

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02763

研究課題名（和文）脳内分子動態解析による認知症発症機序の解明と早期診断への応用

研究課題名（英文）Molecular imaging study investigating mechanism and pathophysiology of early stage dementia.

研究代表者

岡沢 秀彦（OKazawa, Hidehiko）

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号：50360813

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アミロイドなど認知症病変蛋白質の蓄積と、酸化ストレス等脳内環境変化との相関を解析し、神経変性の病態や発生機序についてPET分子イメージングを用いて詳細に検討した。さらに最新のPET/MRI技術で、各種MRIとPET画像を組み合わせ、早期診断法の開発を目指した。高齢健康者およびMCI～早期認知症患者を登録し、アミロイド画像、酸化ストレス画像に加え、安静時fMRI画像や拡散強調画像を収集・解析し、脳機能や構造指標の変化を病理学・生理学的変化とともに評価した。本研究の成果は、Eur J Radiol, EJNMMI Res他、多数の英文論文として報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会において認知症診療は最重要課題の一つである。近年アミロイド・タウイメージングの普及により、早期認知症診断、特にアルツハイマー型認知症の診断精度が向上したが、脳の虚血性変化や酸化ストレスも認知症の発症と深く関わっている。本研究で変性タンパクの凝集・蓄積（病変蛋白質）や酸化ストレスなど、脳内環境変化と、認知症に至る神経変性の発生機序との関わりを、臨床データとPET分子イメージングおよび脳MRI画像で詳細に検討を行った意義は大きい。本研究で得られた成果は、今後認知症、神経変性疾患の治療薬開発に役立つと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the pathogenesis and developmental mechanisms of neurodegeneration in detail using PET molecular imaging by analyzing the correlation between the accumulation of amyloid and other dementia lesion proteins and environmental changes in the brain such as oxidative stress. Using the latest PET/MRI technology, we aimed to develop an early diagnosis method by combining various MRI and PET images. Elderly healthy subjects and patients with MCI to early dementia were enrolled in the study. In addition to amyloid and oxidative stress images, resting state fMRI and diffusion images were collected and analyzed, and changes in brain function and structural indices were evaluated along with pathological and physiological changes. The results of this study were reported in numerous English-language papers in Eur J Radiol, EJNMMI Res, Diagnostics and others.

研究分野：画像医学

キーワード：分子イメージング 認知症 PET/MRI 酸化ストレス 変性タンパク 機能的MRI 拡散強調画像

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会において認知症診療は最重要課題の一つである。近年凝集アミロイド B (A β) を描出するアミロイドイメージング等の普及により、病初期の変性 A β 沈着がアルツハイマー病 (AD) の発症に関わるとするアミロイド仮説が実証され、病態と臨床病期をよく反映するバイオマーカーとして、今後の臨床診断や治療法開発に広く応用が期待されている。こうした病理像を反映する分子イメージングの確立により、軽度認知障害 (MCI)~早期認知症のみならず、無症候期 (preclinical) の診断も可能となりつつある。しかし、これらの原因物質は病理学的な知見に基づき可視化が実現したものの、神経変性そのものを描出している訳ではない。神経変性の原因として様々な仮説が提唱されているが、その中でも注目すべきは、虚血による恒常性の破綻とそれに伴う酸化ストレスである。

血流障害および脳虚血が認知症の原因となることは多くの臨床研究で報告されており、それに伴う酸化ストレス、ミトコンドリア障害は各種神経変性疾患の原因として特に重要である。我々はこれまで、認知症以外の脳変性疾患の病態と酸化ストレスとの関係を PET により生体脳で可視化してきたが、変性物質の沈着と、酸化ストレスや神経炎症との時系列に基づく関係は未確認である。神経変性の主たる原因が変性タンパクか、酸化ストレス・炎症かにより治療薬開発や治療戦略は大きく変化する。AD 治療薬の開発は、認知症の約半数を占める AD の治療のみならず、発症予防も可能な時代が到来するが、FDA で承認された抗 A β 抗体薬以上に、酸化ストレス抑制剤が効果的かもしれない。

本研究では、原因物質の可視化が最も進んでいる認知症を対象として、変性蛋白質の凝集・蓄積や酸化ストレスなど脳内環境変化と、神経変性の発生機序との関わりを、preclinical~早期認知症に至る様々な病期の患者に対し、PET/MRI による多角的視点から、病態の進行過程と本来の病因・病態を解明することを目指した。各要因の相互関係を経時的に描出し、認知症初期の分子動態の全容を解明し、発症予防や早期治療戦略に繋がる画像法を模索した。

2. 研究の目的

生体内で酸素代謝や酸化ストレスを直接可視化し、定量的に評価する技術は限られている。本学で開発された [^{64}Cu]diacetyl-bis(N4-methylthiosemi-carbazone (^{64}Cu -ATSM) PET は、脳内酸化ストレス部位の描出を可能にした。本研究では、酸化ストレス画像に加えてアミロイドイメージングによる認知症早期診断を行う。また、本学で導入済みの最新型 PET/MRI 装置による機能的 MRI 画像等を高齢健常者~MCI 患者に適用し、定量的 PET 画像と直接比較して生理情報を多角的に組み合わせることで、これまで明確でなかった病初期の神経変性発生過程を正確に捉え、病因を明らかにする。画像による客観的な認知症病態の描出は、治療方針の決定や治療薬の開発にも繋がる。各種認知症性疾患の病因や経時的変化の解明、および的確に病態を描出する画像法の開発は、治療を含めた診療方針全体に影響を与える。

