$ サブタイプに高親和性を有するアゴニストである。我々は前年 $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ を用いて正常人のヒト脳内での $\alpha 4\beta 2$ 受容体の生体内組織結合分布を定量的に評価した。その際、通常 4 時間の長時間の撮影を短縮する簡便法を確立した。今回は、このトレーサーを用いてアルツハイマー病 (AD) 患者におけるニコチン性 $\alpha 4\beta 2$ 受容体 ($\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR) の変化について正常者と比較した。

$\alpha 4\beta 2$ 受容体のヒト脳内分布密度は、視床、橋、中脳で高く、小脳や線条体、淡蒼球や脳梁で小さいとされ、アセチルコリン神経の起始核である前脳基底核 (Nucleus basalis magnocellularis, NBM) でも発現していることがラットで報告されている。本研究では、AD 患者においてこれらの領域の $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合を測定し、神経機能を示す臨床スコアとの関係を調べることで、AD の $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR の病態生理について検討した。

B. 研究方法

[方法] これまで健常若年と高齢者 11 人を対象に頭部 PET を用いて、動脈採血法を施行し、 $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 静注後 4 時間まで間欠の連続撮像を施行した定量法と静注 3 時間半からの後期像のみを用いる簡便法を比較して、簡便法でも結合能の評価ができることを示した。今回は、このトレーサーを用いて AD 患者 20 人におけるニコチン性 $\alpha 4\beta 2$ 受容体の変化について健常高齢者 20 人と比較した。PET は 3MBq/kg の $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 投与後 3 時間半からの 30 分間の連続撮像を行い、解析には MRI 情報をもとにした脳梁を参照領域として、組織脳梁比 (BPr) を算出し、関心領域法と統計画像法 (SPM) を用いて検討した。複数の神経心理テスト (MMSE、日常性記憶課題の Rivermead 行動記憶テスト、前頭葉機能検査 FAB) を施行し、との相関を調べた。

C. 研究結果

[結果] AD では、全脳で $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ 結合が低下を示し、特に視床、マイネルト基底核領域、前頭葉、側頭葉で健常人に比較して有意に低下していた (図 1)。

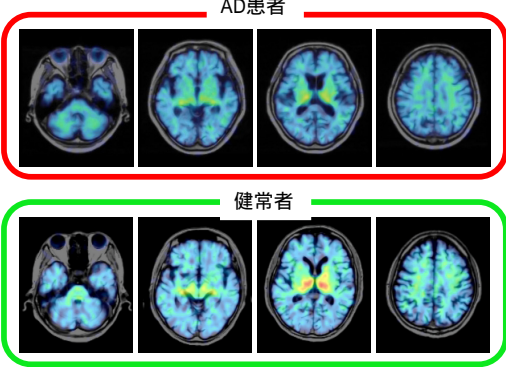
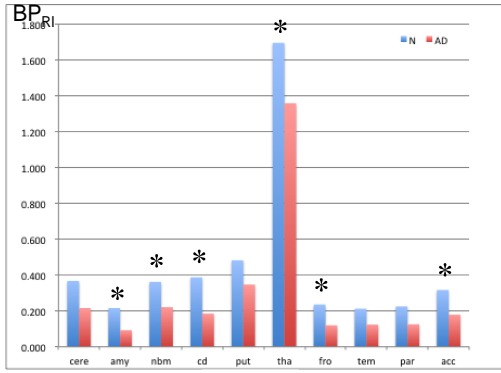


図 1

MMSE や記憶課題等ではどの脳領域でも相関を示さなかったが、FAB では前頭葉内側領域と頭頂葉の $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ 結合が正の相関を示すことがわかった (図 2)。

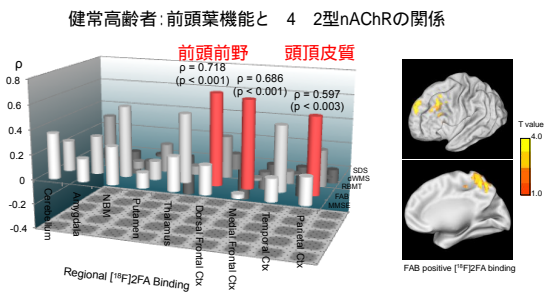


図 2

AD を含めて神経心理スコアとの比較を行うと、マイネルト基底核領域と前頭葉での $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ 結合が FAB スコアと相関していた (図 3)。

さらに、アミロイド集積と $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 結合との関係を調べると、NBM と側頭葉、前頭葉における $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ と前帯状回における PIB 集積が逆相

関を示したが、NBM での相関がより強かった (図 4)。

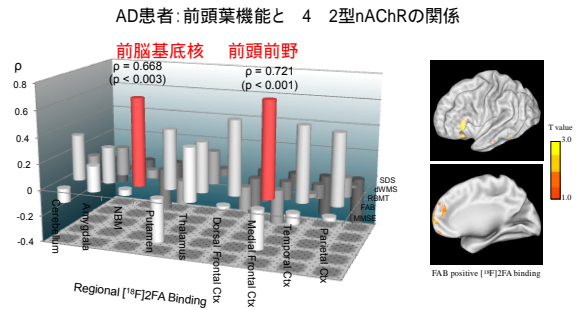


図 3

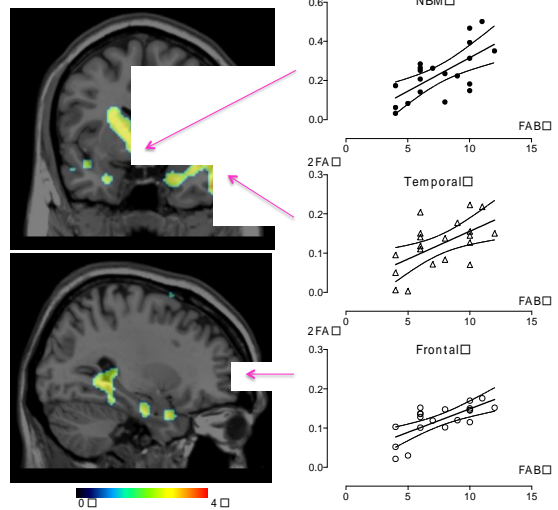


図 4

D. 考察

$\alpha 4\beta 2$ 受容体系は健常人や AD 患者においても前頭葉機能の遂行維持能力に関連することが示唆され、障害を受ける AD では前頭葉機能異常が生じやすいことが推察された。また、これまで in vivo で示されなかったマイネルト基底核領域からの投射系が AD 病態に重要であることが再確認され、AD の病態初期に $\alpha 4\beta 2$ 受容体機能の低下がより高次遂行機能障害を助長する可能性が示唆された。今回の検討で、AD では全脳で $\alpha 4\beta 2$ nAChR 密度が低下し、特にコリン系の投射領域で顕著な障害が生じていると考えられた。コリン神経系の投射領域でのアミロイド集積が同投射領域の $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 密度と逆相関を示したことから、アミロイド集積によるコリン神経系障害特に $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 機能の障害が AD の認

知機能障害の病態に重要であると推察された。

E. 結論

ADにおけるアミロイド病理の出現は認知機能に重要な $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 機能を低下させる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Konishi T, Kono S, Fujimoto M, Terada T, Matsushita K, Ouchi Y, Miyajima H. Benign hereditary chorea: dopaminergic brain imaging in patients with a novel intronic NKX2.1 gene mutation. *J Neurol.* 2013;260(1):207-13.
- 2) Terada T, Kono S, Ouchi Y, Yoshida K, Hamaya Y, Kanaoka S, Miyajima H. SPG3A-linked hereditary spastic paraplegia associated with cerebral glucose hypometabolism. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(3):303-8.
- 3) Nozaki T, Sugiyama K, Yagi S, Yoshikawa E, Kanno T, Asakawa T, Ito T, Terada T, Namba H, Ouchi Y. Molecular Imaging in the Default Mode Network. Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson's disease: A positron Emission Tomography Study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:415-421.
- 4) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):49-58.
- 5) 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 $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's etiopathology. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3004-17.

- 6) Hosoi Y, Suzuki-Sakao M, Terada T, Konishi T, Ouchi Y, Miyajima H, Kono S. GABA-A receptor impairment in cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol.* 2013;260(12):3086-92.
- ### 2. 学会発表
- 1) 高島好聖, 小川美香子, 鈴間鏡太郎, 尾内康臣, 間賀田泰寛. ニコチン性受容体 $\alpha 7$ サブタイプイメージング剤・(R)-[^{11}C]MeQAA の高比放射能化を目指した改良合成法. 第 8 回日本分子イメージング学会. 横浜. 2013.5.
 - 2) 尾内康臣, 寺田達弘, 吉川悦次, 大星有美, 坂本政信. アルツハイマー病における脳内ニコチン性 $\alpha 4\beta 2$ 受容体の変化. 第 54 回日本神経学会. 東京. 2013.5.
 - 3) Yasuomi Ouchi, Tatsuhiko Terada, Yumi Oboshi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Toshihiko Kanno, Mikako Ogawa, Yasuhiro Magata. The role of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine system in aging and Alzheimer's disease. 19 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. シアトル. 2013.6.
 - 4) Kei Omata, Yujiro Yoshihara, Yasuomi Ouchi, Noriyoshi Takei. Abnormal activation in the fusiform gyrus during face recognition in autism: a pilot study. 第 36 回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.
 - 5) Yasuomi Ouchi, Tatsuhiko Terada, Yumi Oboshi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Takatoshi Ueki, Mikako Ogawa, Yasuhiro Magata. Effect of amyloid deposition on $\alpha 4\beta 2$ nicotinic cholinergic system in Alzheimer's disease. 第 36 回日本神

経科学大会．京都．2013.6.

第 32 回日本認知症学会．松本．2013.11.

- 6) Masamichi Yokokura, Yasuomi Ouchi, Kiyokazu Takebayashi, Yasuhide Iwata, Norio Mori. In vivo imaging of neuroinflammation using a new PET tracer [¹¹C]-DPA713．第 36 回日本神経科学大会．京都．2013.6.
- 7) Yumi Oboshi, Mitsuru Kikuchi, Tatsuhiko Terada, Yoshiyuki Shimizu, Etsuji Yoshikawa, Yasuhiro Magata, Yasuomi Ouchi. Differences in cerebral blood flow responses in the prefrontal cortex during visual working memory task between cognitively normal old subjects and dementia patients. 第 36 回日本神経科学大会．京都．2013.6.
- 8) Yujiro Yoshihara, Kei Omata, Yasuomi Ouchi, Hideto Yogo, Akira Ishizuka, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Norio Mori. Metabolites in the fusiform gyrus in autism spectrum disorder: a MRS study. 第 36 回日本神経科学大会．京都．2013.6.
- 9) 大星有美, 菊知 充, 清水良幸, 八木俊輔, 間賀田泰寛, 尾内康臣. SPM を用いた視覚課題中の若年者と高齢者の前頭前野活動の相違の検討 第 13 回 日本ヒト脳機能画像学会 札幌．2013.7.
- 10) 尾内康臣. アルツは今、最新の脳研究から．浜松医大公開講座．浜松．2013.8.
- 11) 尾内康臣. 神経伝達機能測定における分子イメージング 第 17 回 Neurology SPECT 研究会．東京．2013.10.
- 12) 尾内康臣. PET/SPECT の神経伝達機能測定の現況．第 53 回日本核医学会．博多．2013.11.
- 13) 垣本晃宏, 伊東 繁, 岡田 裕, 西澤貞彦, 蓑島聡, 尾内康臣. 正常加齢における脳萎縮と糖代謝低下. 第 53 回日本核医学会．博多．2013.11.
- 14) 大星有美, 菊知充, 寺田達弘, 清水良幸, 間賀田泰寛, 尾内康臣. アルツハイマー病患者の前頭前野における課題遂行時脳血流反応の特徴．

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

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

分担研究者 百瀬敏光¹⁾

研究協力者 北田孝幸¹⁾、高橋美和子¹⁾、古山桂太郎¹⁾、関根芳晴²⁾、
加藤誠二³⁾、荒井拓也¹⁾、岩田 淳³⁾、岩坪 威⁴⁾

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) 東京大学医学部附属病院 放射線部

3) 東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学講座

4) 東京大学大学院 医学系研究科 神経病理学講座

研究要旨

¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、脳内のアミロイド蓄積量を評価するための非侵襲的な方法として、アルツハイマー病の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。本研究においては、ヒトにおける ¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight (TOF) および分解能補正機能 (PSF) を用いた画像再構成法の画質および定量的評価への影響を検討した。その結果、TOF と PSF は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と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でき、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。また、各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、参照領域として (1) 小脳全体 (皮質 + 白質)、(2) 小脳皮質のみ、(3) 半卵円中心の各々3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF および PSF の有無による評価をおこなった。その結果、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成法によらず、陽性例と陰性例を区別することが可能であった。

