

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：14202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670554

研究課題名(和文)アルツハイマーモデルマウスでの高感度C-13グルコースMR脳内代謝マップの研究

研究課題名(英文) Study of a highly sensitive C-13 MR glucose metabolite mapping with the brain of an Alzheimer model mouse

研究代表者

森川 茂廣 (Morikawa, Shigehiro)

滋賀医科大学・神経難病研究センター・客員教授

研究者番号：60220042

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病を脳内グルコース代謝の側面から解析するために、週齢18カ月のAPP/PS1マウスに<sup>13</sup>Cグルコースを投与し、高感度測定法の、<sup>1</sup>H検出<sup>13</sup>Cスペクトロスコピックイメージングを用いて、そこから生成されるGlu/Glnの脳内代謝画像の測定を試みた。APP/PS1マウス、wild typeマウスともに、グルコース投与2時間後に脳のGlu/Glnの信号はピークに達し、その後漸減した。しかし、脳周辺の脂肪の天然存在<sup>13</sup>C信号が大きく、脳信号の検出の妨げになるとともに、実験ごとのばらつきも大きく両群の差を認めるには至らなかった。またAPP/PS1マウスに特有の脳内の信号も認められなかった。

研究成果の概要(英文)：To investigate Alzheimer's disease from the aspect of glucose metabolism in the brain, <sup>13</sup>C NMR metabolite mapping in APP/PS1 mouse brain was observed after the infusion of <sup>13</sup>C glucose. For highly sensitive data acquisition, <sup>1</sup>H-detected <sup>13</sup>C NMR spectroscopic imaging was utilized with a 7T MR system, 100G/cm gradient system and Tx/Rx separated RF coil system. <sup>13</sup>C Glu/Gln signals of the brain increased to the maximal level at 2 hours after <sup>13</sup>C glucose infusion, and then the signals gradually decreased in either APP/PS1 mice or wild type mice at the age of 18 months. Apparent differences in the signals between the two groups were not recognized, since natural abundant big <sup>13</sup>C signals from fat tissue around the skull disturbed the observation of signals from the brain and variations among the experiments were big. Specific <sup>13</sup>C signals of the brain in APP/PS1 mice were not detected.

研究分野：磁気共鳴医学

キーワード：アルツハイマー病 APPマウス 脳代謝画像 グルコース代謝 <sup>13</sup>C-NMR

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は、超高齢社会である我が国において増加の一途をたどることが予想され、その早期診断はきわめて重要な研究課題である。現在のアプローチとして、AD の特徴的な病理所見である、老人斑を構成する  $\beta$  アミロイドと神経原線維変化を引き起こすタウ蛋白を PET によって検出するための放射性試薬の開発が進められている。老人斑は AD 発症以前から形成されることが知られており、これを生体レベルで検出することは AD の早期診断につながるものとして期待されている。われわれは、放射性化合物を用いない非侵襲的診断法として、Benzoxazol や Curcumin を基本骨格とする新規フッ素化合物を合成し、AD のモデルマウスである APP マウスを用いて  $^{19}\text{F}$ -MR スペクトロスコピックイメージング (MRSI) による  $\beta$  アミロイドの画像化の研究を行ってきた (Yanagisawa D, Amatsubo T, Morikawa S, et al. Neuroscience 184: 120-127, 2011.)。しかし、最近では、 $\beta$  アミロイドの蓄積と AD の病勢とは必ずしも一致しないという報告も見られ、PET によるタウ蛋白の画像化が注目されつつある。

その一方で、われわれは安定同位元素である  $^{13}\text{C}$  化合物の高感度画像化を実現し、2T の MR 装置を用いて、ラットに  $^{13}\text{C}$ -グルコースを投与し、そこから生成されるグルタミン酸/グルタミン (Glu/Gln) のラット脳内代謝マップを報告した。最近では 7T の高磁場 MR 装置を用いてマウスにおいても脳内  $^{13}\text{C}$ -グルコース代謝マップの観察に成功し、その成果を 2013 年の第 41 回日本磁気共鳴医学会大会で発表している。そこで、AD のモデルマウスを用いて、脳のエネルギー代謝の基本であるグルコース代謝の面から AD の病態を検討する本研究計画を立案した。

