

光先端医学教育研究センター  
フォトニクス医学研究部  
生体機能イメージング研究室

1 構 成 員

	平成 28 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	0 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	（0 人）
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	0 人	（0 人）
診療助教	0 人	
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	3 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	1 人	
大学院学生（うち他講座から）	2 人	（1 人）
研究生	0 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	1 人	
合計	8 人	

2 教員の異動状況

- 尾内 康臣（教授）（2007.11.1～現職）
- 小俣 圭（特任助教）（2012.4.1～現職）
- 武内 智康（特任助教）（2014.4.1～現職）
- 大星 有美（特任助教）（2015.10.1～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 27 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	4 編	（1 編）
そのインパクトファクターの合計	19.47	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1 編	（1 編）
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2 編	（2 編）

(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Ouchi Y. [PET imaging of  $\alpha 7$  nicotinic receptor]. Nihon Yakurigaku Zasshi. May;145(5):266-7,2015
2. Terada T, Kakimoto A, Yoshikawa E, Kono S, Bunai T, Hosoi Y, Sakao-Suzuki M, Konishi T, Miyajima H, Ouchi Y. The Possible Link between GABAergic Dysfunction and Cognitive Decline in a Patient with Idiopathic Hypoparathyroidism. Intern Med. 54(17): 2245-50,2015
3. Kakimoto A, Ito S, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. Age-related gender-specific changes in the brain metabolism and morphology. J Nucl Med. 57(2):221-5, 2016

インパクトファクターの小計 [7.064]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, Senda K, Murayama S, Ishii K, Takao M, Beach TG, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B, Ironside JW, Catafau AM, Stephens AW, Mueller A, Koglin N, Hoffmann A, Roth K, Reiningger C, Schulz-Schaeffer WJ; Florbetaben Phase 3 Study Group. Florbetaben PET imaging to detect amyloid plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study. Alzheimers Dement. Aug;11(8):964-74,2015

インパクトファクターの小計 [12.407]

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 尾内康臣. ドパミン脳深部刺激の in vivo 分子イメージング : モデル動物からヒトまで PET ジャーナル 先端医療技術研究所 25 巻 p18、2015

インパクトファクターの小計 [ 0 ]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 尾内康臣. in vivo 分子画像法を用いた脳内活性ミクログリアの描出 日本生物学的精神医学会誌 9月号、2015
2. 尾内康臣 活性化ミクログリアのイメージング Clinical Neuroscience 33 巻 12 号 p1416-1419, 2015

#### 4 特許等の出願状況

	平成 27 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

#### 5 医学研究費取得状況

（万円未満四捨五入）

	平成 27 年度
（1）科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）	6 件 （790 万円）
（2）厚生労働科学研究費	0 件 （0 万円）
（3）日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	1 件 （100 万円）
（4）科学技術振興機構(JST) による研究助成	1 件 （115 万円）
（5）他政府機関による研究助成	1 件 （900 万円）
（6）財団助成金	0 件 （0 万円）
（7）受託研究または共同研究	1 件 （一万円）
（8）奨学寄附金	0 件 （0 万円）

##### （1）科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）

1. 基盤研究B アルツハイマー病における神経新生と神経炎症発症起点の生体画像を用いた病態研究 H26-H28、平成 27 年度 400 万円（代表：尾内康臣）
2. 挑戦的萌芽 精神疾患の創薬に貢献する保護・傷害型ミクログリア活性の *in vivo* 画像法の開発.H26-H28、平成 27 年度 120 万円（代表：尾内康臣）
3. 基盤研究（C） 定量的光イメージングを用いた脳リハビリに貢献する認知機能簡便定量法の開発、H26-H28、平成 27 年度 50 万円（代表：大星有美）
4. 若手研究（B） アルツハイマー病におけるタウ病変、ミクログリア活性、アミロイド蓄積の病態関連研究、H27-H28、平成 27 年度 120 万円（代表：寺田達弘）
5. 若手研究（B） 神経性無食欲症の症状形成における、セロトニン系の異常とミクログリア活性の関係：PET 研究、H26-H27、平成 27 年度 10 万円（分担者）（代表：横倉正倫）
6. 研究活動スタート支援、 レビー小体型認知症の精神症状発現と脳内活性化ミクログリア局在との関連性の検討、平成 27 年度 110 万円（代表：武内智康）

##### （3）日本医療研究開発機構（AMED）による研究助成

1. 時間軸を念頭に適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・連携システムに関する研究、平成 27 年度 100 万円（分担者）（代表：長寿研 鳥羽研二）