A. 研究目的

¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、¹⁸F の半減期が ¹¹C-PiB など先行する ¹¹C 標識アミロイドイメージング製剤と比較し長いことから、より汎用性の高い脳内アミロイド蓄積量評価法として、アルツハイマー病など認知症の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。再構成アルゴリズムは、PET 画像の画質に大きな影響を与え、投与されるイメージング用放射性薬剤の特性に応じて画像再構成法や評価法を最適化する必要がある。本研究では、新しい技術である。

Time-of-Flight (TOF) 及び分解能補正 (PSF) 機能を有する PET 装置を用いてアミロイドイメージングの視覚的評価および定量的評価を実施する際の様々な問題点を明らかにし、新たな定量的評価法の確立を目指し、TOF および PSF のアミロイドイメージングの画質および定量的評価に与える影響について検討した。

B. 研究方法

日本人21例 (男性8例、女性13例、平均年齢73.9歳、SD : 5.9歳、年齢範囲 : 60-84歳) に対してPET撮像が行われた。被験者は、臨床的に診断された健常者 (HC : Healthy control) 3 例、軽度認知機能

障害 (MCI : Mild cognitive impairment) 9例、アルツハイマー病 (AD) 9例を用いた。

PET撮像には、16列CTを搭載したDiscovery690 Elite PET/CT (GE Healthcare社製)を使った。LYSO crystals (size : 4.25×6.3×25 mm³)の検出器内配置は、24リングの構造をしており、1リングに576個のクリスタルが搭載されている。断面内と体軸方向のFOVは、各々70.0 cm、15.3 cmであった。TOFに関する時間分解能は、544.3 psecであった。NEMA規格NU-2-2007試験の結果では、断面内の空間分解能4.70 mm(1mm off-center)であった。¹⁸F-Florbetapirは、GMP (Good manufacturing practice)に則り、院内合成された。21例の被験者に対して370 ± 37 MBq (10 ± 1 mCi)の

¹⁸F-Florbetapirを、肘静脈よりボラス静注した。

X線CTを用いたトランスミッションスキャンは、エミッションスキャンの前に施行した。全脳を含む領域を測定範囲とし、X線CTの撮影条件は、管電圧120 kV、線量10 mAs、スライス厚3.75 mm、撮像視野は500 mmで計算した。CT画像では、画素ごとのCT値を511 keVの線減弱係数へ変換し、吸収補正マップを作製した。また、CT画像の撮像視野は、240 mmで再計算した。

¹⁸F-Florbetapir投与後50分を経過した時点で、3次元モードによるリストモード収集を行った。得られたデータは、10分収集にヒストグラミングされ、画像再構成に用いた。

PET画像は、部分集合型最尤推定期待値最大法であるOSEMモデル(HD)をベースに、OSEM + PSF補正モデル(HDS)、OSEM + TOFモデル(FX)、OSEM + TOF + PSF補正モデル(FXS)の4種類の画像再構成で計算した。吸収補正、散乱補正、偶発同時計数補正、減衰補正を行った。画像再構成アルゴリズムのパラメータ設定は、更新回数(iteration)3、部分集合(subsets)18で統一した。平滑化処理は、断面内に対して、半値幅2 mmのガウシアンフィルターを用いた。しかし、体軸方向には用いなかった。PET画像の画素数は256 × 256、画像サイズは0.938 mm、そしてスライス厚は3.27 mmであっ

た。

PETとCT画像との融合画像は、PMOD version 3.4(PMOD Technologies Ltd.)を用いて実行した。個々のPET画像と融合したCT画像上にROIを描いた。大脳皮質領域(前頭葉、側頭葉、頭頂葉、楔前部、後頭葉、線条体)では直径8 mmの円形ROIを配置し、大脳白質では直径20 mmの円形ROIを配置した。大脳白質のROI位置は、半卵円中心とした。小脳領域に対するROIは、中小脳脚レベルのスライス上で、第4脳室を回避した全小脳領域と白質を避けた小脳皮質のみにそれぞれ配置した(図1)。SUV Ratio (SUVR)値は、SUV画像の大脳皮質領域に対して、全小脳領域、小脳皮質領域及び半卵円中心を参照領域として、各々の平均SUV値との比を求めることで算出した。Z scoreは、視覚評価で確定した21例中、9例の陰性症例の定量値を正常コントロールとし、その平均値と標準偏差より、次式で求めた。

$$Z = \frac{(V_n - \bar{V})}{\sigma}$$

ZはZ scoreを表し、被験者の定量値 V_n は、正常コントロール群の平均値 \bar{V} で差し引いた。そして、この差分を正常コントロール群の標準偏差 σ で除することで求めた。

画像解析については、視覚評価による¹⁸F-Florbetapir集積の判定とSUVRによる定量的評価を実施した。

PET画像は、1被験者に対して4種類の画像再構成アルゴリズムで作成した。読影では21被験者に対して全84シリーズの読影を行った。アミロイド集積の陽性とは、大脳皮質の集積が2つ以上の脳回に連続的に広がり、大脳白質と同等またはそれ以上の大脳皮質集積を認める。また、陰性とは、大脳白質に比べて低い大脳皮質の集積を認める。このような集積基準に基づき、2名の核医学専門医が視覚的に集積を判断した。読影結果の不一致があった場合、2名の核医学専門医により協議再検討を行った。集積の鑑別で、明らかに陰性と判断された被験者は、9例であった。この被験者群を正常コントロール群

とした。

CT 画像に対する ROI 配置では、症例ごとに撮像された X 線 CT 画像上に、直径 8 mm の円形 ROI を上記と同様の領域に配置した。

3 種類の参照領域を用いて各症例に対し、大脳皮質全脳平均 SUVR (mSUVR) を算出した。また、SUVR に対して、Z score を算出し、定量値の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、当院の審査委員会により倫理審査が行われ、承認を得た。すべての被験者に対し書面及び口頭による十分な説明を行い、書面にて同意を得て実施した。

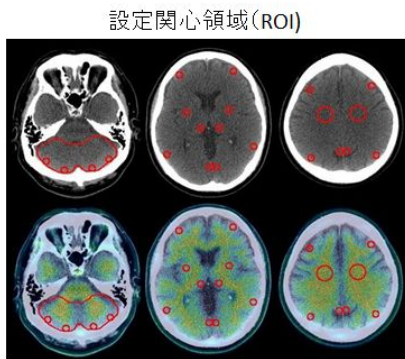


図 1 ROI 設定

C. 研究結果

ヒトにおける ^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight および分解能補正機能を用いた画像再構成法の画質への影響を検討した。Time-of-Flight 効果によりアミロイド蓄積陰性症例における大脳皮質と白質のコントラストが明瞭となることが示された。また、分解能補正効果により、画像全体のノイズの改善をもたらすと同時に、陰性例において白質の構造がより明瞭に描出されることが確認された。Time-of-Flight と分解能補正は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えるこ

とができ、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。

^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングにおける定量的評価法について検討をおこなった。各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、参照領域として (1) 小脳全体 (皮質 + 白質) (2) 小脳皮質のみ、(3) 半卵円中心の各々 3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF 機能のみ (+) PSF 機能のみ (+) TOF 機能 (+) および PSF 機能 (+) TOF 機能 (-) および PSF 機能 (-) の 4 種類の画像再構成で評価をおこなった。大脳皮質平均 SUVR と Z score を用いた評価では、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成によらず、陽性例と陰性例を明瞭に区別することが可能であった (図 2、図 3)。

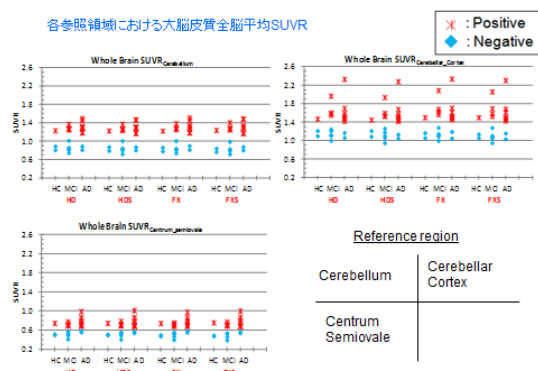


図 2 各症例の SUVR

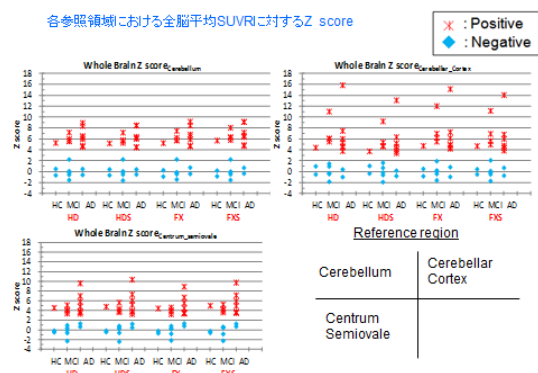


図 3 各症例の Z-score

D. 考察

本研究では、画像再構成アルゴリズムが解析結果に与える影響を評価すると共に、アミロイドイメージングにおけるSUVR値算出のための参照領域及び視覚評価の手助けとなる定量評価法を検討した。

画像解析アルゴリズムの違いによる画質を比較すると、Time-of-Flightの利用により低集積領域とのコントラストが明瞭となった。そのため、脳回領域が区別され、特に集積陰性症例での大脳皮質の輪郭抽出には有用性が高かった。分解能補正の効果は、特に低集積領域のノイズが改善することがわかった。PET画像視覚評価においては、Time-of-Flightや分解能補正を加えることで、画像再構成アルゴリズムによる読影結果に影響を及ぼさなかった。しかし、視覚的には、FXS画像を用いた方が高いコントラストで脳回の細かな構造を捉えることができるため、熟練していない読影者でも評価が容易になると推測される。

参照領域におけるSUV値の検討では、TOFとPSF補正を利用した画像再構成の違いは認められなかった。TOFの効果は、SNR向上に貢献するが、相対的システム感度を稼ぐための被写体断面積が、頭部では小さく、限定的なため大きな効果は得られないことが想定される。

SUVRの全脳皮質平均(mSUVR)の評価では、各視覚的評価陽性例と陰性例の間で明確なカットオフ値が得られた。Camusらは、¹⁸F-Florbetapirを用いたAD、MCI、HCに対する小脳SUVRのMeanとSDは、各々 1.26 ± 0.15 、 1.12 ± 0.05 、 1.07 ± 0.09 と報告している。本StudyでのAD、MCI、HCのSUVRは、Camusらの結果に比べて低値を示した。このことは、装置そのものの機種間差や参照領域のROI sizeと位置、またCamusらは、標準脳によるROIを利用したことなどの要因が考えられる。異なるPET装置の利用では、その性能も異なることから、PET画像へも影響を与える。画像再構成の点でも、機種固有のパラメータが存在し、同一のパラメータ設定ができたとしても画質に違いが生じる。アミロイドイメージングを用いた多施設共同研究で

PET画像を比較する場合、画質、画像再構成法および画像解析法の標準化が必要不可欠と思われる。

E. 結論

ヒトにおける¹⁸F-Florbetapirを用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight(TOF)および分解能補正機能(PSF)を用いた画像再構成法の画質および定量的評価への影響を検討した。アミロイド画像の視覚的評価では、いずれの画像再構成でも判定は同じであったが、分解能補正、TOF再構成を加えたFXSはもっとも読影がしやすかった。個人ごとのCT像から慎重に皮質ROIおよび参照領域ROIを設定することで、画像再構成および参照部位によらず、陰性例と陽性例をSUVRとZ scoreでオーバーラップなく明瞭に判別できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Mori E, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with ¹²³I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2013 Dec;27(10):898-906.
- 2) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Sep10;3(9):e002870. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-002870.
- 3) 高橋美和子, 百瀬敏光. 脳腫瘍核医学検査の現状. *Clinical Neuroscience*. 2013; 31(10):1132-1134.
- 4) 高橋美和子, 百瀬敏光, 門野岳史, 古山桂太郎, 大友 邦. 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究

動向- 悪性黒色腫の検査・診断 画像診断 PET .
日本臨牀 . 2013;71:278-281.

