

令和 2 年 4 月 17 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09797

研究課題名(和文)アルツハイマー病のミトコンドリア機能とアミロイド、糖代謝、タウとの病態関連研究

研究課題名(英文)mitochondrial dysfunction and glucose metabolism, Amyloid and tau deposition, in Alzheimer disease

研究代表者

寺田 達弘(Terada, Tatsuhiko)

独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：80550178

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):アルツハイマー病(AD)のミトコンドリア障害を新規放射性薬剤[18F]BCPP-EFを用いたPETにて評価し、その病態生理的意義を検証した。[18F]BCPP-EFと[18F]FDG-PETをAD群32名と健常群に実施。ADでは健常と比較し、海馬傍回にてBCPPの集積が低下しており、後部帯状回～楔前部のFDG低下とは異なる分布を示した。BCPPとFDGの間に相関が示されたが、より早期のAD群では海馬傍回での相関は認めなかった。海馬傍回におけるミトコンドリア障害は早期ADの病態的特徴を示し、ADの初期変性領域ではミトコンドリア関連のエネルギー障害が解糖系の障害に先行する可能性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規放射性薬剤[18F]BCPPを用いたアルツハイマー病(AD)の生体脳におけるミトコンドリア機能の可視化は新規の試みである。ADでは初期から脳内ミトコンドリア障害を認めることが報告されており、今回の検討にて、ADの初期変性領域(海馬傍回)においてミトコンドリア機能障害をPETにて生体脳にて捉えることができた。また、ミトコンドリア機能障害と認知機能障害との関連を示した。以上より、BCPP-PETはADの早期診断と病態把握に極めて有用であることが期待される。近年、抗酸化作用をもつ薬剤への関心も高まっており、その薬剤の病態抑制の効果判定に関して、客観的な画像的評価系として貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文):Glucose metabolism and electron transport chain-related mitochondrial activity may be different in Alzheimer's disease (AD). To test this hypothesis on the AD pathophysiology, we measured the availability of mitochondrial complex-I (MC-I) with the novel positron emission tomography (PET) probe [18F]BCPP-EF that binds to MC-I. Thirty-two AD patients were scanned semi-quantitatively with double PET tracers (BCPP and FDG). Inter and intrasubject comparisons of the levels of MC-I activity, glucose metabolism were performed. The [18F]BCPP-EF SUVR, but not the [18F]FDG SUVR, was significantly lower in the parahippocampus in AD. Positive correlations between [18F]BCPP-EF SUVR and [18F]FDG SUVR were observed in several brain regions except the parahippocampus. Mitochondrial dysfunction in the parahippocampus was shown in early-stage AD. Mitochondria-related energy failure may precede glycolysis-related hypometabolism in the pathologically-confirmed, early neurodegenerated region in AD.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：アルツハイマー病 ミトコンドリア PET

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

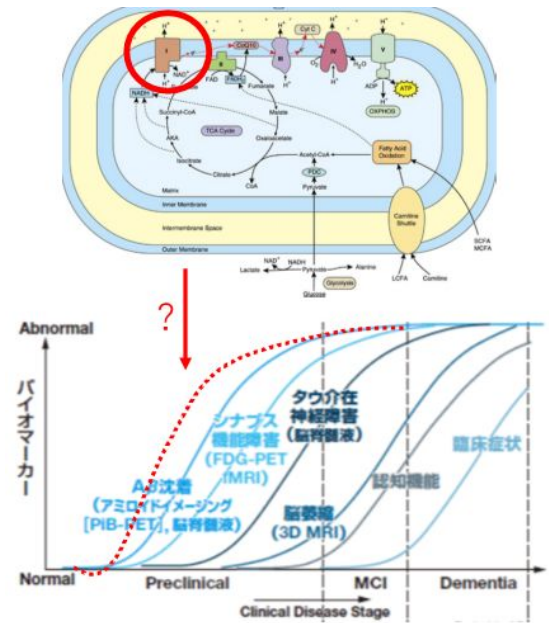
1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は、本邦における認知症のなかでも最も頻度の高い認知症疾患である。そのため、急速に高齢化社会をむかえつつある本邦にとって、AD の克服は重要な課題である。AD の病初期は、記憶障害を中核とする認知機能障害が特徴的であるが、進行とともに視空間障害、実行機能障害、言語障害など複数の認知機能障害が出現するだけでなく、妄想、意欲低下、興奮などさまざまな心理行動障害や精神症状が出現し、社会・日常生活に支障をきたして来る。そのため、介護量の増加が社会に与える影響は大きい。