##### （4）科学技術振興機構(JST) による研究助成

1. 産学共創基礎基盤研究プログラム、H24-H27 平成 27 年度 115 万円（分担者）（代表：北大・西村吾朗）

##### （5）他政府機関による研究助成

1. 文科省 放射線医学総合研究所プログラム H26-H27 分担 平成 27 年度 900 万円（分担者）（代表：放医研・須原哲也）

(7) 受託研究または共同研究

企業 1 件、H27-H32 平成 27 年度 (代表: 尾内康臣)

## 6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件	1 件
(2) シンポジウム発表数	2 件	2 件
(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	1 件
(6) 一般演題発表数	5 件	

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Yasuomi Ouchi. Imaging of A $\beta$ -linked brain milieu disruption. International Symposium on Alzheimer's Disease Prevention Strategy 平成 27 年 6 月 27 日 (Tokyo)

Yasuomi Ouchi. In vivo depiction of A $\beta$ -linked inflammatory and neurochemical abnormalities in the human brain. 14 回 International conference: Peace through Mind/Brain Science 平成 28 年 2 月 24 日 (Hamamatsu)

4) 国際学会・会議等での座長

5) 一般発表

ポスター発表

Yasuomi Ouchi, Tatsuhiro Terada, Kyoko Nakaizumi, Etsuji Yoshikawa, Akihiro Kakimoto, Takashi Isobe, Iori Suzuki, Yasuhiro Magata. In vivo distribution of  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 and  $\alpha$ 7 receptors in the human brain. 21 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成 27 年 6 月 16 日 (Hawaii)

Shigeru Ito, Akihiro Kakimoto, Hiroyuki Okada, Sadahiko Nishizawa, Satoshi Minoshima, Yasuomi Ouchi. Age-related changes of brain glucose metabolism and morphology in the default mode network. 21 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成 27 年 6 月 18 日 (Hawaii)

Kei Omata, Shigeru Ito, Yasuomi Ouchi. The neural correlates of behavioral changes in voluntary actions. 21 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成 27 年 6 月 18 日 (Hawaii)

Masamichi Yokokura, Yasuomi Ouchi, Kiyokazu Takebayashi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi,

Yasuhide Iwata, Tatsuhiro Terada, Kyoko Nakaizumi, Tomoyasu Bunai, Norio Mori. A comparison study of microglial activation in aging and dementia between first- and second-generation TSPO PET tracers: [<sup>11</sup>C]PK11195 and [<sup>11</sup>C]DPA713. 第 45 回米国神経科学会 平成 27 年 10 月 (Chicago)

Tatsuhiro Terada, Masamichi Yokokura, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Satoshi Kono, Takashi Konishi, Hiroaki Miyajima, Yasuomi Ouchi. Anti-neuroinflammation effect of Zonisamide in early Parkinson's disease. 第 45 回米国神経科学会 平成 27 年 10 月 (Chicago)

Yumi Oboshi, Mitsuru Kikuchi, Masayoshi Kawai, Yasuomi Ouchi. Pre-task prefrontal activation during visual working memory task in the cognitively normal elderly. The 16<sup>th</sup> Conference of Peace through Mind/Brain Science. Feb, 2016. Hamamatsu, Japan

K.Omata, S.Ito, Y. Ouchi, "The neural correlates of stop action in ongoing movements", The 16th Mind brain Science symposium, Feb 24th, (2016), Hamamatsu, Japan

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

2) 学会における特別講演・招待講演

尾内康臣. 脳病態と分子イメージング—神経伝達物質系からのアプローチ—  
第 16 回日本分子神経学学会 2015 年 8 月 29 日 (浜松)

3) シンポジウム発表

4) 座長をした学会名

日本核医学学会、日本神経学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

日本神経学会画像コア、診療向上委員会委員

日本脳神経核医学研究会委員長

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリー数は除く)	0 件	0 件

(1) 国内の英文雑誌等の編集

(2) 外国の学術雑誌の編集

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

2 回 (NeuroImage, USA)

1 回 (Brain, Behavior, and Immunity, USA)

1 回 (Neurobiol Aging, USA)

## 9 共同研究の実施状況

	平成 27 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	2 件

### (2) 国内共同研究

1. 代表者：伊藤健吾部長（国立長寿医療センター） FDG-PET によるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究
2. 代表者：三辺義雄（金沢大学精神科） 高機能自閉症成人例におけるオキシトシンの効果と生物学的背景の検討
3. 代表者：菊知充（金沢大学精神科） 健常者における経頭蓋直流電流刺激のドーパミン-GABA システムへの影響の研究