- 5) 百瀬敏光 . 神経伝達機能イメージング . Annual Review 神経 2013 鈴木則宏 , 祖父江元 , 荒木信夫 , 他 編 . 中外医学社 . 50-62, 2013.
- 6) 百瀬敏光 . 物質使用障害の生物学 . 精神科治療学 第 28 巻増刊号 . 星和書店 . 27-30, 2013.

2. 学会発表

- 1) 百瀬敏光 , 高橋美和子 , 相馬 努 , 佐藤友彦 , 古山桂太郎 , 北田孝幸 , 藤原健太郎 , 小島良紀 , 荒井拓也 , 加藤誠二 , 大友 邦 . C-11 PiB-PET 動態画像を用いた脳内アミロイド蓄積量の全自動解析法の開発 . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.8.
- 2) 高橋美和子 , 相馬 努 , 古山桂太郎 , 加藤誠二 , 北田孝幸 , 藤原健太郎 , 大友 邦 , 百瀬敏光 . 脳腫瘍における FDG、メチオニン PET 画像を用いた自動算出法による病変 / 正常脳比の検証と悪性度との比較 . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.9.
- 3) 相馬 努 , 高橋美和子 , 古山桂太郎 , 加藤誠二 , 北田孝幸 , 藤原健太郎 , 大友 邦 , 百瀬敏光 . 脳腫瘍における FDG、メチオニン PET 画像を用いた病変 / 正常脳比の自動算出に関する基礎的検討 . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.9.
- 4) 羽尾暁人 , 阿部浩幸 , 石浦浩之 , 池村雅子 , 森壘 , 百瀬敏光 , 後藤 順 , 深山正久 , 辻 省次 , 村山繁雄 . TDP-43 proteinopathy を伴った成人型 Alexander 病の 72 歳女性剖検例 . 第 106 回日本神経病理学会関東地方会 . 東京 . 2014.3.22.

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

人工知能を用いた脳アミロイド PET 自動診断の試み

分担研究者 松成一朗¹⁾

1) 先端医学薬学研究センター 臨床研究開発部

研究要旨

人工知能の一種である機械学習プログラムを用いて、[C-11] Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) PET におけるアミロイド沈着の自動判断が可能となるか検討した。対象は健常ボランティア 52 例(男性 35 例、女性 17 例、平均年齢 64 ± 12 歳) およびもの忘れ外来を受診した患者 56 名(男性 31 例、女性 25 例、平均年齢 69 ± 11 歳) とし、対象者全員に、¹¹C-PiB PET、頭部 MRI、認知機能評価を行った。¹¹C-PiB PET 画像は 2 人の合議制でまずアミロイド沈着の視覚評価を行い、さらに MRI 画像を用いて解剖学的標準化などの画像処理を行った後、機械学習プログラムである PRoNT_o にてアミロイド沈着の自動診断を行った。学習アルゴリズムは Support vector machine (SVM) を用いた。PRoNT_o によるアミロイド沈着の診断精度は視覚的評価を基準として算出した。結果、視覚評価では健常ボランティア 52 名中 12 名が PiB 陽性であり、もの忘れ外来を受診した患者は 56 名中 35 名が PiB 陽性であった。患者群においてアルツハイマー病患者 23 例は全て PiB 陽性であった。患者群のうち PiB 陰性であった症例には血管性認知症、正常圧水頭症などの疾患が含まれていた。PRoNT_o による自動診断を行った場合、アミロイド沈着判定の感度は 93.6 %、特異度は 100 %、正診率は 97.2 %、ROC 曲線下面積は 1.00 であり、非常に高い診断精度が得られた。しかし、脳の一部にのみアミロイド沈着を認める症例において、自動診断にて偽陰性と診断された症例も 3 例存在した。以上より、¹¹C-PiB PET において機械学習プログラムによるアミロイド沈着の自動診断は可能であることが示唆されたが、脳の一部のみにアミロイドが沈着している症例については、今後学習精度を上げて診断精度を高める必要があると考えられた。

A. 研究目的

脳アミロイド PET は認知症診断に際し、重要な役割を担いつつあるものの、その視覚的評価には熟練を要する。

一方、近年、人工知能の一種である機械学習プログラムが脳神経画像の自動診断に応用されるようになってきた。機械学習では、まず健常者群と疾患群など異なる群のデータを与えることにより、その分類を機械に学習させる。その後、その汎化能力を獲得したプログラムに対し、診断未定の被検者データを与え、分類させる方法を用いる。

今回、その機械学習プログラムを用いて[C-11] Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) PET の自動診断を行い、その診断精度について視覚評価と比較検討した。

B. 研究方法

- ・ 健常ボランティア 52 例(男性 35 例、女性 17 例、平均年齢 64 ± 12 歳) およびもの忘れ外来を受診した患者 56 名(男性 31 例、女性 25 例、平均年齢 69 ± 11 歳) を対象とした。
- ・ 対象者全員に認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE)、画像検査として頭部 MRI、¹¹C-PiB PET を施行した。
- ・ ¹¹C-PiB PET の視覚評価は 2 人の検者の合議制で J-ADNI PiB PET の読影ガイドラインに基づき陰性、陽性を判断した。
- ・ 自動診断には MATLAB 上で操作可能なプログラムである PRoNT_o (Neuroinform 2013) を用いた。
- ・ ¹¹C-PiB PET 画像は SPM8 を用いて MRI 画像

に coregistrate し、MRI 画像は DARTEL を施行した。DARTEL でのパラメータを用いて ¹¹C-PiB PET 画像の解剖学的標準化を行い、小脳皮質でのカウントにて正規化した。

- ・正規化後の ¹¹C-PiB PET 画像を P_{RoNT}o にて処理し、陽性、陰性に分類する精度を算出した。カーネルは Support vector machine (SVM) を使い、クロスバリデーションは leave-one-subject-out 法により行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学及び先端医学薬学研究センターの倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴と視覚評価

・対象者の臨床的特徴は以下の通りであった(表 1)、視覚評価の結果、健常ボランティアでは PiB 陽性は 12 名、PiB 陰性は 40 名であり、もの忘れ外来受診患者では PiB 陽性は 35 名であり、PiB 陰性は 21 名であった。

(表 1) 対象者の臨床的特徴

	健常 ボランティア	もの忘れ外 来受診患者
人数(人)	52	56
年齢(歳)	64±12	69±11
性別(男/女)	35/17	31/25
教育年数(平均)	14±2	12±2
MMSE(平均)	29±2	23±4

・健常ボランティアにおいてアミロイド沈着別に臨床像を検討すると、PiB 陽性であった 12 名は陰性 40 名と比較し高齢であり、男性が多かったが、認知機能は著変なかった(表 2)。

(表 2) 健常ボランティアの視覚的評価によるアミロイド沈着別臨床的特徴

	PiB (+)	PiB (-)
人数(人)	12	40
年齢(歳)	74±6	61±12
性別(男/女)	12/0	23/17
教育年数(平均)	12±2	14±2
MMSE(平均)	28±3	29±1

・もの忘れ外来を受診した患者を疾患別にアミロイド沈着の視覚評価を行った結果、アルツハイマー病(AD) 23 例は全例 PiB 陽性であった。軽度認知障害(MCI)は PiB 陽性 4 例、PiB 陰性 8 例であった。PiB 陰性の患者には血管性認知症、正常圧水頭症などの疾患がみられた(表 3)。

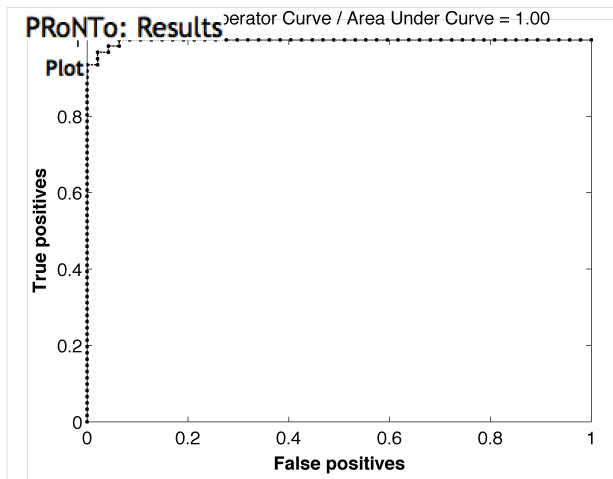
(表 3) もの忘れ外来受診患者の疾患別アミロイド沈着(視覚評価)

	PiB (+)	PiB (-)
AD	23	0
MCI	4	8
血管性認知症	0	1
前頭側頭葉変性症	2	3
正常圧水頭症	0	2
正常認知機能	4	3
その他(PD、未定など)	2	4
計	35	21

2. P_{RoNT}o によるアミロイド沈着の自動診断結果

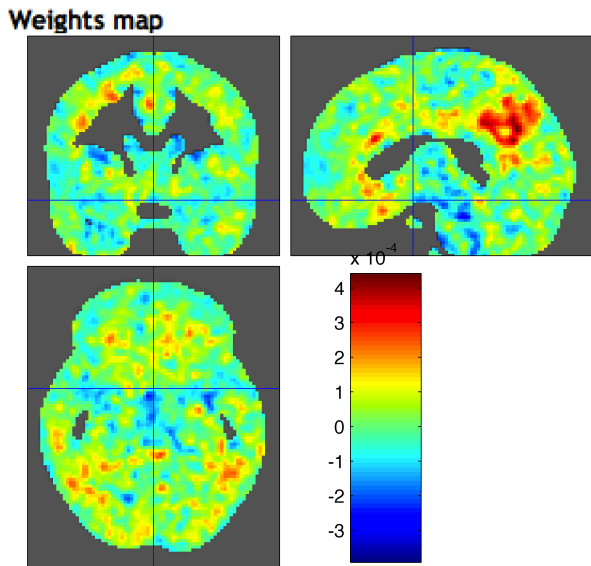
・対象者 108 名の ¹¹C-PiB PET 画像を処理後 P_{RoNT}o に入力し、視覚判定を基準としてアミロイド沈着の判定精度を算出した結果、感度は 93.6%、特異度は 100%、正診率は 97.2%、ROC 曲線下面積 1.00 であり、視覚評価とほぼ同等の高い診断精度を示した(図 1)。

(図1) PRoNTbによるアミロイド沈着診断のROC曲線



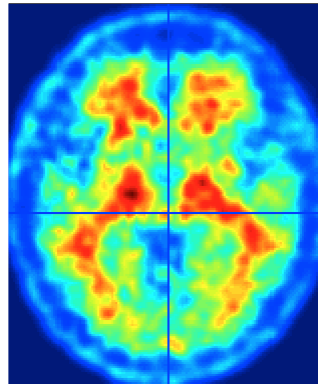
・Weights mapによると、PRoNTbによるアミロイド沈着の判断においては、後部帯状回におけるアミロイド沈着が重要なポイントとなっていた(図2)。

(図2) PRoNTbによるアミロイド沈着判断のWeights map

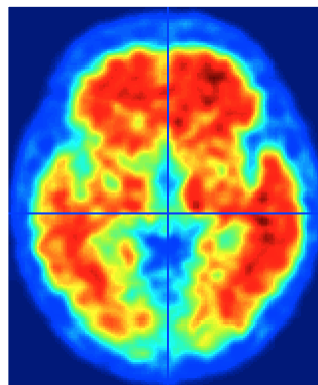


・PRoNTbによるアミロイド沈着判断の診断精度が高い一方で、脳の一部のみにアミロイド沈着を認める場合に偽陰性と判定された症例も108例中3例存在した(図3~5)。

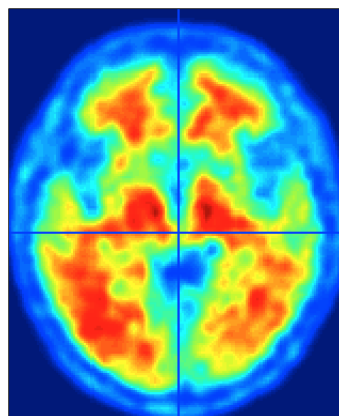
(図3) PRoNTbによるPiB沈着判定が真陰性の画像



(図4) PRoNTbによるPiB沈着判定が真陽性の画像



(図5) PRoNTbによるPiB沈着判定が偽陰性の画像



D. 考察

近年、精神疾患などの診断に機械学習技術の使用が試みられるようになった。機械学習は、人間のよう学習能力を持つ機械、いわゆる人工知能を目指して開発された技術であり、統計学的学習理論が用いられている。今回の検討に用いたSVMは、この機械学習に特に汎用されているアルゴリズムである。

PRoNT_o は脳神経画像に特化した機械学習プログラムであり、MATLAB 上で操作可能である。その開発により機械学習の脳画像への応用が容易となり、今回も SVM という学習アルゴリズムによる自動診断を比較的簡便に行うことが可能であった。

また、その自動診断による診断精度も非常に高かったことから、今後、熟練を要する視覚判定にかわりアミロイド沈着の判定に用いることも可能であると思われた。

しかし、視覚評価では判定が可能であった脳の一部のみにアミロイド沈着を認める症例においては偽陰性と判断された症例もあった。今後はさらに学習に用いる症例を増やすことで学習精度を上げる必要があると考えられた。

また、機械学習アルゴリズムには SVM の他にも Gaussian Process Classifier (GP) Random Forest Classifier (RF) など様々なアルゴリズムがあるため、アミロイド沈着判定において最適なアルゴリズムを検討していく必要もあると考えられた。

E. 結論

PRoNT_o を用いて ¹¹C-PiB PET のアミロイド沈着判定を行った場合でも視覚判断とほぼ同程度の高い診断精度が得られ、自動診断も可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

松成一郎．アルツハイマー病の画像検査 (MRI, SPECT, PET) ．からだの科学 ．2013;278:69-72.