AD の主要な脳内病理は、アミロイドを主要構成成分とする老人斑の沈着とタウタンパクからなる神経原線維変化であるが(図1)、神経細胞死には、酸化ストレスやアポトーシス誘導シグナル経路の活性化などが関与していることが明らかとなってきている。これまで、AD の診断や病態把握には、アミロイドに特異的に結合する放射性薬剤である $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ を用いた positron emission tomography (PET) や髄液アミロイドの測定などが行われている。しかし、アミロイド沈着による老人斑の出現は、AD 発症の初期段階から始まることから(図1)、アミロイドの検出はAD 診断には有用であるが、神経障害の進展を予測するバイオマーカーにはなりがたいと指摘されている。また、脳機能低下のマーカーとして、脳容積の評価や $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET を用いた糖代謝(解糖系)の評価が有用とされているが、脳萎縮や糖代謝の低下はAD 病理の最終段階であり(図1)、軽度認知機能障害段階や早期のAD 診断には限界がある。また、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ は、正常細胞よりも多くのグルコースを必要とする活性化ミクログリアに取り込まれてしまうことが明らかとなっている。AD の神経障害には活性化ミクログリアなどによる脳内炎症も関与していることが報告されており、このことは、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ だけでは、AD の神経障害を正確に評価できていないことを意味する。

一方、AD では、初期から脳内におけるミトコンドリア数の減少が観察されており、ミトコンドリア機能変化がAD の病変に重要な役割を果たしていると考えられる。ミトコンドリアは、エネルギー供給の場として、クエン酸回路と電子伝達系によってATP を供給しているため、その機能障害は細胞の機能低下を引き起こす。そのため、ミトコンドリア機能障害が可視化できれば、脳萎縮や糖代謝などのバイオマーカーを用いるよりも早期にAD の症状を画像で確認できる可能性がある。さらに、ミトコンドリアの機能低下によって引き起こされる活性酸素の過剰生産は細胞死を引き起こす。近年、アミロイドがミトコンドリア障害を直接励起していることを示す基礎実験結果が報告されているが、生体脳におけるミトコンドリア機能障害とAD 病変・病態との関連に関しては、まだ十分な検討がなされていない。

近年、脳内のミトコンドリア電子伝達系酵素複合体1(MC-1)の活性を評価できる新規放射性薬剤 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ が開発され、炎症による影響を受けずに神経障害を検出できることが報告された。さらに、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ は、これまでの $[^{18}\text{F}]\text{BMS}$ などのミトコンドリアプローブに比べ、MC-1への特異性が高いため、脳内ミトコンドリア機能障害をPET で特異的に可視化できることが報告されている。我々は最近 preclinical 評価を経てヒトで $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ を応用可能にした。 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ とPET を用いて生体の脳内ミトコンドリア機能のイメージングできることは、AD を含めた認知症疾患の早期診断に極めて有用な可能性が期待される。我々が検討した結果では、早期AD でも、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ とは異なり、皮質広範に $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ の集積低下が捉え



ミトコンドリア機能障害の進展様式は不明

図1 ADの進行と背景病理の進展予想

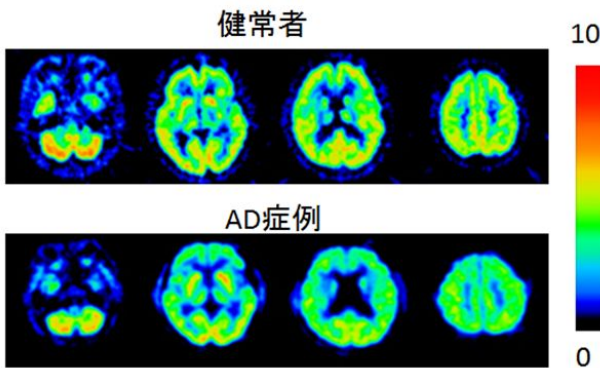


図2 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ 画像によるミトコンドリア機能障害

に関して、客観的な画像の評価を得ることは臨床に重要で、治療薬の効果を見る評価系として貢献する可能性がある。

2. 研究の目的

$[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ は、神経細胞の機能を計測できる次世代の脳PET プローブとして期待されており、本薬剤をもちいたPET 検査は、視覚的に評価可能なミトコンドリアのイメージング製剤として新規の試みであり、AD の早期診断、病態把握に極めて有用な可能性が期待される。本研究により、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ で測定したミトコンドリア機能障害の分布・程度と脳病態との関連が明らかになれば、糖代謝の低下とは異なる、AD の客観的で安全性の高い早期診断法、鑑別診断法、病態評価法の確立に寄与することが期待される。本研究では、健康ボランティアとAD 症例に対して、新規PET トレーサーである脳内ミトコンドリアイメージング用放射性薬剤 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ によるミトコンドリアイメージングを行う。まず、健康対照者の脳内分布を定量的に評価し、正常データベースを作成する。次にAD 患者を対象に、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ を用いたPET 検査にてミトコンドリア機能障害をイメージングし、正常データベースと比較することで、脳組織におけるミトコンドリア機能障害の程度と分布を明らかにする。さらに、神経心理学的検査、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ および $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 、そして $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いたPET 検査、MRI による局所脳容積と比較することで、ミトコンドリア機能障害と各種認知機能障害、アミロイド蓄積、糖代謝、タウ病変、脳萎縮との関連を検討する。これにより、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ で評価したミトコンドリア機能障害の脳病態意義を明らかにすることを旨とする。

