

メディカルフォトニクス研究センター
生体光医学研究部門
生体機能イメージング研究室

1 構 成 員

	平成 27 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
助教（うち病院籍）	0 人	(0 人)
助手（うち病院籍）	0 人	(0 人)
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	2 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	0 人	
大学院学生（うち他講座から）	4 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）	1 人	
その他（技術補佐員等）	3 人	(訪問研究員)
合計	11 人	

2 教員の異動状況

尾内 康臣（教授）（H19.11.1～現職）

小俣 圭（特任助教）（H25.4.1～現職）

武内 智康（特任助教）（H27.4.1～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 26 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	4 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	25.87	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0 編	
(3) 総説数（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	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0 編	(0 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	
(6) その他（レター等）	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. Oboshi Y, Kikuchi M, Shimizu Y, Yoshimura Y, Hiraishi H, Okada H, Magata Y, *Ouchi Y. Pre-task prefrontal activation during cognitive processes in aging: A near-infrared spectroscopy study. PLoS One. 2014; 9(6):e98779 【神経科学】 [3.534]
2. Shimizu Y, Yamamoto S, Fukumoto D, Ohba H, Kakiuchi T, Nishiyama S, Yoshikawa E, Tsukada H, Okada H, *Ouchi Y. Loud noise exposure during activity and neurogenesis in the living rat brain: a preliminary study. J Neurol Neurophysiol 2014, 5:6 【神経科学】 [1.25]

インパクトファクターの小計 [4.784]

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. Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M. Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using 18F-FDG-PET: A Multicenter Study. J Alzheimers Dis. 2015 Jan 7 (in print) 【神経科学】 [3.612]
2. 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. 2015 Mar 27 (in print) 【神経科学】 [17.472]

インパクトファクターの小計 [21.084]

4 特許等の出願状況

	平成 26 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成 26 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	6 件	(2,090 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	0 件	(0 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件	(0 万円)
(4) 財団助成金	0 件	(0 万円)
(5) 受託研究または共同研究	1 件	(100 万円)

(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0 件	（ 0 万円）
--------------------	-----	---------

(1) 文部科学省科学研究費

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、580万円（代表）
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、120万円（代表）
3. 文部科学省 産学共創基礎基盤研究プログラム、H24-H27 平成26年度 150万円（代表：北大・西村吾朗）
4. 文部科学省 放射線医学総合研究所プログラム H26-H27 分担 1,100万円（代表：放医研・須原哲也）
5. 文部科学省 学術研究補正助成基金助成金交付 若手研究(B) アルツハイマー病の脳内 $\alpha 7$ ニコチン受容体とアミロイド蓄積の病態解明研究 H25-H26、平成26年度 100万円（代表：寺田達弘）
6. 文部科学省 基盤C、自閉症におけるデフォルトモードネットワークの破綻とその物質的背景、H24-H26、平成26年度 40万円（代表：野崎孝雄）

(2) 厚生科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究

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	0 件
(2) シンポジウム発表数	1 件	1 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	1 件	

(1) 国際学会等開催・参加

(シンポジウム) Yasuomi Ouchi, Microgliosis PET in brain disorders. 第14回 International College of Geriatric Psychoneuropharmacology 平成26年10月4日 (Tsukuba)

5) 一般発表

(ポスター) Yasuomi Ouchi, Yumi Oboshi, Mitsuru Kikuchi, Tatsuhiro Terada, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Yasuhiro Magata. Task-induced brain responses and $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor binding in Alzheimer's disease. 20回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成26年6月11日 (Hamburg)

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

Current Molecular Imaging: Editorial board,

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

（3）国内外の英文雑誌のレフリー

- 2回 （Neuroimage, USA）
- 2回 （Current Molecular Imaging, USA）
- 1回 （J Geriatric Psychiatry Neurology, USA）
- 1回 （J Cereb Blood Flow Metab, USA）
- 1回 （Neural Regeneration Research, USA）

9 共同研究の実施状況

	平成 25 年度
（1）国際共同研究	1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） MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究
2. 代表者：石井賢二センター長（東京都健康医療センター研究所） アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究
3. 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）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 のドパミン刺激研究