3. 研究の方法

1) PET/MRI による臨床研究: 基礎検討

① 動脈入力関数推定法の確立

本研究はヒト用 PET/MRI スキャナーの深いガントリーで定量評価を行うため、はじめに脳画像の定量性の確認および定量法の確立が必須となる。非採血での定量評価を確立するため、PET/CT スキャナーで試みられつつある image derived input function (IDIF)法を導入した。IDIF 法では、頭蓋内内頸動脈部で関心領域 (VOI) を設定し、MRA 画像で VOI の位置を確認した後、経時的 PET データから、血中放射能時間変化 (TAC) を推定する。動脈血測定用の well counter と PET/MRI のクロスキャリブレーションを行った後、頭蓋骨を用いた新しい動脈血測定用ファントムを開発し、IDIF の計測精度を向上させるとともに、脳機能画像定量値が適切な値である事を確認した。

② アミロイド・酸化ストレス画像定量法の確立

[^{11}C]PiB が開発された当初から、動脈採血と代謝物補正による基本的定量法や、小脳を参照領域とする参照領域 (RT)法、投与量の体重補正による半定量値 (SUV) およびその小脳比 (SUV $_r$) 等様々な定量で来指標が開発されてきたが、本研究では IDIF 法による TAC を代謝物補正した真の入力を推定し、脳内分布 (DV) およびその小脳比 DVR 画像を計算し、RT 法による DVR $_r$ 、

SUV_r画像との比較で最適な定量画像を決定する。

2) 臨床マルチモダリティ研究

本学では PET/MRI 導入以降、脳 PET は全て経時的計測による定量と MRI 機能画像によるマルチモダリティ解析を実施している。本研究では、アミロイド [¹¹C]PiB 画像および酸化ストレス [⁶⁴Cu] ATSM 画像において、40~70 分間の長時間撮影を行うため、多数の MRI 機能画像収集が可能である。また、経時的 PET 画像はリストモードで収集するため、撮像後経時的 PET フレーム (ダイナミックデータ) を自由に設定可能である。この特長を活かし、投与後の初期データから脳血流 (CBF) 定量画像を作成し、MRI 機能画像の一つである MRI 灌流画像 (ASL) 定量値と比較する。得られた各種機能的 PET、MRI 画像は、統計画像処理法 SPM 等で解析を行う。PiB 集積の有無で、患者群は健常者と確実に棲み分け可能で、血流、酸化ストレス、脳容積、白質機能等の各種バイオマーカーを両群間で比較し、認知症病態初期における病態生理のマルチモダリティ解析を行う。

4. 研究成果

1) PET/MRI による臨床研究: 基礎検討

① 動脈入力関数推定法の確立

はじめに well counter と PET/MRI のクロスキャリブレーションを行うため、ヒト頭蓋骨の脳底部破裂孔に 2 本のチューブを挿入し、チューブ内に様々な放射能濃度の F-18 溶液を封入した。水で湿らせた脱脂綿を頭蓋腔内に満たして、PET/MRI 用頭蓋ファントムを作成した。同ファントムを用いて、短時間ダイナミックフレームでも的確に動脈血中放射能の推定が可能となる、PET 画像再構成条件を設定した (引用文献 #1; 以下同様)。この画像再構成条件を用いて計算された PET データにより、血中放射能 TAC を推定する IDIF 法を開発し、¹⁵O 水 PET での CBF 画像の定量値が従来の PET 装置で得られた平均値とほぼ等しいことを確認し、IDIF 法の妥当性を証明した (図 1: # 1, 2)。また、MRI ASL 灌流画像と PET-CBF 画像の定量性を比較すると、ASL-CBF の方が PET-CBF より過大評価していることが示された (#1)。本 IDIF 法は、¹¹C]PiB-PET/MRI によるアミロイドイメージングにも応用した (#3)。