3. 研究の方法

AD 症例、健康対象者をエントリーし、ミトコンドリアイメージングのリガンド $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ 、アミロイド沈着のマーカー $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 、糖代謝のマーカー $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 、タウ沈着のマーカー $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ によるPET 撮像を行った。画像解析ソフト PMOD ソフトウェアを用いて結合能画像を作成した。つぎに、頭部MRI の撮像を行い、画像解析ソフト Statistical parametric mapping (SPM)を用いて脳容積画像を作成した。そして、統計画像解析ソフト SPM を用いて、正常群のデータベースを元に、AD 症例にてミトコンドリア機能障害を示す脳部位を同定した。さらに、ミトコンドリア機能障害とアミロイド沈着、糖代謝、対沈着、各種認知機能障害の指標との関連について統計解析を行い、ミトコンドリア機能障害のAD 脳内病態への関わりを検

討した。

本研究は、人を対象とした研究であるため、浜松医科大学および浜松 PET 診断センター、そして、NHO 静岡てんかん・神経医療センターの倫理委員会にて承認されている。本研究に関係するすべての研究代表者および研究分担者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、本研究を実施した。本人あるいは代諾者による同意が得られた健常対象者および AD 症例をエントリーした。

対象は、AD 症例 32 名および年齢を合致させた健常対照者 18 名である。AD の診断は、AD の診断基準である NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, Alzheimer and Related Disorders Association) で probable AD に該当する症例かつ、 ^{11}C PIB において、大脳皮質領域にアミロイド沈着が明らかな症例で、なおかつ、 ^{11}C PBB3 において、大脳皮質領域にタウ沈着が明らか、もしくは髄液リン酸化タウの上昇が明らかな症例に限定した。除外基準は、頭部 MRI 画像にて、脳血管障害、水頭症、脱髄性疾患、外傷、脳腫瘍、脊髄小脳変性症、パーキンソン症候群などの認知機能障害をきたしうる疾患を合併する症例、そして、精神疾患の既往を有する症例である。健常対照者は、明らかな認知機能障害を認めず、社会生活、日常生活が自立している対象 (Clinical Dementia Rating (CDR) が 0 で認知症を認めない) とした。

臨床評価は、認知機能を主体として行った。Mini-Mental State Examination (MMSE) (全般的認知機能の評価)、Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) (日常記憶を評価)、WMS-R (logical memory- / -) (論理性記憶を評価)、Frontal Assessment Battery (FAB) (前頭葉機能の評価)、Clinical Dementia Rating (CDR) (認知症の包括的重症度の評価) を全例に施行した。

PET 検査の前に、3-dimensional MRI を撮像した。静岡てんかん神経医療センターに設置されている 1.5 テスラ MRI を用いた。撮像された情報をもとに、PET 及び MRI ガントリーを ACPC ラインを中心に平行になるようセッティングする。これにより、MRI と PET を superimpose する際に image reslicing が不要となる。したがって、より厳密かつ正確な関心領域の設定が可能となる。

PET 検査は 2 日間に分けて 3 もしくは 4 種類の放射性薬剤を使用した検査を概ね 6 カ月以内に施行した。1 日目は、AD の確定診断も兼ねて、糖代謝の評価を ^{18}F FDG、アミロイドイメージングを ^{11}C PIB を用いた PET 検査で行う。2 日目は、ミトコンドリアイメージングを ^{11}C BCPP。そしてタウイメージングを ^{11}C PBB3 を用いた PET 検査で行った。PET の撮像には、浜松ホトニクス中央研究所 PET 診断センターに設置されている浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナー SHR12000 を用い、全脳をスキャンする。撮像時の頭部の動きを最小限にする為に、放射線治療時に用いる熱可塑性プラスチックによるフェイスマスクを各被験者毎に作成して使用する。 ^{11}C PIB-PET は、オートブランクおよび約 10 分間の吸収補正のためのトランスミッションを撮像後、 ^{11}C PIB 5MBq/kg を徐々に 1 分間で静脈注射し、エミッションを開始し、70 分のダイナミックスキャンを行った。その後、 ^{18}F FDG 1.2MBq/kg を同様に静脈内投与し、投与開始と同時に合計 62 分間の脳部位のダイナミック画像の撮像を行った。後日、 ^{11}C PBB3 約 15mCi (555MBq) を徐々に 1 分間で静脈注射し、エミッションを開始し、70 分のダイナミックスキャンを行った。その後 3 時間以上間隔をあけて、約 10 分間のトランスミッションスキャンを撮像後に、 ^{18}F BCPP-PET は、約 10 分間のトランスミッションスキャンを撮像後に ^{18}F BCPP 2MBq/kg を同様に静脈内投与し、投与開始と同時に合計 90 分間の脳部位のダイナミックスキャンを行った。

まず動脈血採血を用いた代謝分析で、健常群における ^{18}F BCPP-EF の分布容積 (V_T) を求め、動脈採血を必要としない簡便法の全脳平均を参照領域とした standard uptake value ratio (SUVR) で代用できるか検証した。

頭部 MRI 画像を用いて、統計画像解析ソフト SPM8 による Voxel-Based Morphometry (VBM) を行い、局所脳容積を算出する。そのために、MRI 全脳画像を位置の補正、解剖学的標準化、平滑化を行い、関心領域における灰白質濃度を算出した。

