

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 25 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）	1 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	10 人	

### 2 教員の異動状況

尾内 康臣（教授）(H19.11.1～現職)

### 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 24 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	8 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	26.47	
(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, Ouchi Y, Yagi S, Kono S, Nakai N, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Terada T, Kim K, Harada K. In vivo mesolimbic D2/3 receptor binding predicts posttherapeutic clinical responses in restless legs syndrome: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012, 32(4):654-62 【神経科学】 [5.008]
2. Ouchi Y, Kikuchi M. A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging. *Rev Neurosci.* 2012 23(3):263-8 [2.147]
3. Ouchi Y. Molecular Imaging in the Default Mode Network. *Cur Mol Imaging,* 2012, 1:81-86 [0]
4. 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.* 2012 Dec 12. [1.386]

インパクトファクターの小計 [ 8.54 ]

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)

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 [5.036]
2. Kono S, Ouchi Y, Terada T, Suzuki M, Yagi S, Miyajima H. Combined FDG and raclopride PET study in a case of ALS with the R521C FUS gene mutation. *J Neurol.* 2012 259(2):367-9 [3.473]
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 [5.008]

インパクトファクターの小計 [ 13.52 ]

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. Yamamoto S, Ouchi Y, Nakatsuka D, Tahara T, Mizuno K, Tajima S, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y. Reduction of [11C](+)-3-MPB binding in brain of chronic fatigue syndrome with serum autoantibody against muscarinic cholinergic receptor. *PLoS One.* 2012;7(12):e51515 [4.411]

インパクトファクターの小計 [ 4.411 ]

#### 4 特許等の出願状況

	平成 24 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 24 年度
(1) 文部科学省科学研究費	3 件 (860 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	2 件 (200 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 (400 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

尾内康臣（代表者）基盤研究B アルツハイマー病におけるアミロイド蛋白生成 $\gamma$ セクレターゼ活性の生体画像法の開発 640万円（継続）

尾内康臣（代表者）挑戦的萌芽 精神疾患等のための創薬に有用な細胞動態in vivoモニタリング・システムの開発 120万円（継続）

尾内康臣（分担者）産学共創基礎基盤研究 ヒト組織深部のイメージングを可能とする定量的蛍光分子イメージング基盤技術の確立 100万円（新規）

##### (2) 厚生科学研究費

尾内康臣（分担者）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（100万円）代表者 東京都健康医療センター 石井賢二

尾内康臣（分担者）認知症、運動疾患等の長寿医療に係るネットワーク等社会基盤構築に関する研究（100万円）代表者 国立長寿研究センター 伊藤健吾

##### (3) 他政府機関による研究助成

##### (5) 受託研究

尾内康臣（代表者）早期パーキンソン病患者に対するトレリーフの神経保護作用に関する予備的検討 —画像医学的手法（PET）を用いた評価— 大日本住友製薬（400万円）

#### 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	0 件	0 件
(3) 学会座長回数	0 件	0 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	2 件	0 件

(6) 一般演題発表数	1 件	
-------------	-----	--

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

Ouchi Y, Terada T, Yagi S, Oboshi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Ogawa M, Magata Y.  
Binding of  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor and cognition in normal subjects. 18 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成 24 年 6 月 (Beijing)

(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,  
The Scientific World Journal: 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

- 1 回 (Neurobiology of Aging, USA)
- 1 回 (Neuroimage, USA)
- 2 回 (PlosOne, USA)
- 1 回 (Current Molecular Imaging, USA)
- 1 回 (Springer Verlag, Germany)

## 9 共同研究の実施状況

	平成 24 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） 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） 自閉症の脳病態研究
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 23 年度
産学共同研究	0 件

## 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) 認知症診断に寄与する画像的研究

アルツハイマー型認知症(AD)の客観的評価法として脳領野の感度分布差を利用した診断支援法(CAD法)を考案し、その手法が他の施設でも応用可能かを検証した。対象者はSEAD-Jの3施設のPET画像を用いた。初回のPET画像データを用いてCAD法を応用し、浜松の正常データベースを用いた場合と、自施設正常データベースを用いた場合での正診率の違いを検討した。また、フォローアップデータから、CAD法を用いてその変化が捉えられるかを検証した。その結果、自施設データベースを用いる場合のほうが、浜松データベースを用いるよりも、正診率は向上することがわかった。フォローアップデータの推移を見る場合は、どちらの正常データベースを用いても問題ないことがわかった。以上のことから本CAD法は各施設の正常データベースを用いれば良好な正診率が得られることが示され、どの施設でも応用可能であることがわかった。今後AD鑑別だけでなく、他の認知症疾患の特徴を抽出できればさらに他疾患への応用も可能となると期待された。

