

令和元年6月14日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10305

研究課題名(和文)画像統計解析と剖検所見に基づく認知症の鑑別診断

研究課題名(英文) Differential diagnosis of dementia based on image statistical analysis correlated with autopsy findings

研究代表者

徳丸 阿耶 (Tokumaru, Aya M)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60507391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：超高齢化社会に突入した本邦では、世界に先駆け認知症対策に取り組んでいる。認知症の一人一人が、社会の中で、より豊かな人生を生き抜くためには、まず正確な診断を得て早期の治療、適切な介護・看護、社会の中での受容に結び付けることが必要である。

認知症を来す疾患は多岐多彩であるが、画像診断を含めた客観的バイオマーカーを用いた正確な診断技術開発は、病因に即した創薬治療、適切な臨床的対応、介護・看護に直結する。本研究では、軽度認知機能障害段階で、アルツハイマー病(AD)と同等、高率に存在する嗜銀顆粒性認知症の画像診断技術開発を、病理学的背景が明確な症例について検討し、ADとの鑑別点を明確にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会に突入した本邦での認知症対策は最重要課題である。認知症の一人一人が、社会の中で、より豊かな人生を生き抜くためには、まず正確な診断を得て早期の治療、適切な介護・看護、社会の中での受容に結び付けることが必要である。アルツハイマー病の治療薬開発が進む中、早期の臨床、画像所見が酷似する嗜銀顆粒性認知症や老年期神経原線維変化型認知症を、病初期に正確に鑑別することは喫緊の課題である。病因が異なるこれらの疾患では、効果のある薬剤は異なることが想定される。また嗜銀顆粒性認知症では、易怒性や性格変化等の前頭葉症状が前面に出やすいことも判ってきており、介護、看護の対応も大きく異なるためである。

研究成果の概要(英文)：Senile tauopathy represents diseases in which abnormal deposition of tau protein in nerve cells and glial cells becomes predominant over Amyloid beta, and it includes AGD/DG, senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle only dementia (SD-NFT)) etc. AGD/DG and SD-NFT are present as the background pathology of MCI at almost the same rate as AD, establishment of the significance of an objective biomarker is desirable, for which development of a diagnostic technique using non-invasively applicable MR. The first objective of this study was to establish an imaging diagnostic technique for AGD/DG with pathologic evidence and clarify its significance as a biomarker of the diagnostic criteria through clinical application.

Based on experience of manual volume measurement, atrophic change of the ambient gyrus over the most medial surface of the entorhinal cortex was clearly noted in AGD/DG compared with those in AD and NC.

研究分野：放射線医学 神経放射線 認知症

キーワード：Dementia MRI 嗜銀顆粒性認知症 Dementia with grains Alzheimer's disease 画像病理関連

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦の認知症患者数は、2025年には675万人(95%信頼区間541~844万人)に及ぶと推定され、認知症対策は喫緊の課題である。変性認知症の中ではもっとも頻度が高いアルツハイマー病(Alzheimer's disease:AD)では、根本治療薬開発が急務として進捗しつつあり、より一層、ADとAD以外の認知症との病初期における精確な鑑別診断が求められている。当センターブレインバンクの研究から、認知症の背景病理は多彩であり、とくに軽度認知機能障害(mild cognitive impairment:MCI)では、嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain disease/dementia with grains:AGD/DG)をはじめとする高齢者タウオパチー(Saito Y, et al. Neuro pathology 2007;27:578-84)が高率に存在することが明らかとなっている。本研究では、連続剖検によって得られた背景病理に基づく精確な診断を、臨床に還元するために、広く臨床に供されている形態画像診断及び進捗著しい脳画像統計解析、核医学検査、認知症の原因物質や病態を可視化する可能性のあるPETなどの客観的バイオマーカーを組み合わせ、認知症診断の第1選択として世界的にも標準化が進む脳MRIを客観的バイオマーカーとして活用する診断技術の確立を目指す。