### (3) 学内共同研究

1. 代表者：森則夫教授（精神科） 精神神経疾患の脳病態研究
2. 代表者：難波宏樹教授（脳外科） パーキンソン病における DBS のドーパミン刺激研究

## 10 産学共同研究

	平成 27 年度
産学共同研究	2 件

1. 浜松ホトニクス中央研究所 第 5 研究室 「次世代 PET の検証研究」
2. 浜松ホトニクス中央研究所 第 7 研究室 「光と PET の融合研究」

## 11 受賞

- (1) 国際的な授賞
- (2) 外国からの授与
- (3) 国内での授賞

武内智康、第 39 回日本神経治療学会、優秀賞、2015 年 11 月 27 日

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. NIRS と PET の光技術を用いた病態解明研究

#### 1) 高齢者における前頭前野の脳活動

これまで近赤外分光法（near-infrared spectroscopy ; NIRS）を用いて、前頭前野における視覚性作業記憶課題（visual working memory task ; VWMT）実施時のタスク前賦活の変化について、健常高齢者では若年者と比べ低下がみられること、タスク前賦活は若年、高齢ともに良好なタスク成績と関連していたことを報告した。今回は、タスク前賦活期間の賦活を明確に抽出する目的のタスクに改変し、健常高齢者における脳血流反応を NIRS により調べ、タスク方法の習熟に伴う脳賦活推移やタスク前賦活と記憶機能の関係について調べた。その結果、高齢者では、タスク前の脳活動は小さくタスク中の活動が大きいことが分かった。しかし、タスクが進むごとに、タスク前活動とタスク初

期活動間で有意な変化が少なくなり、タスク習熟に伴い時間的に早く賦活する可能性、あるいはタスク中の活動上昇が低下する可能性が考えられた。行動学的指標では、タスク前活動と RBMT 得点間に正相関が示され、タスク前の賦活が、被験者の記憶機能と関連していることが推測された。

## 2) 認知症における脳活動変化と $\alpha 4\beta 2$ 受容体機能との関係

神経変性疾患脳における前頭前野の脳賦活の特徴について

アセチルコリン系は作動記憶機能の調節に重要であり、作動記憶による前頭前野の賦活は、加齢やアルツハイマー病で減少することが知られているが、注意に関連するとされる  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性アセチルコリン受容体機能と前頭前野の賦活、なかでも時間的な賦活変化との関係は明らかになっていない。そのため、本研究ではアルツハイマー病でのタスク中の脳血流変化指標としての酸素化ヘモグロビン濃度 (oxy-Hb) 変化と  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性受容体結合能との関係について調べた。軽度から中等度アルツハイマー病患者、健常高齢者各群 11 名の作動記憶課題中の近赤外分光法 (NIRS) 測定と  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体トレーサー ( $^{18}\text{F}$ -2FA) を用いた PET を実施した。その結果、主効果 (群) が有意であったチャンネルの平均 oxy-Hb 値と前頭前野の  $^{18}\text{F}$ -2FA 結合能との有意な相関が、健常群ではタスク前半 (難易度低) 期間で、患者群では後半 (難易度高) 期間で認められた。なお、これらの脳血流変化は、タスク正答率ではなくタスクに要する時間と有意な相関が示された。これらのことから、前頭前野の  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体は、タスク正答率とは関係なく新規の刺激への脳反応を促進する役割を持つこと、アルツハイマー病ではコリン誘導性の前頭前野賦活の遅れが認知タスクでの反応の遅れを説明する可能性が示唆された。

## 3) アルツハイマー病における $\alpha 7$ ニコチン受容体の研究

ニコチン性コリン神経の  $\alpha 7$  受容体は記憶や学習に関与しているとされる。前回、 $\alpha 7$  受容体である [11C]Me-QAA と PET を用いて  $\alpha 7$  受容体の健常人における生体の脳内分布について報告し、 $\alpha 7$  受容体は  $\alpha 4\beta 2$  受容体に比べ深部領域よりもより大脳皮質に広く分布することがわかった。今回、初期アルツハイマー病脳内における  $\alpha 7$  受容体の変化について検討した。動物実験データより [11C]Me-QAA 結合は無採血参照領域法が適用できることがわかっており、トレーサー投与後無採血 60 分間ダイナミック撮像を行った。解析は MRI 情報をもとに脳梁を参照領域として、結合能 (QAA-BPND) を求め、アルツハイマー病と健常人で SPM 法と ROI 法を用いて比較検討した。その結果、アルツハイマー病では側頭葉、頭頂葉、前頭葉における QAA-BPND が低下し、前脳基底部 (マイネルト核) 領域でも有意に低下していた。また、大脳皮質の QAA-BPND は認知機能と相関することがわかった。初期アルツハイマー病では、大脳皮質を中心に広範のコリン神経分布領域で  $\alpha 7$  受容体が低下していることが示唆された。