PET 画像解析は、 ^{11}C PIB、 ^{18}F FDG、 ^{11}C PBB3、 ^{18}F BCPP において、動脈採血が不要で侵襲性を抑えた解析方法である Simplified reference tissue model: SRTM を用いて、Binding potential (BP_{ND}) 画像を作成、もしくは、standardized uptake value rate (SUVR) 画像を作成し BP_{ND} を推定した。画像解析は PMOD ソフトウェアを使用する。MRI 上で関心領域 (小脳、前頭葉、前部・後部帯状回、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、線条体、海馬、海馬傍回、扁桃核) を設定し、PET 画像に投影する。 ^{11}C PIB では、各個人の小脳を、 ^{18}F FDG と ^{18}F BCPP は全脳を参照領域として入力関数を導出し、SUVR 画像を作成した。 ^{11}C PBB3 では橋を参照領域として、 BP_{ND} パラメトリック画像を作成した。その後、個々人で異なった形の脳を比較検討できるよう、SPM8 を用いて BP_{ND} パラメトリック画像を標準脳に変換した。統計画像解析では、正常群と比較して AD 症例群においてミトコンドリア機能障害を有意な変化を認める部位を SPM8 の two-sample-t-test を用いて同定した。さらに、正常群と CDR0.5 の AD 群との比較、および正常群と CDR1 の AD 群との比較を通してミトコンドリア機能障害の進展様式を確認した。また、SPM8 の correlation analysis を用いてミトコンドリア機能と神経心理検査と有意な相関のある脳部位を同定した。一方、関心領域法を用いて、同定されたミトコンドリア機能障害の程度 (^{18}F BCPP 集積低下) が、アミロイド沈着の程度 (^{11}C PiB 集積上昇)、糖代謝の低下の程度 (^{18}F FDG 集積低下) と有意な相関のある脳部位を同定した。統計学的有意差は、uncorrected $p < 0.001$ に設定した。

各種脳状態を評価した PET 画像同士の相関研究が必要となるが、これまでの脳画像間の関連研究では、上記のような関心領域法と呼ばれる方法が汎用されている。関心領域法では、ある脳部位における画像データを数値として取り出し、それを統計的に検証する。そのため、全脳における比較検討が不十分で、検者によって脳部位の設定に差が出ることもあり、関心領域法には限界がある。しかし、カナダのモントリオールの The McGill University Research Centre for Studies in Aging (MCSA) にて開発された Voxelstats ソフトウェアは、画像間の関連を全脳で評価でき、なおかつ統計画像として視覚的に結果を表示することができる。今回の検討では、関心領域法に加えて、国際共同研究として MCSA にて獲得した Voxelstats を用いた画像解析手法を用いて、AD 群において、 ^{18}F BCPP 集積低下と ^{18}F FDG 集積低下、 ^{11}C PBB3 集積上昇、 ^{11}C PiB 集積上昇、脳萎縮とに相関のある脳部位を評価した。統計学的有意差は、random field theory $p < 0.001$ に設定した。

4. 研究成果

対象の臨床データを table 1 に示す。 ^{18}F BCPP-EF の V_T は SUVR と相関し、SUVR 法は半定量法として代用可能と考えられた (Figure 1)

Table 1. Characteristics of participants.

	Total AD spectrum- (N=32)	MCI due to AD- (N=14)	AD- (N=18)	Normal control for ^{18}F -BCPP-EF-PET- (N=18)	Normal control for ^{18}F -FDG-PET- (N=14)	Normal range-
Age (years)-	70.0±8.4	69.5±7.5	70.4±9.2	65.4±10.4	64.4±11.6	
Men/women (number)-	17/15-	9/5-	9/9-	10/8-	7/7-	
Disease duration (years)-	2.9±1.8-	2.3±1.1-	3.5±2.3-	n.a.-	n.a.-	
MMSE (/30)-	22.8±3.6	25.9±2.0	20.2±2.3	n.a.-	n.a.-	>23-
WMSR-LM-I+II (/100)-	5.6±5.3	7.2±5.6	4.1±4.7	n.a.-	n.a.-	>13-
FAB (/18)-	10.5±2.1-	11.8±2.0	9.5±1.5-	n.a.-	n.a.-	

Data are presented as the mean ± SD (range). n.a.: not available.

MCI, mild cognitive impairments; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; WMSR-LM-I+II, Wechsler Memory Scale-Revised Logical memory I+II; FAB, Frontal Assessment Battery

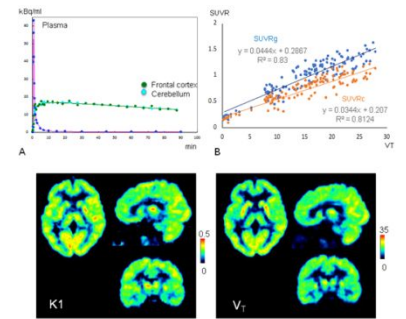


FIGURE 1

AD 群では健常群と比較して、海馬傍回における ^{18}F BCPP-EF の集積が低下しており (Figure 2 A) 同部位の MC-I 障害が示唆されたが、 ^{18}F FDG で示された後部帯状回から楔前部にかけての糖代謝低下とは、異なる分布を示した (Figure 2D)。また、認知症の進展にしたがって、ミトコンドリア機能の低下は、側頭葉内側から外側、そして頭頂葉、前頭葉に広がっていく傾向を示した (Figure 2 B, 2 C)。この進展様式も、後部帯状回から楔前部から側頭葉外側、頭頂葉にすすむ糖代謝のそれとは異なる様式を示した (Figure 2 E, 2 F)。