### 2. 研究の目的

グルコースは脳の唯一のエネルギー源であり、その脳内代謝を知ることは、脳機能を評価する上で極めて重要である。本研究では、放射活性を有さない安定同位元素である  $^{13}\text{C}$  グルコースをトレーサーとして利用し、7T の実験用 MR 装置で、アルツハイマーモデルである APP マウスの脳に応用して、高感度・高速  $^{13}\text{C}$ -MR スペクトロスコピックイメージング (MRSI) を実現し、 $^{13}\text{C}$  グルコースと、ここから生成される Glu/Gln、Lactate などの化合物を区別して高感度に検出し、それらの脳内分布と時間経過を非侵襲的に観察することにより、アルツハイマーの病態をグルコース代謝という新たな側面から研究し、その病態を解析しようとするものである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 装置と撮像法

MR 装置は、Agilent 社の 7T の MR 装置を用い、そこに内径 60 mm の 100 G/cm の強力な傾

斜磁場コイル (図 1) を挿入して使用した。RF コイルは、均一な 90 度、180 度パルスを生じさせるために、 $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$  に二重同調した送信用容積コイル (図 2 上) と関心領域の均一な静磁場を達成するための小型の  $^1\text{H}$  の受信用の表面コイル (図 2 下) を組み合わせて使用した。

$^{13}\text{C}$  の spectroscopic imaging (SI) は、 $^1\text{H}$  の高い感度を利用して  $^{13}\text{C}$  に隣接する  $^1\text{H}$  を多量子遷移を用いて傾斜磁場によって選択的に検出する gradient-enhanced heteronuclear multiple-quantum coherence (GE-HMQC) に 2D chemical shift imaging (CSI) を組み合わせたパルスシーケンス (図 3) を用いて検出した。中心周波数は、 $^1\text{H}$  は領域抑制パルスを付加するために 1.2-1.3 ppm とし、 $^{13}\text{C}$  は、Glu/Gln (C3, C4) のほぼ中央の 30 ppm とした。以前 2T の装置で高速化のために応用した Echo Planar Spectroscopic Imaging (Morikawa, et al. J Magn Reson



図 1 Agilent 社 7T MR 装置と内径 60mm、100G/cm 高性能傾斜磁場コイル



図 2 信号検出のための送信用  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  二重同調容積コイル (上) と受信用  $^1\text{H}$  表面コイル

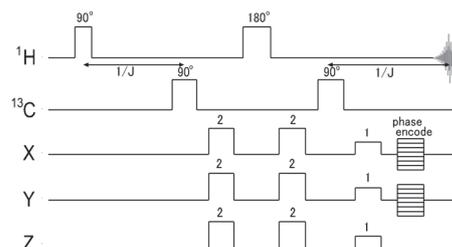


図 3  $^1\text{H}$  検出 GE-HMQC と CSI を組み合わせたパルスシーケンス

Imaging 13:787-91, 2001)の応用も検討したが、高磁場環境では、観測帯域が広がるために期待した効果は得られなかった。

## (2) 実験動物とプロトコール

動物は、週齢約 18 か月の APP/PS1 マウス、heterozygote と wild type (control)、それぞれ 7 匹ずつ計 14 匹を用いて、一晚絶食の後実験を行った。この時期の heterozygote では、脳内に著明な  $\beta$  アミロイドの沈着が確認されている。マウスは 50%  $O_2$ 、イソフルラン 1.5% で吸入麻酔を行った後、腹腔内にグルコースを投与するための細径ポリエチレンチューブを刺入留置し、吸入麻酔を維持して仰臥位でコイルに固定した。マグネット内のマウスは呼吸数と直腸温をモニターし、温風を当てながらイソフルラン濃度を 1.5%-1% の間で調節して呼吸数と直腸温を維持した。初めに水平断面の  $^1H$ -MR 画像 (25mm x 25mm) を撮像した後、同じサイズの断面で GE-HMQC CSI での投与前の  $^{13}C$  グルコース代謝画像のデータを収集した。CSI は各ステップについて繰り返し時間 1 秒で 32 回積算、 $8 \times 8 = 64$  の位相エンコードの k-space の 4 隅の周辺部分を除いた中央の 44 ステップについて観測し、1 セットのデータ収集には 23.5 分を要した。また眼窩部分の脂肪に由来する天然存在  $^{13}C$  信号が多いため、領域抑制パルスはこの部分に印加した。その後、体重 1kg あたり 1.5g の  $1-^{13}C$ -glucose を 15% 水溶液として磁石外から投与し、3 時間後まで 23.5 分の  $^{13}C$  グルコース代謝画像のデータの収集を継続した。最後に再度始めと同じ条件で  $^1H$ -MR 画像を計測して、頭部の位置のずれがないことを確認した。なおこの実験プロトコールは滋賀医科大学動物実験委員会の承認 (2014-6-2) のもとに行なった。