最近のMRIやPETによる非侵襲的な脳画像のめざましい発展は、撮像技術や画像解析技術の進歩と相まって、認知症を含む脳神経疾患における有力な生物学的マーカーを提供する手段として注目されている。例えばMRI画像をコンピュータにより自動的に灰白質、白質、脳脊髄液成分に分割し、灰白質画像の標準脳への解剖学的標準化を行うことにより統計学的に画像を解析するvoxel-based morphometry(以下VBM)を用いた研究では、MCIからアルツハイマー病への移行群では全脳の灰白質が段階的に萎縮することが多数の報告やmeta-analysisで示されている。本研究課題の研究責任者が所属している東京都健康長寿医療センター(東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク)より病理確定例の嗜銀顆粒性認知症の病理学的病期診断基準が提唱されている(Saito Y, Ruberu NN, Murayama S et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2004 Sep;63(9):911-8.)が、嗜銀顆粒性認知症においてはVBMを用いた研究はほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の第1の目的は、AGD/DGをはじめとする高齢者タウオパチーの画像診断技術を確立し、臨床応用を経て診断基準のバイオマーカーとしての意義を明確にすることにある。

変性認知症の背景病理、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment:MCI)段階では、複合病理を併せると高齢者タウオパチーは57%に及ぶ。高齢者タウオパチーは、タウ蛋白の神経細胞、グリア細胞への異常沈着がAより優位になる疾患群を指し、AGD/DG、神経原線維変化型認知症(senile dementia of the neurofibrillary tangle type(tangle only dementia):SD-NFT)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy;PSP)、皮質基底核変性症(corticobasal degeneration;CBD)、GGTなどが包含される。MCIの背景病理として、ADとほぼ同率に存在するDG、SF-NFTの臨床診断基準は、2016年3月時点で確立されておらず、より精確な診断基準確立のために、客観的バイオマーカーの意義を確立することが望まれる。

3. 研究の方法

【対象】東京都健康長寿医療センターの病院患者、健常ボランティア、ブレインバンク登録患者対象症例:2005年12月から2018年3月までに蓄積された認知症疑いで統計解析可能なMRIが撮像された16480例のうち、前方視的に剖検を得た80例。

【方法】

1. 日常臨床検査における背景病理推定の意義検証:認知症疑いでMRI検査を施行した症例について追跡調査し、開頭剖検を得た症例の背景病理を明らかにする。

2. VSRADの検証:本邦では正常対照データを組み込みZ-score数値で内側側頭葉萎縮を簡便に表示するVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease(VSRAD)が2005年から全国1000施設以上に流布されているが、その背景病理に基づく評価はほとんどない。これまでの当センターの研究から、VSRAD関心領域、AD国際診断基準が示す側頭葉内側萎縮はDG、SD-NFTなどでもとらえられることが示唆されており、VSRADが早期AD診断として適切に応用されるため、剖検による確定診断された症例に於いてVSRADを再評価した。

3. AGD/DGの疾患特異的障害部位の特定:剖検による病理確定例について、MRI解析による疾患特異的障害部位を特定する。3D-T1強調画像の解析は、Voxel-based morphometry(VBM)の手法および手動的体積計測を選択する。AD、正常対照についてデータを解析する。用手体積測定のための画像はStatistical Parametric Mapping 12(SPM12)を用いて前交連-後交連を結ぶラインに並行に位置を合わせ、信号むらの補正を行った後1mm等方ボクセルに画素値の再計算を施行し、関心領域の設定は3D Slicerを用い、3群比較ノンパラメトリックのSteel Dwass検定を施行した。

4. 臨床応用のために、DG萎縮部位に着目した関心領域を設定したソフトウェア開発:病理確定ADとAGD/DGにおいて、VBMにはSPM8を使用、撮像された3DT1WIをunified segmentation

法を用いて分割し、DARTEL(Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie algebra)アルゴリズムを使用し study-specific な灰白質 template を作成。次に個々人の灰白質画像を作成した template を使用し、MNI 空間への解剖学的標準化を行い、10mm の半幅のガウシアンフィルタで平滑化、その後、年齢、性別、全脳体積を共変量として、Voxel-wise comparison を施行し、family-wise error collection 法による多重比較補正を行う。同時に VSRAD の手法を用い、両群における VSRAD Z-score map の平均画像を作成し、最も萎縮の強い領域から VOI を作成、DG、AD 鑑別のためのオリジナル VOI 作成を剖検確定例において検証した。