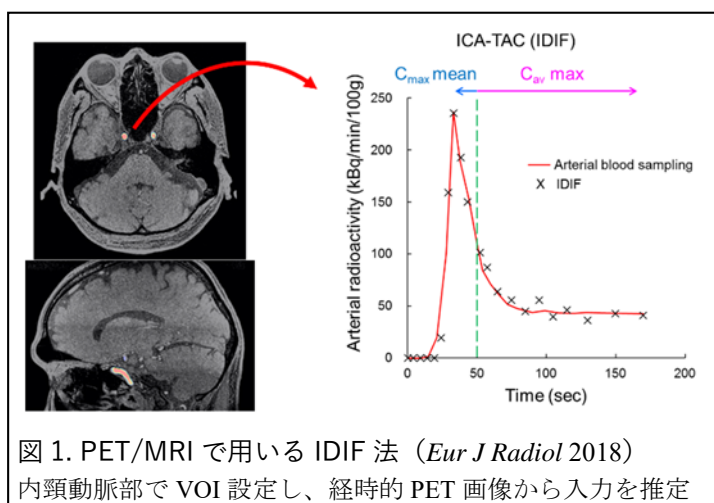


図 1. PET/MRI で用いる IDIF 法 (Eur J Radiol 2018)
内頸動脈部で VOI 設定し、経時的 PET 画像から入力を推定

② アミロイド・酸化ストレス画像定量法の確立

①で確立した IDIF 法を、¹¹C]PiB-PET 画像の定量評価に応用した。動脈血放射能を代謝物補正した入力関数を Logan グラフプロット法に応用し、得られた DVR 画像が RT 法による DVR_r 画像や半定量の SUV_r 画像と比べ、画質が優れていることを報告した (図 2: #6)。また、PiB 集積の評価では、我々が開発した代謝物補正ありの IDIF+Logan plot 法により得られた定量的 DV 画像を小脳比でノーマライズした DVR_L 画像が、他の定量 (DVR_r)・半定量画像 (SUV_r) より優れていることを合わせて報告した。これらの画像を用いた早期 AD 群と健常者群の比較では、DVR_L 画像による大脳皮質集積の閾値が、最も優れた両者の鑑別指

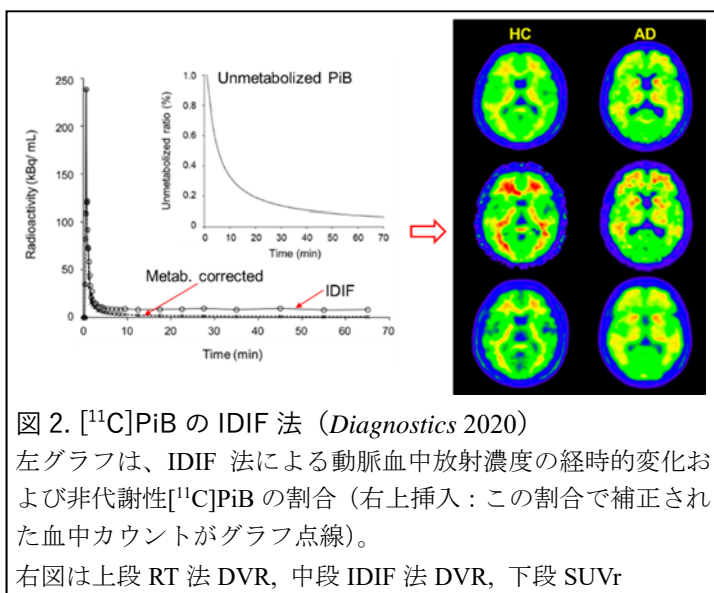


図 2. ¹¹C]PiB の IDIF 法 (Diagnostics 2020)
左グラフは、IDIF 法による動脈血中放射濃度の経時的変化および非代謝性¹¹C]PiB の割合 (右上挿入: この割合で補正された血中カウントがグラフ点線)。
右図は上段 RT 法 DVR, 中段 IDIF 法 DVR, 下段 SUV_r

標となる事が示された (図 3:#6)。酸化ストレス画像も同様の手法で定量可能である (#4,5,7)。

2) 臨床マルチモダリティ研究

[¹¹C]PiB-PET/MRI 経時的撮像で得られたダイナミック PET データから、薬剤投与後 3 分間のデータを用いて脳血流画像を計算し、MRI 灌流画像の ASL-CBF 定量値と比較した。定量値は ASL 画像で高い傾向にあり、この結果は O-15 水 PET/MRI での同時解析と同様の結果であった (#1)。さらに、SPM により、健常者群と早期 AD 群との脳血流局所差を解析したところ、従来のブドウ糖 PET や脳血流 SPECT と同様、頭頂葉や側頭葉での血流差が認められた。一般的によく観察される後部帯状回の局所差については ASL-CBF では描出されたものの、PiB-CBF では描出されなかった (図 4:#3)。この違いは、PiB が後部帯状回のアミロイドに集積するため、投与後初期相でも、血流の低下とプローブ集積が相殺され、SPM での局所差として現れなかったものと考察された。また、VBM 解析による灰白質容積の比較では、従来から指摘されているとおり、海馬の容積が AD 群で低下していた。酸化ストレスは血流低下のある後部帯状回や海馬で集積亢進が示された。

これに対し、安静時 fMRI データでは、AD 群が低下を示す部位は前部帯状回に認められ (図 4: #3)、血流や代謝とは異なる部位での群間差が観察されたことはこれまでにない知見である。マルチモダリティ解析で初めて認知される、多角的な病理学的変化が示されたと考えることができる。さらに、多施設共同研究で ¹⁸F-PiB を用いた認知症研究を行い、異なる施設でも適用可能な判定指標について検討した (#8)。これらの成果は、多くの学会発表、国際会議等で招待講演・教育講演として公表し、ワーキンググループ活動、シンポジウム・学会活動を通じて広く社会に還元された (#9-30)。

