

Multimodal Neuroimaging による発症前 Alzheimer 病の機能変化の解明と、病態を反映したバイオマーカーの開発 (21-11)

主任研究者 中村昭範 バイオマーカー開発研究部 (部長)

研究要旨

本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いて Alzheimer 病(AD)の早期、特に前臨床期における脳の機能病態を詳細に解明すると同時に、AD の早期診断や治療モニタリングに資する機能的指標を探索・検証し、その評価法を開発することである。今年度は、以下の成果が得られた。

1. 前向き研究の推進：今年度 122 名を新規登録し、画像検査(A $\beta$ -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI 等)と神経心理学的検査や採血(検体保存、バイオマーカー測定を含む)を行った。また、前年度までに登録された 42 名に follow up 検査を行った。
2. AD の病態進行に伴う脳ネットワーク機能変化と血液バイオマーカーとの関係の検討：認知機能正常高齢者(CN)、MCI、認知症の計 79 名(A $\beta$ -PET 陽性 21 名、陰性 58 名)を対象に、Default mode network (DMN)の機能的結合(FC)の変化を安静時 fMRI で評価し、4 種の血液バイオマーカー(A $\beta$ -composite, p-Tau 181, GFAP, NfL)と病態進行との関係を検討した。その結果、A $\beta$ -PET 陽性群では 4 種の血液バイオマーカーいずれも値が高いほど DMN 内 FC が低下し、特に病態進行を反映するバイオマーカーの p-Tau, GFAP, NfL との関連が強かった。一方、A $\beta$ -PET 陰性群ではこの関係性は不明瞭で、NfL のみが DMN 内 FC と弱い相関を示した。このことより DMN 内に生じる FC 変化は AD の病態進行と関連が強く、non-AD の病態進行とは関連が薄いと考えられた。
3. AD continuum における開眼時と閉眼時の Functional Connectivity (FC)の検討：認知機能正常高齢者(CN)、MCI、AD を対象に、安静時 fMRI を用いてにおける開眼、及び閉眼状態での脳内 Functional Connectivity (FC)の違いを詳細に解析し、AD continuum の病態進行との関係を検討した。その結果、CN や MCI では開眼時に閉眼時と比べて一次視覚野と小脳の機能的連結が有意に増大するが、AD ではこの開眼による FC の活性化が認められなかった。これは、AD における身体バランスの低下や転倒リスクとも関連する可能性がある興味深い結果であると考えられた(分担研究者 加藤隆司報告)。
4. 臨床アセスメント：

コホート研究においては、臨床診断の信頼性が非常に重要であるが、認知症の正確な臨床診断は必ずしも容易ではない。そこで、本研究における診断の客観性と信頼性をより高めるため、前年度に続いて神経内科医と放射線科医で校正される臨床コア会議を定期的に行い、診断決定に取り組んだ。診断は、1) 病歴、臨床症状、病院外来で通常実施するMRIを参照とする臨床診断、2) A $\beta$ -PET、Tau-PET、FDG-PETや高分解MRIといった画像バイオマーカー情報を加味した総合診断、の2段階で行った。今年度はこれまで研究に登録された被験者のうち、臨床診断の確認が必要な有症状者98例について検討を行い、前年度と合わせて151例について診断決定を行った。その結果、臨床診断がADとされた63例中12例が、画像バイオマーカー情報を加味した総合診断でAD以外の認知症と総合診断された(分担研究者 新畑豊報告)。

#### A. 研究目的

ADは、前臨床期(preclinical stage)、MCI期(prodromal stage)、認知症期(dementia stage)からなる一連の病態(AD continuum)として捉えられている。近年の薬物治療トライアルの結果から、認知症発症前(前臨床期及びMCI期)の早期介入の重要性が認識されるようになり、また、それに伴い早期診断や病態把握に資する生物学的指標の開発も重要な課題となっている。従って本研究の目的は、複数の脳画像検査や血液バイオマーカーを組み合わせて、ADの早期、特に前臨床期における脳の機能病態を詳細に解明し、それを評価する機能的指標を開発することである。本研究は、Multimodal NeuroImaging for AD Diagnosis (MULNIAD) 研究として行われてきた前開発費課題(20-4)を引き継ぐ研究であり、これまでに得られた研究成果の確立と、更なる発展を目指して行われ、特に以下の点に注力する。