5. 2011 年、2018 年 NIA-AA による AD 国際診断基準、新たなフレームワーク提唱で示された複数のバイオマーカーとの組み合わせは、DG、AD の鑑別に有用性があるかどうかの検証：変性認知症において MRI に加え、複数の客観的バイオマーカーを組み合わせることは重要な視点である。AD 国際診断基準で示された脳脊髄液、脳血流 SPECT、アミロイド PET、タウ PET と MRI 解析を組み合わせることで、AD と DG など他の背景疾患の鑑別が可能かどうか、剖検例に於いて検証する。病期診断における modality 毎の診断技術の位置づけを明確にすること、複数の modality を組み合わせることで診断精度向上の可能性を検証する。

6. 日常診療に用いる MRI で、視診上での AD、AGD/DG 鑑別ポイントの提案および読影実験：画像解析、剖検知見をもとに、剖検確定例の DG9 例、AD8 例、および正常対照(剖検 1 例+FDG-PET 正常 MRI 正常の正常対照 21 例)の MRI 延べ 59 検査について、視診上での鑑別点を探る読影実験を施行した。読影実験は、認知症診断に経験の深い放射線診断専門医 2 名が参加した。ブラインドで、読影ポイント(Brain 2016:139;1211-122 参照、左右差について独自スコアを提案)についてスコアを設定し、最終診断を付け、正診率などの解析を第 3 者(FY)が施行した。

4. 研究成果

1. 【認知症精査画像フォロー症例と剖検との対応 高齢者 tauopathy は AD、PDD/DLB と同等か、凌駕し、高率に存在する：別添図 1 参照】

2005 年 12 月 6 日から 2017 年 3 月 31 日まで、認知症精査で MR を施行した 16480 例につき、前方指摘に得られた 80 開頭剖検例との対応を試みた。80 例の認知症の主因となる背景病理を図 1 に示した。2007 年 Satito らの報告による当院ブレインバンクの認知症背景病理と同様の傾向を示し、嗜銀顆粒性認知症を筆頭とする senile tauopathy が AD、DLB に匹敵、あるいは凌駕し、高率に存在することを改めて示しており、臨床診断の段階で高率に存在する senile tauopathy を正しく診断することの意義を迫認した。

2: 【全国 1000 施設以上に流布している VSRAD では DG は AD と鑑別困難：別添表 1 参照】

剖検により診断の確定した AGD/DG9 例(延検査 14)と AD8 例(延検査 20)、および剖検により変性疾患がない事を確認したか PIB によるアミロイド沈着が否定されたコントロール 10 名(延検査 16)につき、現在流布している VSRAD を施行、結果を図 2 に示した(上述の数より減少しているのは、粗大な合併所見のある症例を除外したためである)。AD、DG とともに海馬傍回を中心とする関心領域の萎縮が、正常対照と比しとらえられ、Z スコアの値のみでは、両者の鑑別に至らないことが改めて示された。

3: 【剖検例の形態的詳細評価、病理知見に基づき、海馬、扁桃核、嗅内皮質、迂回回の体積を用手的に計測：初期 AD の変性、萎縮部位として知られる嗅内皮質は、DG 萎縮と重なり、AD より萎縮が優位差を持って確認された：表 2】

剖検により診断の確定した AGD/DG9 例と AD8 例、および剖検により変性疾患がない事を確認したか PIB によるアミロイド沈着が否定されたコントロール 10 名の 3 次元 T1 強調画像を用いて海馬、扁桃核、嗅内皮質、迂回回の体積を用手的に計測した。画像は Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12)を用いて前交連 - 後交連を結ぶラインに並行に位置を合わせ、信号むらの補正を行った後 1mm 等方ボクセルに画素値の再計算を施行し、関心領域の設定は 3D Slicer を用いて行った。表 2 に体積計測と、3 群比較ノンパラメトリックの Steel Dwass 検定結果を示す(参照、表 2) 3 群解析では、全脳体積で除した球内皮質で AGD/DG の萎縮が優位に確認された。病理学的な鑑別ポイントとなる迂回回、と嗅内野皮質は連続的であり、剖検例では多彩な病期が包含されている点が課題となると考えられる。用手的体積測定では、AGD/DG において迂回回から嗅内野皮質の最も内側面の直線化が、AD、NC に比し明瞭で、かつ扁桃核側の鉤部の直線化、側頭極の萎縮がとらえられる。AGD/DG の萎縮は側頭葉内側から側頭極にかけ限局的なものが多く、AD は病期に従い全脳の萎縮が明瞭となる。

