

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業  
(英語) The Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究  
(英語) Dominantly Inherited Alzheimer Network in Japan

研究開発担当者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授 森啓  
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Mori, Specially Appointed Professor, Osaka City University  
Graduate School of Medicine.

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) ・プロジェクトの総合推進(森)  
開発課題名： ・データ管理に関わる技術開発 (嶋田、池内、東海林、鈴木)  
・脳画像解析 (千田、石井、松田)  
・神経心理テストの推進 (嶋田、池内、東海林、鈴木)  
・臨床研究の開始 (嶋田、池内、東海林、鈴木)  
(英語) ・Promotion and administration of DIAN-J study project (Dr. Mori, PI)  
・Filing and transmission of clinical data (Drs. Shimada, Shoji, Ikeuchi, Suzuki)  
・Management of the neuroimaging examination (Drs. Senda, Ishii, Matsuda)  
・Management of the psychological examination (Drs. Shimada, Shoji, Ikeuchi, Suzuki)  
・Promotion of entry and clinical examination (Drs. Shimada, Shoji, Ikeuchi, Suzuki)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名: (英語)

大阪市立大学大学院医学研究科 放射線診断学・IVR学/放射線腫瘍学 特任教授 嶋田 裕之  
Hiroyuki Shimada, Specially Appointed Professor, Diagnostic and Interventional  
Radiology/Radiation Oncology, Osaka City University Graduate School of Medicine

新潟大学脳研究所 教授 池内 健  
Takeshi Ikeuchi, Professor, Brain Research Institute, Niigata University

先端医療センター研究所 副所長 千田 道雄  
Michio Senda, Vice Director, IBRI Laboratory

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学 教授 東海林 幹夫  
Mikio Shoji, Professor, Hirosaki University Graduate School of Medicine

東京大学 大学院医学系研究科・神経内科 鈴木 一詩  
Kazushi Suzuki, Assistance, Department of Neurology/ Unit for early and exploratory  
clinical development, The University of Tokyo

東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 研究部長 石井賢二  
Kenji Ishii, Team Leader, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Team for  
Neuroimaging Research

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター長 松田博史  
Hiroshi Matsuda, Director general, Hiroshi Matsuda National Center of Neurology and  
Psychiatry, Director general of integrative brain imaging center

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### 【和文】

DIAN-J 研究は、米国ワシントン大学のグローバル DIAN 研究 (Bateman 教授、PI, Morris 教授・副 PI/前 PI) の一部である。このために、プロトコール、手順書、同意書および神経心理テストの完全邦訳化と逆翻訳の検証が必要である。森 (大阪市立大学、PI) は嶋田 (大阪市立大学)、東海林 (弘前大学)、池内 (新潟大学)、鈴木 (東京大学)、松田 (国利精神神経センター)、千田 (先端医療センター)、石井 (東京都健康長寿医療センター) と共に日米の医療基準・慣習の異なる点については米国バージョンに合わせることにし、一致しない点は付記により、プロトコール等の関係書類の

検証認可を受ける方針を確認して実施推進作業に着手した。

また日本国内では、症状の無い健常者に分類される DIAN-J 研究被験者と共に、プレクリニカル AD 期にある参加者については、研究参加候補者全員に対して遺伝カウンセリングを受ける意義が関島（信州大学）によって指摘され、全国遺伝子医療部門連絡会 The Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics（理事長・福嶋義光・信州大学教授）の全面的な協力を受け実施することにした。

また研究参加者全員の個人情報の提出と認可、研修トレーニングの上で検査資格の確認も必要となっている。臨床検査をする臨床施設、PET 施設は、ワシントン大学担当者による現地視察の上で質疑応答をふまえて認証を受け始めて研究参加者の受入が可能となる。

エントリー参加医療施設責任者である、嶋田、東海林、池内、鈴木は、各所属医療施設での研究参加準備を推進した。その結果、大阪市立大学では H27 年までにこれらの作業を完了しエントリーを開始し、弘前大学でのエントリーも始まっている。

さらに具体的には、以下の通りである。

池内らは、国内のエントリー参加施設で採取された被験者の生体試料を新潟大学に移送するロジスティックを確立し、4名のエントリー被験者の生体試料（血漿、脳脊髄液、ゲノム DNA、RNA、リンパ芽球セルライン）を新潟大学で一括収集し、米国にも送付した。生体試料からゲノム DNA の抽出及びリンパ芽球セルラインの確立を行った。DIAN-J 臨床研究のエントリー候補者のリクルート促進を目的とした遺伝子検査は、同意が得られたサンプルについて実施された。