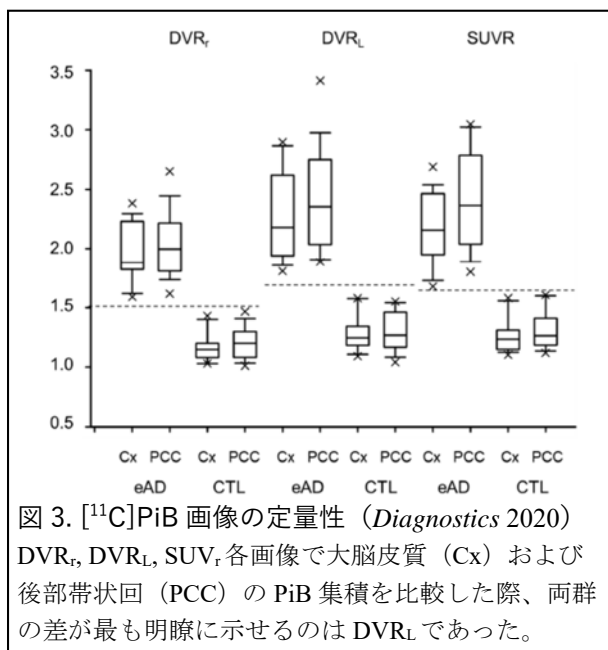


図 3. [¹¹C]PiB 画像の定量性 (Diagnostics 2020) DVR_r, DVR_l, SUVR 各画像で脳皮質 (Cx) および後部帯状回 (PCC) の PiB 集積を比較した際、両群の差が最も明瞭に示せるのは DVR_l であった。

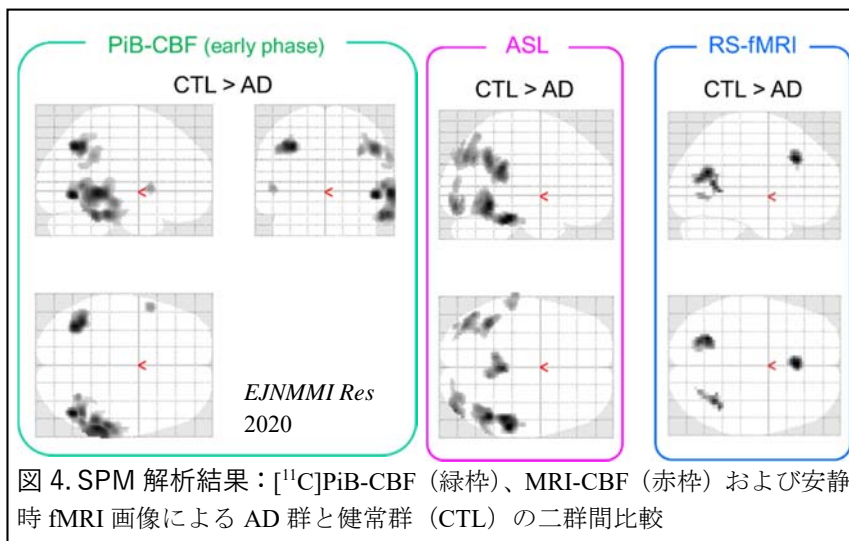


図 4. SPM 解析結果: [¹¹C]PiB-CBF (緑枠)、MRI-CBF (赤枠) および安静時 fMRI 画像による AD 群と健常群 (CTL) の二群間比較

【引用文献等】 (研究代表者及び研究分担者に下線)

【英文論文】

- 1) Okazawa H, Higashino Y, Tsujikawa T, Arishima H, Mori T, Kiyono Y, Kimura H, Kikuta K. Noninvasive method for measurement of cerebral blood flow using O-15 water PET/MRI with ASL correlation. *Eur J Radiol* 2018; 105: 102-109.
- 2) Okazawa H, Tsujikawa T, Higashino Y, Kikuta K, Mori T, Makino A, Kiyono Y. No significant difference found in PET/MRI CBF values reconstructed with CT-atlas-based and ZTE MR attenuation correction. *EJNMMI Res*, 2019; 9: 26.
- 3) Okazawa H, Ikawa M, Jung M, Maruyama R, Tsujikawa T, Mori T, Rahman MGM, Makino A, Kiyono Y, Kosaka H. Multimodal analysis using [¹¹C]PiB-PET/MRI for functional evaluation of patients with Alzheimer's disease. *EJNMMI Res*, 2020; 10: 30.
- 4) Fan A, An H, Moradi F, Rosenberg J, Ishii Y, Nariati T, Okazawa H, Zaharchuk G. Quantification of brain oxygen extraction and metabolism with [¹⁵O]-gas PET: A technical review in the era of PET/MRI. *NeuroImage* 2020; Jul 4:117136.
- 5) Ikawa M, Okazawa H, Nakamoto Y, Yoneda M. PET imaging for oxidative stress in neurodegenerative