1. 発症前AD (preclinical/prodromal AD) に生じる脳機能変化を詳細に解析して機能病態を明らかにすると共に、早期診断や治療モニタリングに資する評価法を開発する。
2. ADに伴う amyloid 病理や tau 病理と、脳の機能的変化や形態変化それぞれとの関連を詳細に解析し、AD、特に発症前ADの病態を解明する。
3. AMED 研究「血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発」や、「血液バイオマーカーを用いた超早期アルツハイマー病コホートの構築」と連携し、認知症の血液バイオマーカーの臨床応用に向けたデータの蓄積と検証を行うと同時に、脳磁図やfMRI等の脳の機能的バイオマーカーとの関連も検討する。

##### <研究の背景>

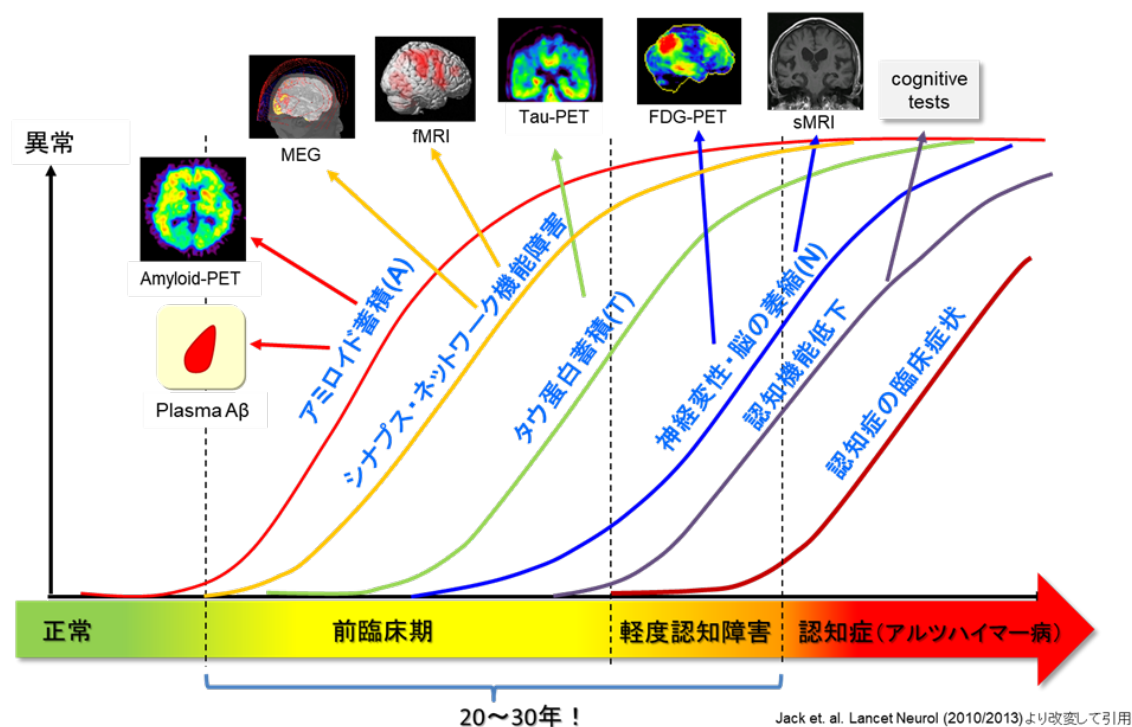
ADの最も早期の病理学的変化である amyloid  $\beta$  (A $\beta$ )の脳内蓄積から認知症の発症までには20-30年もの時間を要するが、その期間に脳内に生ずる機能的病態の変化についてはまだ不明な点が多い。我々はこれまでに、A $\beta$ 蓄積に伴って脳のシナプス・ネットワークに潜在的な機能変化が生ずることを明らかにしてきた[1, 2]。本研究では、これらの機能的指標の検証や新規開発を行うと共に、“ATN”(A $\beta$ , tau, Neurodegeneration) といった病理学的変化との