千田らは、米国で実施中の DIAN プロジェクトのプロトコルに従い、PET 撮像は FDG による脳糖代謝のイメージングと、<sup>11</sup>C-PiB によるアミロイドイメージングを行った。このため、PET 薬剤の品質(品質保証体制を含む)と、PET 撮像の品質(PET カメラの性能など)に関して、米国の DIAN 本部の認定を受ける必要があったので、施設毎(先端医療センターと東京都健康長寿医療センター)に関係文書とデータを英語に翻訳して DIAN 本部に提出し、結果、認定を得ることができた。これを受け先端医療センターでは、2016 年の 6/2、6/24、2017 年の 1/23 の合計 3 例の撮像を実施した。データは米国の DIAN 本部に提出し、アクセプトされた。

松田らは、ワシントン大学へ MRI 参加施設の MRI 装置情報を引き続き提供した。さらに MRI 参加施設のワシントン大学へのファントムおよびボランティアデータのアップロードに関する援助を引き続き行った。確定した撮像シーケンスは構造 MRI、拡散テンソル画像および安静時結合 fMRI である。安静時結合 fMRI の歪みを補正するために、フィールドマッピングも撮像した。また、被験者の協力が得難い場合には、拡散テンソル画像ではなく拡散強調画像のみとし、安静時結合 fMRI を除くことも可能である。

#### ファントム品質検定スキャンプロトコル

- 1) 位置決め
- 2) QC ファントム矢状断 3 次元高速 MPRAGE
- 3) QC ファントム横断安静時 fMRI

#### ヒトボランティアスキャンプロトコル

- 1) 3 方向スカウト
- 2) 横断 T2\*/GRE
- 3) 横断 FLAIR
- 4) 矢状断 3 次元高速 MPRAGE

- 5) 横断 DTI(Full)または DWI(short)
- 6) 横断安静時 fMRI (被験者開眼)
- 7) フィールドマッピング
- 8)横断 ASL(被験者開眼)
- 9) 横断安静時 fMRI -OLD(被験者開眼)
- 10) 横断 T2 FSE/TSE

*被験者の協力が得難い場合の短縮スキャンプロトコル*

- 1) スキャン#1 3方向スカウト
- 2) 横断 T2\*/GRE
- 3) 横断 T2 FLAIR
- 4) 矢状断 3次元高速 MPRAGE
- 5) 拡散強調画像シーケンス

英文

DIAN-J study is a part of the global DIAN study (Bateman R., PI, Morris J., co-PI/former PI) of Washington University. Therefore, the complete reproduction including Japanese translation of protocol, a procedure manual, written consent and the psychology test needs inspection of translation reverse to becoming it. Dr. Mori (Osaka City University, PI) let all documents and operations for DIAN-J study to meet the US version of DIAN study about the points where vary in the Japan-U.S. medical standard, custom with the protocol by an additional note together work with Drs. Shimada (Osaka City University), Shoji (Hirosaki University), Ikeuchi (Niigata University), Suzuki (Tokyo University), Matsuda (NCNP), Senda (Institute of Biomedical Research), Ishii Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology), and started enforcement promotion.

In addition, as Dr. Sekijima (Shinshu University) claimed that genetic counseling is encouraged for subjects without symptoms in Japan, we reached to the agreement that all the study entrees for DIAN-J study receive the genetic counseling because of most entrees are asymptomatic due to their being at the preclinical stage of AD. To meet this decision, we asked their support by the Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics (President, Yoshimitsu Fukushima, Shinshu University) to carry it out.

In addition, the confirmation of the inspection qualification requires the presentation of the personal information of all participants involved in DIAN-J study and their authorization, training, too. Clinical facility sites, the PET facilities stand on the questions and answers on one of the local inspection by the staff from Washington University in charge and begin to receive the certification, and the acceptance of the study participant is enabled.

Drs. Shimada, Shoji, Ikeuchi, Suzuki who were the site PI are also responsible to promote entry participation and to prepare the persons in charge for the study. As a result, all of four clinical sites and of two PET sites succeeded in completing these works, Osaka City University and Hirosaki University started entries and the study.

It is as follows more specifically.

Dr. Ikeuchi and others established logistic to transfer the entree's samples (plasma, cerebrospinal fluid, genomic DNA, RNA, lymphoblastic cell line) in Niigata University that were delivered from all domestic sites in Japan then to send them to the United States. Dr. Ikeuchi also established the extraction method of genomic DNA and the lymphoblastic cell line from a living body sample. The genetic test that is the key information for the purpose of the Recruit promotion of the entry candidate of the DIAN-J clinical study was carried out at Niigata University about the samples that the agreement were provided.

Dr. Senda and others established the PET imaging as for the brain glucose metabolism by FDG and amyloid burden by <sup>11</sup>C-PiB according to the protocol of the DIAN project carrying out in the United States. Therefore, because it was necessary to receive authorization of DIAN headquarters about the quality (including the guarantee of quality system) of the PET drug and quality (including the performance of the PET camera) of the PET imaging, every facilities translated relations document and data into English in (tip medical center and Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology) and submitted it to the DIAN headquarters and were able to get a result, authorization. Under this certification, Institute of Biomedical Research, carried out 6/2, 6/24 of 2016, three imaging of 1/23 of 2017 in total. I submitted the data to the American DIAN headquarters and was made accept.