4: 【DG 診断技術の応用ため、VSRAD の手法を用いて検証：迂回回に独自の VOI を設定し剖検確定 DG、AD、NC で解析：DG と AD の鑑別の可能性に進捗を示した：参照表 3】

上述の解剖学的検討と体積評価、Saito らの病理学的知見をもとに、迂回回に独自の VOI を設定した VSRAD を作成し、解析を施行した。結果を表 4、5 に示す。Steel Dwass 3 群比較ノンパラメトリックの Steel Dwass 検定では、右迂回回は、DG 診断に絶対値評価で $p < 0.010$ の有意差が示された。正の Z スコア評価に、一定の有用性が示唆される結果で、広く診断に応用可能な手法開発の可能性を示した。

5:【2011年ADの国際診断基準で示された複数のバイオマーカーとの組み合わせは、DG、ADの鑑別に有用性がある】

17例のDG,AD剖検確定の内、脳血流SPECTデータはAD4例、DG6例、脳脊髄液検査はAD2例、DG3例に施行されている。脳脊髄液検査では、剖検確定AD2例では、ともにA_β42は206.8、142.4pg/mlと正常値500pg/ml以上を大きく下回った一方、DG3例では、いずれも脳脊髄液A_β42は500pg/dl以上であった(参照、表4)。脳血流SPECTでは、剖検確定AD例では楔前部、後部帯状回の脳血流低下が4例ともに確認される一方、DG例6例では側頭葉内側限局例、側頭葉、前頭葉血流低下などのバリエーションはあるが、ADに特徴的な後部帯状回、楔前部の脳血流低下は指摘できなかった。

6:【視診上での鑑別点ポイントの提案と読影実験:エキスパート2名での読影実験は、正診率93%と有用性を示した】

鑑別ポイントを設定した読影実験多項ロジスティック解析で正診率は81、65.5%、平均73%であった。また各項目について重みづけのカッパー係数をつけ多項ロジスティック解析(表6に結果を示す)を施行した。各項目のいずれが診断に寄与するかの分別は困難であったが、予測値から推定された最終診断(剖検)正解の割合は、正常対照で95.7%、嗜銀顆粒性認知症で85.7%、アルツハイマー病で95.2%、全体で93%と高い正解の割合が示され、有用性が確認された。

考察: 高齢化社会において、認知症の正確な診断は、適切な治療、介護対応、さらには創薬、治験に欠かせない重要な案件である。著者らのこれまでの知見の蓄積及び本研究によって、あらためて巷間広く流布しているVSRADのZスコア上昇は、アルツハイマー病のみならず、嗜銀顆粒性認知症を包含していることが示された。両者の鑑別は、A_βワクチン、タウ標的薬等の開発が全世界で進む中、単独の嗜銀顆粒性認知症ではA_βワクチンは治療効果を得られないであろう事が明確であり、喫緊の課題である。嗜銀顆粒性認知症は、当センターの連続剖検例、及び画像検査施行しつつ前方視的に追跡した剖検例で、アルツハイマー病、認知症を伴うパーキンソン病/レビー小体病と同程度あるいは凌駕する症例数が存在することが示され、臨床的特徴として易怒性、性格変化などを持ちながら、認知症低下の程度、進捗の程度が緩徐に進むことから、家族、社会への影響が大きく、適切な介護、看護対応を検討してゆく過程、家族を支え、社会の中でどのように受容してゆくかに於いても重要な案件である。

