

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03600

研究課題名(和文) アルツハイマー病での神経生存とミクログリア極性変化の多角的可視化と治療応用

研究課題名(英文) Multi-layer illustration of neuronal viability and microglial polarization in Alzheimer's disease

研究代表者

尾内 康臣 (Yasuomi, Ouchi)

浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授

研究者番号：40436978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)脳内の神経細胞の生存度を評価し、ミクログリア活性のM1M2極性の意味づけの関係を調べた。V2やMG5細胞のセルライン研究でPET代謝プローブを用いて観測するとM2系ではより酸化的代謝に傾いていた。初期認知症モデルではM2系を反映する[11C]NE40プローブ結合が上昇し、ミトコンドリア活性反映の[18F]BCPP-EFが上昇していた。ミトコンドリア活性を上昇させる治療を行うと、傷害性M1系反応が低下した。本事業で、ミクログリアのM2系特異的のプローブは開発できなかったが、M1極性変化と神経生存を指標として、ADでの治療的介入後の神経細胞の生存環境を評価することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病の脳内ではアミロイドなど病変蛋白の出現により脳内環境は複雑である。神経炎症でも障害性と保護性のグリア細胞活動が生じている。治療戦略を立てるときにどのような状態かを把握する必要がある。保護性ミクログリアを可視化しそれを刺激することで神経細胞を生かすことができれば治療上のメリットは計り知れない。今回の成果で、神経生存を高めることで、M1神経障害性のミクログリア活動を減らすことができる可能性をin vivo画像で示した。この画像的特徴(M1活性減少・神経ミトコンドリア活動上昇)を治療の有益性指標とできる可能性を示すことで、今後開発されるAD治療薬を評価することができるかと期待された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the neuronal viability and investigated the relation between microglial polarization M1M2 and the neuronal viability in the brain of Alzheimer's disease (AD). A cell line examination with V2 and the MG5 cells and PET metabolic probes showed that oxidate metabolism is dominant in the state of the M2 polarized condition than the M1 condition. A PET probe [11C]NE40 that can evaluate the M2 state accumulated more and [18F]BCPP-EF probe for mitochondrial activity increased more in early dementia model mice. A treatment that activates mitochondrial activity reduced the degree of M1 response. In this project, although no ideal probe for microglia M2 polarization was developed, a combined index (reduction of M1 polarity and increase in mitochondrial activity) may be a useful outcome to understand the brain environment of AD before medical intervention.

研究分野：脳神経画像学

キーワード：アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

近年のアルツハイマー病 (AD) 患者の増多から、早期に AD 発症を抑える取り組みが世界的になされる中で、AD 病態を客観的に評価できるポジトロン断層撮像 (PET) を用いた画像バイオマーカーの開発が進んでいる。最近の A β を標的とする抗 AD 治療が成功していない理由に治療介入の時期の問題や A β を主ターゲットとする妥当性の問題がある。実際にこれまでの知見では AD 発症後の治療介入では脳内 A β 集積を減少させても認知機能低下を抑制できないことが示され、むしろ異常 tau 蓄積が認知機能変化に関係していることも明らかになってきた。そのため、AD スペクトラムのより早期の preclinical AD 期にある“正常の人”をターゲットとする未病時の病態把握や治療介入が重要であると認識され始めた。A β や tau の病因物質の画像化は重要だが、それだけでは神経細胞の侵襲程度は評価できない。A β や tau がもたらす脳内環境の変化に伴う炎症性グリアの極性変化や神経細胞の生存性を可視化する技術とそれを用いた治療評価系の確立が重要であり、未検討課題のままである。