AD 群では多くの領域で ^{18}F BCPP-EF と ^{18}F FDG の間に正相関が示されたが、より早期の AD 群では海馬傍回での正相関が見いだせなかった (Figure 3)。また、 ^{11}C PiB 集積上昇とは有意な相関を示さなかった。

MMSE の低下と側頭葉外側、海馬傍回における ^{18}F BCPP 集積低下との間に有意な相関を示した (Figure 4A)。また、WMSR 論理的記憶の低下と海馬における ^{18}F BCPP 集積低下との間に有意な関係を確認した (Figure 4B)。しかし、 ^{18}F FDG では、MMSE および WMSR 論理的記憶は後部帯状回から楔前部

にかけての糖代謝低下との間に有意な相関を示し $[^{18}\text{F}]\text{BCPP}$ とは異なる相関様式を示した (Figure 4C, 4D)

タウイメージングを行えた AD 症例は 16 名であった。Braak Stage 1/2 領域 (Figure 5A) において、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ の集積低下と $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の集積上昇の間に有意な相関を示した (Figure 5B)、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ の集積低下と WMSR 論理的記憶の間に有意な相関を示した (Figure 5E)、しかし、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ との間には有意な関連は認めなかった (Figure 5C)

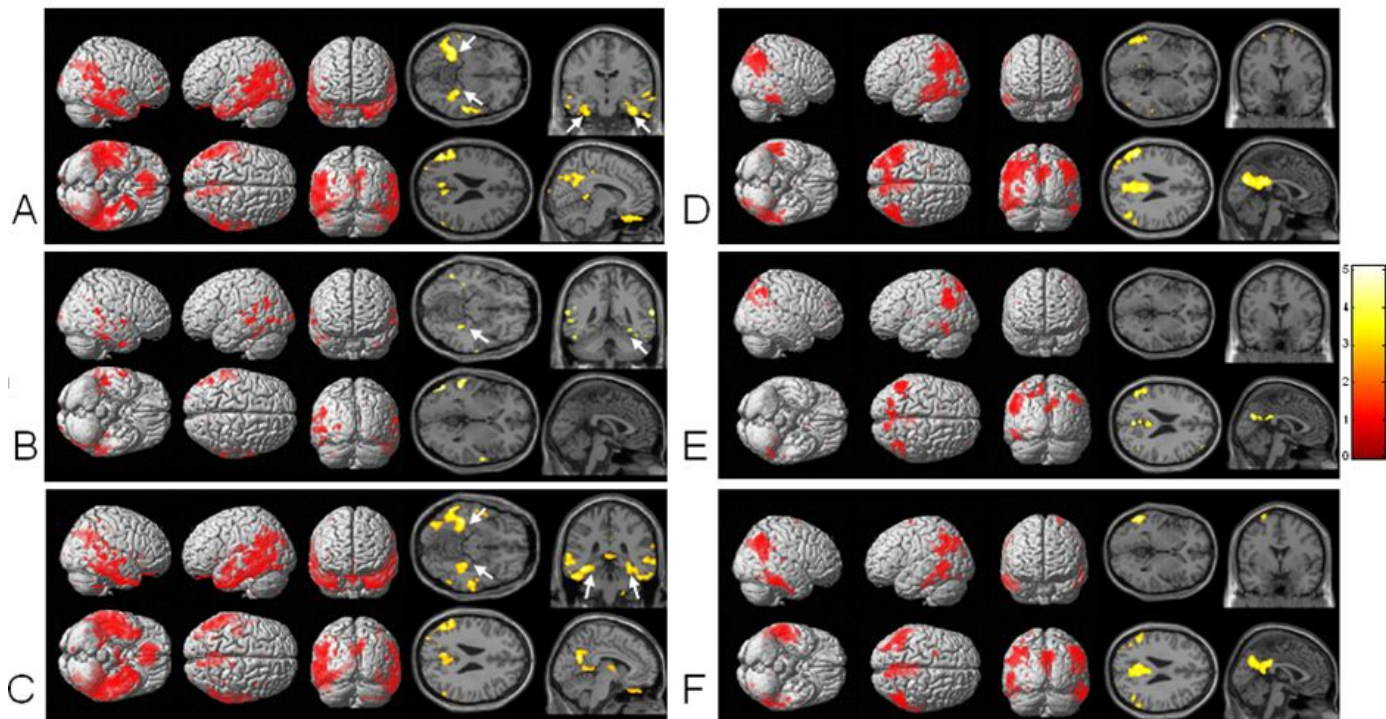


FIGURE.2

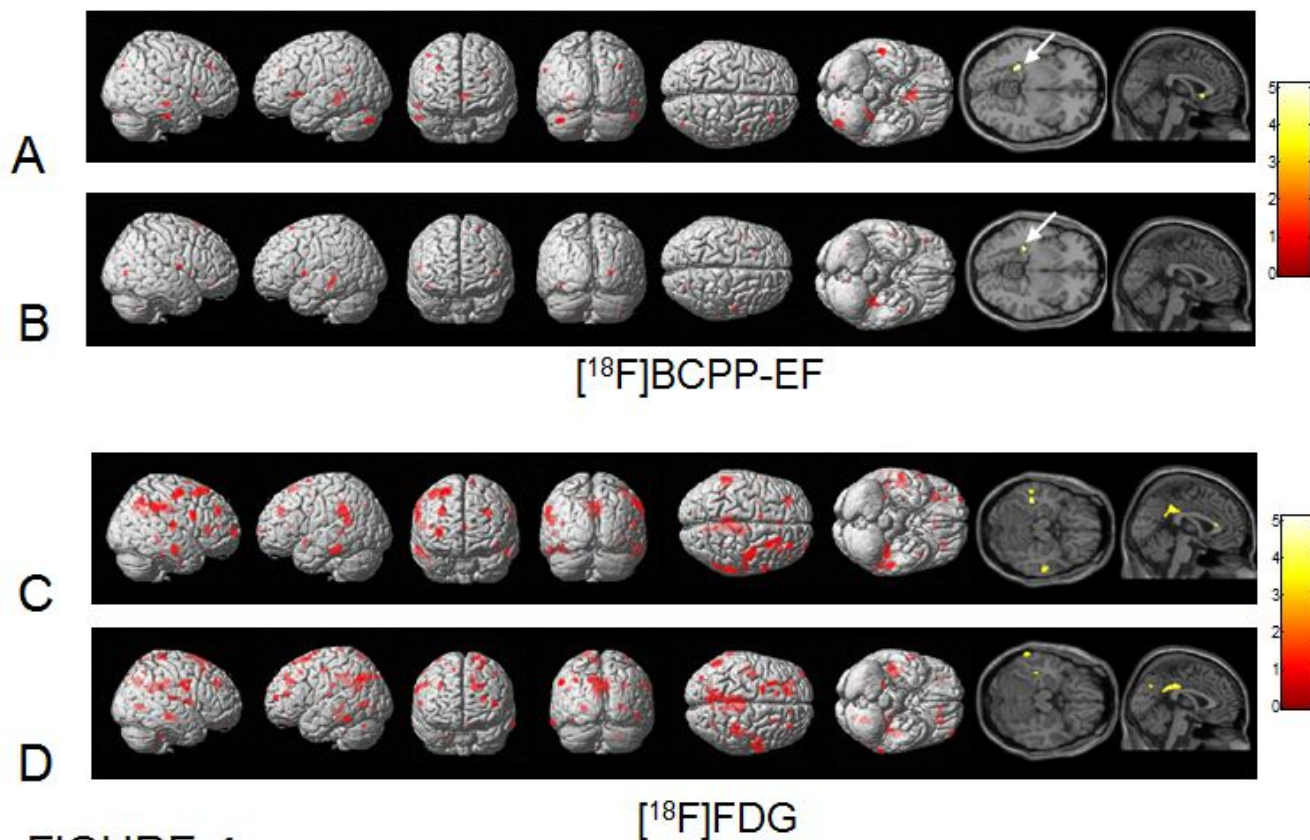


FIGURE.4

Figure 5

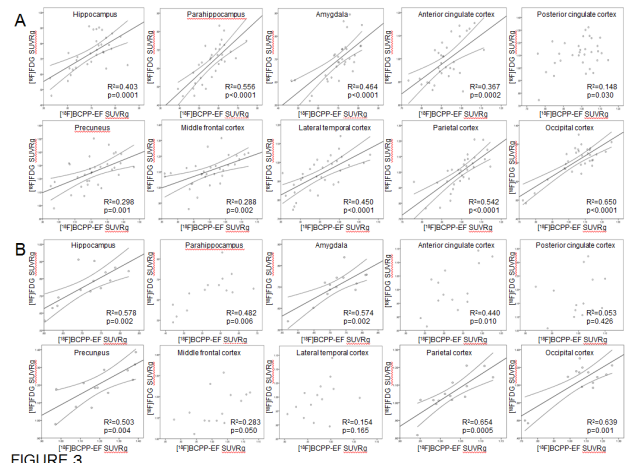