今回の検討では、非侵襲的で、比較的安価、本邦での認知症検査の第1選択として広く利用されるMRIで、嗜銀顆粒性認知症とアルツハイマー病の鑑別の可能性、鑑別ポイントを明らかにされた・またその知見をもとに、視診での鑑別ポイント、VSRADの応用についての基礎検討を進め、診断技術を広める可能性を示した。今後、臨床例、PETや脳脊髄液でのアミロイド陰性例、タウ陽性例での検討を進めることで、病期を一定にした、MCI段階、preclinical段階での診断技術の洗練につながると考えられる。

図1: 画像対応剖検例、背景病理の内訳

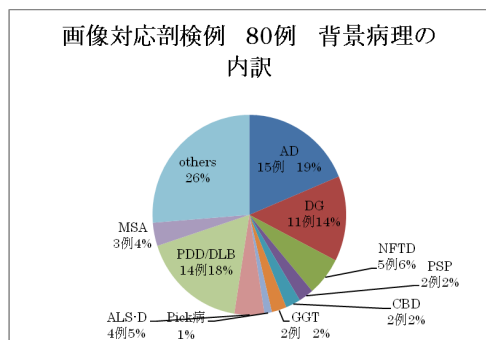


表1: 流布されているVSRAD Zscore:AD,DG剖検例と正常対照

青: AD 赤: DG 緑: 正常対照 縦軸: Zスコア

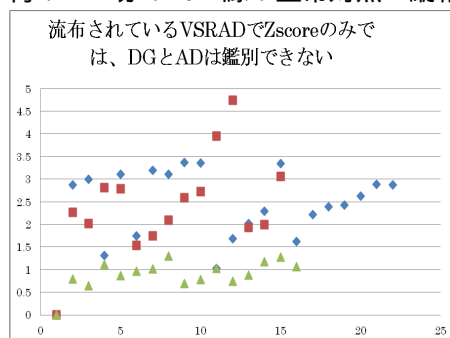


表2: 剖検確定例AD,DG及び正常対照の用手的体積測定及び3群比較ノンパラメトリックのSteel Dwass検定結果

部位	DG_AD	DG_Control	AD_Control	DG_mean	DG_sd	AD_mean	AD_sd	Control_mean	Control_sd
海馬(両方)mm ³	0.955	0.038	0.054	4063.1	543.2	4057.3	703.7	5024.3	804.5
海馬(右)mm ³	0.631	0.038	0.124	2021.8	281.0	2149.4	436.5	2545.2	436.4
海馬(左)mm ³	0.779	0.077	0.021	2041.3	303.6	1907.9	308.6	2479.1	392.6
海馬min	0.980	0.047	0.021	1944.1	280.4	1880.3	305.7	2419.3	388.2
海馬max	0.750	0.047	0.102	2119.0	278.2	2177.0	421.2	2605.0	422.8
扁桃体(両方)mm ³	0.832	0.392	0.124	1314.1	368.3	1257.5	227.7	1641.5	392.2
扁桃体(右)mm ³	0.922	0.392	0.209	695.4	199.6	667.8	100.0	849.3	213.8
扁桃体(左)mm ³	0.750	0.488	0.124	618.7	181.1	589.8	155.0	792.2	189.2
扁桃体min	0.540	0.438	0.083	803.2	178.5	559.0	124.0	774.8	188.1
扁桃体max	0.922	0.392	0.246	710.9	198.8	698.5	109.2	866.7	208.6
海馬(両方)/ICV mm ³	0.922	0.085	0.210	0.00299	0.00025	0.00311	0.00055	0.00367	0.00064
海馬(右)/ICV mm ³	0.423	0.047	0.535	0.00149	0.00014	0.00164	0.00032	0.00186	0.00032
海馬(左)/ICV mm ³	0.779	0.145	0.083	0.00150	0.00015	0.00146	0.00026	0.00182	0.00033
海馬/ICV min	0.980	0.058	0.102	0.00143	0.00014	0.00144	0.00025	0.00177	0.00031
海馬/ICV max	0.722	0.102	0.535	0.00156	0.00012	0.00166	0.00031	0.00190	0.00033
扁桃体(両方)/ICV mm ³	0.995	0.122	0.102	0.00096	0.00023	0.00097	0.00019	0.00118	0.00019
扁桃体(右)/ICV mm ³	0.995	0.306	0.210	0.00051	0.00013	0.00051	0.00009	0.00061	0.00010
扁桃体(左)/ICV mm ³	0.995	0.085	0.102	0.00045	0.00011	0.00045	0.00012	0.00057	0.00009
扁桃体/ICV min	0.955	0.145	0.068	0.00044	0.00011	0.00043	0.00010	0.00056	0.00009
扁桃体/ICV max	0.980	0.200	0.210	0.00052	0.00012	0.00054	0.00009	0.00062	0.00010
海馬(左)/海馬(右)	0.231	0.693	0.210	1.0139	0.1060	0.9040	0.1130	0.9799	0.0798
扁桃体(左)/扁桃体(右)	0.922	0.392	0.427	0.8897	0.1389	0.8838	0.1998	0.9428	0.1080
嗅内野(両方)mm ³	0.540	0.024	0.068	950.0	224.7	1022.8	188.0	1369.9	305.1