10 産学共同研究

	平成 26 年度
産学共同研究	2件

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」

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」

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 分子イメージング手法を用いた病態解明研究

1) 老化の脳活動について

健常若年者と健常高齢者の前頭葉における脳血流反応について NIRS を用いて測定し、その反応

の差を調べ、将来施行予定のパーキンソン病患者などの前頭葉機能と比較する基礎データを収集した。脳血流反応データは前頭葉機能を反映する記憶課題実施中の脳血流変化を光脳機能イメージング装置 (Spectratech 社製 OEG-16) で収集して解析した。対象は高齢者・若年者各 60 名となった。高齢者では若年者とは異なる血流反応がみられ、若年者と異なる前頭葉機能の off-set 遅延が起きていることが推測された。さらに詳細に加齢に伴う脳賦活の反応差を検討するため Statistical parametric mapping (SPM) 手法を取り入れた解析法である NIRS-SPM により前頭前皮質 (PFC) 内での賦活部位を明らかにすることを試みた。この結果については、日本ヒト脳機能マッピング学会 (演題名「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」) で発表を行った。また、平均加算前の生波形を再解析した結果、若年者では前頭前皮質吻側部 (aPFC) で予期的な脳血流反応が認められたため、タスク前・タスク前半・タスク後半に time course を区分し、各区間の平均酸素化ヘモグロビン濃度 (oxy-Hb) 変化量の統計的解析を行った結果、aPFC における両群間の脳血流変化の差が明らかとなった。

2) 脳活動の変化に関する光イメージング研究

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

上記 1 で用いたタスクによって、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症患者、パーキンソン症候群を対象として NIRS による PFC 領域の脳血流測定を実施し、健常高齢者との脳血流反応差について検討した。健常高齢者群、アルツハイマー病 (AD) 群各 11 名を対象とし、視覚性作業記憶課題中の脳賦活について、タスク前半とタスク後半、タスク終了後の平均 oxy-Hb 変化値を群間で比較した。AD 患者でタスク前半での脳血流上昇の立ち上がりとタスク終了後の低下に遅延がみられ、タスク開始に伴う脳活動の反応性の低下やタスク後のリセットの破綻を示唆しており、認知処理における AD 脳の病態的特徴を示していると考えられた。脳活動の反応性の低下やリセット機構の破綻は、パーキンソン病の認知機能低下においてもみられる特徴と考えられるため、さらに検討を進める。また、PET データ (ニコチン性受容体機能) と脳血流反応との比較から、NIRS の簡便な評価法としての妥当性を検討することを目的とし、PET との比較指標として用いるための脳血流データの解析を行った。

3) 認知機能とニコチン受容体の研究

これまでニコチン性アセチルコリン受容体のサブタイプである $\alpha 4\beta 2$ 受容体の分布について 2-[18F]F-A-85380 (2FA) を用いてヒト生体脳内で描出してきた。今回 $\alpha 7$ 受容体の脳内分布について新規トレーサーである [11C]Me-QAA を用いて調べ、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体との分布差を検討した。先の報告から [18F]2FA の結合は後期集積画像を用いた組織脳梁比 (2FA-RI) で半定量的に示せることがわかっているが、初めに [11C]Me-QAA への簡便 RI 法がダイナミック撮像法を代用できるかを検討し、次にその結合能を求めて、脳内各領域における 2FA 結合と比較検討した。健常人と一部患者を対象とした。解析は MRI 情報をもとに脳梁を参照領域として、SRTM による BPND と QAA-RI を算出し、全脳における各脳領域の比を求め、2FA 分布と比較した。その結果、QAA-BPND と QAA-RI の相関係数は小さく、特に密度の少ないとされる領域ではさらに悪化した。2FA よりも QAA の BPND は大脳皮質でより高いことがわかった。 $\alpha 4\beta 2$ 受容体はより脳深部領域に $\alpha 7$ 受