44 ステップの CSI データは、Matlab (MathWorks) を用いて 3D フーリエ変換を行い、1.8ppm-2.7ppm の信号を取り出して  $32 \times 32$  マトリックスの Glu/Gln 代謝画像を構築した。また、必要に応じて、差分画像の構築、脳に相当する部分のスペクトルの抽出、差分スペクトルの作成なども同じく Matlab を用いて行った。

## 4. 研究成果

図 4 には APP/PS1 マウス、図 5 には wild type マウスの  $^1H$ -MR 画像と  $^{13}C$ -Glu/Gln 画像、およびグルコース投与前の画像を差し引いた差分画像の経時変化を示す。いずれのマウスでも、 $^{13}C$ -グルコースの投与後に、このグルコースから生成される  $^{13}C$ -Glu/Gln の信号が脳に一致する部分に集積していくのが観測された。眼窩に相当する部分の脂肪由来の天然に存在する  $^{13}C$  の信号は効果的に抑制された (図 6) が、脳の周囲の耳介の部分や筋肉内に沈着していると思われる脂肪由来の信号が脳内の信号の観察を妨げた。このため、各時点の SI から投与前の SI を差し引いた、

差分画像をとると、脳の信号変化を明瞭にとらえることができた。どちらのマウスでも脳内の Glu/Gln はグルコース投与後 2 時間程度でピークに達し、その後次第に減少した。しかし、空間分解能、時間分解能ともに十分とは言えず、Glu/Gln の集積部位の特徴、時間経過について 2 群のマウスに特徴的な差異は認められなかった。また、以前に行っていた若い ICR マウスを用いた実験結果に比べて、今回のマウスは、相当な週齢に達しているためか、脳周辺の脂肪の信号が大きく、相対的に脳内に出現する信号は低かった。

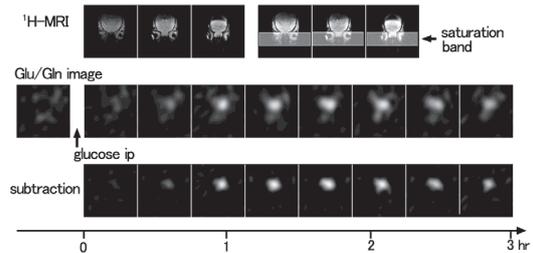


図 4 APP/PS1 マウスの  $^1H$ -MR 画像と  $^{13}C$ -Glu/Gln 画像およびグルコース投与前の画像を差し引いた差分画像の経時変化

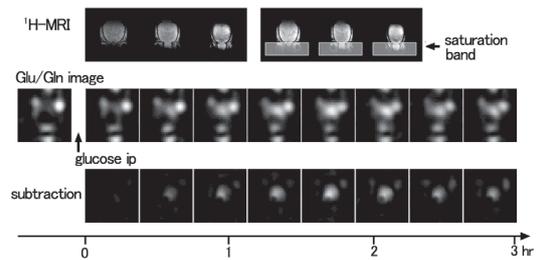


図 5 Wild type マウス (対照) の  $^1H$ -MR 画像と  $^{13}C$ -Glu/Gln 画像、およびグルコース投与前の画像を差し引いた差分画像の経時変化