縦内野(右)mm ²	0.980	0.171	0.034	519.0	134.7	514.0	84.2	695.0	186.4
縦内野(左)mm ²	0.250	0.004	0.068	431.0	101.7	508.8	118.8	674.9	128.7
縦内野 min	0.295	0.007	0.034	431.0	101.7	480.1	71.3	653.1	132.9
縦内野 max	0.880	0.102	0.124	519.0	134.7		119.1		178.4
迂回回(両方)mm ²	0.955	0.002	0.007	344.9	72.9	346.4	70.7	503.9	55.1
迂回回(右)mm ²	0.832	0.002	0.004	181.1	39.8	175.4	33.8	257.2	26.7
迂回回(左)mm ²	0.880	0.012	0.008	196.6	46.5	171.0	40.7	246.7	38.5
迂回回 min	0.662	0.002	0.009	151.6	39.5	162.5	36.9	235.4	28.5
迂回回 max	0.540	0.003	0.007	193.3	38.3	183.9	35.0	268.5	29.7
縦内野(両方)/ICVmm ²	0.319	0.019	0.102	0.00070	0.00013	0.00078	0.00015	0.00099	0.00020
縦内野(右)/ICVmm ²	0.922	0.058	0.083	0.37947	0.08194	0.39301	0.06032	0.53327	0.11963
縦内野(左)/ICVmm ²	0.132	0.003	0.083	0.31655	0.06174	0.39048	0.09753	0.49146	0.09290
縦内野/ICV min	0.160	0.005	0.068	0.31655	0.06174	0.36739	0.05277	0.47566	0.09740
縦内野/ICV max	0.722	0.031	0.102	0.37947	0.08194	0.41610	0.05563	0.51907	0.11217
迂回回(両方)/ICVmm ²	0.922	0.001	0.012	0.00025	0.00005	0.00027	0.00006	0.00037	0.00006
迂回回(右)/ICVmm ²	0.922	0.009	0.009	0.00013	0.00002	0.00013	0.00003	0.00019	0.00003
迂回回(左)/ICVmm ²	0.955	0.007	0.027	0.00012	0.00003	0.00013	0.00004	0.00018	0.00003
迂回回/ICV min	0.722	0.003	0.012	0.00011	0.00003	0.00012	0.00003	0.00017	0.00003
迂回回/ICV max	0.662	0.005	0.012	0.00014	0.00002	0.00014	0.00003	0.00020	0.00003