容体はより大脳皮質に分布することが示唆された。

4) ミクログリア分子イメージング

これまで、ポジトロン断層画像法 (PET) を活用して、脳内のミクログリア活性を描出してきた。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) を標的としたものが主流であり、今日広く用いられているのが ^{11}C PK11195 である。ミクログリアが活性化されるとミトコンドリア外膜に位置する TSPO の数が増加するため、TSPO に結合する ^{11}C PK11195 量が増加する。 ^{11}C PK11195 結合はその後活性化アストロサイトでも認められることが報告されたが、結合の多くはやはり活性化ミクログリアであると考えられている。 ^{11}C PK11195 の弱点は特異性が低いことであるため、今日より特異性の高い TSPO 標的トレーサーの開発が様々試みられている。われわれは最近 ^{11}C PK11195 よりも特異性の高い TSPO トレーサーである ^{11}C DPA713 を用いた活性化ミクログリアの *in vivo* 画像化を導入し、認知症や精神疾患で神経炎症の画像化を行っている。

2. 感性的思考の脳機能研究

本研究では思考の機能について検討を行う。思考には様々な側面があるが、感性的側面と論理的側面が存在する。感性とは審善美の評価判断に関わる知覚能力であり、直観的であり非言語的、無意識的なものと言える。この無意識的な思考活動として閃きのような体感がある。多くの場面において物事を認識する際には論理的というよりも、むしろ閃きのような直観的な認識が有効に機能している。このような直観的思考は、推論や計算のような論理的思考とどのように異なるのであろうか？直観的思考の背後では我々に知覚不能な「無意識な」計算が行われていると想定される。そして、この無意識的な計算が感性を支える情報処理系と考えられる。この情報処理系には神経細胞ネットワークだけでなく、ドパミンやセロトニンと呼ばれる神経伝達物質による脳全体の状態を調整する系も関わってくる。そこで本研究プロジェクトでは、この無意識的な脳活動と意識的な活動に関わる脳活動に注目し、fMRI、MRS や PET を用いて感性的思考の検討を行う予定である。現在進行中の実験では、まずは意識的動作がどのような脳部位によって担われているのかを検証を行うため、タッピングによる運動課題を行っている。これにより意図や思考に関わる脳部位を検証する予定である。パイロット実験から、意図的な運動停止に関連する脳部位として下前頭回、背側前頭皮質、補足運動野、下頭頂小葉の賦活が明らかになってきた (下図参照)。これは意識的な活動に関わる脳部位と言える

3. 神経幹細胞とモデル動物の研究

複数の小動物が麻酔下に同時計測できるような撮像技術を開発することであったため、その基盤となるラット撮像ホルダーの形状を検討した。その結果、アクリル性の基盤にラットを固定して計測することで、複数の計測が可能であることがわかった。今後、このラットトレイを基礎として、蛍光イメージングでも併用できるホルダーを構築することになる。L- ^{18}F -Fluoromethyl Tyrosine (^{18}F -FLT) を投与して PET カメラで撮像したラットの 3 方向断層面 PET をこのホルダーを使うことで複数の画像を撮ることができた。トレーサー投与後にダイナミック連続撮像して安

定的に撮像できることを示すことができた。しかし、今後の複数の撮像を考えるとより簡便な組織の放射能濃度を投与放射エネルギーと体重で補正した値 SUV を用いて画像解析を行ったほうがよいと思われた。ラットはイソフルラン麻酔下で撮像するために、鼻部固定に改良を要することが課題となった。今後、トレーサーの組織内分布（深度や広がり）を蛍光法と PET 法で比較検証していく。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

新規プローブである $\alpha 7$ ニコチンイメージングを認知症患者に応用して、早期病態の確立を行っている点と、タウ蛋白のイメージングが開始されたことである。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

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・解明することを目的としている。しかし、ヒトだけでは不十分のため、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 PET センターの客員教授のグループと行っていて、トランスレーショナル研究にも力を入れている。

国際的には、Johns Hopkins 大学の GABA-MRS 技術を用いて病態解明に応用するとともに、PET 研究ではワシントン州立大学との連携で研究が行われている。