

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 26 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）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

|                     | 平成 25 年度 |       |
|---------------------|----------|-------|
| (1) 原著論文数（うち邦文のもの）  | 6 編      | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計     | 37.66    |       |
| (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. 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 【神経科学】 [1.41]

インパクトファクターの小計 [ 1.41 ]

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 【神経科学】 [3.58]
2. 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 【神経科学】 [5.4]
3. 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 【神経科学】 [13.77]
4. 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 【神経内科学】 [3.58]

インパクトファクターの小計 [ 26.33 ]

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. 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 etiology. Brain. 2013 Oct;136(Pt 10):3004-17 【神経内科学】 [9.915]

インパクトファクターの小計 [ 9.92 ]

#### 4 特許等の出願状況

|              |          |
|--------------|----------|
|              | 平成 25 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 25 年度     |
| (1) 文部科学省科学研究費 | 5 件 (750 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     | 2 件 | (500 万円) |
| (6) 奨学寄附金その他 (民間より) | 2 件 | (500 万円) |

(1) 文部科学省科学研究費

- ・ 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 H23-H25、平成25年度 420万円
- ・ 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. H23-H25、平成25年度 80万円
- ・ 文科省 産学共創基礎基盤研究プログラム、H24-H27 平成25年度 100万円
- ・ 文科省 学術研究補正助成基金助成金交付 若手研究(B) H25-H27、平成25年度 110万円
- ・ 文科省 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25年度 40万円

(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 ー画像医学的手法 (PET) を用いた評価ー 大日本住友製薬 (400 万円)
- ・ 尾内康臣 (代表者) in vivo ニコチン受容体イメージング法を用いた認知機能異常の病態生理研究 エーザイ製薬 (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, Terada T, Yagi S, Oboshi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Ogawa M, Magata Y. 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 平成 25 年 6 月 (Seattle)

Tatsuhiro Terada, Satoshi Kono, Takashi Konishi, Yasushi Hosoi, Makiko Sakao, Hirotsugu Takashima, Hiroaki Miyajima, Yasuomi Ouchi. Altered GABAergic system in the patient with spinocerebellar ataxia type 8, 14<sup>th</sup> asian & oceanian congress of neurology, 2014, (Macao)

#### (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

- 2 回 (Neurobiology of Aging, USA)
- 1 回 (Neuroimage, USA)
- 2 回 (PlosOne, USA)
- 2 回 (Current Molecular Imaging, USA)
- 1 回 (Neurosci Behaviol Rev, USA)
- 1 回 (BMC Nuerosci, USA)
- 1 回 (Prog Neurobiol, USA)
- 1 回 (Eur J Nucl Med Mol Imaging, UK)
- 1 回 (Scientific World J, USA)
- 1 回 (Review Univ-Geneva 学位論文審査, Switzerland)

### 9 共同研究の実施状況

|            | 平成 24 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） 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) 性差による正常老化について

認知症脳は少なからず脳萎縮が生じている。本研究では、これまでに我々が開発した脳疾患診断支援法（CAD）ソフトを利用して、認知症発症前の加齢による萎縮や代謝等の脳生理変化について男女差を考慮して同時に評価した。FDG-PET と MRI と検査を同日に受診した 963 人(女性 470 人、男性 493 人)を対象とした。MR 画像から加齢における脳萎縮、PET 画像から糖代謝低下を評価した。さらに、PET/MR 比画像を新たに作成し、形態変化より優位な糖代謝変化領域を調べた。その結果、男女とも、外側前頭葉・頭頂葉の Brodmann Area (BA)4,7,9,10 で加齢による萎縮が見られたが、糖代謝は保たれていた。外側の BA1,2,3,5、内側の BA24 では萎縮と糖代謝低下がともに観察され、BA6,8,9,10,32 では萎縮がなく糖代謝が低下した。一方、外側の BA1,2,3,5 では男性のみに糖代謝が有意に低下した。本研究から PET/MR 比画像を利用することで加齢による糖代謝変化優位の脳領域を捉えることができた。一部の脳領域では性差に違いが認められ、男女の脳では代謝の変化が加齢で異なることが示された。この変化が認知症脳とどのような関係があるか今後と課題となった。

これまで FDG-PET において 3D-SSP 処理した画像を用いて脳疾患診断支援法（CAD）を考案し、糖代謝の変化を客観的に抽出してきた。認知症と軽度認知障害患者の脳内代謝変化を検討し、アルツハイマー型認知症（AD）を 90%程度の精度で判別することや、軽度認知障害（MCI）を 80%程度の精度で判別することが可能であることがわかった。さらにこの方法は、経時的変化を客観的・視覚的に捉えることができ、MCI 患者では数年後に AD に移行する被験者を 75%程度の精度で抽出することを示すことができた。このような成果は得られたが、共通した画像診断補助ツールの問題として脳萎縮の影響がこれらの糖代謝にどのような変化をもたらすかよく知られていなかった。そこで今回は、加齢による脳萎縮が糖代謝への影響について、多数例の症例を用いて男女差を考慮しながら検討した。

加齢による脳萎縮および脳糖代謝低下を調べた結果、図 1 のように 30～40 歳を基準とした Z-score 画像を示すとその変化に領域的に男女差が見られることがわかった。その結果を表 2 に示す。加齢による変化は男女とも前頭葉を中心に認められるが、脳萎縮の補正をすることで糖代謝は保たれる傾向にあった。男性のほうが脳萎縮の程度は大きく、経時的変化が大きいことがわかった。

脳萎縮と糖代謝が共通に低下する領域は、前帯状回と腹外側前頭前野と前運動野であった。一方、運動体性感覚野では男女差が認められ、男性において代謝の低下が顕著であった。図3は赤がMRIの変化、緑が糖代謝の変化、青が糖代謝/MRI比を表している。表2を画像的に示しているものだが、男女差でほぼ同様な変化がみられるが、体性感覚野で男女差が示された。