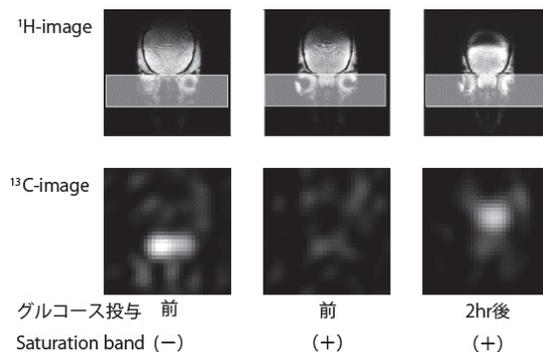


図 6 Saturation band の効果.  $^1H$ -image (上段) での眼窩の脂肪部分に、天然存在の  $^{13}C$  信号の抑制のために saturation band を適用した。  $^{13}C$  グルコース投与前の  $^{13}C$ -image では、saturation band によって眼窩部分の信号は効果的に抑制され、その信号レベルは 2 時間後に脳内に認められるピーク時の信号のレベルより高かった。(  $^{13}C$ -image は同一の信号スケールで示してある。)

周囲の信号に妨げられることなく脳内の信号変化をとらえることができるよう、 $32 \times 32 = 1024$  ピクセルのうち脳に一致する  $8 \times 8 = 64$  ピクセル程度からスペクトルを抽出して両マウスのデータを比較した。図 6、図 7 は、それぞれ図 4 と図 5 の APP/PS1 マウスと wild type マウスの脳部分から抽出したスペクトルである。これらのスペクトルの Glu/Gln に相当する信号 (1.8ppm-2.7ppm) がグルコース投与後に徐々に増加し 2 時間後にピークに達した後次第に低下していることが判った。しかし両者の時間経過には明らかな差異は認められず、乳酸の信号など APP/PS1 に特徴的なピークも認められなかった。

ここに提示した 2 匹のマウスのデータは、それぞれのグループの実験結果の中で最も良好な信号を観察できたものであり、両群ともに、個体間のばらつきは非常に大きく、グルコースを投与しても殆ど信号増加を認めない動物も存在した。MR の測定条件や、マウス頭部の固定の位置や角度は一定にしたが、脳周囲の脂肪に由来する天然存在の  $^{13}\text{C}$  の信号レベルも、動物による差が非常に大きく、

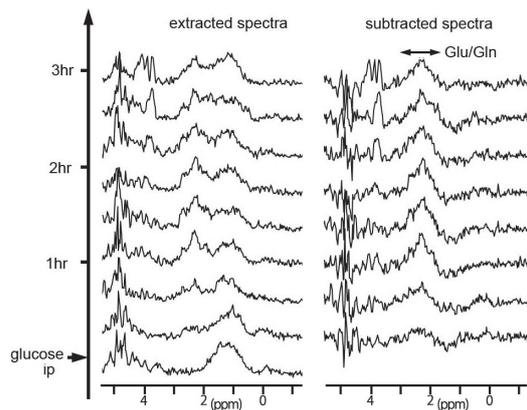


図 6 APP/PS1 マウスの脳部分から抽出したスペクトルとグルコース投与前のデータを差し引いた差分差分スペクトルの経時変化

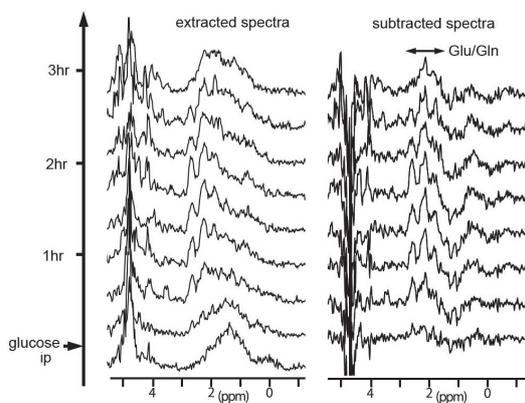


図 7 wild type マウスの脳部分から抽出したスペクトルとグルコース投与前のデータを差し引いた差分差分スペクトルの経時変化

各群における特徴的な所見は見いだせず、2 群間の差を論じるは無理であった。動物による差は単なる個体差であるのか、動物の微妙な頭の位置の差や H コイル、 $^{13}\text{C}$  コイルの微妙なチューニング差によるものなのかは明らかではない。