関連を明らかにし、脳の機能病態の変化をモニタリングできるシステムの開発を目指す。

本研究では、病理学的画像マーカーとして PET による A $\beta$  imaging と tau imaging を、神経変性を捉える画像マーカーとして FDG-PET や structural MRI を、シナプス・ネットワーク機能の変化を捉える事ができる機能的画像マーカーとして MEG や fMRI を用いた multimodal neuroimaging に、最近我々が開発に成功した血液バイオマーカー[3]や、神経心理学的検査、Life style 調査とも組み合わせて統合的にデータ解析を行っていく。

本研究は複数の脳画像検査を組み合わせることにより、A $\beta$ 沈着からADの発症に至るまでのプロセスを多角的かつ網羅的に捉える事が可能で、MEGや血液バイオマーカー等、他のコホート研究では検討されない項目を複数含むユニークなプロジェクトであり、全国的にもこれが可能な施設は当センター以外にはない。また、本研究テーマは長寿医療センターのミッションとも関連が深く、研究で蓄積されたデータも本センターの貴重な研究資産となり、他の多くの研究にも貢献すると考えられる。

### 本研究の対象となる検査(バイオマーカー)



#### 参考文献

1. Nakamura A, Cuesta P, et al., Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141:1470-1485
2. Nakamura A, Cuesta P, et al., Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017;7:6517
3. Nakamura A, Kaneko N, et al., High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for

alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554:249-254

## B. 研究方法

本研究は健康高齢者、MCI、及び AD及び非AD型認知症を対象とした非ランダム化、前向き探索的研究であり、既存のMULNIADコホートを継承する。健康高齢者はシルバー人材センターや近隣の住民等から募集し、患者はもの忘れセンター受診者を中心に募集する。登録者は可能な限り1年毎のfollow up検査を行って縦断的な解析を加えていくが、横断的なデータ解析にも重点を置く。

検査：対象者に以下の検査を行う。

- 1) A $\beta$  imaging (原則的に登録時、必要に応じて follow)
  - a) <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound-B(PiB), <sup>18</sup>F-florbetapir, もしくは <sup>18</sup>F-flutemetamol を ligand に用いた PET
- 2) Tau imaging (可能な限り amyloid PET とセットで行う)
  - a) <sup>18</sup>F-MK6240-PET
- 3) Neurodegeneration imaging (可能な限り毎年)
  - a) <sup>18</sup>F-FDG-PET
  - b) structural MRI : 3D T1 強調画像
  - c) 白質病変評価の MRI (T2, FLAIR, Diffusion)
- 4) Functional imaging (可能な限り毎年)
  - a) MEG : 自発脳磁図、誘発脳磁図
  - b) fMRI : 安静時 fMRI, 認知タスク
- 5) 神経心理学的検査 (可能な限り毎年)
  - a) MMSE, ADAS-Cog, Logical memory, GDS 等
  - b) 作業記憶、注意配分能力や抑制能力等を評価する認知タスク
- 6) 問診・アンケートによる生活歴、ライフスタイル等の調査 (可能な限り毎年)
- 7) 血液検査 (可能な限り毎年)

一般血液検査、アポリポ蛋白 E タイプ、血液バイオマーカーの測定等を行う。

データ解析：

1)横断的解析：まずA $\beta$ -PETの結果によりAD continuumに属するか属さないかを層別化し、健康高齢者群やMCI群の中でA $\beta$ 陽性群と陰性群とを分離可能な脳の機能的指標の候補を探索する。次に、これらの候補とA $\beta$ 蓄積の部位や量との関係も詳細に解析する。更に、これらの機能的指標候補とtau PET画像や神経変性画像との関係を解析し、AD continuumの病態進行と脳の機能的変化との関連を明らかにする。

2)縦断的解析：上記で同定された生物学的指標と、”ATN”システムで評価したバイオマーカーの経年的な変化との関連を詳細に解析し、A $\beta$ 蓄積、tau蓄積、神経変性と脳の機能変化との時・空間的な関係を明らかにしていく。

(倫理面への配慮)