- disorders associated with mitochondrial dysfunction. *Antioxidants*. 2020; 9(9): E861.
- 6) Okazawa H, Ikawa M, Tsujikawa T, Makino A, Mori T, Kiyono Y, Kosaka H. Noninvasive measurement of [¹¹C]PiB distribution volume using integrated PET/MRI. *Diagnostics* 2020; 10 (12): E993.
 - 7) Ikawa M, Okazawa H, Yoneda M. Molecular imaging for mitochondrial metabolism and oxidative stress in mitochondrial diseases and neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2020; 1865(3): 129832.
 - 8) Matsuda H, Ito K, Ishii K, Shimosegawa E, Okazawa H, Mishina M, Mizumura S, Ishii K, Okita K, Shigemoto Y, Kato T, Takenaka A, Kaida H, Hanaoka K, Matsunaga K, Hatazawa J, Ikawa M, Tsujikawa T, Morooka M, Ishibashi K, Kameyama M, Yamao T, Miwa K, Ogawa M, Sato N. Quantitative evaluation of ¹⁸F- flutemetamol PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. *Front Neurol*. 2021 Jan 13; 11: 578753.

〔学会発表〕

- 9) Okazawa H. New Frontiers of Fusion Images in Neuroimaging. 第 77 回日本医学放射線学会総会 (招待講演) 横浜市、2018.04.
- 10) 岡沢秀彦 最新型ハイブリッド PET/MRI 画像の基礎と臨床応用 第 35 回日本ハイパーサーミア学会 (招待講演) 福井市、2018.08.
- 11) 岡沢秀彦 PET による生体イメージング第 27 回バイオイメージング学会学術集会 (招待講演) つくば市、2018.09.
- 12) 岡沢秀彦, 伊藤浩、野上宗伸 画像による脳の老化と神経変性発症過程の解明 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会 (招待講演) 盛岡市、2018.10.
- 13) 岡沢秀彦 PET/MRI 検査の基礎と臨床的有用性 第 58 回日本核医学会総会 (教育講演) 横浜市、2018.11.
- 14) 岡沢秀彦 PET/MRI を用いた脳機能イメージング 第 23 回ニューロイメージングカンファレンス (特別講演) 名古屋市、2019.02.
- 15) Okazawa H, Ikawa M, et al. Brain PET/MRI for evaluation of neurodegenerative diseases. *The 13th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology* (招待講演) Shanghai (China), 2019.05.
- 16) Okazawa H, Tsujikawa T, Higashino Y, Mori T, Makino M, Kiyono Y. Comparison of MR attenuation correction using CT-atlas based vs. zero-TE on quantitative ¹⁵O-water PET/MRI. *The 66th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)*, Denver (USA), 2019.06.
- 17) Okazawa H. Quantitative brain PET/MRI imaging and its clinical application. *Brain PET 2019* (招待講演) Yokohama (Japan), 2019.07
- 18) Okazawa H, et al. Simultaneous evaluation of molecular imaging and functional MRI using PET/MRI in Alzheimer's disease. *World Molecular Imaging Society 2019*, Montreal (Canada), 2019.09.
- 19) 岡沢秀彦, 辻川哲也, 森 哲也, 牧野 颯, 清野 泰 福井から世界へ ー分子イメージング最前線ー 第 118 回日本医学物理学会学術大会 (特別講演) 福井市、2019.09.
- 20) 岡沢秀彦, 伊藤 浩、野上宗伸 画像による脳の老化と神経変性発症過程の解明 第 62 回日本脳循環代謝学会学術集会 (招待講演) 仙台市、2019.11.
- 21) Okazawa H. PET/MR international experience and opportunities -PET/MR in Japan-. (特別講演) *2020 Annual Meeting of ACNM*, Tampa (USA), 2020.01.
- 22) 岡沢秀彦 脳血流総論・脳血管障害 第 79 回日本医学放射線学会総会 (教育講演) オンライン学会、2020.04
- 23) Okazawa H, et al. Multimodal evaluation of brain functions in patients with Alzheimer's disease using PiB-PET/MRI. *The 67th Annual Meeting of SNMMI*, Web meeting (USA), 2020.07.
- 24) 岡沢秀彦 PET/MRI による脳ドック検診 第 29 回日本脳ドック学会総会 (特別講演) オンライン学会、2020.08.
- 25) 岡沢秀彦 脳のアミロイド・タウイメージング 第 56 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (教育講演) オンライン学会、2020.09.
- 26) Okazawa H. Current PET/MRI technique for quantitative evaluation of brain imaging. 18th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOOCR 2021) (招待講演) Yokohama (Japan)、2021.04

〔図書〕

- 27) 岡沢秀彦, 伊藤浩編 (日本核医学会 PET/MRI の標準的撮像法の確立と定量性評価ワーキンググループ) 「PET/MRI の臨床」診断と治療社、2020.12.