我々はこれまで、脳変性疾患や精神疾患の生体脳において脳内ミクログリア活性が上昇していること、その上昇が臨床的表現系と関連していることを報告してきた。これら報告では疾患発症後の慢性期病態であるため、傷害性 M1 系を主に可視化して病態を論じてきたことになる。より早期の病態では保護性 M2 系の活性化が生じていることも海外の報告で示されているように、我々も M2 系炎症の可視化をラットやマウスで CB2 トレーサーを使って示し、老齢マカクサルで M2 系活性に関連するとされるミクログリア 7 の画像化も行った。このときに保護性 M2 が賦活されても神経細胞にどの程度“保護”されているか、M1M2 を標的とした生体画像を用いてもその把握が困難なため、細胞死に関係するミトコンドリア活性を可視化することで、神経細胞の生存度を評価し、極性の意味づけが必要となった。AD 脳内で A β や tau の病因物質により脳環境が変化するとき、神経炎症の極性が変化するが、その極性変化による神経細胞の生存を同時に *in vivo* で捉える技術はこれまでになく、現行の病因蛋白イメージングに付加価値をつける、新しい生体画像評価系が必要で、今後の A β 以外の抗 AD 薬に対する治療戦略に役立つと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、AD スペクトラムにおける M1-M2 極性変化 (最近では disease associated microglia, DAM と呼称される) に関連して変動する神経細胞死に関する世界で初めての生体画像化を目指すため、齧歯類やサルで研究を行い、ヒトへの展開を目指す。まず 1) M1 評価に対して、FKN の MRI シグナルを発生する改良分子プローブおよび M2 評価に関して CB2 プローブを用いた画像化、2) モデルマウスとサルを用いた M1/M2 極性変化時の神経細胞生存とシナプス消失の *in vivo* 画像化、3) M1M2 極性刺激と同時神経細胞活性上昇時での画像化を行う。我々はすでに caspase-3/-7 等のプロテアーゼ様酵素の活性を画像化する蛍光画像法や MRI プローブ技術を確立済であるが、より高感度に M1 極性変化を捉え、確立済みの M2 系 CB2 プローブに加えより M2 特異性のプローブを作成すると共に、単一個体での極性変化と神経細胞活性の比較検証を行う。この画像方法は世界的にも類がなく、AD 治療における標的の妥当性に関して重要な知見を提供することができる。AD 病因物質と M1M2 ミクログリア活性との関係、M1M2 ミクログリア活性極性変化における神経細胞活性の関係を可視化する *in vivo* 画像化技術を確認して、AD への抗 A β 、抗非 A β 因子に対する治療薬開発につながる評価系を創出する基盤研究とする。

3. 研究の方法

本研究の骨子であるミクログリア極性変化・細胞シナプス障害・候補治療薬応用下での病態の可視化を実現するために、以下のことを検討した。

1. M1M2 機能活性の変化を見るために、炎症性活性を制御している蛋白 (FKN 系) の FKN シグナルを効率よく検出できる方法をさらに改良し、*in vivo* 計測系を確立する。
2. M1M2 機能活性の変化を見るために、M2 を活性化する peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) の阻害薬 rosiglitazone を用いて TSP0 結合トレーサーと特異的 CB2 結合のトレーサーを用いて M1M2 極性変化の画像化を試みた。
3. M1M2 機能活性の変化と神経細胞活性の関係を調べるために、電子伝達系のミトコンドリア複合体 I (MC-I) 活性を標的とする画像化を行うと共に、ATP 合成に関わるミトコンドリア複合体 V (MC-V) の画像化が同時にできるかを小動物で検討した。
4. M1M2 機能活性の変化と神経細胞のシナプス生存を調べるために、Synaptic vesicle

glycoprotein 2A (SV2A) に結合する特異的トレーサーを用いた画像化を行う。

5 . SAMP10 マウスや APP-KI 遺伝子改変 AD モデルマウスを用いて、M1 あるいは M2 優位状態の生体画像の変化を検討した。

6 . 高齢マカクサルにおいて、M1M2 極性変化に伴う神経細胞活性とシナプス生存の in vivo イメージングを試みた。

7 . 確立した画像評価系を用いて、AD 候補治療薬を投与して、ミトコンドリア活性や M1M2 の画像的变化を調べた。

これらのことを計画し、AD におけるミクログリアと神経・シナプス細胞死を捉える多角的な画像評価系を創出し、AD の先制治療に貢献するバイオマーカー研究を目指した。