#### I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

1)本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、特定臨床研究として承認を得て行われている。

2)インフォームドコンセントのもとに、書面での同意が得られた者のみを対象に行われる。また、同意はいつでも任意に撤回できる。

3)本研究に必要な検査（A $\beta$ -PET, tau-PET, FDG-PET, MRI/fMRI, MEG, 神経心理検査）は被験者との話し合いの元、原則3日間以上の日程を調整して行う。それぞれの検査は被験者のペースを尊重して適宜休憩を取りながら行い、また、被験者が検査の中止を希望した場合は速やかに中止する

4) 個人情報保護法に則り、被験者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。また、データは全て個人情報を切り離して、匿名化されたID管理のもとに行い、いかなる不慮の、あるいは悪意のデータ漏洩があっても、個人情報にたどり着くことはできないデータ形式に変換する。匿名の連結情報ファイルは脳機能画像診断開発部の研究グループに属さない第三者によって保管される。

#### II. 研究等の対象となる者（本人又は家族）の理解と同意

1) 本研究の目的から、軽症AD及びMCIを対象者とすることは必須である。しかし、軽症ADやMCIの対象者が、説明された項目をどの程度理解できたか、またどの程度記憶に保持できるか、等を判断することは困難である。従って、これらの対象者には、本人から同意をとることを原則とするが、必ず説明時に同席した家族（代諾者）の同意も得る。同意が得られた場合、原則的に本人及び家族に同意書に署名してもらうが、認知機能の低下により署名が難しい場合には、代筆であることを明記した上で家族（代諾者）が代わって署名することができる。ここでいう代諾者とは、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者であり、法定代理人もしくは近親者である。健康ボランティアに関しては、本人からの同意が得られればよい。

2)同意・非同意に対する本人の完全な自由意思を担保するため、研究への協力を依頼する場合は、利害関係・パワー関係が働かないように格段に留意し、非同意による不利益が本人やその家族に及ばないことを十分説明する。

3)説明は、研究、検査の目的を明らかにし、なるべく平易な言葉で相手の十分な理解が得られるまで行う。

### C. 研究結果

1. 前向き研究の推進：前年度 65 名、今年度 122 名、計 187 名を新規登録し、画像検査(A $\beta$ -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI 等)と神経心理学的検査、血液検査等を行った。その内訳は、認知機能正常高齢者(CN) 138 名、MCI 18 名、AD 25 名、non-AD 6 名である。加えて、前年度までに登録された CN 28 名、MCI 11 名、AD 3 名には follow-up 検査を行った。
2. AD の病態進行に伴う脳ネットワーク機能変化と血液バイオマーカーとの関係の検討：前年度は認知機能正常高齢者を対象に安静時 fMRI で評価した脳内機能的ネットワーク結合(FC)のデータと血液 A $\beta$  バイオマーカーとの関連を解析し、血液 A $\beta$  バイオマーカーは PiB-PET と同等以上に CN の A $\beta$  蓄積に伴うネットワーク機能の変化(代償性の FC の増強)を反映するとの結果を得た。今年度は、対象を MCI や Dementia まで広げ、また血液バイオマーカーも ATN に対応するよう p-tau181, Glial fibrillary acidic protein (GFAP), Neurofilament light chain protein (NfL) も加え、脳内ネットワーク機能との関係を解析した。

方法：対象は CN 59 名、MCI 13 名、Dementia 7 名の計 79 名 (表 1)。A $\beta$  陽性/陰性の判定は A $\beta$ -PET の視覚読影により行った。血液 A $\beta$  バイオマーカーは、免疫沈降-質量分析法を用いて血漿の APP<sub>669-711</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub> を組み合わせた Composite biomarker 値 (A $\beta$ -composite)を求めた。他の血液バイオマーカー (p-tau181, GFAP, NfL) は Simoa を用いて測定した。安静時 fMRI 画像は、対象者に十字形の固視点を注視させて 5 分間の安静開眼時撮像(EPI, TR=2000ms, TE=30ms)を行って取得した。脳内ネットワークの機能的連結 (FC)は、EPI 画像を解剖学的に標準化した後、bold signal の時系列変化に対して左右の下頭頂小葉に置いた seed から全脳各 voxel への相互相関解析を行い、Default mode network (DMN)の FC map を作成して評価に用いた。データ解析は SPM8 を用い、FC map 画像と各血液バイオマーカー値との関連を、年齢と性別を調整した重回帰分析で行った。