#### 2) 正常加齢の脳活動の変化の光イメージング研究

高齢化に伴い、認知機能特に、認知処理スピードや正確性が低下し、状況の変化における認知行動の切り替えが鈍化する。この正常加齢における脳機能について、近赤外分光法(near-infrared spectroscopy : NIRS)を用いて、attentionやswitching機能を要するvisual working memory taskにおける前頭前野での脳血流反応を捉えることで高齢者の脳機能活動の特徴について検討した。その結果、前頭葉内側領域において、時間と群の間に交互作用( $p < 0.05$  corrected)が示され、この部位における両群間の時間による変化に差がみられた。若年者では、この領域において、T1でoxy-Hb濃度が急激に上昇し、T2では急激に低下するのに対し、高齢者では、T1での上昇が若年者と比較し低く、T2及びpostにかけて緩徐な下降を示した。また、高齢者では、前頭葉背側領域で反応時間とT1期の血流変化量の間を負の相関を示し、反応が速い高齢者ほど前頭葉背側部の初期血流変化が大きいことが示唆された。これらから、高齢者の前頭前野内側部では、課題遂行における初期活動の反応性が悪く脳血流の遷延化が生じている可能性がある。中でも背側前頭前野の活動が低下している高齢者ほど認知行動の変換がより困難となることが推察された。現在、アルツハイマー病患者における前頭葉機能活動を調べ、正常加齢性の変化との相違相同性を検討している。

#### 3) 認知機能とニコチン受容体の研究

脳内アセチルコリン神経の $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性受容体は脳内に広く分布し、意欲や遂行など認知機能に重要であるとされている。前回、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプに高親和性を有する2-[18F]F-A-85380

〔18F〕2FA〕を用いた結合能の今回は簡便定量法を報告した。今回は、その簡便法を用いて、アルツハイマー病（AD）と高齢者の脳内〔18F〕2FA 結合を測定し、 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性受容体系機能を比較検討した。方法は、高齢者 25 人と AD 患者 20 人に対して、複数の神経心理学的評価（MMSE, FAB, RVMT, WMS 遅延記憶、SDS）で評価するとともに、前回確立した〔18F〕2FA 結合能の PET 測定簡便法を用いて、脳内  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性受容体結合を非侵襲 Logan plot 法 による BPnd とし て計測した。臨床パラメーターと  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性受容体結合との関連や、AD 群での低下領域と その機能的意義について、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、正常高齢 者の前頭前野と上頭頂小葉の〔18F〕2FA 結合が FAB スコアと有意な相関を示し、その他の認知スコ アとの間には有意な関連は見られなかった。2 群間比較では、AD で視床、マイネルト基底核領域 （NBM）、前頭葉、側頭葉で有意な低下を示し、特に NBM と前頭葉での〔18F〕2FA 結合が FAB ス コアと相関していた。これらのことから、 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性受容体系機能は前頭葉機能と関連する ことが示唆され、AD では広範にその機能障害が生じていることが示唆された。また、AD の NBM 投射系は病態に重要であることが再確認され、AD の病態初期に  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体機能低下より 高次遂行機能障害が進行する可能性が示唆された。

#### 4) パーキンソン病における脳深部刺激の病態研究

視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）はパーキンソン病（PD）の ADL を改善することが示され ている。我々は、パーキンソン病患者に対し視床下核電気刺激術前に〔11C〕CFT-PET、〔11C〕 ラクロプライド-PET を撮影、術後に電気刺激オフとオンの状態で計 2 回の〔11C〕ラクロプライ ド-PET を撮影し、その結合能を解析することにより電気刺激療法の作用機序を解明してきた。 〔11C〕CFT-PET はパーキンソン病の早期診断に有用であり、一方、術前の〔11C〕ラクロプライ ドの結合能は病初期で低下（D2 受容体数が反応性に増加）、病期の進行と共に上昇（D2 受容体数 が低下）する傾向を認めた。また我々は、術後に電気刺激オン／オフ状態で 2 回の〔11C〕ラク ロプライド PET を右足運動（足関節屈伸連続運動）施行下で同日に撮影し、電気刺激オン状態で 側坐核と尾状核のラクロプライド結合能が低下していることを確認した（図 1、NA：側坐核、CD： 尾状核、vPUT/dPUT：腹側／背側被殻）。この結合能の低下は側坐核、尾状核におけるシナプスで のドパミン濃度の増加を反映したものと考えられる。今まで電気刺激療法によるドパミン放出を ヒトにおいて直接証明した報告はなく、これは画期的な知見である。また、この研究において、 刺激オン／オフでの運動量（運動機能指数＝足回転数 Hz×運動比較検討を行った。運動機能指数 は刺激オフ時と比較し刺激オンの状態でより高い値を示したが、その増加率は両側側坐核におけ るラクロプライド結合能低下率（ドパミン放出量）と有意な逆相関を示した。これは、電気刺激 療法の有効性が高く運動効率がよい患者ほど結果的に側坐核でのドパミン放出が節約されること を示しており、電気刺激療法の作用機序の一端を示す大変興味深い結果である。（