2. 学会発表

- 1) 佐村木美晴，松成一郎，吉田光宏，島 啓介，篠原もえ子，小野賢二郎，山田正仁．アルツハイマー病における脳微小出血と灰白質容量および脳糖代謝との関係．第 54 回日本神経学会学術大会．東京．2013.5.29-6.1.
- 2) 佐村木美晴，松成一郎，山田正仁．画像からみた早期 Alzheimer 病の多様性．第 32 回日本認知症学会学術集会．松本．2013.11.8-10.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ア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

分担研究者 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部

研究要旨

J-ADNI、US-ADNI、および AIBL における初期 PiB アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値を基に、これらを規定する因子の検索を行い、これら因子得点と臨床診断分類、ApoE4、PiB 判定との関連を検討した。SUVR 値は、主として pons/CSO 以外の部位の SUVR 値を反映（規定）する第 1 因子と、pons/CSO の SUVR 値を反映（規定）する第 2 因子の 2 因子構造からなる。この因子構造は、日、米、豪のスタディーに共通したものであった。これら因子のスコア、特に第 1 因子スコアは臨床診断（MCI・AD）と関連しており、この判別に役立つが、臨床的变化の前段階とされるベータアミロイド集積・PiB 集積とより密接に関連している。特に、MCI 群においては、第 1 因子スコアを利用することで ApoE4 陽性の判定（予測）が可能である。蓄積の進む ADNI データを用いて、MCI から AD へのスイッチ症例の予測・判別可能性を検討することが今後の重要な課題である。

A. 研究目的

アルツハイマー病（AD）の病態進行指標の一つである PiB アミロイドイメージング PET（SUVR 値）は、脳の解剖学的部位によってその値の変化に特徴がある。前年までの研究により、これら SUVR 値のパターンは、日、米、豪 ADNI データにおいて共通している。本研究は、被験者の（各部位）SUVR 値から因子抽出を行い、因子得点と診断分類、ApoE4 status との関係を詳細に検討した。

B. 研究方法

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI への参加被験者（539 名）の初回（ベースライン）データを用いて、(1) PiB アミロイド画像検査各部位の SUVR 値（pons, cso, precuneus, pcgtoprecuneus, orbitalfrontal, frontal, temporal, parietal, occipital, primary sensorymotor, postcentralgyrus, sensorymotor, thalamus, ventralstriatum の各部位）から、因子抽出を行った。主因子解析により固有値 1 以上の因子を抽出、varimax 回転後の因子の因子負荷量を評価したのち、各被験者の因子得点を算出した。続いて、(2) 因子

得点と、診断分類（NL、MCI、AD）及び ApoE4 検査結果との関係を統計学的に解析し、因子得点による診断分類の予測・判別可能性を検討した（ロジスティック回帰分析ならびに ROC・AUC を実施）、（倫理面への配慮）

匿名化され個人特定がされない形のデータを利用して解析を行った。

C. 研究結果

ADNI、AIBL、J-ADNI 登録データより合計 389 名のデータを抽出した（表 1）。

		age	female	mmse1	cdr	educ
JP	1	70.0	0.5	26.5	0.3	13.2
		6.3	0.5	3.4	0.3	2.6
US	2	76.4	0.4	26.2	0.5	16.2
		7.7	0.5	3.9	0.5	2.9
AU	3	73.8	0.5	27.2	0.3	.
		7.5	0.5	3.7	0.4	.
Total		74.0	0.5	26.7	0.4	15.5
		7.7	0.5	3.8	0.5	3.1

	JP			US			AU		
	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD
apoe4+	30	17	11	13	29	8	73	16	7
apoe4-	16	15	11	5	35	11	47	25	20

表 1 被験者属性（J-ADNI、US-ADNI、AIBL）

今回解析に用いた被験者全体の年齢平均は、正常

群 66.4 ± 4.6 歳、MCI 群 71.7 ± 5.8 歳、AD 群 74.4 ± 6.0 歳であった。

部位別 SUVR 値からの因子抽出

主因子法 (principal factors) によって固有値 1 以上の 2 因子を抽出した。(表 2)。準備段階の解析により J-ADNI、AIBL、US-ADNI の何れにおいても、同様の因子パターンが見られることが判明したため、これら 3 スタディーのデータを合わせて解析した。

これら 2 因子の varimax 回転後の因子負荷量、因子得点を表 2 に示す。第 1 因子は、pons/CSO の 2 部位以外の部位の SUVR 値の因子負荷が大きく、第 2 因子は pons/CSO の SUVR 値の負荷が大きいく (因子負荷係数が 0.75 以上のものをゴチックで示す)。

Factor	Variance	Difference	Proportion
Factor1	10.26338	8.49403	0.8095
Factor2	1.76935	.	0.1395

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.0946	0.8068	0.3400
cs0	0.2559	0.7900	0.3104
precuneus	0.9726	0.0622	0.0502
pcgtoprec-s	0.9726	0.0726	0.0488
orbitalfr-l	0.9610	0.0050	0.0764
frontal	0.9722	0.0250	0.0543
temporal	0.9727	0.0122	0.0537
parietal	0.9660	0.0976	0.0574
occipital	0.8067	0.1671	0.3214
primaryse-r	0.8677	0.3870	0.0973
postcentr-s	0.9197	0.2451	0.0942
sensorymo-r	0.9079	0.3288	0.0677
thalamus	0.7728	0.3536	0.2777
ventralst-m	0.9372	0.0621	0.1177

Factor scores (rotated)				
	Mean	Std. Dev.	Min	Max
fr1	-.0668754	1.080171	-1.937162	2.715452
fr2	-.3620452	1.255543	-4.143205	8.184878

表 2 因子抽出固有値 (因子回転後)

抽出される因子は、ApoE4 を変数に加えた解析でもパターンに変化はない (表 3)。ApoE4 は、第 1 因子に正の、第 2 因子に負の因子負荷を有していた。また、ApoE4 +/- 群別に解析を行っても、抽出される因子数、因子負荷パターンは、上述のものと大差ないものであった。

Factor	Variance	Difference	Proportion
Factor1	10.54037	8.81043	0.8123
Factor2	1.72993	.	0.1333

Rotated factor loadings (pattern matrix)

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.1132	0.7999	0.3474
cs0	0.3257	0.7871	0.2744
precuneus	0.9773	0.0357	0.0436
pcgtoprec-s	0.9772	0.0505	0.0425
orbitalfr-l	0.9597	0.0038	0.0790
frontal	0.9727	0.0193	0.0535
temporal	0.9743	0.0150	0.0505
parietal	0.9696	0.0868	0.0524
occipital	0.7955	0.1524	0.3439
primaryse-r	0.8742	0.3832	0.0890
postcentr-s	0.9214	0.2347	0.0959
sensorymo-r	0.9121	0.3220	0.0643
thalamus	0.7701	0.3420	0.2900
ventralst-m	0.9392	0.0383	0.1164
apoe4p	0.4491	-0.1070	0.7869

表 3 因子抽出固有値 (ApoE4 を含んだ解析)

診断分類と因子スコア

診断分類別の因子スコア (Factor score, FS) を図 1 に示す。第 1 因子スコアは NL、MCI、AD の順に漸増しているが、第 2 因子スコアは NL、MCI 間では微増している反面、AD ではこれらより小さい。

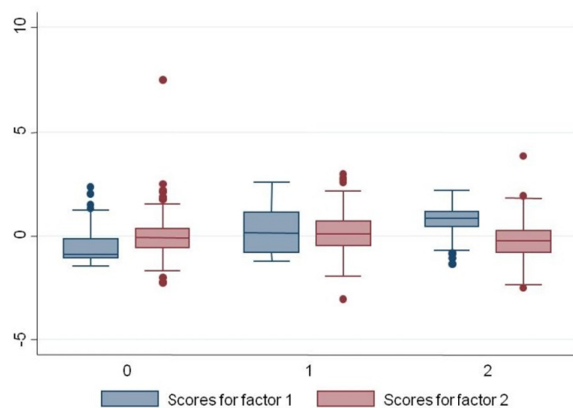


図 1 診断分類別 因子スコア

これら因子スコアを、診断分類別に ApoE4 status によって比較した結果を表 4 および図 2 に示す。

	ApoE4 (-)		ApoE4 (+)		p
Factor 1 score					
NL	-0.789 +/-	.512	-1.197 +/-	.896	0.0000
MCI	-0.337 +/-	.877	-0.630 +/-	.885	0.0000
AD	0.459 +/-	.978	0.853 +/-	.564	0.3067
Factor 2 score					
NL	-0.074 +/-	.766	-0.115 +/-	.868	0.7485
MCI	-0.247 +/-	.797	-0.076 +/-	.836	0.0299
AD	-0.212 +/-	1.377	-0.397 +/-	.827	0.9597

表 4 診断分類・ApoE4 別 因子スコア

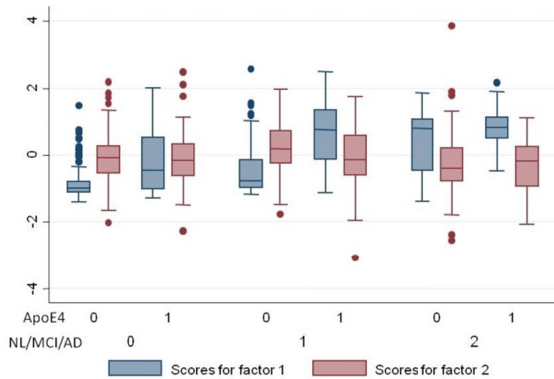


図2 診断分類・ApoE4 別 因子スコア

診断分類別に比較すると、第1因子はNL、MCI群で、第2因子はMCI群において、ApoE4 statusによって因子スコアに有意差が認められた(図2)。ApoE4 status 別に診断分類群間の比較が容易なように図2を再編したものが図3である。

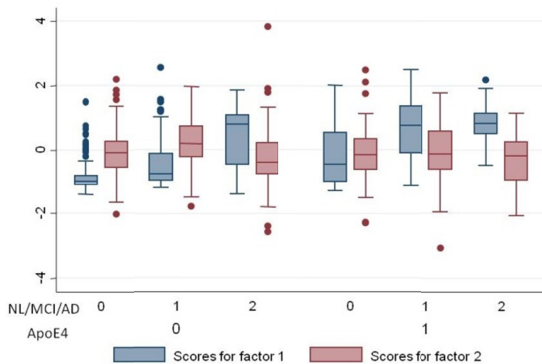


図3 ApoE4・診断分類別 因子スコア

第1因子スコアはMCI群においてApoE4 statusにより顕著な差が認められる。その結果ApoE4(-)群ではNL-MCI群間で大きな差がなく、NL-AD群間で差が認められる一方、ApoE4(+)群ではNL-MCI群間で大きな差が認められMCI-AD間ではあまり差がなくなっている。このように、第1因子スコアは、ApoE4(+/-)によって(MCI群において)異なるパターンを示した。