表 1：対象者の demographics

	CN	MCI	Dementia	All
<b>n</b>	59	13	7	79
<b>*A<math>\beta</math>-PET陽性：陰性</b>	12:47	6:7	3:4	21:58
<b>Male : Female</b>	29 : 30	8 : 5	2 : 5	39 : 40
<b>Age, y</b>	71.3 $\pm$ 4.8	72.3 $\pm$ 5	74.3 $\pm$ 10	71.7 $\pm$ 5.4
<b>Education, y</b>	12.6 $\pm$ 2.4	12.1 $\pm$ 2.3	12.1 $\pm$ 2.3	12.4 $\pm$ 2.4
<b>MMSE, score</b>	28.9 $\pm$ 1.3	27.7 $\pm$ 3.3	20.9 $\pm$ 2.4	28 $\pm$ 2.9
<b>LM1, score</b>	21.1 $\pm$ 6.5	14.5 $\pm$ 7.2	4.7 $\pm$ 1.4	18.5 $\pm$ 8
<b>LM2, score</b>	17.6 $\pm$ 6.4	10.8 $\pm$ 8.6	0.4 $\pm$ 1.1	14.9 $\pm$ 8.3

\*A $\beta$ -PET の視覚読影による判定

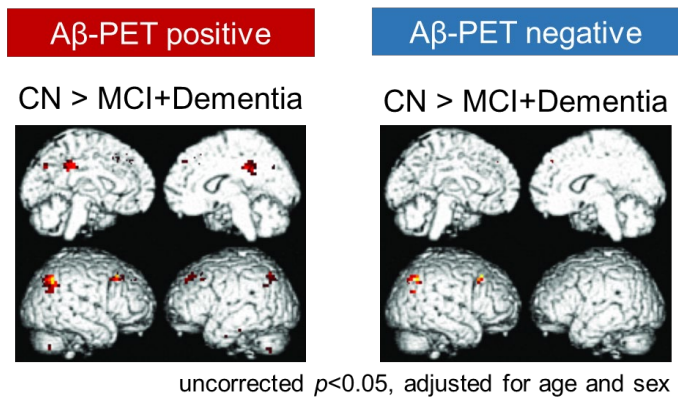


図 1 : 右下頭頂小葉に Seed を置いた場合の FC map の群間比較 (年齢、性別を調整) .