Dr. Matsuda and others offered the MRI device information of MRI participation facilities to Washington University sequentially. Furthermore, upload of a phantom data and a volunteer data to Washington University sequentially. The settled imaging sequence is structure MRI, diffusion tensor image and combination fMRI at rest. Dr. Matsuda imaged the field mapping to revise a distortion of combination fMRI at rest. In addition, in the case when subjects hesitate their cooperation to the imaging study, only a diffusion weighted image but not a diffusion tensor image are allowed and combination fMRI at rest was potently allowed to be performed.

Phantom quality official approval scan protocol

- 1) Positioning
- 2) Three dimensions of QC phantom sagittal sections Highway MPRAGE
- 3) QC phantom crossing fMRI at rest

Human volunteer scan protocol

- 1) 3 direction talent scouts
- 2) Crossing T2\*/GRE
- 3) Crossing FLAIR
- 4) Three dimensions of sagittal sections Highway MPRAGE
- 5) Crossing DTI (Full) or DWI (short)
- 6) Crossing fMRI (subject eye opening) at rest
- 7) Field mapping
- 8) Crossing ASL (subject eye opening)
- 9) Crossing fMRI -OLD (subject eye opening) at rest
- 10) Crossing T2 FSE/TSE

Contracted scan protocol in the case when subjects hesitate their cooperation to the imaging

## Study.

- 1) Scan #1 3 direction talent scout
- 2) Crossing T2\*/GRE
- 3) Crossing T2 FLAIR
- 4) Three dimensions of sagittal sections Highway MPRAGE
- 5) Diffusion weighted image sequence

### 【初年度から最終年度までの全研究開発期間における活動総括概要】

#### H26年

本研究は、本邦で初めての若年性発症をする常染色体優先遺伝性の家族性アルツハイマー病（AD）の家系を対象とした観察臨床研究として実施されることとなった。米国臨床研究 the Dominantly Inherited Alzheimer Network（米国 DIAN）との国際共同研究としての日本版 DIAN 研究（DIAN Japan/DIAN-J）としての位置付けがある。本研究を実現し、アルツハイマー病の病態の進行と予後の予測を具体的な年月で議論、考慮する医学的証拠の確立を目指し、適切な医学医療、とりわけ予防を含めた薬剤の選択と投与時期の有効性を高める臨床研究のための基盤整備が目的と設定された。米国 DIAN 研究と同一の厳密な邦訳版作成を進めることで、グローバル統一基準での検査施行とする。初年度である H26 年は、主として DIA-J としてのプロトコールの精査、神経心理テストの精査を実施した。

#### H27年

研究の実施の実現のために、研究協力者である日本人が受ける検査は日本語で実施される点を鑑み、邦訳版が必要となった。原版の翻訳版の逆翻訳版をワシントン大学によって確認承認を得た。同時に、医師、心理士自身もワシントン大学の DIAN サイトによる研修を終了した。倫理委員会での承認と手順書の確認後に、臨床協力者エントリーが実施された。協力者には、研究内容の丁寧な説明の後、遺伝カウンセリングの実施を全例について実施した。インフォームドコンセントフォームでの研究参加野石確認をした。その後、一般問診、生化学検査、神経心理検査、脳画像検査である MRI、FDG-PET、アミロイド PET の撮像をワシントン大学の承認したスタッフ、検査施設、撮像法により実施した。データは、EDC による ADCS への入力により、QC 及びモニタリングにより固定される。画像データは、CNDA に送信され、同じく QC を得て固定される。H27 では、弘前大学の症例を、準備の進んでいる大阪市立大学施設（ワシントン大学コード番号は #700）と神戸先端医療センターPET 検査で実施することで、当該年度の目標をクリアすることにした。

#### H28年

研究手順書等の微修正を実施した。また H27 年度に組み入れた大阪市立大学施設でのデータのモニター検査が終了し、全症例のデータ固定化が可能となった。大阪市立大学以外の 3 施設である弘前大学施設（ワシントン大学コード番号は #710）、新潟大学（ワシントン大学コード番号は #720）、東京大学（ワシントン大学コード番号は #730）での準備儒教が完了し、弘前大学での 2 症例の検査が完了した。

