

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 24 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）	5 人	(3 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）	1 人	(訪問研究員)
合計	9 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 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	29.65	
(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）	2 編	(2 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. Kakimoto A, Kamekawa Y, Ito S, Yoshikawa E, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method. PLoS One.2011;6(9):e25033.

インパクトファクターの小計 [ 4.411 ]

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. 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):343-51, 2011 [5.036]

2. 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.2011 68:306-13. [10.872]

3. Sun W, Sugiyama K, Asakawa T, Yamaguchi H, Akamine S, Ouchi Y, Magata Y, Namba H. Dynamic changes of striatal dopamine D(2) receptor binding at later stages after unilateral lesions of the medial forebrain bundle in Parkinsonian rat models. Neurosci Lett. 2011 496(3):157-62 [2.055]

インパクトファクターの小計 [ 17.963 ]

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. Kikuchi M, Hirokawa 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. 2011 31(31):11193-9

インパクトファクターの小計 [ 7.271 ]

### (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. 分子イメージングの最先端「パーキンソン病の分子イメージング」  
最新医学 最新医学社 66巻10号 p2368-2377、2011
2. 尾内康臣 プラミペキソールは特発性レストレスレッグズ症候群症状を早期に改善する.  
Frontiers in Parkinson Disease メディカルレビュー社、4巻4号 p218-221 2011

インパクトファクターの小計 [ 0.00 ]

#### 4 特許等の出願状況

	平成 23 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 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	2 件	(950 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	1 件	(21,000 万円)
(4) 財団助成金	1 件	(100 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件	( 0 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γセクレターゼ活性の生体画像法の開発 830万円（新規）

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（新規）

##### (2) 厚生労働科学研究費

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

尾内康臣（代表者）NEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発／精神性疾患等の治療に貢献する次世代PET診断システムの研究開発」（21,000万円）

##### (4) 財団助成金

尾内康臣（代表者）「脳内ニコチン受容体から見た認知機能の老化と異常に関する分水嶺の研究」公益財団法人ひと・健康・未来研究財団（100万円）

#### 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, Yagi S, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Oboshi Y, Kono S, Nakai N, Sakamoto M.  
Striatal D2 receptor and GABAergic functions in early idiopathic restless legs syndrome. 17回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (Quebec city) 平成 23 年 6 月

(3) 役職に就いている国際・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 (Lancet Neurology, UK)
- 1 回 (J Nucl Med, USA)
- 1 回 (Eur J Nucl Med, Spain)
- 1 回 (Neuroimage, USA)
- 1 回 (Ann Nucl Med, Japan)

## 9 共同研究の実施状況

	平成 23 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	2 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) 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正常高齢者および疾患患者脳における病態解明研究

#### 1) 認知症の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を考案し、精度と有用性を確認した。【目的】本手法が軽度認知障害(MCI)の診断支援法としても適応可能か評価する。【方法】対象者は健常者(NL)40名とMCI患者24名。MCI患者は複数回のfollow-up検査を受診しており、数年以内に10名がADへ移行、14名はMCIのままであった。画像はFDG-PETを使用し、データ解析は3D-SSPツールによって非線形変換された脳表投影画像を使用した。まず、各被験者において全34個の脳領野毎の平均SUVを求め、NLとMCIを比較し感度分布を算出した。この領域毎の感度を重み付け値として34領野の平均SUVを1つの指標値にまとめ、NL群とMCI群の識別能力を評価した。さらに、AD移行群と非移行群における指標値の差を評価した。【結果】NLとMCIの識別能力は、感度75%、特異度93%、正診率88%であった。また、AD移行群と非移行群の初回受診時の指標値に有意差( $p < 0.01$ )が見られた。本手法は数年内にMCIからADへ移行する患者を識別できる可能性を有する。

#### 2) 正常加齢の脳活動の変化の研究

認知機能は加齢に伴い、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とはよく知られている。この現象は高齢者の特徴とされているが、実際高齢者のこのような状況下の脳機能活動についてはよくわかっていない。そこで今回、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。方法は、健常若年者60名(平均21.7歳)と健常高齢者60名(平均:71.0歳)を対象とした。NIRS装置は、16チャンネルのSpectratech社製OEG-16を使用し、脳血流変化の指標として酸素化ヘモグロビン(以下、oxy-Hb)濃度の変化を用いた。NIRSプローブは、国際脳波10-20法に準じ前頭前野に装着し、MRI撮像で位置を確認した。タスクには、手の画像を使用したvisual working memory taskを用いた。タスク時間を14秒ずつ2つに区切り、①タスク前半(T1)、②タスク後半(T2)、③タスク終了後14分間(Post)とし、チャンネル毎に、各時間のoxy-Hb変化の平均値を算出後、SPSSにより統計的解析を行った。

その結果、認知行動面から、若年者群が高齢者群よりも、有意に反応時間が速く、正答スコアが高かった。二元配置分散分析により、ch9・10・12(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3チャンネルにおいて、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、高齢者群内の検討から、ch5・7・8・11・14 (前頭葉背側領域) で反応時間と T1 期の oxy-Hb の変化量の間にも負の相関が示された。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。

今回の結果から、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。正常高齢者よりもさらに緩徐運動を特徴とするパーキンソン病ではさらに反応性低下が推察されるが、今後検討する必要がある。