今回の代謝画像を観察する研究では、方法的に、定量的な評価は不可能であり、APP/PS1 マウスにおける脳内での代謝産物が生成される時間経過の差や、それらの分布状態の差が観察されるのではないかと、APP/PS1 マウスでは、乳酸などの特異的な信号が観察されるのではないかとこのことを予測していた。当初は 1 データの取得を 10 分以下にすることを目指していたが、脳から得られる信号レベルが期待以上に低く、逆に脳周囲の天然存在信号レベルが予想以上に高く、時間分解能の向上が達成できなかった。また空間分解能を 2 倍に上げようとすると測定時間が 4 倍長くなるため、 $8 \times 8 = 64$  ステップを 44 ステップに減らすことが精いっぱいであった。このため時間分解能、空間分解能ともに期待したレベルに到達せず、結局グルコース代謝の側面からの APP/PS1 マウスに特徴的な所見は見いだせなかった。時間分解能を向上させるためには、SI の観察を断念し、脳部分のみのスペクトルを経時的に観測する方法も考慮したが、脳周囲に存在する天然存在の  $^{13}\text{C}$  の巨大な信号を完全に除外して脳部分に限定された信号を抽出することは不可能であるため、この方法も断念した。

図 6、図 7 のスペクトルを見ても判る通り、ピークの分解能も良好とは言えない。静磁場の均一度を上げて、信号の分解能を向上させるため、RF コイルの送信と受信を分離して、受信は小さな表面コイルで行ったが、それでもシミング後の水信号のシングルパルスでの半値幅は 80-120Hz 程度であった。80-120Hz は 0.25-0.4ppm に相当しているものの、帯域幅の広い高磁場環境でのスペクトロスコピーにおいては十分とは言えなかった。呼吸運動による僅かな頭部の動きが大きく影響するとともに、体温維持のために吹き込む温風による温度変化も静磁場の均一性に影響を及ぼしていた。

本研究開始当初は、先ず脳内に確実な変化の起こっている 18 カ月の月齢の APP/PS1 マウスにおいて脳内グルコース代謝の変化を検出して、その後月齢の若いマウスを用いてそうした変化がいつ頃から起こるのかを明らかにしたいと考えていたが、結局 APP/PS1 マウスに特徴的な変化をとらえることができず、満足な結果を得ることができなかった。しかし、アルツハイマー病においては何らかのグルコース代謝の変化が起こることは十分に予測できるものであり、グルコースの取り込みのみを見る PET ではなく、個々の代謝物を区別して検出できる MR スペクトロスコピーの有用性は疑いのないところである。ただ、ここで用いた方法については、残念ながら

ら高磁場装置のメリットを活かすことができなかった。今後は、採用する方法による最適な磁場強度の選定、モデル動物の選択、RFコイルや撮像プログラムの改良などを通して、より有効な所見の得られるように研究を進めたいと考えている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Tooyama I, Yanagisawa D, Taguchi H, Kato T, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Ibrahim NF, Inubushi T, Morikawa S. Amyloid imaging using fluorine-19 magnetic resonance imaging (19F-MRI). Ageing Research Reviews, (in press.) 査読有 DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.008
- ② Yanagisawa D, Taguchi H, Morikawa S, Kato T, Hirao K, Shirai N, Tooyama I. Novel curcumin derivatives as potent inhibitors of amyloid  $\beta$  aggregation. Biochem Biophys Rep 4:357-368, 2015. 査読有 DOI: 10.1016/j.bbrep.2015.10.009
- ③ Murakami K, Naka S, Shiomi H, Akabori H, kurumi Y, Morikawa S, Tani T. Initial experiences with MR image-guided laparoscopic microwave coagulation therapy for hepatic tumors. Surg Today (2015) 45:1173-1178. 査読有 DOI 10.1007/s00595-014-1042-x
- ④ Taguchi H, Yanagisawa D, Morikawa S, Hirao K, Shirai N, Tooyama I. Synthesis and Tautomerism of Curcumin Derivatives and Related Compounds. Aust. J. Chem. 2015, 68, 224-229. 査読有 DOI: 10.1071/CH14464
- ⑤ Vinh NQ, Naka S, Cabral H, Murayama H, Kaida S, Kataoka K, Morikawa S, Tani T. MRI-detectable polymeric micelles incorporating platinum anticancer drugs enhance survival in an advanced hepatocellular carcinoma model. Int J Nanomed 10: 4137-4147, 2015. 査読有 DOI 10.0.8.99/IJN.S81339
- ⑥ Yanagisawa D, Ibrahim NF, Taguchi H, Morikawa S, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Tooyama I. Curcumin derivative with substitution at C-4 position, but not curcumin, is effective against amyloid pathology in APP/PS1 mice. Neurobiol Aging 36:201-210, 2015. 査読有 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.041
- ⑦ Yang H, Guan H, Yang M, Liu Z, Takeuchi S, Yanagisawa D, Vincent SR, Zhao S, Tooyama I. Up-regulation of mitochon-