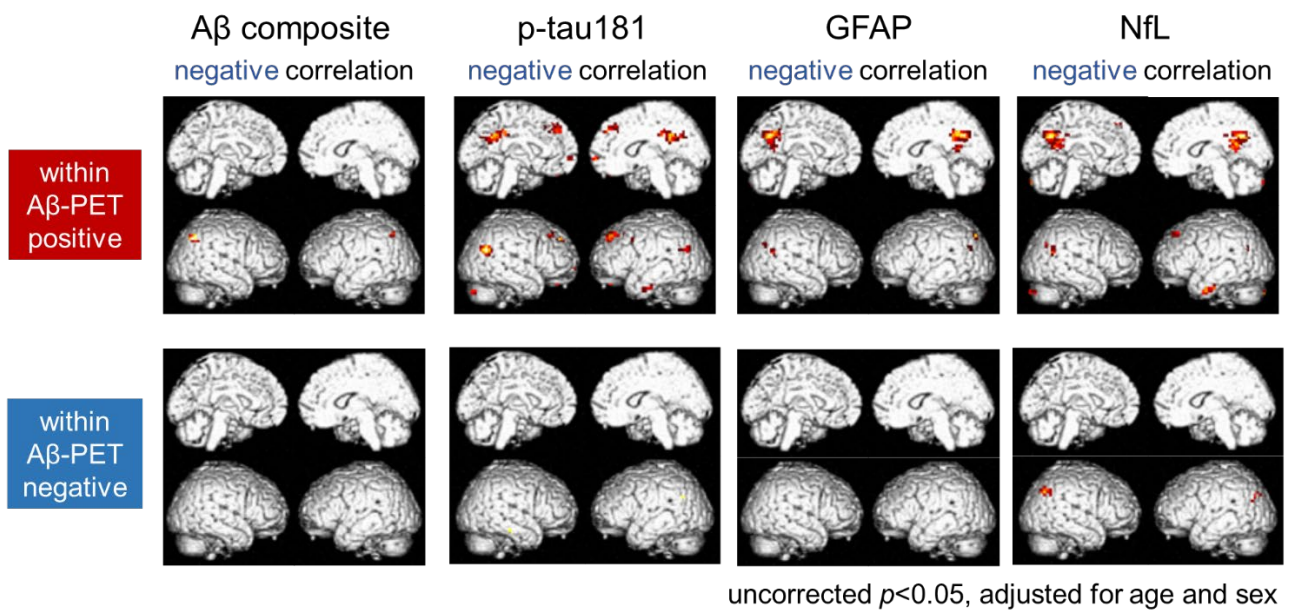


図 2 : FC map と各血液バイオマーカー値との重回帰分析 (年齢、性別を調整) .

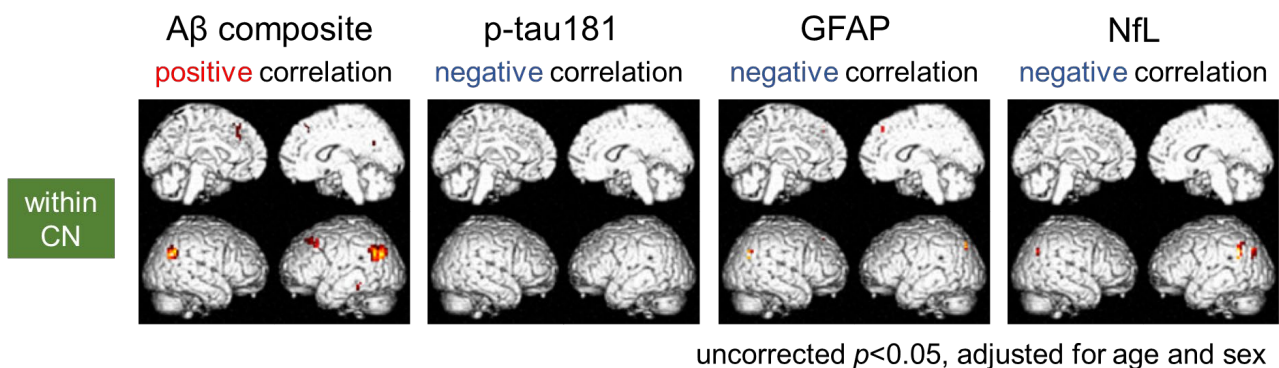


図3：CN 群内の FC map と各血液バイオマーカー値との重回帰分析（年齢、性別を調整）。

#### D. 考察及び結論

FC map の群間比較では、CN 群より患者群(MCI+Dementia)で DMN 内 FC が低下していた。また、この差は Aβ-PET 陽性群で陰性群に比べてより明確であった（図 1）。FC map と各血液バイオマーカーの値との関係を重回帰分析で解析した結果、Aβ-PET 陽性群内では、Aβ-composite, p-tau181, GFAP, NfL いずれも値が高いほど DMN 内 FC は低下し、特に Aβ 以外の血液バイオマーカーと相関が強いことが示された（図 2：上）。一方、Aβ-PET 陰性群内では各血液バイオマーカーと DMN 内 FC の関係性は不明瞭で、NfL のみが弱い相関を認めた（図 2：下）。これらの結果から、DMN 内の FC 変化は AD の病態進行と関連が強く、tau 病理や神経変性の進行に伴って FC が低下していくことが示唆された。また、DMN 内の FC 変化は Aβ 蓄積を伴わない非 AD 型認知症では関連性が弱いと考えられた。

更に、CN 群内のみで各血液バイオマーカーと FC map との関係を重回帰分析で解析した結果、Aβ-composite のみ明瞭な正相関を認め、他のバイオマーカーは弱い負の相関を認めた（図 3）。これらの結果から、preclinical 段階では Aβ 蓄積が DMN 内 FC の変化に最も強く影響し、Aβ 蓄積に伴って代償性に FC の増強が生じることを示した昨年度の検討を支持するものであった。