〔その他〕 ホームページ等

- 28) 国際学会 Brain PET 2019 主催 : <http://brain2019.jp/>
- 29) 国際ワークショップ「Progress in Tau Imaging」 : <https://ptimaging.tnl-mcgill.com/>
- 30) 国際研修会「PET Pharmacokinetics Course 2019」 : <http://brain2019.jp/program/teaching.html>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Amemiya K, Morita T, Saito DN, Ban M, Shimada K, Okamoto Y, Kosaka H, Okazawa H, Asada M, Naito E	4. 巻 224
2. 論文標題 Local-to-distant development of the cerebrocerebellar sensorimotor network in the typically developing human brain: a functional and diffusion MRI study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct	6. 最初と最後の頁 1359-1375
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00429-018-01821-5	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 Okazawa H, Tsujikawa T, Higashino Y, Kikuta K, Mori T, Makino A, Kiyono Y	4. 巻 9
2. 論文標題 No significant difference found in PET/MRI CBF values reconstructed with CT-atlas-based and ZTE MR attenuation correction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Nucl Med Mol Img Res	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-019-0494-9	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 Komeda H, Kosaka H, Fujioka T, Jung M, Okazawa H	4. 巻 10
2. 論文標題 Do individuals with autism spectrum disorders help other people with autism spectrum disorders?: An investigation of empathy and helping behaviors in adults with ASD.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Psychiat	6. 最初と最後の頁 376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2019.00376	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 Jung M, Mody M, Fujioka T, Kimura Y, Okazawa H, Kosaka H	4. 巻 13
2. 論文標題 Sex differences in white matter pathways related to language ability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 898
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2019.00898	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 岡沢 秀彦	4. 巻 270
2. 論文標題 脳血管障害のPET、SPECT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 714-719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Okazawa H, Ikawa M, Jung M, Maruyama R, Tsujikawa T, Mori T, Rahman MGM, Makino A, Kiyono Y, Kosaka H	4. 巻 10
2. 論文標題 Multimodal analysis using [11C]PiB-PET/MRI for functional evaluation of patients with Alzheimer's disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Nucl Med Mol Img Res	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-020-00619-z	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 該当する

1. 著者名 Sumiya M, Okamoto Y, Koike T, Tanigawa T, Okazawa H, Kosaka H, Sadato N	4. 巻 26
2. 論文標題 Attenuated activation of the anterior rostral medial prefrontal cortex on self-relevant social reward processing in individuals with autism spectrum disorder.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2020.102249	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 Okamoto Y, Kitada R, Kochiyama T, Naruse H, Makita K, Miyahara M, Okazawa H, Kosaka H	4. 巻 -
2. 論文標題 Visual body part representation in the lateral occipitotemporal cortex in children/adolescents and adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cereb Cortex Commun	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) なし	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 井川正道、岡沢秀彦、米田誠	4. 巻 71
2. 論文標題 Positron emission tomography imaging for oxidative stress in mitochondrial and neurodegenerative diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Nerve	6. 最初と最後の頁 161-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201236	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 Rahman MGM, Islam MM, Tsujikawa T, Okazawa H	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel automatic approach for calculation of the specific binding ratio in [I-123]FP-CIT SPECT.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 E289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10050289	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 該当する

1. 著者名 Okazawa H, Higashino Y, Tsujikawa T, Arishima H, Mori T, Kiyono Y, Kimura H, Kikuta K	4. 巻 105
2. 論文標題 Noninvasive method for measurement of cerebral blood flow using O-15 water PET/MRI with ASL correlation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Radiol	6. 最初と最後の頁 102-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2018.05.033	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 Ikawa M, Kimura, H, Kitazaki Y, Sugimoto K, Matsunaga A, Hayashi K, Yamamura O, Tsujikawa T, Hamano T, Yoneda M, Okazawa H, Nakamoto Y	4. 巻 394
2. 論文標題 Arterial spin labeling MR imaging for the clinical detection of cerebellar hypoperfusion in patients with spinocerebellar degeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 58-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.09.007	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 Okamoto Y, Kitada R, Miyahara M, Kochiyama T, Naruse H, Sadato N, Okazawa H, Kosaka H	4. 巻 19
2. 論文標題 Altered perspective-dependent brain activation while viewing hands and associated imitation difficulties in individuals with autism spectrum disorder.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroimage Clinical	6. 最初と最後の頁 384-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2018.04.030	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 Morita T, Saito DN, Ban M, Shimada K, Okamoto Y, Kosaka H, Okazawa H, Asada M, Naito E	4. 巻 28
2. 論文標題 Self-face recognition begins to share active region in right inferior parietal lobule with proprioceptive illusion during adolescence.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cereb Cortex	6. 最初と最後の頁 1532-1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhy027	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 Rahman MGM, Islam MM, Tsujikawa T, Kiyono Y, Okazawa H	4. 巻 33
2. 論文標題 Count-based method for specific binding ratio calculation in [I-123]FP-CIT SPECT analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 14-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-018-1297-1	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 該当する

1. 著者名 Inui Y, Ichihara T, Uno M, Ishiguro M, Ito K, Kato K, Sakuma H, Okazawa H, Toyama H	4. 巻 32
2. 論文標題 CT-based attenuation correction and resolution compensation for I-123 IMP brain SPECT normal database: a multicenter phantom study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 311-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-018-1248-x	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 Fan AP, An H, Moradi F, Rosenberg J, Ishii Y, Nariai T, Okazawa H, Zaharchuk G	4. 巻 220
2. 論文標題 Quantification of brain oxygen extraction and metabolism with [15O]-gas PET: A technical review in the era of PET/MRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 117136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.117136	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 該当する