以上、すべての準備、担当者、研究組織体制構築は完了し、エントリー数を目標の実現を得座することとなった。

### Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 18 件、国際誌 22 件）

1. Umeda T., Ono K., Sakai A., Yamashita M., Mizuguchi M, Klein W.L., Yamada M., Mori H., Tomiyama T. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid. *Brain*, 139, 1568-1586, 2016.
2. 森啓. Aβが蓄積しないアルツハイマー病. *Clinical Neuroscience*, 2016, 34(9): 986-987.
3. 東海林幹夫, 森啓. 常染色体優性遺伝性アルツハイマー病と DIAN 研究. *医学のあゆみ*, 2016, 257(5): 437-443
4. 森啓. 認知症研究のために必要な整備体制. *Progress in Medicine*, 2016, 36(8): 997-1001.
5. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Furukawa H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. PARK 16 polymorphism, interaction with smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japan. *Journal of the Neurological Science* 2016. 362, 47 – 52
6. Inoue M, Baba H, Yamamoto K, Shimada H, Yamakawa Y, Suzuki T, Miki T, Arai H, Serum Levels of Albumin-β-Amyloid Complex in Patients with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016, 24:764–772
7. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, Miwa Y, Yajima N, Maezawa R, Arai S, Kurasawa K, Ito K, Shimada H, Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Murayama S, Uchibori A, Chiba A, Aizawa H, Momoo T, Nakae Y, Sakurai Y, Shio Y, Hashida H, Yoshizawa T, Sakiyama Y, Oda A, Inoue K, Takeuchi S, Iwata NK, Date H, Masuda N, Mikata T, Motoyoshi Y, Uesaka Y, Maeda MH, Nakashima R, Tsuji S, Kwak S, Mimori T, Shimizu J. Anti-TIF1-γ antibody and cancer-associated myositis. *Neurology* 2016. Jul 19;87(3):299-308
8. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, Kubota A, Kaida K, Miwa Y, Kurasawa K, Shimada H, Sonoo M, Chiba A, Shio Y, Uesaka Y, Sakurai Y, Izumi T, Inoue M, Kwak S, Tsuji S, Shimizu J. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e290; doi: 10.1212/NXI.0000000000000290
9. 嶋田裕之 DIAN/A4/API(Dominantly inherited Alzheimer Network/Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic AD/Alzheimer's prevention initiative)の意義と進行状況 *日本臨床* 2016. 74:3:417 – 422
10. 嶋田裕之 Preclinical AD Prodromal AD における脳機能画像の有用性 *老年精神医学雑誌* 2016 27 : 9 : 969 – 976
11. 嶋田裕之 DIAN family conference in AAIC 2016. *Brain and Nerve* 2016. Vol 69. 2. 178 - 180
12. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathology* 26:82-94, 2016

13. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and clinical spectrum of a four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathology* 26: 155-166, 2016
14. Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids *Annals of Neurology* 80:554-565, 2016
15. Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Elevated C-reactive protein is associated with cognitive decline in outpatients of a general hospital: The Project in Sato for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:10-19, 2016
16. Kimura T, Miura T, Aoki K, Saito S, Hondo H, Konno T, Uchiyama A, Ikeuchi T, Takahashi H, Kakita A. Familial idiopathic basal ganglia calcification: histopathologic features of an autopsied patient with an *SLC20A2* mutation. *Neuropathology* 36:365-371, 2016
17. Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Modifiable factors associated with cognitive impairment in 1143 Japanese outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:341-349, 2016
18. 池内 健. 認知症治療薬. 医薬ジャーナル「新薬展望 2016」 52 (S-1):480-486, 2016
19. 原 範和, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. ゲノム解析による認知症の臨床・病態解明. 臨床精神医学 45:395-403, 2016
20. 徳武孝允, 原 範和, 春日健作, 池内 健. アポリポタンパク E. *BRAIN & NERVE* 68:703-712, 2016
21. 池内 健. アルツハイマー病のバイオマーカーと予防的介入研究. 脳 21 19:72-76, 2016
22. 菊地正隆, 原範和, 中谷明弘, 池内 健. アルツハイマー型認知症の遺伝子解析とバイオインフォマティクス. *Pharma Medica* 34:19-24, 2016
23. Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Nishida H, Aita K, Sasaki M, Yamamoto Y, Sasaki M, Senda M: Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive template and empirically pre-defined ROI. *Phys. Med. Biol.* 2016 Jul; 61: 5768-5780
24. Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M: Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. *EJNMMI Phys.* 2016 Dec;3(1):23.
25. Akamatsu G, Ohnishi A, Aita K, Nishida H, Ikari Y, Sasaki M, Kohara N, Senda M: A revisit to quantitative PET with <sup>18</sup>F-FDOPA of high specific activity using a high-resolution condition in view of application to regenerative therapy. *Ann Nucl Med.* 2017 Feb;31(2):163-171.
26. Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M, J-ADNI Study Group: Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with