結論：DMN 内 FC は AD 病理と関係が強く、CN の段階では血液 Aβ バイオマーカーと正の相関があり、病態が進行するに従って T(p-tau181)、及び N(GFAP,NfL)対応の血液バイオマーカーと相関して低下していく。

#### E. 健康危険情報

該当なし



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 原著論文

- 1) Kato T, Nishita Y, Otsuka R, Inui Y, Nakamura A, Kimura Y, Ito K, SEAD-J Study Group.  
Effect of cognitive reserve on amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.  
Front. Aging Neurosci. 2022 Aug 10;14:932906. doi: 10.3389/fnagi.2022.932906.  
eCollection 2022.
- 2) Sakurai K, Nishita T, Kimura Y, Iwata K, Ikenuma H, Arahata Y, Okamura N, Yanai K, Akagi A, Ito K, Kato T, Nakamura A, Mulniad Study Group.  
Age-related increase of monoamine oxidase B in amyloid-negative cognitively unimpaired elderly subjects.  
Ann Nucl Med. 2022;36(8):777–84. doi: 10.1007/s12149-022-01760-6. Epub 2022 Jul 4.
- 3) Fujisawa C, Saji N, Takeda A, Kato T, Nakamura A, Sakurai K, Asanomi Y, Ozaki K, Takada K, Umegaki H, Kuzuya M, Sakurai T.  
Early-onset Alzheimer's Disease Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.  
Alzheimer Dis Assoc Disord 2022 Jul 18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000517.
- 4) Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Ando F, Shimokata H, Arai H.  
Basic lifestyle habits and volume change in total gray matter among community dwelling middle-aged and older Japanese adults.  
Prev. Med. 2022 Aug;161:107149. doi: 10.1016/j.ypmed.2022.107149. Epub 2022 Jul 6.
- 5) Tokuda H, Horikawa C, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Kaneda Y, Obata H, Rogi T, Nakai M, Shimokata H, Otsuka R.  
The association between long-chain polyunsaturated fatty acid intake and changes in brain volumes among older community-dwelling Japanese people.  
Neurobiol Aging. 2022 Sep;117:179-188. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.008. Epub 2022 Jun 3.
- 6) Brand AL, Lawler PE, Bollinger JG, Li Y, Schindler SE, Li M, Lopez S, Ovod V, Nakamura A, Shaw LM, Zetterberg H, Hassan O, Bateman RJ.  
The performance of plasma amyloid beta measurements in identifying amyloid plaques in Alzheimer's disease: a literature review.

Alzheimer's Research & Therapy. 2022 Dec 27;14(1):195. doi: 10.1186/s13195-022-01117-1.

## 1. 総説

- 1) 中村昭範. トピックス 血液バイオマーカー. 特集“認知症+併存疾患”アプローチの最前線. 内科、臨床雑誌Vol.129 No.6 P1345-1348、南江堂、2022年6月1日発行
- 2) 中村昭範. 質量分析による血液A $\beta$ の測定とその実用化への過程. 認知症学会誌 DEMENTIA JAPAN Vol.37 P2-12、2023年1月15日発刊

## 2. 学会発表

- 1) シンポジウム：中村昭範. AD診断におけるCSF/血液バイオマーカー. 第81回日本医学放射線学会総会、2022年4月16日、横浜市
- 2) 招待講演：中村昭範. プレクリニカル/プロドローマル期アルツハイマー病の病態把握に資するバイオマーカーの開発. 第17回認知症ファイヤーカンファレンス、2022年7月16日、名古屋市 (Web)
- 3) ランチョンセミナー：Nakamura A. Blood-based biomarkers for dementia: Current status and future directions. The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, Sep 10, 2022, Kyoto
- 4) 講演：中村昭範. アルツハイマー病のバイオマーカー –血液バイオマーカーを中心に–. 第12回認知症イメージング研究会、2022年10月22日、web
- 5) シンポジウム：中村昭範. アルツハイマー病の早期診断バイオマーカー. 第34回日本臨床検査医学会関東・甲信越支部総会、2022年12月3日、web