表 3 : 迂回回に Original VOI を設定した VSRAD 解析結果

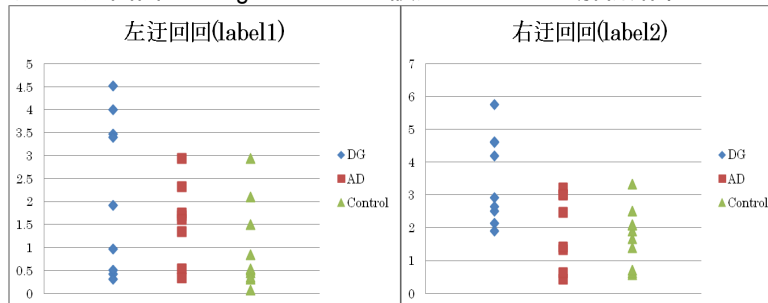


表 4 : 剖検例の脳脊髄液検査

	CSF tau pg/ml	CSF ptau pg/ml	CSF Abeta42 pg/ml	CSF診断
	300以下	55以下	500以上	基準値
AD	221.1	74.9	206.8	AD
	787.9	未測定	142.5	AD
DG	333.7	56.2	529.4	AGDで可
	135.9	未測定	955.5	AGDで可
	171.7	25	544.6	AGDで可

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Sakurai K, Tokumaru AM, Sumida K, Yamamoto A, Toyoda K, Oba H., [Imaging-Based Diagnosis of Craniocervical Artery Dissections: A Strategy Focusing on the Pathological Condition and MRI Technique]., Brain Nerve., 査読有、70(12)、2018、1341-1347、doi: 10.11477/mf.1416201192

Ishibashi K, Sakurai K, Shimoji K, Tokumaru AM, Ishii K, Altered functional connectivity of the default mode network by glucose loading in young, healthy participants., BMC Neurosci., 査読有、19(1)、2018、1-8、doi: 10.1186/s12868-018-0433-0.
Tokumaru AM, [Think! According to the Chief Complaint, and with The Neuroradiologists' Bird's Eye]., Brain Nerve., 査読有、70(12)、2018、1321-1329、doi: 10.11477/mf.1416201190.

Tamura Y, Kimbara Y, Yamaoka T, Sato K, Tsuboi Y, Kodera R, Chiba Y, Mori S, Fujiwara Y, Tokumaru AM, Ito H, Sakurai T, Araki A., White Matter Hyperintensity in Elderly Patients with Diabetes Mellitus Is Associated with Cognitive Impairment, Functional Disability, and a High Glycoalbumin/Glycohemoglobin Ratio., Front Aging Neurosci., 査読有、9、2017、1-8、doi: 10.3389/fnagi.2017.00220. eCollection 2017.

Sakurai K, Kanoto M, Nakagawa M, Shimohira M, Tokumaru AM, Kameyama M, Shimoji K, Morimoto S, Matsukawa N, Nishio M, Shibamoto Y., Dinosaur Tail Sign: A Useful Spinal MRI Finding Indicative of Cerebrospinal Fluid Leakage., Headache, 査読有、57(6)、2017、917-925、doi: 10.1111/head.13075.

Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, Aiba I, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Matsukawa N, Hashizume Y, Shibamoto Y., Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy., Neuroradiology, 査読有、59(5)、2017、431-443、doi: 10.1007/s00234-017-1812-4

Sakurai K, Imabayashi E, Tokumaru AM, Ito K, Shimoji K, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Ogawa M, Morimoto S, Aiba I, Matsukawa N, Shibamoto Y., Volume of Interest Analysis of Spatially Normalized PRESTO Imaging to Differentiate between Parkinson Disease and Atypical Parkinsonian Syndrome., Magn Reson Med Sci., 査読有、16(1)、2017、16-22、doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0132

Morimoto S, Hatsuta H, Komiya T, Kanemaru K, Tokumaru AM, Murayama S., Simultaneous skin-nerve-muscle biopsy and abnormal mitochondrial inclusions in intranuclear

hyaline inclusion body disease., J Neurol Sci., 査読有、372、2017、447-449、doi: 10.1016/j.jns.2016.10.042

徳丸阿耶, 櫻井圭太, 下地啓五, 亀山征史, 村山繁雄、高齢者の脳イメージング 認知症診断への第一歩、臨床放射線、査読無、62 巻 13 号、2017、1737-1751、DOI DOI <https://doi.org/10.18888/rp.0000000205>

徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史, 村山繁雄, 櫻井圭太、Alzheimer 病以外の認知症の MRI、画像診断、査読無、38 巻 9 号、2018、897-911、DOI <https://doi.org/10.15105/GZ.0000000616>

〔主な学会発表〕(計 13 件)