追加的解析として、スタディー(US、AIBL)を示すダミー変数を加えて因子分析を行った結果では第3の因子が抽出された。第1、2因子はスタディーダミーを含まない因子解析の結果と同等の因子構造を呈した。

因子スコアによる診断分類の判別

因子スコアによる診断分類の判別の可能性について、因子スコアを説明変数とするロジスティック回帰モデルの解析によって検討した。結果を表5に示す。NL v MCI、NL v AD、MCI v AD 各々の組み合わせにおいて、第1因子スコア、第2因子スコアの双方が有意な判別要因であることが示された。

	Odds Ratio	Prob > z	chi2	=	[95% CI]
NL v MCI					
fs1	2.576 +/- .313	0.000	2.030		0.0000
fs2	1.344 +/- .156	0.011	1.069		0.3069
NL v AD					
fs1	5.752 +/- 1.137	0.000	3.904		0.0000
fs2	.5394 +/- .112	0.003	.357		.8131
MCI v A					
fs1	1.828 +/- .270	0.000	1.367		0.0000
fs2	.540 +/- .085	0.000	.395		.7371

表5 因子スコアによる診断判別

因子スコアによる診断分類(NL、MCI、AD)判別モデルの受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic curve, ROC)並びに特異度・感受性曲線を図4に示す。

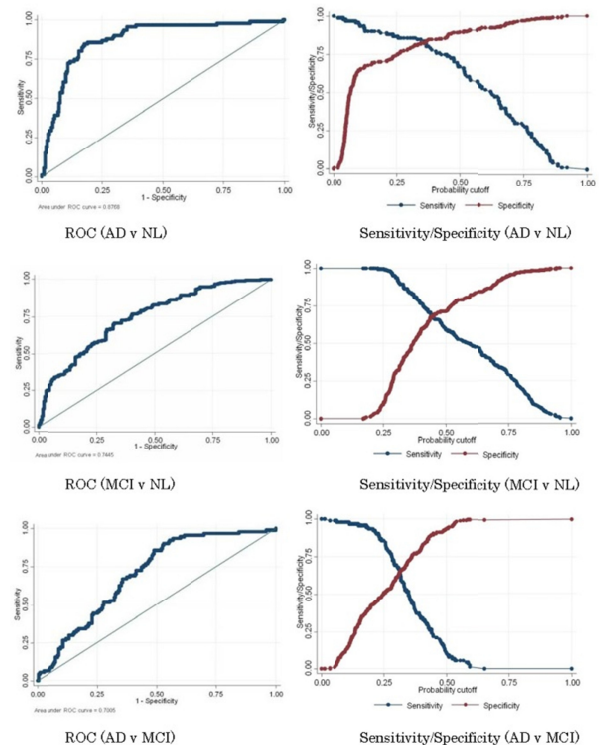


図4 ROC/特異度・感受性曲線 (上段 NL/AD、中段 NL/MCI、下段 MCI/AD)

ROC 曲線によれば、判別の有効性の指標である AUC (Area Under Curve) は、AD v MCI、MCI v NL、AD v NL の順に大きい。

因子得点と PiB 判定

因子スコアと診断分類・PiB 判定結果との関係を図 5 に示す。

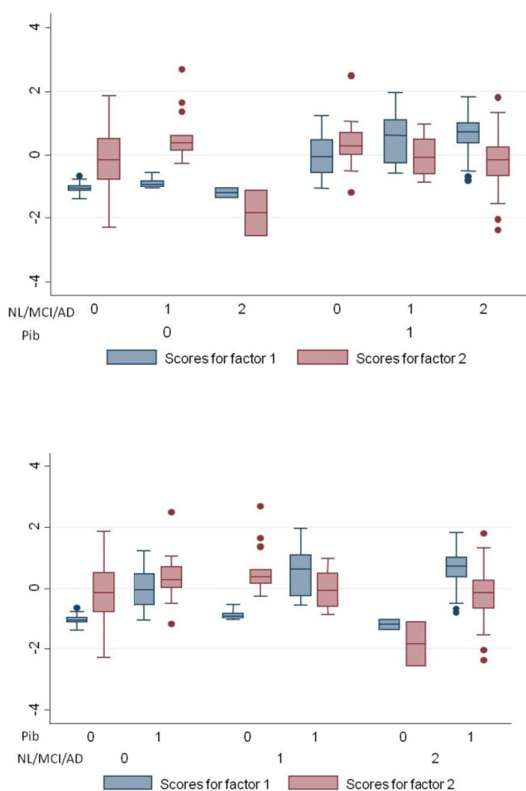


図 5 診断分類・PiB 判定別 因子スコア

第 1 因子スコアに着目すると、NL、MCI、AD といった診断分類に依らず、PiB 判定の陰性/陽性を判別できる共通の閾値が存在する。ロジスティック分析による PiB 判定の予測モデルを作成すると、第 1、第 2 因子共に有意な予測変数との結果が得られるが、第 1 因子スコアのみでもほとんど判別が可能である (表 6)。

	Odds Ratio	Std. Err.	P> z	[95% CI]
Pib (-) v (+)			Prob > chi2	= 0.0000
fs1	1.16e+07 +/- 5.47e+07	0.001	1095	1.22e+11
fs2	.066 +/- .0747	0.016	.007	.605
Pib (-) v (+)			Prob > chi2	= 0.0000
fs1	66302 +/- 177553	0.000	348	1.26e+07

表 6 因子スコアによる PiB の予測・判別

第 1 因子スコアのみによる PiB 判定予測の ROC ならびに特異度・感受性曲線を示す (図 6)。この場合の AUC は 0.9967 であり、第一因子スコアのみでも高い判別力が得られた。

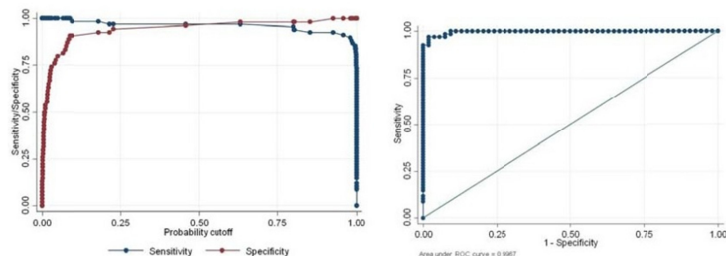


図 6 因子スコアによる PiB 判定の判別

D. 考察

今回の解析結果から、PiB 集積を反映する各部位の SUVR 値は 2 要因に規定される (2 因子が抽出される)。この基本的な因子構造は、日、米、豪の ADNI スタディーに共通したものである。これら因子負荷、因子スコアのパターンの存在は、SUVR 値が解剖学的に特定部位で一定の傾向を有すること、それが 2 群に分けられることを意味している。

一方で、スタディーの別をダミー変数として組み入れた因子分析の結果は、スタディー間で因子スコアに (一定の) 差が存在することを示唆している。因子構造は共通していることから、被験者集団の SUVR (平均) 値に、スタディー間で差がある可能性が示唆される。

因子スコアのうち、第 1 因子スコアは、正常群・MCI 群と AD 群を始めとした臨床診断の判別にある程度有用と考えられる。しかし、臨床的な機能変化の前段階であるベータアミロイド集積、これを反映する PiB 集積 (判定) との関連はより大きなものである。これにより、第 1 因子スコアを指標とした PiB 集積 (判定) の判別が可能である。

MCI 群において ApoE4(+) 症例は ApoE4(-) 症例に比して第 1 因子スコアは有意に小さく、この結果は PiB 集積に関する知見 (ApoE4+ 症例では MCI 段階からアミロイドベータ集積が認められる) と対応する。従って、因子スコアは、特に MCI 群において、ApoE4 status の判別に有用と考えられる。他方、

臨床的に AD と診断される被験者では、ApoE4(+/-) による差は認められない。

第 2 因子スコアは、NL・MCI 群に比して AD 群で小さい。第 2 因子スコアは pons/CSO の SUVR 値を大きく反映したものである。このスコアは臨床診断分類による変化の幅（差）が小さく、被験者個人によるばらつき（分散）の影響を受けやすい。本スコアと臨床診断分類との関連、さらに（第 1 因子スコアと対比した）そのメカニズムの解明は今後の課題である。

本研究においては、部位別 SUVR 値より主成分分析法により 2 因子を抽出、因子回転後のスコアを基にして分析を行った。この因子作成（因子スコア算出）が煩雑と考えられる場合には、本解析の 2 因子スコアに相当して、(1)pons/CSO 以外の部位の SUVR 平均値と(2)pons/CSO の SUVR 平均値を求めて(代替)指標とする簡便法も有用と考えられる。

各国において ADNI 研究のデータの蓄積が進められている。今後、横断データに続いて、経時的追跡による縦断データの解析により、MCI から AD 群へのスイッチ例の予測など、さらに詳細な検討を加えることが重要な課題である。

E. 結論

PiB アミロイドイメージング PET の SUVR 値は、主として pons/CSO 以外の部位の SUVR 値を反映（規定）する第 1 因子と、pons/CSO の SUVR 値を反映（規定）する第 2 因子の 2 因子構造からなる。この因子構造は、日、米、豪の ADNI スタディーに共通して存在している。これら因子のスコア、特に第 1 因子スコアは臨床診断（MCI・AD）と関連するが、臨床的变化の前段階とされるベータアミロイド集積・PiB 集積とより密接に関連している。特に、MCI 群においては、第 1 因子スコアを利用することで ApoE4 の判定（予測）が可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

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

分担研究者 高尾昌樹¹⁾

研究協力者 初田裕幸¹⁾，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

研究要旨

アミロイドイメージングの開発により、脳内アミロイド β 沈着を可視化可能となり、アルツハイマー病の超早期診断、治療効果判定に役立つと考えられている。しかし、老年期変性疾患は複数合併することがしばしばである。本研究では生前 ¹¹C-PiB PET を施行、その後剖検になった症例ににつき、脳内におけるアミロイド β の沈着に加え、その他の老年性変化について検討する。本症例は 97 歳時に PiB PET を施行、陽性と診断された。また、進行性の認知障害、パーキンソニズム、自律神経障害の存在より、臨床的にはレビー小体型認知症と診断された。2 年後の 99 歳時、不慮の転帰をとり剖検。神経病理学的に検索し、老人斑を中心とするアミロイド β の沈着を確認、また神経原線維変化も高度で、アルツハイマー病と診断、生前の PiB PET と矛盾しない結果を認めた。しかし、レビー小体型認知症、TDP-43 proteinopathy / 海馬硬化症、進行性核上性麻痺型変化、嗜銀顆粒性疾患、多発性脳血管障害も認め、これらは PiB PET で存在の有無を推測することはできなかった。以上より、PiB PET で陽性であった場合、脳内へのアミロイド β の沈着の存在を示唆するが、その他の背景病理の存在を否定するものではないことを示した。

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、アミロイドイメージングの開発により、脳内アミロイド β 沈着を可視化可能となっており、AD の発症予測や超早期診断に優れ、実用化が進んでいる。また、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。

しかし、老年期変性疾患は複数合併することがしばしばである。

この度、生前 ¹¹C-Pittsburgh Compound-B (PiB) PET (Klunlら Ann Neurol 2004) を施行され、その後不慮の転帰をとり、生前同意に基づき剖検になった症例が得られた。本研究は、本症例につき、脳内におけるアミロイド β の沈着に加え、その他の老年性変化について免疫組織化学的検索を含め検討することを目的とする。

B. 研究方法

当施設にて PiB PET 施行後に不慮の顛末を生じ、剖検の同意が御遺族より得られた、当施設にて剖検評価を実施した死亡時 99 歳女性例を対象とした。

PET は、97 歳時に PiB 投与後 40-60 分後に撮像を行った。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、SUV_R (standardized uptake value ratio) 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。

(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、それぞれ施設倫理委員会にて承認済みである。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

臨床経過

84歳頃、物忘れ、認知機能低下が出現した。87歳時、独居困難にて老人ホーム入所したが、精神症状は認めず。93歳時、鎖骨骨折、95歳時、左大腿骨頸部骨折・手術を受傷した。97歳時、起立性低血圧による三度の意識消失発作あり、入院精査、起立性低血圧によると評価した。その他、緩徐進行性の認知障害(MMSE 2/30)、パーキンソニズム(akinesia, rigidity)の存在より、レビー小体型認知症の疑いと診断、ドネペジル2mgを開始、以後、嚥下性肺炎を繰り返した。99歳時、嚥下性肺炎・呼吸不全で死亡した。