## 口演

- 1) 二橋尚志、櫻井圭太、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、中村昭範、伊藤健吾、MULNIAD Study Group. 歩行習慣と脳内THK-5351, PiB PETの集積との関連. 第62回日本核医学会、2022年9月10日、京都市
- 2) 二橋尚志、櫻井圭太、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、武田章敬、新畑豊中村昭範、伊藤健吾、BATON Study Group. AD continuumにおける18F-MK-6240の集積分布 第2報第62回日本核医学会、2022年9月10日、京都市

- 3) 櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、中村昭範、伊藤健吾、BATON Study Group. 認知機能正常高齢者における18F-MK-6240の集積分布の評価。  
第62回日本核医学会、2022年9月10日、京都市
- 4) 櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、中村昭範、伊藤健吾、BATON Study Group. 3DFLAIR法を併用したPETSURFER解析による嗅内野関心領域抽出の改善。第62回日本核医学会、2022年9月10日、京都市

ポスター発表

- 1) Nakamura A, Tokuda T, Kaneko N, Kato T, Tatebe H, Nihashi T, Sakurai K, Takeda A, Arahata Y, Ito K, and BATON study group. Relevance of plasma biomarkers to imaging biomarkers. AAIC 2022, Jul 31, 2022, San Diego (Web)
- 2) Kaneko N, Nakamura A, Yoda R, Kato T, Sekiya S, Ito K, Iwamoto S, Tanaka K. High concordance between plasma amyloid  $\beta$  biomarkers by IP-MALDI-MS and visual assessment of amyloid PET. AAIC 2022, Jul 31, 2022, San Diego (Web)
- 3) 得田久敬、堀川千賀、西田裕紀子、中村昭範、加藤隆司、金田喜久、小畑秀則、櫛木智裕、中井正晃、下方浩史、大塚 礼、地域在住高齢者における脳容積の変化とドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸およびアラキドン酸摂取の関連。  
Neuro2022, 2022年7月2日、沖縄県宜野湾市
- 4) 金子直樹、高橋亮太、加藤隆司、新畑 豊、関谷禎規、岩本慎一、田中耕一、中村昭範、BATON Study Group. IP-MSによる血漿中Neurograninバイオマーカーの探索。  
第41回日本認知症学会学術集会、2022年11月25日、東京
- 5) 中村昭範、徳田隆彦、金子直樹、加藤隆司、建部陽嗣、二橋尚志、櫻井圭太、岩田香織、武田章敬、新畑 豊、伊藤健吾、BATON Study Group. 血液バイオマーカーによる”ATN”評価システムの可能性。第41回日本認知症学会学術集会、2022年11月26日、東京
- 6) 岩田香織、徳田隆彦、加藤隆司、建部陽嗣、二橋尚志、櫻井圭太、新畑 豊、武田章敬、中村昭範、BATON Study Group. ATN対応血液バイオマーカーと脳ネットワークの機能的連結との関連。第41回日本認知症学会学術集会、2022年11月26日、東

京

- 7) 二橋尚志、徳田隆彦、櫻井圭太、建部陽嗣、新畑 豊、武田章敬、加藤隆司、中村昭範、BATON Study Group. 前頭側頭葉変性症とアルツハイマー型認知症の血液バイオマーカーを用いた鑑別診断能. 第41回日本認知症学会学術集会、2022年11月26日、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明者：Kaneko N, Nakamura A

発明の名称:脳内のアミロイドβ蓄積状態を評価するマルチプレックスバイオマーカー及びその分析方法

米国出願番号：15/752,498

米国登録番号：11268965

登録日：Mar, 8, 2022

出願人：国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

発明者：Kaneko N, Nakamura A

発明の名称：Multiplex biomarker for use in evaluation of state of accumulation of amyloid in brain, and analysis method for said evaluation.

出願人：国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

出願日：2015年9月16日

登録番号：特許第2019205010号

登録日：2022年6月23日

共願人様：島津製作所

2. 実用新案登録

なし

3. その他

中村昭範. 認知症の血液バイオマーカーの可能性. Fujita Bantane Neurosurgical Wednesday Web Seminar、2022年8月10日 (Web開催)