1. 著者名 Ikawa M, Okazawa H, Nakamoto Y, Yoneda M	4. 巻 9
2. 論文標題 PET Imaging for Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders Associated with Mitochondrial Dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 861 ~ 861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9090861	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 Kuboshita R, Fujisawa T, Makita K, Kasaba R, Okazawa H, Tomoda A	4. 巻 10
2. 論文標題 Intrinsic brain activity associated with eye gaze during mother?child interaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76044-y	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 Okazawa H, Ikawa M, Tsujikawa T, Makino A, Mori T, Kiyono Y, Kosaka H	4. 巻 10
2. 論文標題 Noninvasive Measurement of [11C]PiB Distribution Volume Using Integrated PET/MRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10120993	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 Ikawa M, Okazawa H, Yoneda M	4. 巻 1865
2. 論文標題 Molecular imaging for mitochondrial metabolism and oxidative stress in mitochondrial diseases and neurodegenerative disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129832 ~ 129832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129832	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 Matsuda H, Ito K, Ishii K, Shimosegawa E, Okazawa H, Mishina M, Mizumura S, Ishii K, Okita K, Shigemoto Y, Kato T, Takenaka A, Kaida H, Hanaoka K, Matsunaga K, Hatazawa J, Ikawa M, Tsujikawa T, Morooka M, Ishibashi K, Kameyama M, Yamao T, Miwa K, Ogawa M, Sato N	4. 巻 11
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of 18F-Flutemetamol PET in Patients With Cognitive Impairment and Suspected Alzheimer's Disease: A Multicenter Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 578753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.578753	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 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 岡沢秀彦、伊藤 浩、野上宗伸
2. 発表標題 画像による脳の老化と神経変性発症過程の解明
3. 学会等名 第62回日本脳循環代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRIの標準的撮像法の確立と定量性評価
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡沢秀彦、辻川哲也、森 哲也、牧野 顕、清野 泰
2. 発表標題 福井から世界へ - 分子イメージング最前線 -
3. 学会等名 第118回日本医学物理学学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Quantitative brain PET/MRI imaging and its clinical application.
3. 学会等名 Brain PET 2019 (The 14th International Conference on Quantification of Brain Function with PET)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H, Tsujikawa T, Higashino Y, Mori T, Makino A, Kiyono Y.
2. 発表標題 Comparison of MR attenuation correction methods using CT-atlas vs. zero-TE on quantitative H2150-PET/MRI
3. 学会等名 Brain PET 2019 (The 14th International Conference on Quantification of Brain Function with PET)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H, Tsujikawa T, Higashino Y, Mori T, Makino M, Kiyono Y.
2. 発表標題 Comparison of MR attenuation correction using CT-atlas based vs. zero-TE on quantitative 150-water PET/MRI
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H, Ikawa M, Tsujikawa T, Kosaka H.
2. 発表標題 Brain PET/MRI for evaluation of neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 The 13th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 PET/MR International Experience and Opportunities -PET/MR in Japan-
3. 学会等名 2020 Annual Meeting of American College of Nuclear Medicine (ACNM) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 認知症・変性疾患における画像診断の有用性と今後の展望「放射線科医の立場から」
3. 学会等名 第72回栃木県核医学研修会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makino A, Mori T, Okazawa H, Kiyono Y
2. 発表標題 Preparation and evaluation of biodegradable polymer micelle for brachytherapy.
3. 学会等名 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyono Y, Mori T, Asai T, Okazawa H
2. 発表標題 Evaluation of radiobromine-labeled (SS)-BPBM for imaging of the brain norepinephrine transporter.
3. 学会等名 Brain PET 2019 (The 14th International Conference on Quantification of Brain Function with PET) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 New Frontiers of Fusion Images in Neuroimaging
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rahman M, Islam M, Tsujikawa T, Sugimoto K, Okazawa H
2. 発表標題 Count-based method for specific binding ratio calculation in [I-123]FP-CIT SPECT analysis
3. 学会等名 The 12th World Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 ハイブリッド型PET/MRIで何が見えるのか - 最先端画像の臨床活用法 -
3. 学会等名 第97回福井県医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rahman M, Islam M, Tsujikawa T, Kiyono Y, Okazawa H
2. 発表標題 A new method for [123I]FP-CIT specific binding ratio estimation in evaluation of striatal function.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of The Society of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 最新型ハイブリッドPET/MRI画像の基礎と臨床応用
3. 学会等名 第35回日本ハイパーサーミア学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PETによる生体イメージング
3. 学会等名 第27回バイオイメージング学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦、伊藤浩、野上宗伸
2. 発表標題 画像による脳の老化と神経変性発症過程の解明
3. 学会等名 第61回日本脳循環代謝学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRIで実現する脳機能画像の最前線
