

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 国立長寿医療研究センター 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った。3年間で主に以下の成果が得られた。

1. 前向き研究の推進：AMED 研究(BATON, STREAM)と協調して前向き研究登録を推進した。研究期間内に 214 名を新規登録し、画像検査(A β -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI, MEG 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、141 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を fMRI で評価し、血液バイオマーカーとの関係を検討した。その結果、認知機能正常(CN)の preclinical stage では、A β 蓄積に伴って Default mode network (DMN)の機能的結合 (FC) に代償的な増強が生じ、血液 A β バイオマーカーと有意な相関を示した。また、MCI, AD と病態が進むにつれ DMN 内 FC が低下し、血液 pTau 181, GFAP, NfL との関連が強くなった。
3. AD continuum における開眼時と閉眼時の FC の変化を fMRI で検討した。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 FC 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。また、開眼時の一次視覚野と小脳の FC は、重心動揺計で評価した体幹バランスと有意な相関があり、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示された。
4. AD continuum における顔の認知プロセスの変化を MEG で評価した。その結果、AD continuum の symptomatic phase では顔認知に対応した紡錘状回の反応の潜時が遅延し、その一方、反応の振幅はむしろ増大した。この振幅増大の程度は、局所の A β 蓄積量と有意な相関を示し、A β 蓄積に伴う興奮性の増大が示唆された。

※複数年度の研究期間全体について記載すること。

主任研究者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター バイオマーカー開発研究部 (部長)

分担研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 (部長)

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科 (部長)

研究協力者 蔡暢, 二橋尚志, 岩田香織, 藤田康介

研究期間 2021年4月1日～2024年3月31日

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、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し、早期診断や治療モニタリングに資する評価法の開発に繋げる。
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。

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。また、本研究はAMED研究(BATON及びSTREAM)と協調して進めていく。

検査：対象者に以下の検査を行う。

- 1) A β imaging (原則的に登録時、必要に応じて follow)
 - a) ¹¹C-Pittsburgh Compound-B(PiB), ¹⁸F-florbetapir, もしくは ¹⁸F-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) ¹⁸F-MK6240-PET
- 3) Neurodegeneration imaging (可能な限り毎年)
 - a) ¹⁸F-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：

まずA β -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 β 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 β 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他の画像検査や血液バイオマーカー等との関係を解析し、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。また、可能なら縦断的データも利用する。

(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 β -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:

3年間で計 214 名を新規登録し、画像検査(A β -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI, MEG 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) 151 名、MCI 28 名、AD 27 名、non-AD 8 名である。また、これらのうち 141 名には follow up 検査も行った。

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: 脳内 A β 蓄積はシナプス伝達を障害し、脳のネットワーク機能に影響を与えていると考えられている。我々は、これまで脳磁図や fMRI を用いて AD continuum における脳のネットワークの機能を検討し、A β 蓄積が始まる preclinical stage の初期の段階から機能

的变化が生じていることを見いだしてきた(Nakamura et al., 2017, 2018)。我々のこれまでの検討では血液バイオマーカーは画像バイオマーカーとは異なる角度から脳の病理・病態を捉える能力があることを示唆する結果が得られている。そこで、また、pTau181, GFAP, NfL は AD 病態の進行を反影するバイオマーカーとして有用性がある。そこで、AD continuum における Default mode network (DMN)の機能的連結 (FC)の変化と、血液バイオマーカーとの関係を検討した。

方法：対象は CN 59 名、MCI 13 名、Dementia 7 名の計 79 名 (表 1)。A β 陽性/陰性の判定は A β -PET の視覚読影により行った。血液 A β バイオマーカーは、免疫沈降-質量分析法を用いて血漿の APP₆₆₉₋₇₁₁, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ を組み合わせた Composite biomarker 値 (A β -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
n	59	13	7	79
*A β -PET陽性：陰性	12:47	6:7	3:4	21:58
Male : Female	29 : 30	8 : 5	2 : 5	39 : 40
Age, y	71.3 \pm 4.8	72.3 \pm 5	74.3 \pm 10	71.7 \pm 5.4
Education, y	12.6 \pm 2.4	12.1 \pm 2.3	12.1 \pm 2.3	12.4 \pm 2.4
MMSE, score	28.9 \pm 1.3	27.7 \pm 3.3	20.9 \pm 2.4	28 \pm 2.9
LM1, score	21.1 \pm 6.5	14.5 \pm 7.2	4.7 \pm 1.4	18.5 \pm 8
LM2, score	17.6 \pm 6.4	10.8 \pm 8.6	0.4 \pm 1.1	14.9 \pm 8.3

*A β -PET の視覚読影による判定

結果：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 A β -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、A β -PET 陽性群内では、A β -composite, p-tau181, GFAP, NfL いずれも値が高いほど DMN 内 FC は低下し、特に A β 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、A β -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 A β 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。

また、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、A β -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)。更に、ROC 解析により DMN 内 FC 値と A β -PET の半定量値 (mcSUVR)、及び、血液 A β composite 値との相関を解析したところ、FC の変化との関連は A β -PET よりも血液バイオマーカーの方がむしろ強いことを示唆する結果が得られた (図 4)。これらの結果から、preclinical 段階では A β 蓄積が DMN 内 FC の変化に最も強く影響し、A β 蓄積に伴って代償性に FC の増強が生じることが示された。