- quantitative evaluation of  $^{11}\text{C}$ -PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Dec 13. [Epub ahead of print]
27. Miki T, Shimada H, Kim JS, Yamamoto Y, Sugino M, Kowa H, Heurling K, Zanette M, Sherwin PF, Senda M: Brain uptake and safety of Flutemetamol F 18 injection in Japanese subjects with probable Alzheimer's disease, subjects with amnesic mild cognitive impairment and healthy volunteers. *Ann Nucl Med*. 2017 Feb 8. [Epub ahead of print]
  28. Yasuo Harigaya, Takashi Matsukawa, Yukio Fujita, Kazuyuki Mizushima, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Shinichi Morishita, Mikio Shoji, Yoshio Ikeda, and Shoji Tsuji. A novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet* April 2017 vol. 3 no. 2 e138
  29. Miki Y, Yoshizawa T, Morohashi S, Seino Y, Kijima H, Shoji M, Mori A, Yamashita C, Hatano T, Hattori N, Wakabayashi K. Neuropathology of PARK14 is identical to idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017 Feb 17. doi: 10.1002/mds.26952. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28211602.
  30. Ueno Y, Nagaoka M, Nakamura T, Abe N, Nakata T, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Increases in plasma A $\beta$ 40 levels and the A $\beta$ 40/42 ratio in patients with diabetes mellitus and dementia. *Hirosaki Medical J* 2016; 66: 110-119
  31. 東海林幹夫, 脳アミロイドーシスの画像診断. *医学のあゆみ* 2016; 258(6): 710-716
  32. 東海林幹夫, 森啓, 常染色体優性遺伝性アルツハイマー病と DIAN 研究. *医学のあゆみ* 2016; 257(5): 437-443
  33. 東海林幹夫, MCI とプレクリニカル AD. *老年精神医学雑誌* 2016; 27: 616-623
  34. 東海林幹夫, 遺伝性アルツハイマー病. *Clinical Neuroscience* 2016; 34(9): 975-977
  35. 石井賢二: 認知症の鑑別診断における脳アミロイドイメージングの有用性と開発状況. *老年精神医学雑誌* 2016;27(9):948-956.
  36. 石井賢二: アルツハイマー型認知症の診断基準-バイオイメージング. *Pharma Medica* 2016;34(7):29-33.
  37. 石井賢二: アミロイド PET. *医学のあゆみ* 2016;257(5):500-505
  38. Ishibashi K, Onishi A, Fujiwara Y, Ishiwata K, Ishii K: Plasma glucose levels affect cerebral 18F-FDG distribution in cognitively normal subjects with diabetes. *Clin Nucl Med*. 2016. 41(6):e274-80.
  39. Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Ishiwata, K., Ishii, K. Alteration of the regional cerebral glucose metabolism in healthy subjects by glucose loading. *Hum Brain Mapp*. 2016 Apr 8. doi:10.1002/hbm.23210 PMID: 27061859
  40. Sakurai R, Fujiwara, Y., Yasunaga, M., Suzuki, H., Takeuchi, R., Murayama, Y., Kanosue, K., Kuniyasu, I, Ishii, K. Neural correlates of older adults's self-overestimation of stepping-over-ability. *Age* 2016 Aug;38(4):351-361

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 森啓. 認知症施策を推進する研究. 第31回日本老年精神医学会 2016.6.24. 金沢 国内
2. Hiroshi Mori. Preclinical study on Alzheimer's disease in Japan. International symposium on "Very Early Treatment of Alzheimer's Disease and Impact of Public-Private Partnership" 2016, 8.23, Ito International research center, Tokyo University 国内
3. 森啓. AMED プレクリニカルと DIAN-J 研究 2016. 第5回日本認知症予防学会、2016.9. 24 仙台 国内
4. 森啓. 認知症の根本治療及び病態修飾法. 認知症サミット in Mie. 三重県四日市市文化会館 2016.10.14 国内
5. 梅田知宙, 小野賢二郎, 酒井亜由美, 山下港, 水口峰之, 山田正仁, 森啓, 富山貴美「既存医薬品リファンピシンはオリゴマーを標的とする認知症予防薬の有望な候補である」第35回日本認知症学会, 2016.12.1-3. 東京フォーラム 国内
6. 森啓. 家族性アルツハイマー病: DIAN 研究を中心に. 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン (認プロ)・難病克服! 次世代スーパードクターの育成 (NGSD) 合同シンポジウム「遺伝医療と認知症」. 2016.12.18. ANA クラウンプラザホテル金沢 国内
7. 森啓. 遺伝性の認知症を救う: ささやかな医療貢献. 仁至会認知症介護研究・研修大府センター「認知症フォーラム」2017. 2. 22、ウインクあいち 国内
8. 森啓. アルツハイマー病発症の謎に迫る. 草加市市民公開講座 アコスホール 2017.3.4 国内
9. 森啓. アルツハイマー病克服を目指して: 早期から超早期診断と治療へ. AMED 市民公開講座 2017. 3. 11. イイノホール 国内
10. Takami Tomiyama, Tomohiro Umeda, Kenjiro Ono, Mineyuki Mizuguchi, William L. Klein, Masahito Yamada, Hiroshi Mori. Antibiotic rifampicin is a candidate preventive medicine for dementia: Its actions against A $\beta$  and tau oligomers. 13<sup>th</sup> International conference on Alzheimer's and Parkinson's (AD/PD2017), 2017.3.29-4.2. Vienna, Austria 国外
11. Tomohiro Umeda, Tetsuya Kimura, Takashi Morita, Kayo Yoshida, Akihiko Takashima, Hiroshi Mori, Takami Tomiyama. The Osaka mutation knockin mice show recessive hereditary dementia via GABAergic depletion. 13<sup>th</sup> International conference on Alzheimer's and Parkinson's (AD/PD2017), 2017.3.29-4.2. Vienna, Austria 国外
12. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Proposed diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2016.4.17, Vancouver, Canada, 国外・ポスター発表
13. Hasegawa A, Koide R, Kawakami A, Koh K, Takiyama Y, Ikeuchi T. Co-existence of novel *KIF1A* mutation (SPG30) and intronic expansion of *BEAN*(SCA31) in a family: clinical and genetic characterization. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2016.4.20, Vancouver, Canada, 国外・ポスター発表