## 2. PET 撮像法の研究

フリームービングの PET ヒト応用研究に関して

本研究では、次世代 PET カメラの基礎データとなるヒトを使った実際の撮像となる。フリームー ビングを導入するメリットとして、体動のある患者の計測、とくに認知症の初期では安静を保た



れるが、病期が進むにつれてコントロール困難な自発性運動が出現する。通常であれば検査不能ということで詳細な画像検索が断念されている実情がある。また、パーキンソン病などの不随運動性疾患では、体動は無視できない。通常はしっかり頭部に対して体動に耐えうる固定法が取られるが、その制限が実は脳内の循環動態・神経伝達物質動態に変化を与えている可能性もある。また、精神科疾患でも頭部の頑強な固定は不安発作を起こしやすい点で避けたいと思われる。このような状況から、非拘束撮像は非常に有益な撮像方法と言える。また、大脳生理額の研究にも応用できる。たとえばヒトの歩行時の脳循環動態がどうなっているか、起立や歩行を行うことで神経伝達物質がどのように変化するかなどを非拘束下で撮像することで画像かできる。安静臥位でできない脳内活動の変化を PET で明らかにできることは未曾有のチャレンジとなる。このような考えのもとに本研究が計画された。頭に LED 装置を装着したネット帽をかぶってもらい、安静臥位で 10 分間のトランスミッションを撮像した。3MBq/kg の  $^{18}\text{F}$ FDG を投与し、その 45 分後に安静臥位 5 分間の撮像を行った。この画像をその後の各条件において得られた画像の基準にした。その後、ベッド上をおりて、通常の椅子に座ってもらった。 $^{18}\text{F}$ FDG 投与 45 分後から 2 分間の座位計測を合計 4 回行った。その際、他動的に術者が被験者の姿勢を動かし、頭部の動揺を誘発した。動きの誘発は、横方向 X、縦方向 Y (前後方向)、上下方向 Z、回転方向とした。X、Y 方向での補正は比較的精度良く描出され、Z と回転方向でもまずまずの精度が得られた。しかし、後者の検討は現在さらに精度を上げる検証をしている。

### 3. 神経幹細胞とモデル動物の研究

神経解剖と共同で神経幹細胞のイメージングに取り組んでいる。細胞レベルまでの画像化は実現できたが、 $\gamma$ セクレターゼ酵素活性を定量解析するための NMR 機能プローブを作製して、ラットにおける *in vivo* でのイメージングに取り組んでいる。また、神経新生の *in vivo* 画像化にも取り組んでおり、中性アミノ酸トランスポーター遺伝子を挿入したレンチウイルスベクターにより神経幹細胞特異的に感染させ、 $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  を用いて神経幹細胞 *in vivo* イメージングを確立した。

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

NEDO プロジェクトの一環で、新規 PET 開発の中のフリースタック撮像技術をヒトに応用することができ、新規頭部 PET カメラのプロトタイプが完成し、ファーストインヒューマンを実現した。

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

本研究室は脳機能の異常を疾患モデルやヒトで解明することを目指しており、また、こころと脳に関係する多くの謎に対する大脳生理研究を推進している。用いる手法は主に PET を中心とするが、その他 MRI、NIRS、蛍光イメージングなどの光技術を用いた分子イメージング手法も導入している。本年度は、昨年度開発した PET の撮像技術の革新的手法をヒトに応用できるようになり、非拘束下でより高性能に脳を撮像できる基盤を開発することができた。本研究は浜松ホトニクスとの共同で行っている。また、認知症への画像診断プログラムを昨年開発し、認知症の早期描出で活用しさらに多疾患へ展開している。研究体制では、これまでどおり、精神科、子どものこころの発達研究センターや脳外科と緊密に、自閉症や統合失調症、認知症、運動失調性の脳疾患の病態解明に対する共同研究

を進めている。また、神経機能解剖学講座との共同ではモデル動物を用いた *in vivo* イメージングによる病態解明を行っている。

国際的には、本講座では 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おり、ハワイ大学やハワイ州クイーンズメディカルセンターとの研究計画も話された。今後も動物とヒトを対象にして病態の本質の研究を進める予定である。