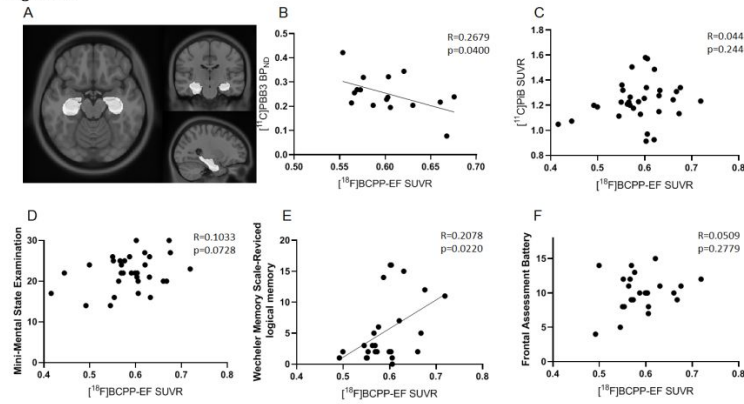
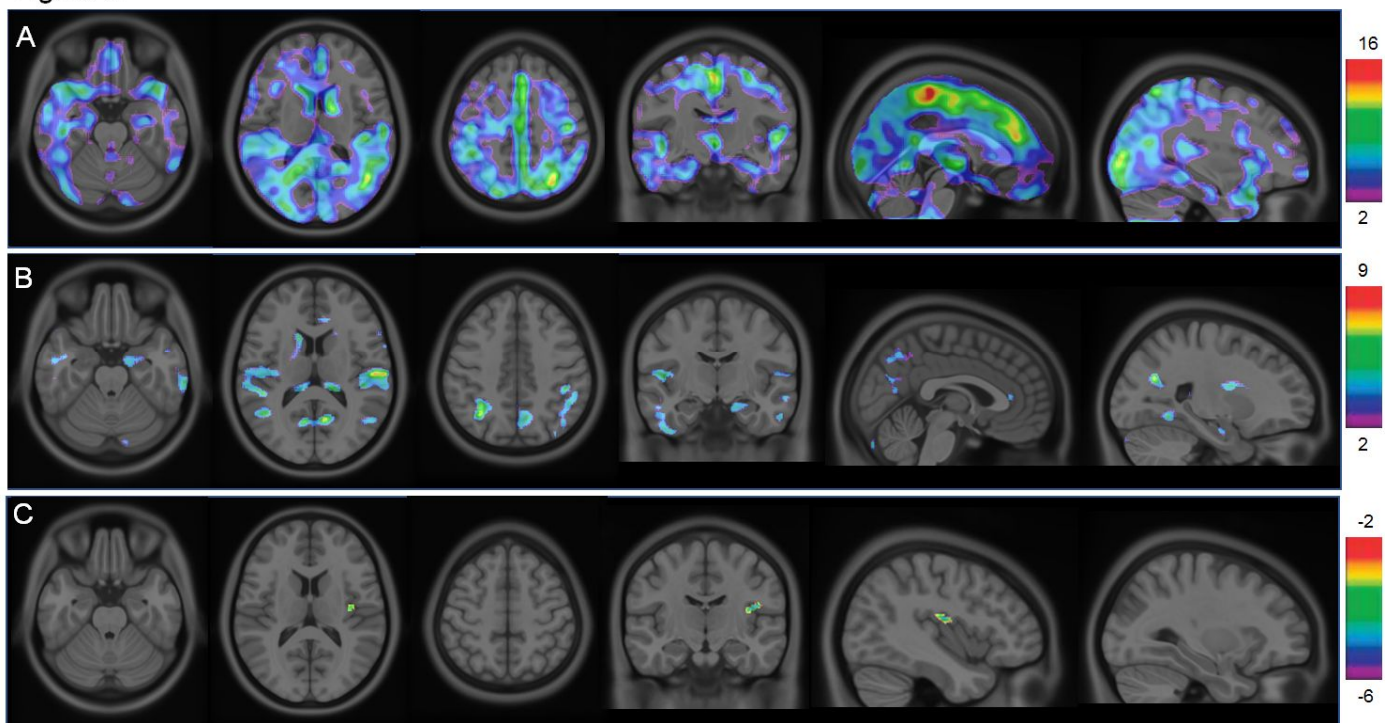


FIGURE 3

Figure 6にVoxelstatsの結果を示す。 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ の集積低下と $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の集積低下の間には、前頭葉有意にほぼ全脳で相関関係を示した(Figure 6A)、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ の集積低下とMRIで定量した脳容積低下の間にも、海馬傍回および側頭葉にて有意な相関を示した(Figure 6B)、しかし、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の集積上昇とのあいだにはほとんど有意な関連を示さなかった(Figure 6C)。