検査所見(97歳時)

MRI:小虚血梗塞、leukoaraiosis、Fazekas grade III。右上側頭回に陳旧性梗塞。小出血多発。海馬萎縮、VSRAD 6.12。

ECD-SPECT:両側前頭葉、右基底核の血流低下
eZis:両前頭葉、Sylvius裂周囲、基底核、前帯状回、後部帯状回~楔前部の血流低下。Severity 1.17、Extent 9.76%、Ratio 0.93倍

MIBG心筋シンチ:H/M比 early 2.208、delay 2.091
髄液:tau 348.7 pg/ml、ptau 69.6 pg/ml、Aβ 316.6 pg/ml、HVA 5.3 ng/ml、5-HIAA 7.7 ng/ml

脳波:全般的に徐波化

Tilt試験:140/74→60°3分で97/55となり中止

PiB PET (97歳時)

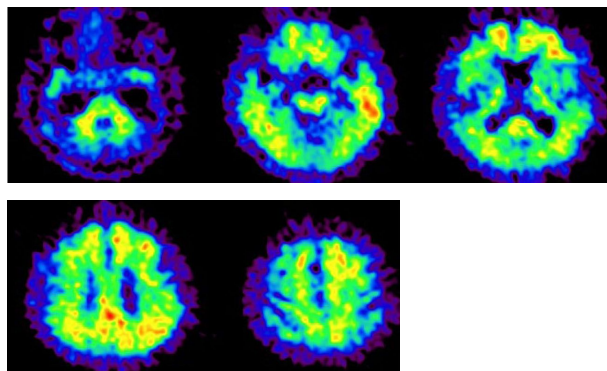


図1 前頭葉、側頭葉、頭頂葉外側、楔前部に集積あり。陽性と判定。

神経病理所見

1. アルツハイマー病

1.1. 老人斑:大脳皮質に多数あり、固有海馬や中心前回にも散見。小脳にも少数あり

(Braak stage C, Thal phase 4)

1.2. 神経原線維変化:海馬、海馬傍回、側頭葉新皮質に多数あり。中心前回、後頭葉は少数(Braak stage V)

2. レビー小体型認知症:末梢自律神経系、黒質線条体系、辺縁系、大脳皮質と広範に多数のレビー小体を認める(Braak stage VI)

3. TDP-43 proteinopathy/海馬硬化症:側頭葉内側面にリン酸化 TDP-43 陽性神経細胞質内封入体、threads を散見、核内封入体もわずかに伴う。

4. 進行性核上性麻痺型変化:脳幹、側頭葉新皮質、弁蓋部に tuft shaped astrocytes を散見。

5. 嗜銀顆粒性疾患:側頭葉内側に散見。

6. 多発性脳梗塞・出血

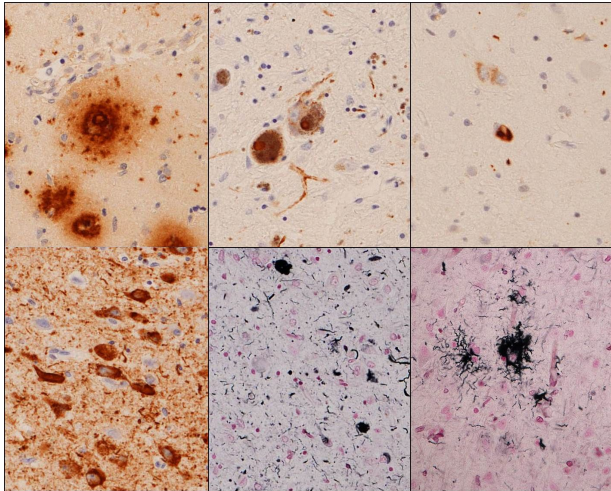


図2 左上：老人斑（側頭葉；抗アミロイドβ抗体免疫染色）左下：神経原線維変化（側頭葉；抗リン酸化タウ抗体免疫染色）中上：レビー小体（黒質；抗リン酸化αシヌクレイン抗体免疫染色）中下：嗜銀顆粒（扁桃核；Gallyas-Braak 鍍銀染色）右上：神経細胞質内封入体（海馬傍回；抗リン酸化TDP-43抗体免疫染色）右下：tuft-shaped astrocyte（側頭葉；Gallyas-Braak 鍍銀染色）

D. 考察

本症例はPiB PETで陽性と診断され、2年後に不慮の転帰をとり、生前同意に基づき剖検、神経病理学的に検索し、老人斑を中心とするアミロイドβの沈着を確認、また神経原線維変化も高度で、アルツハイマー病と診断、矛盾しない結果を認めた。しかし、レビー小体型認知症、TDP-43 proteinopathy / 海馬硬化症、進行性核上性麻痺型変化、嗜銀顆粒性疾患、多発性脳血管障害も認め、これらは当然であるが、PiB PETで確認することはできない。

2013年のUS ADNI神経病理コアにおける報告では、最終神経病理診断を行った31例（うち未確定が8例）のうち、9例のみが単一疾患（29%）で、2つの疾患の合併が9例（29%）、3つの疾患の合併が4例（13%）、4つの疾患の合併が1例（3%）で、これらを合わせると45%と高頻度で複数の疾患が合併するとされる。また、当施設の検討（Saitoら Neuropathology 2007）でも、認知症患者228例のうち16%、軽度認知症患者の57例のうち24%が複

数の老年期変性病理をもち合わせていると報告している。本例は6種の疾患を合併し、高齢者、特に超高齢者の臨床においては、背景病理が単一であるとは限らないことから、アミロイドイメージングの診断だけでなく、臨床症候、その他のバイオマーカーなどを併せて診断が重要である。

E. 結論

PiB PETで陽性であった場合、脳内へのアミロイドβの沈着の存在を示唆する。しかし、その他の背景病理の存在を否定するものではない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai K, Tokumaru A, Nakatsuka t, Murayama S, Hasebe S, Imabayashi E, Kanemaru K, Takao M, Hatsuta H, Ishii K, Saito Y, Shibamoto Y, Matsukawa N, Chikui E, Terada H. Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition. Insights Imaging 2014 Feb DOI 10.1007/s13244-014-0312-x

2. 学会発表

- 1) 徳丸阿耶，高尾昌樹，初田裕幸ら．背景病理確定例に基づくアルツハイマー病と嗜銀顆粒性認知症の鑑別．第54回日本神経病理学会総会学術研究会．東京．2013. 4. 26.
- 2) 初田裕幸，高尾昌樹，須原哲也，島田 斉，篠遠仁，石渡喜一，石井賢二ら．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.

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： 特になし

Zスコア画像による ^{11}C -PiB-PET の DVR 画像と SUVR 画像の比較

分担研究者 今林悦子¹⁾⁴⁾⁵⁾

研究協力者 松田博史¹⁾、相馬 努²⁾³⁾、久慈一英⁴⁾、石井賢二⁵⁾

- 1) 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、
- 2) 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、
- 3) 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、
- 4) 埼玉医科大学国際医療センター 核医学科、5) 東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨

認知機能正常なコントロール群と MCI におけるアミロイド集積を比較し、Zスコア画像にて評価した。今年度は新たに SUVR 画像と DVR 画像での比較も行った。関心領域を設定した場合と比べ健常者では、DVR の Zスコア画像を用いた場合 6.3%、SUVR の Zスコア画像を用いた場合は 15.6%にて偽陽性所見が検出された。MCI においては DVR による Zスコア画像を用いた場合に、関心領域法で 2 年目にしか異常集積が検出されなかった症例の初回検査時の画像や、関心領域法では陰性であったものの、アルツハイマー病にて集積が見られる後部帯状回に異常集積増加所見が検出された症例があり、DVR 画像では、より精度高く異常集積を検出する可能性があると考えられた。SUVR の Zスコア画像でもこれらの所見はとらえられていたが、MCI においても偽陽性と考えられる所見の検出があり、DVR 画像の方が精度が高いと考えられた。

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、その移行については転換が急速で、経時的変化の観察は困難な場合が多い。実際には軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) において後部帯状回に淡い集積を保持する症例もあるが異常集積としての抽出が難しい。

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、評価が難しいものの、淡い集積についての評価が有用と推測される。

関心領域を手動で設定して各領域の SUVR や DVR を検討するのでは軽微な所見に関しては恣意性が介在する場合もある。診断の補助となり得る客観的評価方法が必要と考え、今回は Zスコア画像の利用による評価を行った。SUVR 画像および DVR 画像で、検出能の比較を試みた。

B. 研究方法

対象は認知機能正常な 10 人 (男 : 女 = 5 : 5、平

均年齢および SD 64.5±4.79 歳) および MCI の患者 6 人 (男 : 女 = 4 : 2、平均年齢および SD 72.0±4.52 歳)。1 年毎、最長 3 年までの follow up を行い、のべ検査数は健常者 32 検査、MCI 16 検査であった。装置は Siemens 社製 Biograph6HiRez を用い、 ^{11}C -PiB 555MBq 静脈投与時より 70 分間 3D 収集を行い、FORE + OSEM にて画像を再構成した。10 秒 X6、20 秒 X3、60 秒 X2、180 秒 X2、300 秒 X12 の計 25 フレームに画像を分割し、非採血 Logan plot 法により分布容積比 (DVR) 画像を作成した。SUVR 画像は、50 ~ 70 分後の画像を再構成して作成した。

まず、異常集積の見られない健常者の初回時 ^{11}C -PiB-PET 検査画像と MRI の T1 強調 3D 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 DVR および SUVR 画像それぞれに関して作成した。

次に、作成した DVR 画像および SUVR 画像それぞれのテンプレートを用いて、SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) にて各被験者の

対応する画像を標準脳に変換し、12mm X 12mm X 12mm の正規分布野にて平滑化した。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) にて健常者群と比較した、Zスコア画像を作成した。正規化は小脳皮質で行った。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。Zスコア画像に関しては、Zスコア3以上すなわち3SD以上の異常集積が見られた領域を表示し視覚的に評価した。基準とした関心領域法では皮質に関心領域を設定し、SUVR値を測定し、大脳皮質平均値1.5以上を陽性とし、陽性所見が見られる頻度を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究で行われた検査は、埼玉医科大学国際医療センター倫理委員会にて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(表1)

健常者10例32検査について、関心領域法による解析結果では全¹¹C-PiB-PET検査の結果が陰性であった。DVR画像では2例2検査にてZスコア3以上の領域が見られ、この所見は次の年の検査では消失していた。SUVR画像では4例5検査にてZスコア3以上の領域が見られた。2症例では翌年の検査では消失、1症例では経過観察検査なし、1症例では次の最終年の検査でも所見が持続してみられた。またZスコア3以上の領域がSUVR画像にて検出された症例で、DVR画像にて陽性が見られた検査と一致する検査は1検査のみで、他はすべてDVR画像、関心領域法のいずれも陰性であった。

MCI6例16検査では、関心領域法にて陽性検査を呈したのは2症例5検査(1症例は2検査中初回時陰性、1年後陽性、もう1症例では初回時から3年後の4検査中すべての4検査が陽性)であった。DVR画像では3例8検査にてZスコア3以上の領域が見られ、3例とも初回時~経過観察期間中持続的に陽性所見が見られた。SUVR画像では6例13

検査にてZスコア3以上の領域が検出され、4例では初回時~経過観察期間中持続的に陽性所見が見られたが、2例では初回時見られた陽性所見が経過観察中に見られなくなった。

関心領域法の結果を基準とし、Zスコア画像ではZスコア3以上の領域を陽性と判定すると、今回検討した全検査のZスコア画像では、擬陰性所見は見られず、偽陽性所見はDVR画像では5検査10.4%に、SUVR画像では13検査27.1%に見られた。健常者のみのZスコア画像では偽陽性所見はDVR画像では2検査6.3%、SUVR画像では5検査15.6%に見られた。