PETで捉えられる脳の代謝は脳の形態的萎縮の影響を容易に受ける。そのため、萎縮を考慮した代謝補正による真の脳代謝量の報告は古くから存在する。過去にも萎縮と代謝の変化が脳領域で異なることは報告されてきたが、本研究では年齢を考慮し男女差も検討項目に加え多人数で経時の変化を検討した点が新しい。今回の検討で、加齢による脳萎縮は男性の方が広範にわたり、かつ速度も速いことが示された。また、体性感覚野領域において脳糖代謝低下に男女差が見られたが、男性でより低下する理由は定かでない。おそらく他因子（日常生活の差や活動状況スコアなど）の検討を加えることである程度原因を推定できただろう。興味深いことは、男女とも脳萎縮は前帯状回に認められることで、この領域は加齢により変化を受ける早期の領域と思われる。前頭前野を中心とする代謝の低下はこの前帯状回の萎縮の影響もあると考えられる。男性における飲酒やたばこの影響や、女性における性ホルモンの影響は疫学的考察になるが、男女差を調べるには必要である。今回の検討から、頭頂葉や側頭葉など特定領域が低下するADの代謝パターンは正常加齢によって出現することはないことが示された。Preclinical ADと異なり、上記のような経時の変化を示す場合はAD発症の危険性がすくないことが推察された。

## 2) 脳活動の変化に関する光イメージング研究

これまでは、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に負の相関を示し、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示唆された。

次に、アルツハイマー病患者における前頭葉機能活動がどのような変化を示すかを研究した。マルチタスクの遂行に必要なworking memory（WM）はアルツハイマー病（AD）で低下する。NIRS装置を用いて、WM課題中のAD患者の前頭前野（PFC）における脳血流反応の特徴について検討し、AD脳のWM遂行とPFC反応の関係について調べた。被験者は健常高齢者（Healthy Control、HC）群、AD群各11名。賦活課題には正常高齢者での研究と同様に、視覚性WM taskを用いOEG-16（Spectratech社）により測定した。酸素化ヘモグロビン濃度（oxy-Hb）を脳血流

変化の指標とし、タスク前半 (T1) と後半 (T2)、タスク終了後 (Post) 各 14 秒の平均 oxy-Hb 値を群間で比較した。また、oxy-Hb 値と Frontal assessment battery (FAB) 得点との相関を群ごとに解析した。その結果、T1 期において吻側前頭前野 (aPFC) で時間×群の交互作用が認められ、AD ではこの部位での T1 の脳血流が有意に低かった。また、AD では FAB 得点と T2 及び Post の左側 PFC の oxy-Hb 間に逆相関が認められた。これらのことから、AD 患者では、T1 での脳血流上昇の立ち上がりやタスク終了後の低下に遅延がみられた。タスク後半以降の左 PFC の賦活と血流低下の遅延は、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。

### 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  $\alpha 4\beta 2$  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、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ある。

また、 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$  を用いて  $\alpha 7$  受容体のイメージングをヒト脳で開始した。 $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$  トレーサーと異なり  $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$  は比較的早期に脳内平衡に達するため、60 分スキャンで十分と考えられた。初めてのヒト計測であるため  $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$  静脈注射後と 90 分間の連続ダイナミック撮像を施行した。初期では、血流に応じた分布を示し、脳全体で集積するが、後期画像では、 $\alpha 7$  受容体が多いとされる脳領域 (視床や扁桃体など) に分布することが示された。 $\alpha 7$  受容体研究はようやく端緒についたところであり、現在データを収集中である。

### 4) fMRI の研究

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。自発的な行為の中に感性的要素が加わるとどのような自発運動の修飾がなされ、その運動遂行をどの程度促進あるいは減退させるかについてよく分かっていない。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、自発的な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。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。これは意識的な活動に関わる脳部位と言える。今後はこれに並行して、無意識的な活動、感性依存の思考についての検討を行っていく。

## 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ができる。このような考えのもとに本研究が計画された。体動補正の精度を確認する目的で、Na-22 点線源 3 つを LED マーカが付いた帽子に装着して頭部を固定せずにヒトボランティア PET 計測を行い、点線源が PET 計測開始位置に収束するかどうかを確認した。点線源の輝点を解析した結果、体動補正によって断層平面で $\pm 5.2\text{mm}$  以内、体軸方向で $\pm 3.6\text{mm}$  以内の精度で補正を行うことができることを確認した。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た。

## 3. 神経幹細胞とモデル動物の研究

神経機能解剖学講座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、 $\gamma$ セクレターゼ活性依存的に MR シグナルを発生することができた。しかし、シグナル感度が小さく *in vivo* で描出するには十分な NMR シグナルを発生するプローブが必要であることがわかった。また、神経新生に関する *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、 $^{18}\text{F}$ FMT を用いて神経幹細胞 *in vivo* イメージングを確立した。その系を使って現在モデル動物も含めデータを収集中である。

## 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完成することができ、新規プローブである  $\alpha 7$  ニコチンイメージングを患者に応用して、早期病態の確立を行っている。

## 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

本研究室は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。二つの大きな柱は、ヒトの精神神経疾患や疾患モデル動物を用いる病態解明研究と、こころと脳の謎に迫る大脳生理研究である。当講座で用いるモダリティーとして、PET、MRI、NIRS、蛍光イメージングなどがあり、光技術を駆使している。本年度は、浜松ホトニクスとの共同で 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方法を患者に応用することができた。

国際的には、Johns Hopkins 大学の GABA-MRS 技術をホトニクスと共同で導入することができ、セットアップを進めている。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進めている。