4 . 研究成果

2020 (令和 2) 年度

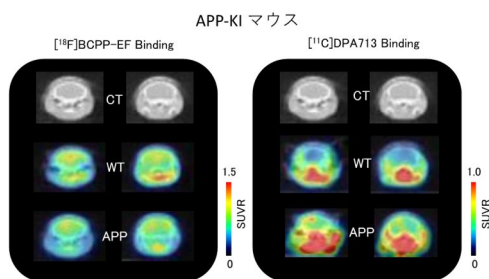
M1 系の FKN の MRI プローブを用いた解析では C57BL/6 マウスの脳内のシグナルは検出されなかった。脳内への移行および信号が軽微過ぎると考えられた。しかし、[11C]DPA713 による集積では M1 誘導していると考えられている状態で集積が観察された。BV2 や MG5 細胞から M2 系に誘導した (IL4 刺激) セルラインを作成し、[18F]FDG や [18F]BCPP-EF を用いた代謝プローブで観測すると M2 系でのエネルギー代謝バランスがより酸化代謝に傾いていることが分かった。

In vivo 系における実験では、C57BL/6 マウスと SAMP10 老化促進マウスで検討し、[11C]NE40 で M2 神経炎症の評価を行い、M1 系として [11C]DPA713 の評価を行った。それぞれのトレーサーを尾静脈より投与後 90 分のダイナミック撮像を行い、simplified reference tissue model (SRTM) を用いて小脳を参照とする結合能 (BPND) 画像を作成した。[18F]BCPP-EF を用いて神経細胞生存尺度であるミトコンドリア活性の測定を試みた。

2021 (令和 3) 年度

[11C]MCV02 トレーサーは合成できなかったが、ミトコンドリア活性の別のトレーサー [18F]BCPP-BF 合成は成功し、次年度以降の検討に活用できることが確認できた。AD モデルマウスの週齢の選択に制限があり、より高齢マウスでの PET 計測ができず、PET トレーサーによるミクログリア M1 誘導と M2 系誘導の違いは検出できなかった。しかし、早期では [18F]BCPP-EF 活性が上昇していることから、よりの M2 系有意のエネルギー代謝バランスが生じていることが推察された。

また、In vivo 系における実験では、SAMP10 老化促進マウスで検討し、[11C]NE40 で M2 神経炎症の評価を行い、M1 系として [11C]DPA713 の評価を継続し、統計学的に検討した。それぞれのトレーサーを尾静脈より投与後 90 分のダイナミック撮像を行い、simplified reference tissue model (SRTM) を用いて小脳を参照とする結合能 (BPND) 画像を作成した。[18F]BCPP-EF を用いて神経細胞生存尺度であるミトコンドリア活性の測定を試みた。これらのデータから初期 [11C]NE40 での結合が上昇し、[18F]BCPP-EF が上昇していることを確認できた。



ミトコンドリア活性と M1 画像

2022 (令和 4) 年度

令和 4 年度の計画 I (M1M2 系評価分子プローブの in vivo 研究) と計画 II (in vivo 神経細胞生存とシナプス生存との関係) を継続したが、計画 I の部分項目「M2 オリジナルのトレーサー開発」が困難だったため rosiglitazone を用いた M1 から M2 性ミクログリア極性変化した状態の in vivo 計測は断念し、前年度に IL4 刺激時で M2 系優位状態にした際にミトコンドリア活性が上昇したことをセルラインで見出したため、ミトコンドリア活性を生じさせるペプチドを投与して検討した結果、やはり M1 系活動の低下が見られることを in vivo で示した。神経シナプスに存在する synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) に結合する RI トレーサー ([11C]UCB-J) を用いて、AD モデルマウス (APP NI マウス) において、[11C]UCB-J を尾静脈後に 90 分間の PET 連続ダイナミック撮像を行い、大脳皮質や海馬での結合を調べた。その結果海馬でのシナプス密度は低下し、細胞生存であるミトコンドリア活性も低下することが示された。また、高齢マカクサルにも応用し、大脳皮質や海馬でのシナプス密度低下があることも確認した。ミトコンドリア活性上昇がある脳領域で、傷害性 M1 系反応が低下することが確認され、AD モデルマウスではその関係に相関性が見られることもわかった。