徳丸阿耶、高齢者タウオパチーの MRI 診断技術の洗練、第 77 回日本医学放射線学会、2018

徳丸阿耶、もの忘れ：主訴に沿う画像診断の目、第 59 回日本神経学会学術大会、2018

徳丸阿耶、画像診断の progress と pitfall、第 37 回日本認知症学会集会、2018

徳丸阿耶、櫻井圭太、村山繁雄、認知症診断における高齢者タウオパチーの重要性と臨床画像診断-前方視的に追跡した 84 例の検討-、第 47 回日本神経放射線学会、2018

櫻井圭太、徳丸阿耶、正常圧水頭症に特徴的な形態変化を呈した症候群の臨床及び病理学的検討、第 47 回日本神経放射線学会、2018

徳丸阿耶、櫻井圭太、シンポジウム 22 認知症を呈する白質脳症 2. 画像の視点から、第 36 回日本認知症学会学術集会、2017

長島一公、徳丸阿耶、櫻井圭太、下地啓五、飯島健、亀山征史、齋藤祐子、村山繁雄、藤ヶ崎純子、新しい疾患概念 Globular glial tauopathies (GGT) の画像所見-背景病理との対応-、第 46 回日本神経放射線学会、2017

櫻井圭太、徳丸阿耶、下地啓五、村山繁雄、TDP43 proteinopathy 病理診断例の画像所見、第 46 回日本神経放射線学会、2017

櫻井圭太、徳丸阿耶、下地啓五、亀山征史、エキスパートの診断過程を学ぶ中枢神経系の画像診断、第 46 回日本神経放射線学会、2017

徳丸阿耶、櫻井圭太、下地啓五、亀山征史、齋藤祐子、村山繁雄、認知症の画像診断 臨床、画像、病理をつなぐ意義、第 36 回日本画像医学会、2017

櫻井圭太、徳丸阿耶、下地啓五、亀山征史、齋藤祐子、村山繁雄、Gloular glial tauopathy の画像所見：自験例および既報告例の検討、第 36 回日本画像医学会、2017

徳丸阿耶、櫻井圭太、下地啓五、飯島健、亀山征史、齋藤祐子、村山繁雄、認知症・治療におけるニューロイメージングの進歩 認知症の画像診断 臨床、画像、病理をつなぐ意義、第 40 回日本脳神経 CI 学会総会、2017

徳丸阿耶、櫻井圭太、下地啓五、齋藤祐子、村山繁雄、確定診断 進行性核上性麻痺 PSP/皮質基底核変性症 CBD の画像診断、第 57 回日本神経学会学術大会、2016

〔図書〕(計 2 件)

Hiroshi Matsuda, Takashi Asada, Aya Midori Tokumaru, Springer, Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias, 2017、279
下畑享良、文光堂、非定型パーキンソンニズム、2019、272

〔産業財産権〕なし

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：村山 繁雄 ローマ字氏名：(MURAYAMA, shigeo)、研究協力者氏名：齋藤 祐子 ローマ字氏名：(SAITO, yuko)、研究協力者氏名：石井 賢二 ローマ字氏名：(ISHII, kenji)、研究協力者氏名：櫻井 圭太 ローマ字氏名：(SAKURAI, keita)、研究協力者氏名：下地 啓五 ローマ字氏名：(SHIMOJI, keigo)、研究協力者氏名：亀山 征史 ローマ字氏名：(KAMEYAMA, masashi)、研究協力者氏名：飯島 健 ローマ字氏名：(IIJIMA, ken)、研究協力者氏名：金丸 和富 ローマ字氏名：(KANEMARU, kazutomi)、研究協力者氏名：仙石 鍊平 ローマ字氏名：(SENGOKU, renpei)、研究協力者氏名：仁科 泰史 ローマ字氏名：(NISHINA, yasushi)、研究協力者氏名：古田 光 ローマ字氏名：(FIRUTA, ko)、研究協力者氏名：山下 典生 ローマ字氏名：(YAMASHITA, fumio)、研究協力者氏名：徳丸 明日香 ローマ字氏名：(TOKUMARU, asuka)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。