Figure 6



結論

今回の結果から、海馬傍回におけるミトコンドリア障害は早期ADの病態的特徴を示し、ADの初期変性領域ではミトコンドリア関連のエネルギー障害が解糖系の障害に先行する可能性があると考えられた。また、生体では、ミトコンドリア障害は糖代謝、タウや脳萎縮、記憶と関連があったが、アミロイドとは相関がなかった。解糖系はATP産生に関して、ミトコンドリア電子伝達系よりも上流に位置するため、両者に強い相関を認めたことは妥当な結果と考えられる。ミトコンドリア障害は、内側側頭葉から外側にかけて脳萎縮と関連を示した。この分布は、Braakらの提唱するBraak stageの進展様式に類似していた。ミトコンドリア障害は酸化ストレスやアポトーシスに関連しており、今回の結果から、ミトコンドリア障害は脳萎縮と直接関連があることが示唆された。また、記憶障害と強い相関を示したことから、ミトコンドリア機能障害は認知機能と密接な関連があることが推定された。タウ沈着は神経細胞死に強い関連があることが示唆されているが、今回、生体脳にて初めてタウとミトコンドリア障害の関連を示した。一方、アミロイドとミトコンドリア機能障害に関連を認めなかったが、これは、アミロイドはAD発症以前より蓄積し、AD発症時には蓄積はプラトーに達してきていることが原因と考えられた。以上から、ミトコンドリア機能障害は、AD病理と神経変性にかかわっていることを生体脳で示すことができた。また、近年、ADの新規薬剤としてタウ抗体療法や様々な抗酸化作用をもつ薬剤への関心も高まっており、ミトコンドリア機能障害の評価は、その治療薬の効果を見る評価系として貢献する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Terada T, Miyata J, Obi T, Kubota M, Yoshizumi M, Murai T.	4. 巻 390
2. 論文標題 Reduced gray matter volume is correlated with frontal cognitive and behavioral impairments in Parkinson's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 231-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.05.005	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 Tatsuhiro Terada, Jun Miyata, Tomokazu Obi, Manabu Kubota, Miho Yoshizumi, Kinya Yamzaki, Kouichi Mizoguchi, Toshiya Murai	4. 巻 12
2. 論文標題 Frontal Assessment Battery and frontal atrophy in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 brain and behavior	6. 最初と最後の頁 e00707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.707	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 Tatsuhiro Terada, Tomokazu Obi, Tomoyasu Bunai, Takashi Matsudaira, Etsuji Yoshikawa Ichiro Ando, Masami Futatsubashi, Hideo Tsukada, Yasuomi Ouchi	4. 巻 in press
2. 論文標題 In vivo 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 in press
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 Terada Tatsuhiro, Yokokura Masamichi, Obi Tomokazu, Bunai Tomoyasu, Yoshikawa Etsuji, Ando Ichiro, Shimada Hitoshi, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Ouchi Yasuomi	4. 巻 266(9)
2. 論文標題 In vivo direct relation of tau pathology with neuroinflammation in early Alzheimer's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 2186-2196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09400-2	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 9. 寺田達弘、小尾智一、武内智康、松平敬史、荒木保清、杉浦明、山崎公也、塚田秀夫、尾内康臣
2. 発表標題 Reduced mitochondrial activity in the living brain of early-stage Alzheimer's disease
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 40. 寺田達弘、小尾智一、横倉正倫、武内智康、島田斉、須原哲也、樋口真人、松平敬史、尾内康臣.
2. 発表標題 早期アルツハイマー病におけるタウ病変の進展は活性化ミクログリアを誘導する
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 71. 寺田達弘、小尾智一、横倉正倫、武内智康、島田斉、須原哲也、樋口真人、松平敬史、尾内康臣
2. 発表標題 Tau-induced neuroinflammation in early Alzheimer's disease.
3. 学会等名 第58回日本核医学学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuhiko Terada, Tomoyasu Bunai, Takashi Matsudaira, Yasukiyo Araki, Akira Sugiura, Tomokazu Obi, Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 TAU DEPOSITION AND MICROGLIAL ACTIVATION IN THE LIVING BRAIN OF EARLY-STAGE ALZHEIMER DISEASE
3. 学会等名 world congress of neurology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuhiko Terada, Masamichi Yokokura, Tomokazu Obi, Tomoyasu Bunai, Takashi Matsudaira, Yasukiyo Araki, Akira Sugiura, Hitoshi Shimada, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 Tau deposition and microglial activation in the living brain of early-stage Alzheimer disease
3. 学会等名 The Seventeenth Conference of Peace through Mind/Brain Science (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuhiko Terada, Joseph Therriault, Min Su Peter Kang, Melissa Savard, Yasuomi Ouchi, Pedro Rosa-Neto
2. 発表標題 In vivo association of mitochondrial dysfunction with tau pathology in early Alzheimer's disease
3. 学会等名 Human Amyloid Imaging Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuhiko Terada, Masamichi Yokokura, Tomokazu Obi, Tomoyasu Bunai, Hitoshi Shimada, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 In vivo alterations in tau deposition and neuroinflammation in Alzheimer spectrum disorders
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田 達弘, 横倉 正倫, 小尾 智一, 武内 智康, 島田 斉, 須原 哲也, 樋口 真人, 尾内 康臣
2. 発表標題 In vivo coexisting events of amyloid-driven tau-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease
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 寺田 達弘, 武内 智康, 横倉 正倫, 松平敬史, 小尾 智一
2. 発表標題 Effect of Zonisamide on neuroinflammation and dopaminergic terminals in early Parkinson's disease: a PET study
3. 学会等名 第62回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>1. メディアでの発表 ALZFORUM : https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/multimodal-imaging-neurodegenerative-diseases-links-pathology-and-cellular</p> <p>2. 国際共同研究 カナダモントリオールのThe McGill University Research Centre for Studies in Aging (MCSA) との国際共同研究</p>
--

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	武内 智康 (Bunai Tomoyasu) (20754188)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・特任助教 (13802)	
研究分担者	尾内 康臣 (Ouchi Yasuomi) (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	