3. 学会等名 第63回兵庫県核医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRI検査の基礎と臨床的有用性
3. 学会等名 第58回日本核医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRIの標準的撮像法の確立と定量性評価
3. 学会等名 第58回日本核医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRIの臨床的有用性：悪性腫瘍と神経変性疾患への応用
3. 学会等名 第32回九州PET研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET / MRIを用いた脳機能イメージング
3. 学会等名 第23回ニューロイメージングカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikawa M, Kimura H, Kitazaki Y, Matsunaga A, Hayashi K, Yamamura O, Hamano T, Yoneda M, Okazawa H, Nakamoto Y.
2. 発表標題 Clinical application of arterial spin labeling MRI in patients with spinocerebellar degeneration.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Yamamura O, Hamano T, Nakamoto Y, Yoneda M.
2. 発表標題 PET neuroimaging for oxidative stress based on mitochondrial dysfunction in patients with neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 15th Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asai T, Narita Y, Kiyono Y, Okazawa H.
2. 発表標題 Effects of NSAIDs on cerebral glucose metabolism measured by [18F]FDG uptake in rat brain slices.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川正道, 山口智久, Mahmudur G. M. Rahman, 上野亜佐子, 山村 修, 辻川哲也, 濱野忠則, 米田 誠, 岡沢秀彦, 木村浩彦
2. 発表標題 パーキンソン病患者における線条体DAT集積に関連する脳血流変化: MRI-ASLによる検討
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikawa M, Kimura H, Sugimoto K, Tsujikawa T, Hamano T, Yoneda M, Okazawa H, Nakamoto Y.
2. 発表標題 Arterial spin labeling MR imaging for the detection of cerebellar hypo- perfusion in patients with spinocerebellar degeneration.
3. 学会等名 Brain PET 2019 (The 14th International Conference on Quantification of Brain Function with PET) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikawa M, Okazawa H, Yoneda M.
2. 発表標題 Molecular imaging in mitochondrial disorders.
3. 学会等名 The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 脳神経系の核医学診断: 最近の話題
3. 学会等名 第89回中部地方会 (教育講演) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 脳血流総論・脳血管障害
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okazawa H, Ikawa M, Jung M, Tsujikawa T, Mori T, Makino M, Kiyono Y, Kosaka H.
2. 発表標題 Multimodal evaluation of brain functions in patients with Alzheimer ' s disease using PiB-PET/MRI.
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRIによる脳ドック検診
3. 学会等名 第29 回日本脳ドック学会総会（特別講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井川正道
2. 発表標題 酸化ストレスのイメージング（シンポジウム「神経変性“因子”のイメージング研究最前線」）
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田 誠
2. 発表標題 ミトコンドリア病の原因遺伝子変異と病型対応 (シンポジウム「ミトコンドリア病 update」)
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 脳のアミロイド・タウイメージング (教育講演)
3. 学会等名 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okazawa H, Islam MM, Rahman MGM, Tsujikawa T.
2. 発表標題 Development of an automatic calculation method for the specific binding ratio in [I-123]ioflupne SPECT.
3. 学会等名 The 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田 誠
2. 発表標題 自己免疫性脳炎・脳症の診断と治療の進歩 (教育講演)
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 哲也, 海宝弘行, 牧野 颯, 橋本裕輝, 岩隈佳寿子, 今村直宏, 清野 泰, 岡沢秀彦, 脇 厚生
2. 発表標題 ラジオHPLC システムによるPET薬剤の放射化学的純度試験の標準化を目指した検討
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 哲也, 長沼陽二, 橋本裕輝, 岩隈佳寿子, 島村真衣, 清野 泰, 岡沢秀彦, 脇 厚生
2. 発表標題 微生物殺滅を目的とした過酸化水素ガス微生物除去法によるPET薬剤製造
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井川正道, 岡沢秀彦, 米田 誠
2. 発表標題 神経変性疾患における酸化ストレス：イメージングによる病態評価（日本核医学会合同シンポジウム「神経変性の分子イメージング（最前線）」）
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田 誠
2. 発表標題 甲状腺疾患・橋本脳症と認知症（シンポジウム「治る認知症 treatable dementia」）
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡沢秀彦
2. 発表標題 PET/MRIによる脳機能マルチモダリティ解析（特別講演）
3. 学会等名 第11回札幌神経科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Current PET/MRI technique for quantitative evaluation of brain imaging（招待講演）
3. 学会等名 18th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR 2021)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡沢秀彦、伊藤 浩（日本核医学会PET/MRIの標準的撮像法の確立と定量性評価ワーキンググループ）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 168
3. 書名 PET / MRIの臨床	

〔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	牧野 顕 (Makino Akira) (00566226)	福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授 (13401)	

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	辻川 哲也 (TsujiKawa Tetsuya) (30380033)	福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授 (13401)	
研究分担者	森 哲也 (Mori Tetsuya) (40397287)	福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教 (13401)	
研究分担者	井川 正道 (Ikawa Masamichi) (60444212)	福井大学・学術研究院医学系部門・講師 (13401)	
研究分担者	米田 誠 (Yoneda Makoto) (70270551)	福井県立大学・看護福祉学部・教授 (23401)	
研究分担者	小坂 浩隆 (Kosaka Hiroataka) (70401966)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401)	

	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
研究協力者	小野 正博 (Ono Masahiro)		

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2件

国際研究集会 Progress in Tau Imaging	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 PET Pharmacokinetics Course 2019	開催年 2019年～2019年

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			
カナダ	McGill University			
デンマーク	University of Southern Denmark			
米国	University of California Davis			