### 3) 正常加齢のニコチン受容体の研究

脳内アセチルコリン神経のニコチン性受容体には主に  $\alpha 4 \beta 2$  と  $\alpha 7$  サブタイプがある。 $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプに高親和性を有するアゴニストである 2-[18F]F-A-85380 ([18F]2FA) とポジトロン CT (PET) を用いるとヒト脳内の  $\alpha 4 \beta 2$  受容体密度を定量的に測定できる。しかし、この[18F]2FA は平衡に達するのが遅く、投与後4時間程度の長時間の撮影が必要となるため、より簡便な撮影法が望まれた。そこで今回、簡便撮像法の妥当性を検討した。これまでヒト脳内の  $\alpha 4 \beta 2$  受容体分布は視床、橋、中脳で高く、小脳や線条体、淡蒼球や脳梁と小さくなる。今回、健常若年と高齢者11人を対象に頭部 PET を用いて、動脈採血法も行いながら[18F]2FA 静注後4時間まで間欠的連続撮像を施行した。解析は、長時間撮像法でのモデルフィッティング法による結合能 (BP) を基準にして、非侵襲 Logan 法 による BPnd と3時間半から4時間の集積分布画像より求めた組織参照比 BPratio とを比較して、簡便評価法の妥当性を検討した。数例のアルツハイマー病 (AD) 患者とも比較した。その結果、淡蒼球では部分容積効果があるため、参照領域とすることはできなかった。脳梁を参照領域とする方法で、 $\alpha 4 \beta 2$  受容体が密に存在する視床だけでなく、受容体の比較的少ない小脳でも、BPratio と BP には有意な正相関を示した。撮像した AD 患者では全脳で低下していた。[18F]2FA のニコチン受容体測定では、長時間のダイナミック撮像を省略し後期画像の BPratio を使うことで  $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体機能を評価できることが示された。このことは、長時間安静を保てない AD 患者でも BPratio を使うことでニコチン性受容体機能を評価することが可能であることが示された。

### 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が、その作用機序は未だ謎が多い。安静時における STN-DBS は線条体へのドパミン放出を生じないと報告されている。今回我々は、運動遂行に伴う STN-DBS のドパミン神経系に対する影響を調べるため、PD 患者に対して運動遂行下での STN-DBS の刺激 on/off の効果を [11C]raclopride-PET を用いて検討した。【対象と方法】過去2年間に STN-DBS を施行した PD 患者10人 (男5、女5、56~77歳) に対して、右足運動を自己ペースで遂行してもらい、刺激 on/off の状態で計2回の[11C] raclopride -PET を同日に撮影した。抗 PD 薬は検査12時間前までに

中止した。被殻、尾状核、側坐核に関心領域を設定し、Logan plot より求めた raclopride 結合能を算出し、刺激 on/off にて比較した。【結果】 刺激 on 時での運動機能指数（足回転数 x 運動角）は off 時に比べて有意に大きかった。PET の関心領域解析から、on-off 刺激で被殻での raclopride 結合能にほとんど変化を認めなかったが、側坐核と尾状核において on 刺激で結合能は有意に低下した。PD の運動症状は Alexander-DeLong の大脳基底核回路図でしばしば説明される。しかし今回の検討から、運動時での STN-DBS で、運動機能ループの中心にある被殻ではなく、非運動機能ループの側坐核や尾状核でドパミン放出が上昇した。このことは、STN-DBS が大脳辺縁系や認識系に関係するドパミン投射領域を刺激することで、二次的に運動遂行機能に対する促通効果をもたらすのではないかと推察された。

## 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

頭部を固定しなくても良好な PET 画像が得られるデータ補正法を考案し、頭部用 PET に実装して有用性を検討した。PET 計測は、浜松ホトニクス製頭部用 PET(SHR12000)を使用した。被験者は、4 点の LED マーカーが付いた帽子を装着し、頭部を固定せずに PET 計測を行った。PET ガントリー背面に装着した浜松ホトニクス製インテリジェントビジョンシステム(IVS)カメラにて、被験者頭部の LED マーカーの三次元座標を 1/1000 秒で追跡した。PET はリストモードで計測した。リストデータは、IVS カメラで得られた LED マーカーの三次元座標を基に、四元数を用いて計測開始位置に補正した。ヒトボランティア PET 計測にて、体動補正方法の有効性を検討した。18F-FDG 90MBq を静脈注射、30 分安静の後、ガントリーを 90 度傾けた頭部用 PET にて、椅子に座った状態で様々な頭部の動きの状態を 5 分間計測した。体動により非常に乱れた頭部 PET 画像が、補正によって良好になることが確認された。本手法は固定を伴わずに PET 計測が可能のため、脳変性疾患の病態診断や脳機能研究に有用な手法になると考えられる。

## 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、in vivo でのイメージングに挑戦している。特に γ 分泌酵素の in vivo への画像化に取り組んでいる。また、神経新生の in vivo 画像化にも取り組んでいる。

## 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 開発の中のフリームービング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。今年度は、PET の撮像技術の革新的手法を考案開発することができ、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可能となった。また、認知症への画像診断プログラムを開発し、認知症の早期描出に貢献している。さらに、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の共同研究でも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取り組んでいる。また、解剖学講座との共同で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 撮像の技術的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、子どものこころの発達研究センターと関連する英国精神神経研究所とも研究体制が可能となっている。今後も動物とヒトを対象にして病態の本質の研究を予定している。