## 4) 活性化ミクログリアの分子イメージング

活性化ミクログリアを描出するトレーサーとしては現在 Translocator protein (TSPO) の代表である [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195 と第二世代の TSPO トレーサーである [ $^{11}\text{C}$ ]DPA713 による活性化ミクログリアの画像化を進めた。[11C] DPA713 の特異性を調べるため、健常若年と健常高齢者で [11C] DPA713 の結合能 ( $\text{BP}_{\text{ND}}$ ) を推定して、[11C] PK11195  $\text{BP}_{\text{ND}}$  と比較した。その結果、若年・高齢者の間には [11C] PK11195  $\text{BP}_{\text{ND}}$  に差は見られず、[11C] DPA713  $\text{BP}_{\text{ND}}$  での若年高齢者間の差が [11C] PK11195  $\text{BP}_{\text{ND}}$  のそ

れらよりかなり高いことを見出した。これらのことは、[11C]DPA713 を用いることで、加齢におけるミクログリア活性をより捉えられやすいことを示唆している。今後の病態におけるミクログリア活性で[11C]DPA713 が活用できることがわかった。

## 2. 随意運動の制御過程の脳活動研究

日常生活において運動を開始したり中止したりするのは自然の行為である。これまで Go/No-go 課題でしばしば運動抑制が関心の的であった。そこで、自発的に、あるいは受動的に与えられる行動抑制に関しての神経基盤について磁気共鳴映像法 (fMRI) を用いて検討した。健常被験者に対して、4 つのブロックデザイン (指運動を自発的あるいは受動的に抑制と開始を行う) を作成し、実験した。ブロックの中の行動の変化点 (休みから行動 (その逆) まで) はイベントと捉え、それを各状態の regressor として一般的な線形モデル解析を行った。その結果、自発的な停止に関する脳領域は、MCC、島皮質、SMA、rIPC、rAG という領域が描出され、受動的な停止では、さらに両面の紡錘状回も加わった。反対に、行動の開始では、一次運動皮質、視床と小脳で、受動的な開始ではそれよりもより広範囲に脳賦活が見られた。すなわち、行動の抑制は、行動の開始より、より限られた脳領域が関わっていることを示唆し、特に自発性の制御では紡錘状回を含む視覚のシステムが重要かもしれない。自発・受動的抑制行動に共通するのは、MCC と島皮質であり、これらは salience network として重要な構成領域として考えられている。このように、行動の抑制は salience network と企図脳領域の活動を必要としているかもしれないと推察した。

## 3. ミクログリア活性とモデル動物の研究

中大脳動脈閉塞モデルラット 2 匹を作成し、 $[^{11}\text{C}]$ NE40 と  $[^{11}\text{C}]$ PK11194 を用いた PET 撮像を行った。モデルの作製時 2% ハロタン吸入麻酔を使用した。手術には苦痛の軽減を図った。麻酔下で左眼窩より頭蓋低へアクセスし中大脳動脈を露出 (硬膜は外さない)。尾静脈より Rose bengale 20mg/kg 投与と同時に 540nm 緑色光を 10 秒間照射。中大脳動脈閉塞を確認後、手術部位を縫合した。次に、PET イメージング実験では、吸入麻酔下でイメージング装置の動物固定具にテープで撮像時間中動けないように歯と両耳での 3 点固定を施行し、イメージング装置にセットして最大で 90 分間の撮像を行った。撮像前あるいは終了後、画像再構成を行い画像処理装置にてイメージングプローブの体内分布や動態を評価した。一部で PET 撮像の前に動物 MRI 装置を用いて形態画像を得た。MRI 撮像での麻酔は放水クロラル静脈麻酔を用いた。PET 撮像時、ハロタン (2~5%) とイソフルラン (2~5%) の吸入麻酔を行った。PET 終了後にペントバルビタール 100mg/kg、急速静注法により安楽死させた。これらの結果から、 $[^{11}\text{C}]$ NE40 と  $[^{11}\text{C}]$ PK11194 に関するミクログリア活性の違いについて観察できるシステムが整い、これらのデータ解析を行っている。

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1.  $\alpha 7$  ニコチンイメージングを用いて、認知症疾患への早期病態の可能性が得られたことと、精神疾患に展開していることである。また、タウ蛋白とアミロイド蛋白および神経炎症の画像化により詳細に認知症疾患の病態が分かるイメージングプロセスを構築したことである。



## 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. 本研究室は分子イメージング法と MRI や光イメージング法を用いて主にヒト脳機能を画像学的に描出・解明することを柱としている。特に健常人から疾患に跨がって研究できる施設としては数少ない。また、疾患モデル動物を用いた病態解明研究を浜松ホトニクスと共同で研究し、動物からヒトへのトランスレーション研究にも力を入れている。

国際的には、Johns Hopkins 大学の GABA-MRS 技術やユタ大学の画像処理技術を用いて病態解明の研究も並行して行っている。

## 15 新聞, 雑誌等による報道