本事業により、ミクログリアの M2 系特異的プローブの開発はできなかったが、M1 極性変化をメルクマールとして、治療的介入の神経細胞の活性を評価することが可能であることが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hata S, Saito H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Yamamoto S, Kasuga K, Kimura A, Moteki K, Abe R, Adachi S, Kinoshita S, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Saito T, Saido TC, Yamamoto T, Nishimura M, Taru H, Sobu Y, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, Ikeuchi T, Tsukada H, Ouchi Y, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Brain <scp>p3 Aic </scp> peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid peptide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/emmm.202217052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Komori Seisaku, Cross Donna J., Mills Megan, Ouchi Yasuomi, Nishizawa Sadahiko, Okada Hiroyuki, Norikane Takashi, Thientunyakit Tanyaluck, Anzai Yoshimi, Minoshima Satoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Deep-learning prediction of amyloid deposition from early-phase amyloid positron emission tomography imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 913 ~ 921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-022-01775-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Takashima Hirotsugu, Terada Tatsuhiro, Bunai Tomoyasu, Matsudaira Takashi, Obi Tomokazu, Ouchi Yasuomi	4. 巻 13
2. 論文標題 In vivo Illustration of Altered Dopaminergic and GABAergic Systems in Early Parkinson's Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2022.880407	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kato Yasuhiko, Yokokura Masamichi, Iwabuchi Toshiki, Murayama Chihiro, Harada Taeko, Goto Takafumi, Tamayama Taishi, Kamenno Yosuke, Wakuda Tomoyasu, Kuwabara Hitoshi, Benner Seico, Senju Atsushi, Tsukada Hideo, Nishizawa Sadahiko, Ouchi Yasuomi, Yamasue Hidenori	4. 巻 180
2. 論文標題 Lower Availability of Mitochondrial Complex I in Anterior Cingulate Cortex in Autism: A Positron Emission Tomography Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 277 ~ 284
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1176/appi.ajp.22010014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murayama Chihiro, Iwabuchi Toshiki, Kato Yasuhiko, Yokokura Masamichi, Harada Taeko, Goto Takafumi, Tamayama Taishi, Kamenno Yosuke, Wakuda Tomoyasu, Kuwabara Hitoshi, Senju Atsushi, Nishizawa Sadahiko, Ouchi Yasuomi, Yamasue Hidenori	4. 巻 27
2. 論文標題 Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 2106 ~ 2113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-022-01464-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terada T, Therriault J, Kang MS, Savard M, Pascoal TA, Lussier F, Tissot C, Wang YT, Benedet A, Poltronetti NM, Ottoy J, Arias JF, Bezgin G, Matsudaira T, Bunai T, Obi T, Tsukada H, Ouchi Y, Rosa-Neto P	4. 巻 29
2. 論文標題 Mitochondrial complex I abnormalities underlie neurodegeneration and cognitive decline in Alzheimer ' s disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1324 ~ 1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.15246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto Fumio, Ito Masanori, Ote Kibo, Isobe Takashi, Okada Hiroyuki, Ouchi Yasuomi	4. 巻 35
2. 論文標題 Deep learning-based attenuation correction for brain PET with various radiotracers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 691 ~ 701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01611-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Satoru, Iga Yurika, Ikegaya Shunsuke, Kakiuchi Takeharu, Ohba Hiroyuki, Nishiyama Shingo, Fukomoto Daisuke, Kanazawa Masakatsu, Harada Norihiro, Tsukada Hideo, Sato Kohji, Ouchi Yasuomi	4. 巻 18
2. 論文標題 In vivo alterations of mitochondrial activity and amyloidosis in early-stage senescence-accelerated mice: a positron emission tomography study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-021-02343-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiraishi Hirotoishi, Ikeda Takashi, Saito Daisuke N., Hasegawa Chiaki, Kitagawa Sachiko, Takahashi Tetsuya, Kikuchi Mitsuru, Ouchi Yasuomi	4. 巻 15
2. 論文標題 Corrigendum: Regional and Temporal Differences in Brain Activity With Morally Good or Bad Judgments in Men: A Magnetoencephalography Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 753147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.753147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terada Tatsuhiro, Therriault Joseph, Kang Min Su Peter, Savard Melissa, Pascoal Tharick Ali, Lussier Firoza, Tissot Cecile, Wang Yi-Ting, Benedet Andrea, Matsudaira Takashi, Bunai Tomoyasu, Obi Tomokazu, Tsukada Hideo, Ouchi Yasuomi, Rosa-Neto Pedro	4. 巻 16
2. 論文標題 Mitochondrial complex I abnormalities is associated with tau and clinical symptoms in mild Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-021-00448-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nozaki Takao, Sugiyama Kenji, Asakawa Tetsuya, Namba Hiroki, Yokokura Masamichi, Terada Tatsuhiro, Bunai Tomoyasu, Ouchi Yasuomi	4. 巻 31