14. Konno T, Wszolek Z, Broderick D, Ikeuchi T, Onodera O. White matter calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 2016 Keystone Symposia Conference, 2016.6.14, Keystone, Colorado, USA 国外・ポスター発表
15. Hara N, Mezaki N, Miura T, Kasuga K, Tsukie T, Miyashita A, Ikeuchi T. Transcriptome profile of peripheral blood from patients with Alzheimer's disease by RNA-seq analysis. AAIC 2016.7.25, Toronto, Canada, 国外・ポスター発表
16. Kasuga K, .Ishiguro T, Tokutake T, Nishizawa M, Ikeuchi T. MRI findings determine two clinical subtypes of patients with cerebral amyloid angiopathy with inflammation. AAIC 2016.7.25. Toronto, Canada, 国外・ポスター発表
17. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical characterization of Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. 141st Annual Meeting of American Neurological Association. 2016.11., Baltimore, USA, 国外・ポスター発表
18. 池内 健. ゲノム・遺伝子からみた認知症の病態解明. 第 57 回 日本神経学会学術大会. 2016.5.19. 神戸国際会議場 (神戸市), 国内・口頭発表
19. 池内 健. 遺伝子とバイオマーカー研究がもたらすアルツハイマー病の新しい理解. Alzheimer Academy Japan 北海道・東北エリアシンポジウム. 2016.6.26. トレストシティカンファレンス (仙台市) 国内・口頭発表
20. 池内 健. 運動と認知症. 「最新の疫学研究から見えてきた認知症予防」. 第 6 回認知症予防学会. 2016.9.23. 東北大学川内萩ホール (仙台市) 国内・口頭発表
21. 池内 健. 糖尿病の観点から見た認知症の治療・予防戦略. 第 6 回認知症予防学会. 2016.9.24. 1 東北大学川内キャンパス (仙台市) 国内・口頭発表
22. 池内 健. アルツハイマー病の遺伝的因子と臨床的意義. 「遺伝医療と認知症」文部科学省課題解決型人材養成プログラム 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン・難病克服 次世代スーパードクター育成 2016.12.20. 金沢市, 国内・口頭発表
23. Mikio Shoji. Genetics and Pathogenesis of Dematia in Japan. Sympoijium2, 1stInternational Asidan Symposium on Asidan River/Japan. 2016. July 1-2, Fukuyama, Hiroshima 国内
24. 東海林幹夫, Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). シンポジウム 5 レジストリー研究, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016 年 11 月 4 日, 米子 国内
25. 東海林幹夫. シンポジウム III, 今後の認知症戦略. 認知症治療薬の展望. 第 57 回日本人間ドック学会. まつもと市民芸術館. 平成 28 年 7 月 29 日 国内
26. 東海林幹夫, 認知症のバイオマーカー. 認知症まるわかりセミナー, 第 56 回日本核医学会学術集会, 2016 年 11 月 3 日, 名子屋 国内
27. 東海林幹夫, Alzheimer 病研究の展開-大規模コホート研究の目指すもの. Novartis Neuro Science Forum 2016, 2016 年 1 月 24 日, 東京 国内
28. 東海林幹夫. Alzheimer 病: 予防と治療の展望. 第 34 回日本神経治療学会. 米子コンベンションセンター. 2016 年 11 月 5 日 国内
29. Takumi Nakamura, Takeshi Kawarabayashi, Yasuhito Wakasaya, Naoko Nakahata, Sakiko Narita, Mikio Shoji, Ippei Takahashi, Shigeyuki Nakaji, Plasma Aβ levels are correlated with cognitive and motor functions in Iwaki Health Promotion Project. 68<sup>th</sup> Annual Meeting