drial ferritin by proinflammatory cytokines: Implications for a role in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 45, 797-811, 2015. 査読有 DOI: 10.3233/JAD-142595.

- ⑧ McClure R, Yanagisawa D, Stec D, Koktysh D, Xhillari D, Jaeger R, Chekmenev E, Tooyama I, Gore JC, Pham W. Inhalable curcumin: offering the potential for translation to imaging and treatment of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 44, 283-295, 2015. 査読有 DOI: 10.3233/JAD-140798
- ⑨ Yamaguchi S, Tsutsui K, Satake K, Morikawa S, Shirai Y, Tanaka HT. Dynamic analysis of a needle insertion for soft materials: Arbitrary Lagrangian - Eulerian-based three-dimensional finite element analysis. Comput. Biol. Med. 53: 42-47, 2014. 査読有 DOI: 10.1016/j.combiomed.2014.07.012.
- ⑩ Suzuki Y, Iida M, Miura I, Inubushi T, Morikawa S. A Polymer-Based Magnetic Resonance Tracer for Visualization of Solid Tumors by 13C Spectroscopic Imaging. Plos One 9(7): e102132, 2014. 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0102132

[学会発表] (計 25 件)

- ① Yanagisawa D, Ibrahim NF, Durani LW, Hamezah HS, Taguchi H, Morikawa S, Hirao K, Shirai N, Tooyama I. Effects of Novel Curcumin Derivative with C-4 Substituent on Cognitive Impairment and Amyloid Deposition in Appsw/PS1dE9 Mice. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2015, Washington, DC, USA, July 18-23, 2015.
- ② Morikawa S, Yamada A, Naka S, Murakami K, Tani T, Tokuda J. A motorized manipulator with hybrid MR and US image navigation system to assist needle insertion. The 11th Asian Conference on Computer Aided Surgery (ACCAS 2015) 2015. 7. 9-11. Singapore.
- ③ Marutani T, Tanaka HT, Shimada N, Komori M, Kurumi Y, Morikawa S. Eye-Hand Coordination Analysis According to Surgical Process in Laparoscopic Surgery Training. Third International Conference on Innovation in Medicine and Healthcare 2015 (InMed-15) 2015. 9. 11-12. Kyoto
- ④ T. Nishiki, D. Tawara, T. Tsujikami, S. Ninomiya, H. Okayama, S. Morikawa,