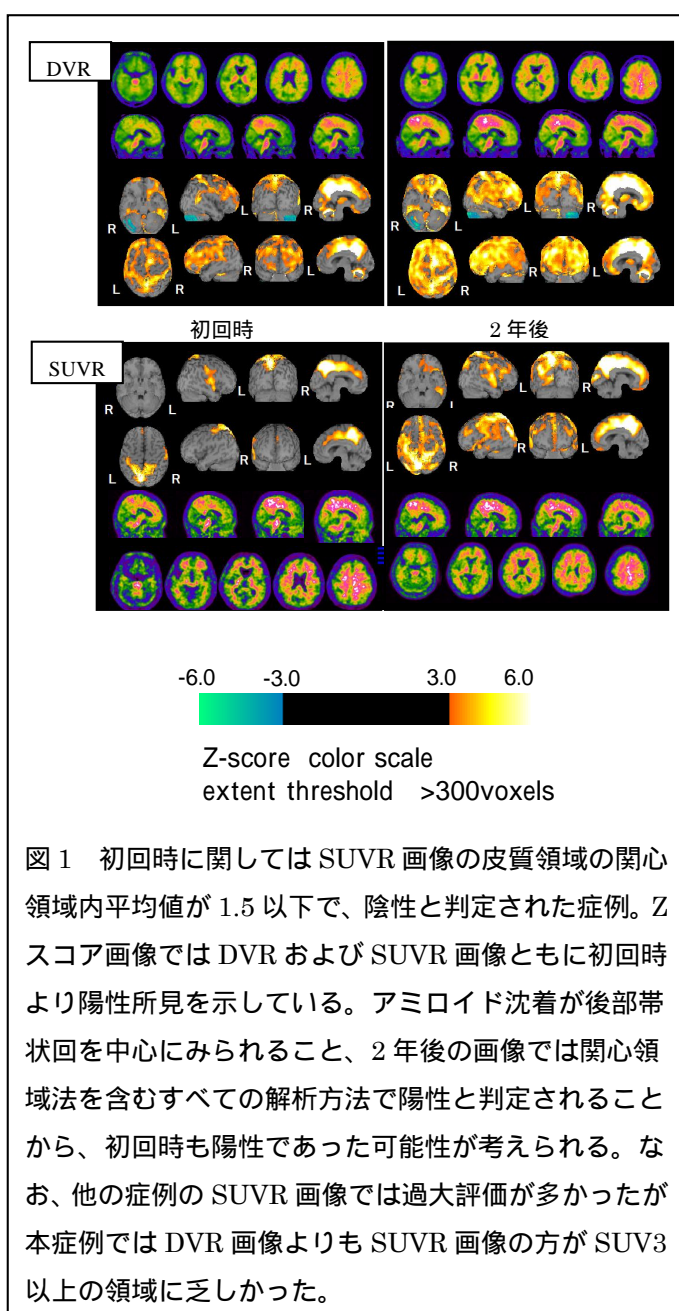
表1 各検査の所見

subject	visit	DVR Z>3	SUVR Z>3	ROIdata (SUVR)	subject	visit	DVR Z>3	SUVR Z>3	ROIdata (SUVR)
N1	初回	N	N	N	MCI1	初回	N	P	N
	1年	N	N	N		1年	N	N	N
	2年	P	N	N		2年	N	N	N
	3年	N	N	N		MCI2	初回	N	P
N2	初回	N	N	N		1年	N	P	N
	1年	N	N	N	MCI3	初回	N	P	N
	3年	N	N	N	1年	N	P	N	
N3	初回	N	N	N		2年	N	N	N
	1年	N	N	N	MCI4	初回	P	P	N
	2年	N	N	N	2年	P	P	N	
	3年	N	N	N	MCI5	初回	P	P	N
N4	初回	N	N	N		2年	P	P	P
	1年	N	P	N	MCI6	初回	P	P	P
	2年	N	N	N	1年	P	P	P	
	3年	N	N	N	2年	P	P	P	
N5	初回	N	N	N		3年	P	P	P
	1年	N	N	N					
	2年	N	N	N					
	3年	N	N	N					
N6	初回	N	P	N					
N7	初回	N	P	N					
	1年	N	N	N					
	2年	N	N	N					
	3年	N	N	N					
N8	初回	N	N	N					
N9	初回	N	N	N					
	1年	N	N	N					
	2年	N	N	N					
	3年	N	N	N					
N10	初回	N	N	N					
	1年	P	P	N					
	2年	N	P	N					

DVRおよびSUVR画像に関してはZスコア3以上の領域の有無、関心領域法ではSUVR画像の皮質領域の全脳平均値が1.5以上か以下かで陽性(P)あるいは陰性(N)を判定した。

D. 考察

健常者の Z スコア画像にて見られた陽性所見は、DVR 画像においてはいずれも次の年の検査にて見られなくなっていることからアーチファクトが疑われる。他の可能性としてはアミロイド沈着が可逆的に変化する可能性が考えられる。SUVR 画像において Z スコア 3 以上の領域が見られた画像は 1 例を除き、DVR 画像でも関心領域法でも陰性を呈しており、やはり何らかのアーチファクトを見ている可能性が多いと考えられた。原因としては血液プールなどが疑われる。



MCI については DVR 画像にて Z スコア 3 以上の領域が見られた画像すべてで、SUVR 画像でも Z スコア 3 以上の領域がみられており、その領域には後部帯状回も含まれていることから、関心領域法では陰性の数値を示していたものの、実際に陽性と判断すべき症例であった可能性がある。DVR 画像では Z スコア 3 以上の領域が見られなかった 3 症例で、SUVR 画像で Z スコア 3 以上の領域が見られた症例のうち、経過観察中に Z スコア 3 以上の領域が見られなくなった症例ではアーチファクトの可能性が考えられ、2 回の検査両方で Z スコア 3 以上の領域が見られた例では右中心前回で持続的に集積が見られていることからアルツハイマー病で陽性所見が頻度高く見られる領域を考慮すると偽陽性の可能性を考えた。

E. 結論

^{11}C -PiB-PET において、Z スコア画像を用いての評価を試みた。Z スコア 3 以上の領域を陽性と判断する場合、SUVR 画像では過大評価を行う可能性が高く、偽陽性が多く検出される傾向となると考えられた。DVR 画像を用いると、6.3% 程の健常者の検査で偽陽性と考えられる所見が見られたものの、MCI では関心領域法よりも高い感度で陽性所見が検出することができる可能性があると考えられた。

ただし、今回病理所見との対比はなく、陽性所見の精度確認には今後、理所見も含めた検討が必要と考えられる。また、今回偽陽性と判定した所見の中に前病状態と考えられる可逆的な微小集積が含まれる可能性も否定はできないので、リスクファクターと各領域におけるアミロイド沈着についての病理所見との対比も今後検討すべき課題と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Shimano Y, Imabayashi E, et.al:
Concordance between $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT and $^{18\text{F}}$ -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]

- 2) Sakurai K, Tokumaru AM, Nakatsuka T, Murayama S, Hasebe S, Imabayashi E, et al. Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition. Insights Imaging. 2014 Feb 12. [Epub ahead of print]
- 3) 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.

2. 学会発表

- 1) Imabayashi E, Matsuda H, Soma T, 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. Boston. 2013.
- 2) Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Seto, A Shimano Y; 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. The 26th annual congress of the European Association of Nuclear Medicine. Milan. 2013.

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

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
Sakurai Y, Ishii K, Sonoo M, Saito Y, Murayama S, Iwata A, Hamada K, Sugimoto I, Tsuji S, Mannen T.	Progressive apraxic agraphia with micrographia presenting as corticobasal syndrome showing extensive Pittsburgh compound B uptake.	J. Neurol	260	1982-1991	2013
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		2014
Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T.	Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ¹¹ C-AZD2184.	J Nucl Med	in press		2014
Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Tanaka N, Suhara T, Irie T, Ito H.	Noninvasive k3 estimation method for slow dissociation PET ligands: application to [¹¹ C]Pittsburgh compound B.	EJNMMI Res	3	76-	2013
Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T.	Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸ F]FACT: comparison with [¹¹ C]PIB.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	in press		2014
Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M.	Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls.	Neuron	79	1094-108	2013
Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T.	Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	449-55	2013
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	3	32-	2013
Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, 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.	15	497-506	2013
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.	32	138-144	2014
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.	54	1420-1427	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

Sato H, Ito C, <u>Tashiro M</u> , 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).	230	227-234	2013
Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, <u>Kato T</u> .	A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment.	PLoS One	Apr 9 ;8(4)	e61483	2013
T. Yamane, Y. Ikari, T. Nishio, K. Ishii, <u>K. Ishii</u> , <u>T. Kato</u> , K. Ito, D.H.S. Silverman, <u>M. Senda</u> , T. Asada, H. Arai, M. Sugishita, <u>T. Iwatsubo</u> , 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.	Am J Neuroradiol	35	244-9	2014
Hakamata Y, Iwase M, <u>Kato T</u> , Senda K, Inada T.	The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity.	PLoS One	Oct9; 8(10)	e75526	2013
Takahashi R, Ishii K, <u>Senda M</u> , Ito K, <u>Ishii K</u> , <u>Kato T</u> , Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, <u>Iwatsubo T</u> .	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study.	Ann Nucl Med	27	452-9	2013
<u>Imabayashi E</u> , Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, <u>Ishii K</u> , Yamasita F, <u>Iwatsubo T</u> .	Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease.	Brain and Behavior	3	487-493	2013
Ito K, Shimano Y, <u>Imabayashi E</u> , Nakata Y, Omachi Y, Sato N, Arima K, Matsuda H.	Concordance between ^{99m} Tc-ECD SPECT and ¹⁸ F-FDG PET interpretations in patients with cognitive disorders diagnosed according to NIA-AA criteria.	Int J Geriatr Psychiatry	[Epub ahead of print]		2014
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.	
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, Furuhashi 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, Takao M , 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, 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	32	595-603	2012
Nakatsuka T, Imabayashi E , 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, Imabayashi E , et al.	Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour	Ann Nucl Med	27	25-36	2013
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	8	169-173	2012
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	39	209-219	2012
Koyama S, Kobayakawa M, Tachibana N, Masaoka Y, Homma I, Ishii K , Kawamura M.	Neuropsychological and radiological assessments of two cases of apparent idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder.	Eur Neurol	67	18-25	2012
Yamakawa Y, Shimada H, Ataka S, Tamura A, Masaki H, Naka H, Tsutada T, Nakanishi A, Shiomi S , Watanabe Y , Miki T.	Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography.	Neurol Sci	33(1)	87-92	2012
Shimada A, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Kai T, Kataoka K, Tagawa R, Kawarada Y, Nakanishi A, Inoue K, Shiomi S , Kiriike N.	Evaluation of therapeutic response to donepezil by positron emission tomography.	Osaka City Med J	57	11-19	2011
Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Tanaka N, Hirano S, Irie T.	A short-scan method for k3 estimation with moderately reversible PET ligands: Application of irreversible model to early-phase PET data.	NeuroImage	59(4)	3149-3158	2011
Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M , Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.	Cardiac PET images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis.	Circulation	124	556-557	2012
Kaneta T, Okamura N, Minoshima S, Furukawa K, Tashiro M , Furumoto S, Iwata R, Fukuda H, Takahashi S, Yanai K, Kudo Y, Arai H.	A modified method of 3D-SSP analysis for amyloid PET imaging using [¹¹ C]BF-227	Ann Nucl Med	25	732-739	2011
Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuta T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y .	In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	38(2)	343-351	2011
Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y , Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N.	Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders.	Arch Gen Psychiatry	68	306-313	2011
Kikuchi M, Hirosawa T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, Yoshihara Y, Sugihara G, Takebayashi K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Ueki T, Minabe Y, Ouchi Y .	Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging.	J Neurosci	31(31)	11193-11199	2011

Kakimoto A, Kamekawa Y, Ito S, Yoshikawa E, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, <u>Ouchi Y</u> .	New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method.	PLoS One	6(9)	e25033	2011
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		Epub ahead of print	2012
Murakami K, Murata N, Noda Y, Tahara S, Kaneko T, Kinoshita N, Hatsuta H, Murayama S, Barnham KJ, Irie K, Shirasawa T Shimizu T.	SOD1 (Copper/Zinc Superoxide Dismutase) Deficiency Drives Amyloid β Protein Oligomerization and Memory Loss in Mouse Model of Alzheimer Disease.	J Biol Chem	286	44557-44568	2011
Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y.	Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	EMBO Mol Med	21	now printing	2012
<u>Imabayashi E</u> , Matsuda H, Yoshimaru K, et al.	Pilot data on telmisartan short-term effects on glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease.	Brain and Behavior	1	63-69	2011
Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, <u>Imabayashi E</u> , et al.	Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease.	American Journal of Neuroradiology		Epub ahead of print PMID: 22300935	2012