- of American Academy of Neurology, Vancouver, Apr 15-21, 2016 発表 Apr 20 ポスター 国外
30. Masayuki Orikasa, Takeshi Kawarabayashi, Yasuhito Wakasaya, Takumi Nakamura, Naoko Nakahata, Mikio Shoji, CSF and plasma biomarkers for diagnosing dementia in outpatient clinic. Alzheimer's Association International Conference, AAIC 2016, Tronto, Canada, July 24-28, 2016 発表 July 24 ポスター 国外
  31. Takeshi Kawarabayashi, Sakiko Narita, Takumi Nakamura, Yasuhito Wakasaya, Naoko Nakahata, Mikio Shoji, Early induction of phosphorylated tau in synapse from APP transgenic mice. Neuroscience 2016, the Society for Neuroscience, 46<sup>th</sup> Annual Meeting, San Diego, Nov 12-16, 2016 発表 Nov 13. ポスター 国外
  32. Takeshi Kawarabayashi, Takumi Nakamura, Yasuhito Wakasaya, Mikio Shoji Induction of phosphorylated tau in synapse by accumulation of A $\beta$  oligomers. 第 57 回日本神経学会学術大会 神戸国際会議場 2016 年 5 月 18 日 ポスター 国内
  33. Takumi Nakamura, Takeshi Kawarabayashi, Yasuhito Wakasaya, Mikio Shoji, Plasma amyloid beta levels are correlated with cognitive and motor functions. 第 57 回日本神経学会学術大会 神戸国際会議場 2016 年 5 月 18 日 国内
  34. 中村 琢洋, 瓦林 毅, 若佐谷 保仁, 東海林 幹夫 腕立て伏せの後に発症した HNPP の 1 例. 第 98 回日本神経学会東北地方会 大手門パルズ 山形 2016 年 9 月 10 日 ポスター 国内
  35. 瓦林毅, 成田早希子, 中村琢洋, 若佐谷保仁, 中畑直子, 東海林幹夫, A $\beta$  oligomer によるシナプス障害の解析. 第 35 回日本認知症学会学術集会 東京国際フォーラム 2016 年 12 月 1 日 ポスター 国内
  36. 中村琢洋, 瓦林毅, 若佐谷保仁, 中畑直子, 東海林幹夫, 高橋一平, 中路重之, 血漿アミロイド  $\beta$  の影響因子の解析. 第 35 回日本認知症学会学術集会 東京国際フォーラム 2016 年 12 月 1 日 ポスター 国内
  37. 中畑直子, 成田早希子, 中村琢洋, 若佐谷保仁, 瓦林 毅, 東海林幹夫, 高橋一平, 中路重之 地域における MCI 診断の試み～アンケート結果の検討～. 第 35 回日本認知症学会学術集会 東京国際フォーラム 2016 年 12 月 1 日 ポスター 国内
  38. 成田早希子, 瓦林毅, 中村琢洋, 若佐谷保仁, 中畑直子, 東海林幹夫, 脳アミロイドアンギオパチーのマウスモデルを用いた検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会 東京国際フォーラム 2016 年 12 月 2 日 ポスター 国内
  39. 認知症疾患修飾薬開発における神経画像-アミロイドイメージングとタウイメージング-, 口頭, 石井賢二, 第 40 回日本脳神経 CI 学会総会, 2017.3.3-4, 国内.
  40. Is tau accumulation detectable before neuronal injury markers? Analysis from tau PET imaging with [C-11]PBB3 in clinical variations of Alzheimer's disease. ポスター, Imai, M., Ishii, K., Tanaka, M., Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Maruno, H., Murayama, S., Shimada, H., Higuchi, M., Suhara, T. Human Amyloid Imaging 2017, 2017.1.11-13, 国外.
  41. アミロイド/タウ PET の臨床応用, 口頭, 石井賢二, 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016.11.3-5, 国内.