- J. Sakamoto: Musculoskeletal simulation for design of supportive underwear for pelvic floor disorders, 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, Sep. 16-19, 2015. Sapporo
- ⑤ 柳沢大治郎、Nor Faeizah Ibrahim、Lina Wati Durani、Hamizah Shahirah Hamezah、田口弘康、遠山育夫: クルクミン誘導体によるアミロイドβ凝集抑制作用の解析 第38回日本神経科学大会(神戸)2015年7月8-31日
- ⑥ 柳沢大治郎、Ibrahim NF、田口弘康、森川茂廣、遠山育夫: フッ素MRIを利用したAβオリゴマーの画像化法の開発第10回日本分子イメージング学会学術集会(東京)2015年5月20-21日
- ⑦ Yanagisawa D, Taguchi H, Ibrahim N, Durani L, Morikawa S, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Tooyama I. Novel curcumin derivative with C-4 substituent inhibits amyloid pathology in APPswe/PS1dE9 mice. Society for Neuroscience's 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014. 11. 15-19, Washington, D. C.
- ⑧ Yamada A, Naka S, Morikawa S, Tani T. MR Compatible Continuum Robot Based on Closed Elastica with Bending and Twisting. International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2014) 2014. 9. 14-18. Chicago
- ⑨ K. Murakami, N. Hata, J. Tokuda, S. Naka, A. Yamada, T. Tani, S. Morikawa. Software for 3D quantitative tumor accessibility assessment in image-guided percutaneous liver ablations. 28th International Congress and Exhibition Computer Assisted Radiology and Surgery 2014. 6. 25-28., Fukuoka.
- ⑩ 柳沢大治郎: 高磁場MR装置を利用したアルツハイマー病画像診断法の開発. 2014年度創薬科学フロンティアシンポジウム(京都)2014年11月23日
- ⑪ 柳沢大治郎、Nor Faeizah Ibrahim、Lina Wati Durani、田口弘康、遠山育夫: アルツハイマー病遺伝子改変マウスにおける新規クルクミン誘導体の治療効果の解析(73) 第33回日本認知症学会(横浜)2014年11月29-30日
- ⑫ 柳沢大治郎、遠山育夫、Nor Faeizah Ibrahim、田口弘康: クルクミン誘導体によるAβ凝集抑制効果とAβによる細胞障害軽減効果の解析. 第11回認知症サプリメント研究会(東京)2014年10月4日
- ⑬ 柳沢大治郎、Nor Faeizah Ibrahim、田口弘康、遠山育夫: アルツハイマー病治療効果を示す新規クルクミン誘導体の開発(02-I-4-1) 第37回日本神経科学大会(横浜)2014年9月12日
- ⑭ 柳沢大治郎、田口弘康、森川茂廣、椎野顯彦、犬伏俊郎、遠山育夫: 高磁場MR装置を利用したフッ素MRIアミロイドイメージングのためのstyrylbenzoxazole誘導体の開発 第9回日本分子イメージング学会学術集会(豊中)2014年5月22-23日
- ⑮ 中谷仁、加藤智子、藤本栄、椎野顯彦、杉原洋行、森川茂廣、犬伏俊郎 異種核多量子コヒーレンス(HMQC)MR法を用いたがんの乳酸イメージング 第18回NMRマイクロイメージング研究会 2014年8月11日・12日 金沢
- ⑯ 犬伏俊郎、加藤智子、藤本栄、王欣、椎野顯彦、森川茂廣 C-13標識を用いたHMQC法によるがんのワールブルグ効果解析 第42回日本磁気共鳴医学会大会 2014年9月18-20日 京都
- ⑰ 井藤隆太、山本敦子、森川茂廣、犬伏俊郎、村田喜代史 極小超磁性体酸化鉄(USPIO)によるラット脳腫瘍造影効果; 腫瘍内造影剤局在を組織像と比較検討 第42回日本磁気共鳴医学会大会 2014年9月18-20日 京都
- ⑱ 古賀恒行、遠山育夫、森川茂廣、谷垣健二、椎野顯彦 Voxel Based Morphometry (VBM)評価方法によるアルツハイマー病の早期診断 第42回日本磁気共鳴医学会大会 2014年9月18-20日 京都
- [図書] (計1件)
- ① 遠山育夫、柳沢大治郎、NF Ibrahim、田口弘康 フッ素MR画像法によるアミロイドオリゴマーのin vivo病態解析 遺伝子医学MOOK 26:190-194, 2014.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森川 茂廣 (MORIKAWA, Shigehiro)  
滋賀医科大学・神経難病研究センター・客員教授  
研究者番号: 60220042

### (2) 研究分担者

柳沢 大治郎 (YANAGISAWA, Daijiro)  
滋賀医科大学・神経難病研究センター・准教授  
研究者番号: 50581112

### (3) 連携研究者

遠山 育夫 (TOOYAMA, Ikuo)  
滋賀医科大学・神経難病研究センター・教授  
研究者番号: 20207533