2. 英文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版年
Sakurai K, Tokumaru AM, Nakatsuka T, Murayama S, Hasebe S, <u>Imabayashi E</u> , Kanemaru K, <u>Takao M</u> , Hatsuta H, Ishii K, Saito Y, Shibamoto Y, Matsukawa N, Chikui E, Terada H.	Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition.	Insights Imaging (on line)		DOI 10.1007/s13244-014-0312-x	2014
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
Sekine M, Maeda J, Shimada H, Nogami T, Arakawa R, Takano H, Higuchi M, Ito H, Okubo Y, <u>Suhara T</u> .	Central Nervous System Drug Evaluation Using Positron Emission Tomography.	Clinical Psychopharmacology and Neuroscience	9	9-16	2011
Matsuda H, <u>Imabayashi E</u> .	Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease.	Neuroimaging Clin N Am	22	57-65	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, 河邊譲治, 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, <u>百瀬敏光</u>	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

伊藤 浩, 島田 斉, 篠遠 仁, 高野晴成, 小高文聡, 須原哲也	新規アミロイドイメージング用トレーサー [¹⁸ F]FACTによる認知症病態の検討	精神薬療研究年報	43	15-16	2011
百瀬敏光	PET装置による分子イメージングと放射免疫療法 の開発	東京大学アイソト プセンターニュース	Vol.42, No.1	2-9	2011
入江一浩, 村上一馬, 増田裕一, 村田 央, 野田義博, 初田裕幸, 村山繁雄, 清水孝彦, 堀越優子, 木下憲明, 白澤卓二	アミロイドβの毒性パターン構造を認識する抗体 の開発	臨床神経学	51	890-891	2011

5. 邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版年
石井賢二	画像診断から見た認知症疾患の鑑別診断	最新医学	68	31-38	2013
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	24	503-512	2013
石井賢二	発症前に診断することは可能か	からだの科学	278	89-93	2013
石井賢二	アミロイドPETの臨床応用	Pharma Medica	32	37-41	2014
篠遠 仁	Neuroimaging in corticobasal syndrome	臨床神経学	53	1029-32	2013
篠遠 仁	老年精神医学とBrain Imaging 神経伝達機能測定の基礎	老年精神医学雑誌	24	599-611	2013
島田 斉	アミロイドβ蓄積は認知症を伴うレビー小体病における アルツハイマー病様の脳萎縮に関連する	PD Today	41	17	2013
島田 斉	分子イメージングによる変性性認知症の病態解明	千葉医学雑誌	89	235-241	2013
島田 斉, 丸山将浩, 樋口真人, 須原哲也	認知症診断におけるtau, amyloid imagingの役割	臨床画像	30	177-186	2014
島田 斉	タウイメージング	Clinical Neuroscience	32	456-457	2014
島田 斉, 丸山将浩, 樋口真人, 須原哲也	タウ蛋白病変が見えた！ -ヒト生体タウイメージングの実現と認知症研究促進への 期待-	放射線科学	57	40-41	2014
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	125	79-82	2013
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	393-398	2013
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
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
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
石井賢二, 初田裕幸, 齋藤祐子, 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
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	77(6)	597-605	2012
石井賢二	認知症の画像診断	医薬ジャーナル	48(8)	1973-1977	2012
石井賢二	PETを用いた新しい脳機能診断	Rad Fan	10(12)	48-50	2012
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	38(10)	432-435	2012
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

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
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
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
嶋田裕之	糖尿病があると認知症になりやすいって本当？	糖尿病ケア	9	69-72	2012
嶋田裕之	高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型認知症）の臨床	日本老年医学会雑誌	49	281-283	2012
三木隆己	アミロイドベット検査の臨床的有用性	老年期認知症研究会誌	19	89-91	2012
篠遠 仁	脳機能画像からみたリバスチグミンの効果	脳21	15(2)	166-172	2012
伊藤 浩, 島田 斉	PET 認知症	映像情報メディカル	44(7)	674-681	2012
篠遠 仁	アセチルコリンと神経系 記憶	Clinical Neuroscience	30(2)	128-129	2012
篠遠 仁	コリン作動性シナプスのイメージング	Clinical Neuroscience	30(6)	675-678	2012
篠遠 仁, 平野成樹	CBSにおける画像診断	BRAIN and NERVE	65(1)	41-53	2013
平野成樹, 島田 斉, 吉山容正	糖尿病と脳画像研究 アルツハイマー病発症機序との関連を考える	BRAIN and NERVE	64(12)	1411-1419	2012
樋口真人	認知症のバイオマーカーイメージング	Cognition and Dementia	12(1)	34-40	2013
樋口真人	画像・バイオマーカーによるアルツハイマー病の早期診断	カレントセラピー	30(4)	306-313	2012
伊藤健吾, 加藤隆司	脳血流と脳糖代謝所見はpreclinical stageの診断に役立つか	老年精神医学雑誌	23	701-707	2012
伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司	アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線.	PETジャーナル	(19)	16-18	2012
加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾	アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ~最先端の技術を学ぶ	映像情報Medical	(11):	890-895	2012
百瀬敏光	診療に役立つ核医学の基本 「脳神経核医学 臨床編その1」	臨床核医学	46-1	8-12	2013
百瀬敏光	診療に役立つ核医学の基本 「脳神経核医学 臨床編その2」	臨床核医学	46-2	23-26	2013
高尾昌樹	軽度認知障害の神経病理学	臨床神経学	52	851-854	2012
高尾昌樹	脳表ヘモシデリン沈着症とNeuroferritinopathyの神経病理	臨床神経学	52	959-961	2012
今林悦子	特集3 PET薬剤と合成装置の進歩 3)核医学からみたアミロイドーシス	PET Journal	20	36-38	2012
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
石井賢二	画像診断 (MRI, SPECT, PET)	日本内科学会誌	100	2116-2124	2011
石井賢二	認知症のPET・SPECT診断	総合臨床	60	1883-1890	2011
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	46-49	2011
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	18-24	2011
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	13-17	2011
石井賢二	¹¹ C-PiBによるアミロイドイメージング 認知症学(上) -その解明と治療の最新知見-	日本臨床	69増刊号 8	551-555	2011
石井賢二	脳疾患画像読影のコツとpitfall	MEDICAL REHABILITATION	132	7-13	2011

篠遠 仁	脳のアミロイドを測る: アルツハイマー病の分子イメージング	Brain Medical	23	23-28	2011
島田 斉	脳の体積を測る: Voxel-based morphometry	Brain Medical	23	35-41	2011
篠遠 仁	Alzheimer病 -バイオマーカーの変化とその意義-	神経治療学	28	613-615	2011
新畑 豊, 加藤隆司	パーキンソン病の核医学診断 .特集2:パーキンソン病とアルツハイマー病の画像診断	RadFan	9	45-47	2011
加藤隆司	誌上ディベート アルツハイマー病の早期診断に有用なのは形態画像か, 脳血流・代謝画像か? 形態画像が有用との立場から.	Cognition and Dementia	10	68-70	2011
加藤隆司, 山田貴史, 藤原 謙, 伊藤健吾	FDG-PETによる認知症診断: 3D-SSPとAD t-sum . 特集2: 認知症診断における統計画像	PETジャーナル	14	23-25	2011
伊藤健吾, 加藤隆司	認知症診断に用いられるバイオマーカー 各論 脳血流シンチグラフィ In 認知症学 上 -その解明と治療の最新知見-	日本臨床	69	515-519	2011
伊藤健吾, 川嶋将司, 加藤隆司	アミロイドイメージングの最近の治験と将来展望 .特集2 次世代のクリニカルPET	RadFan	9	59-61	2011
百瀬敏光	診療に役立つ核医学の基本「脳神経核医学 基礎編」	臨床核医学	Vol.44, No.6	86-91	2011
百瀬敏光, 高橋美和子	特集 神経膠腫 診断から治療まで 核医学検査 脳腫瘍の分子イメージング	画像診断	Vol.31, No.14	1366-1377	2011
初田裕幸, 高尾昌樹	病理診断医になじみのある疾患関連分子 Amyloid β -protein (Alzheimer病) 解説編	病理と臨床	29	81-83	2011
初田裕幸, 高尾昌樹	病理診断医になじみのある疾患関連分子 Amyloid β -protein (Alzheimer病) 診断編	病理と臨床	29	84-94	2011
今林悦子	認知症診断に用いられる検査診断学とバイオマーカー 各論 CTでわかる画像所見 認知症学(上)	日本臨床	69巻増刊号8	489-493	2011

6. 邦文単行本

著者名	論文題名	書名	編集者名	出版社名	出版地	頁	出版年
石井賢二	アルツハイマー型認知症の画像診断	認知症ハンドブック	中島健二, 天野直二, 下濱俊, 他	医学書院	東京	521-524	2013
石井賢二	認知症の画像診断	神経・精神疾患診療マニュアル	北川泰久, 寺本明, 三村将, 他	日本医師会	東京	S10	2013
篠遠 仁, 森 崇明	精神疾患と脳画像 5. 認知症	脳画像で見る精神疾患	松田博史	(株)新興医学出版社		215-226	2013
百瀬敏光	神経伝達機能イメージング	Annual Review 神経2013	鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 他	中外医学社	東京	50-62	2013
百瀬敏光	物質使用障害の生物学	精神科治療学 第28巻増刊号		星和書店	東京	27-30	2013
石井賢二	認知症や軽度認知障害診断におけるアミロイドPETの臨床的意義	認知症診療Q&A92	中島健二, 和田健二 編	中外医学社	東京	291-293	2012
三木隆己, 嶋田裕之	消化器疾患に伴う骨粗鬆症胃切除	骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂5版		医薬ジャーナル社		77-81	
三木隆己, 嶋田裕之	活性型ビタミンD3製剤編 男性骨粗鬆症	ファーマーナビゲーター		メディカルレビュー社		130-137	
篠遠 仁	SPECTによる神経伝達機能の測定 2. ドパミン・トランスポーター	脳SPECT/PETの臨床	西村恒彦	(株)メジカルビュー社		117-125	2012

新井憲俊, 横地房子, 大西 隆, 百瀬敏光, 沖山亮一, 谷口 真, 高橋 宏, 松田博史, 宇川義一	一側の視床下核刺激でも両側の症状の改善をみる機序について:PETを用いた研究	ジストニア2012	長谷川一子 編	中外医学社	東京	228-230	2012
百瀬敏光	PET装置による分子イメージングと放射免疫療法の開発	新機能抗体開発ハンドブック	浜窪隆雄 監	NYS	東京	369-37	2012
荒井拓也, 百瀬敏光	ラジオアイソトープによるモノクローナル抗体の標識	新機能抗体開発ハンドブック	浜窪隆雄 監	NYS	東京	374-378	2012
北田孝幸, 百瀬敏光	PET/SPECTを用いたin vivoイメージング技術	新機能抗体開発ハンドブック	浜窪隆雄 監	NYS	東京	379-382	2012
百瀬敏光	神経伝達機能イメージング	Annual Review 神経2013	鈴木則宏, 他 編	中外医学社	東京	51-62	2013
百瀬敏光, 高橋美和子	間脳・下垂体の核医学検査	ビジュアル脳神経外科6 間脳・下垂体・傍鞍部	斉藤延人 編	メジカルビュー社	東京	80 - 91	2013
石井賢二	PET、アミロイド・イメージング	認知症 神経心理学的アプローチ	辻省次, 河村満編	中山書店	東京	112-118	2012
石井賢二	アミロイドPETによる認知症の診断	第3版最新 脳SPECT/PETの臨床	西村恒彦編	メジカルビュー社	東京	160-167	2012
石井賢二	認知症の新しい画像診断法とその意義を教えてください	高次脳機能障害 Q&A基礎編	河村満編	新興医学出版社	東京	106-109	2011
石井賢二	アルツハイマー病の発症はアミロイドイメージングでどこまで予測できるか?	EBM精神疾患の治療	上島国利, 三村將, 中込和幸, 平島奈津子編	中外医学社	東京	241-246	2011
石井賢二	脳アミロイド診断薬	新薬展望2011	医薬ジャーナル社	医薬ジャーナル社	大阪	403-408	2011
今林悦子, 松田博史	脳核医学検査の臨床:脳PET検査 FDG-PETによるてんかん・脳腫瘍の診断	第3版最新脳SPECT/PETの臨床	西村恒彦編	メジカルビュー社	東京	154-159	2012