2. 論文標題 Increased anteroventral striatal dopamine transporter and motor recovery after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2021.10.JNS211364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Onishi Yuya, Hashimoto Fumio, Ote Kibo, Ohba Hiroyuki, Ota Ryosuke, Yoshikawa Etsuji, Ouchi Yasuomi	4. 巻 74
2. 論文標題 Anatomical-guided attention enhances unsupervised PET image denoising performance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Image Analysis	6. 最初と最後の頁 102226 ~ 102226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.media.2021.102226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Chie, Han Sarina, Kesavamoorthy Gandhervin, Kosugi Mutsumi, Araki Kaori, Harada Norihiro, Kanazawa Masakatsu, Tsukada Hideo, Magata Yasuhiro, Ouchi Yasuomi	4. 巻 11
2. 論文標題 Differences in in vitro microglial accumulation of the energy metabolism tracers [18F]FDG and [18F]BCPP-EF during LPS- and IL4 stimulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92436-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terada T, Obi T, Bunai T, Matsudaira T, Yoshikawa E, Ando I, Futatsubashi M, Tsukada H, Ouchi Y.	4. 巻 94
2. 論文標題 In vivo depiction of mitochondrial and glycolytic impairments in Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 1592-1604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000009249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsudaira T, Terada T, Obi T, Yokokura M, Takahashi Y, Ouchi Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Res	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-020-00617-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokokura M, Takebayashi K, ATakao A, Nakaizumi K, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Nakamura K, Yamasue H, Ouchi Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A positron emission tomography study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-0784-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ouchi Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Neural correlates of standing imagery and execution in Parkinsonian patients: the relevance to striatal dopamine dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0240998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0240998. eCollection 2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bunai T, Hirose T, Kikuchi M, Fukai M, Yokokura M, Ito S, Takata Y, Terada T, Ouchi Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: A combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Stimul	6. 最初と最後の頁 154-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2020.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inubushi T, Ito M, Mori Y, Futatsubashi M, Sato K, Ito S, Yokokura M, Shinke T, Kamenno Y, Kakimoto A, Kanno T, Okada H, Ouchi Y, Yoshikawa E	4. 巻 224
2. 論文標題 Neural correlates of head restraint: unsolicited neuronal activation and dopamine release	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroimage	6. 最初と最後の頁 117434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.117434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 PET imaging for brain homeostasis in reverse translational studies on dementia
3. 学会等名 19回International conference: Peace through Mind/Brain Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 A reverse translational study on dementia using MC-1 PET imaging, extending to the current biomarker study
3. 学会等名 第2回Hamamatsu -MCSA Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾内康臣
2. 発表標題 アルツハイマー病のPET画像診断
3. 学会等名 第63回 日本神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuhiko Terada, Joseph Therriault, Min Su Peter Kang, Takashi Matsudaira, Tomoyasu Bunai, Tomokazu Obi, Hirotsugu Takashima, Norihiko Kawaguchi, Yasukiyo Araki, Hideo Tsukada, Pedro Rosa-Neto, Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 Complex I abnormalities is associated with tau and clinical symptoms in mild Alzheimer 's disease: PET study
3. 学会等名 第62回 日本神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺田達弘、横倉正倫、武内智康、松平敬史、小尾智一、塚田秀夫、尾内康臣
2. 発表標題 PETを用いたアルツハイマー病のミトコンドリア障害と神経変性との病態関連研究
3. 学会等名 第24回 ヒト脳機能マッピング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuomi Uchi, Tomoyasu Bunai, Toru Hirose, Mina Fukai, Shigeru Ito, Etsuji Yoshikawa, Mitsuru Kikuchi.
2. 発表標題 Transcranial direct-current stimulation enhances dopamine release and attentiveness
3. 学会等名 26回Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾内康臣
2. 発表標題 認知症診療に繋げる分子イメージングの成果と展望
3. 学会等名 第39回日本認知症学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	横倉 正倫 (YOKOKURA Masamichi) (00529399)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	武内 智康 (BUNAI Tomoyasu) (20754188)	浜松医科大学・医学部附属病院・特任助教 (13802)	
研究分担者	亀野 陽亮 (KAMENO Yosuke) (40537255)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	和久田 智靖 (WAKUDA Tomoyasu) (80444355)	浜松医科大学・医学部附属病院・講師 (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関