42. Why we need standardization? A neurologist's perspective on standardization of brain FDG and amyloid PET imaging, 口頭, Ishii, K., EANM'16 - 29th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2016.10.15-19, 国外.
43. Amyloid PET による CAA の病態評価-画像病理相関を含めて, 口頭, 石井賢二, シンポジウム 2, 脳アミロイドアンギオパチーの診断と治療の最前線, Vas-Cog Japan 2016, 2016.8.6, 国内.
44. Clinical impact of amyloid PET with [C-11]Pittsburgh Compound B on the diagnosis of early onset dementias, ポスター, Ishii, K., Ishibashi, K., Sakata, M., Wagatsuma, K., Toyohara, J., Murayama, S. AAIC2016 -Alzheimer's Association International Conference, 2016.7.24-27, 国外.
45. 3大変性疾患 (AD, DLB, FTD) の病態解明に対する学際的アプローチ. 神経画像の立場から. 口頭, 石井賢二, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016.5.18-21, 国内.
46. Misfolded protein imaging の現状と課題, 口頭, 石井賢二, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016.5.18-21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 森啓. 認知症に寄り添う. ブレインバンク市民講演会「認知症と生きる」2015.9.17. 国立精神神経センター, 国内・口頭発表
2. 森啓. 認知症の根本治療及び病態修飾法. 認知症サミット in Mie. 2016.10.14. 三重県四日市市文化会館, 国内・口頭発表
3. 森啓. 遺伝性の認知症を救う: ささやかな医療貢献. 仁至会認知症介護研究・研修大府センター「認知症フォーラム」ウィンクあいち, 2017.2.22. 国内・口頭発表
4. 森啓. アルツハイマー病発症の謎に迫る. 草加市市民公開講座 アコスホール 2017.3.4. 国内・口頭発表
5. 森啓. アルツハイマー病克服を目指して: 早期から超早期診断と治療へ. AMED 市民公開講座 2017.3.11. イイノホール, 国内・ポスター発表
6. 池内 健. エクサドンで期待される予防効果: 運動と認知症予防. エクサドンサポーター養成講座. 2016.5.29. たたこう館 (佐渡市), 国内
7. 池内 健. 脳の病気と遺伝子の関係. 柏崎高校 SSH 新潟大学脳研究所研修. 2016.8.22. 新潟大学 (新潟市), 国内
8. 池内 健. 認知症治療のいま. みどり病院 認知症セミナー. 2016.10.29. ユニゾンプラザ (新潟市), 国内
9. 池内 健. 物忘れと記憶の脳内メカニズム. 三条市成人大学講座. 2016.12.8. 三条市中央公民館, 国内
10. 千田道雄: 認知症におけるアミロイド PET 検査 ~日本核医学会によるガイドラインの概要~ Seaside Brain Conference 2016. 2016.8.20 広島, 国内
11. Senda M: Phantom Criteria and a site qualification program for standardization of brain PET imaging. EANM' 16 Congress. Oct. 19, 2016, Barcelona, Spain. 国外

12. 東海林幹夫, 認知症の診断と治療. 青森いきいき脳健康教室. 青森アスパム 平成 28 年 3 月 19 日 国内
13. 東海林幹夫, 認知症研究この 1 年の進歩. 認知症の人と家族の会青森県支部総会, 青森市しあわせプラザ, 平成 28 年 5 月 15 日 国内
14. 東海林幹夫, 認知症に寄り添う医療. 第 10 回 いわき認知症を語る会, いわき市, 平成 28 年 5 月 27 日 国内
15. 東海林幹夫, 認知症:画像診断の進歩. 第 35 回岩手県核医学懇話会. ホテルロイヤル盛岡. 平成 28 年 6 月 11 日 国内
16. 東海林幹夫, アルツハイマー病の病態解明と根本的治療. 第 3 回多摩 AD-PD 研究会. 京王プラザホテル. 平成 28 年 6 月 30 日 国内
17. 東海林幹夫, 認知症を理解しよう, 認知症の基礎知識. 歯科認知症対応力向上研修会, 平成 28 年 7 月 30 日 国内
18. 東海林幹夫, 認知症を理解しよう. 認知症の基礎知識 2016 年認知症 summer school. 弘前大学医学部. 2016 年 8 月 10 日 国内
19. 東海林幹夫, Alzheimer 病の病態修飾薬の開発. 第 9 回神経免疫の集い. 東京八方園. 平成 28 年 9 月 1 日 国内
20. 東海林幹夫, 認知症の診断と治療. 青函認知症サミット 2016. ロジワールホテル函館. 平成 28 年 10 月 8 日 国内
21. 東海林幹夫, アルツハイマー病. 病態解析と根本的治療. 第 3 回 ADPD 研究会. 京王プラザホテル. 平成 28 年 6 月 30 日 国内
22. 東海林幹夫, DIAN 研究. AD 研究会画像診断サブコミティー2016, 平成 28 年 2 月 6 日 国内
23. 東海林幹夫, 認知症診断と治療. 第 12 回 Osaka 認知症研究会, シェラトン都ホテル大阪, 平成 28 年 11 月 24 日 国内
24. 東海林幹夫, M3 Web 講演. Alzheimer 病の神経病理再考. ~グローバルスタディの成果から見えてきたもの~. 平成 28 年 11 月 11 日 国内
25. 認知症先制医療に向けた臨床研究の現状, 石井賢二, 健康・長寿研究談話会第 10 回アカデミックサロン, 2016.6.17, 国内.
26. アミロイドイメージングは認知症診療に何をもたらすか? 石井賢二, 第 14 回ヘルシーマジネーション・カレッジ、臨床現場から見る認知症診断・評価の現状と展望, 2016.9.20, 国内.
27. ここまでわかる先端画像診断, 石井賢二, 市民公開講座 認知症のすべて 予防から治療まで. 第 56 回日本核医学会学術総会、第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2016.11.5, 国内.
28. 目でみて分かる認知症, 石井賢二, ブレインバンク公開講, 2017.1.28, 国内.

(4) 特許出願

該当なし