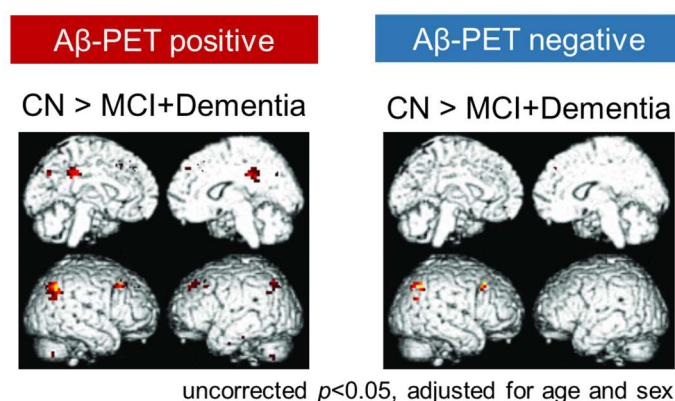


図 1 : 右下頭頂小葉に Seed を置いた場合の FC map の群間比較 (年齢、性別を調整) .

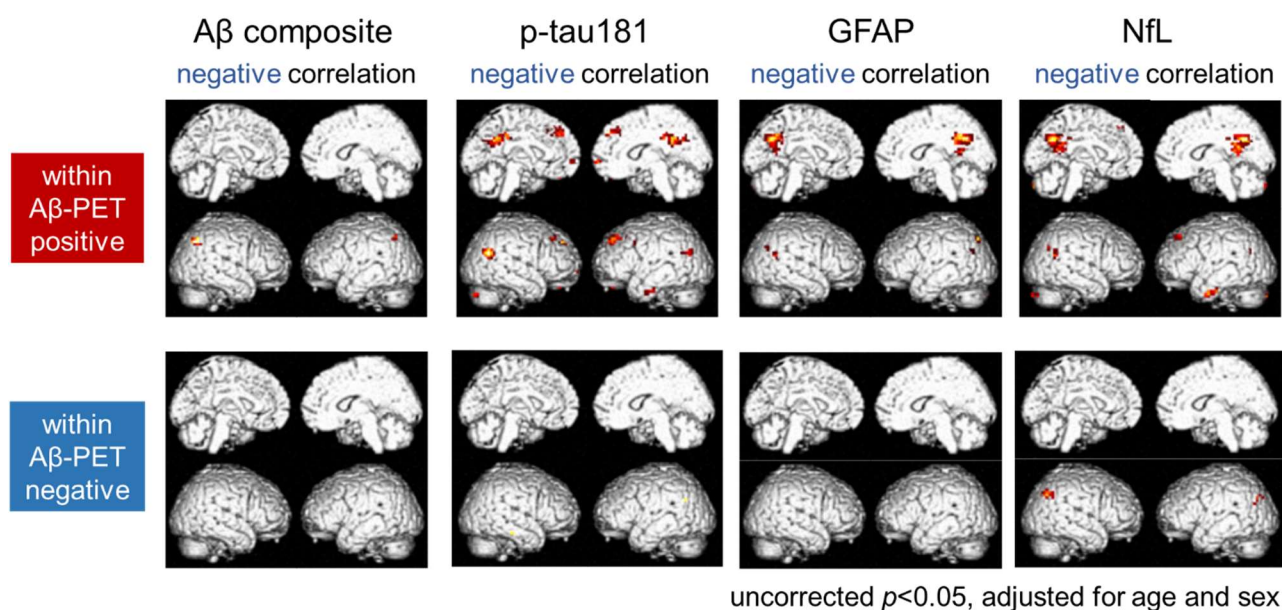


図 2 : FC map と各血液バイオマーカー値との重回帰分析 (年齢、性別を調整) .

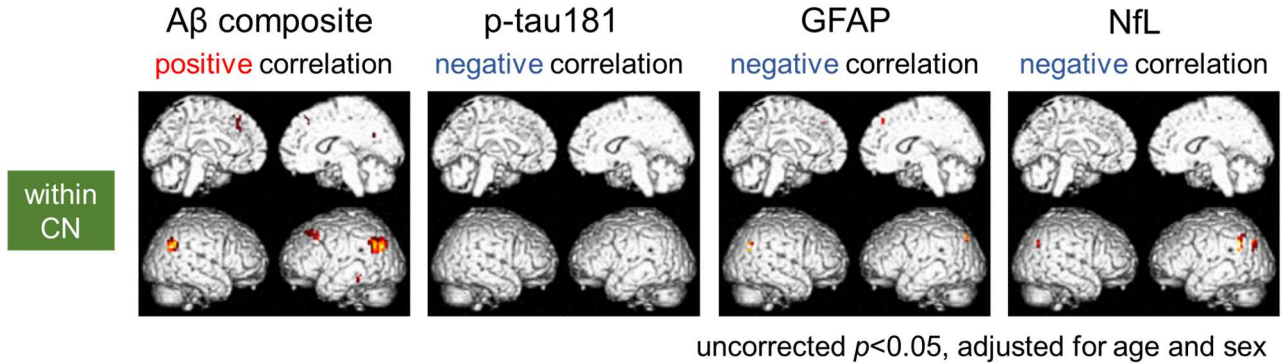


図 3 : CN 群内の FC map と各血液バイオマーカー値との重回帰分析 (年齢、性別を調整) .

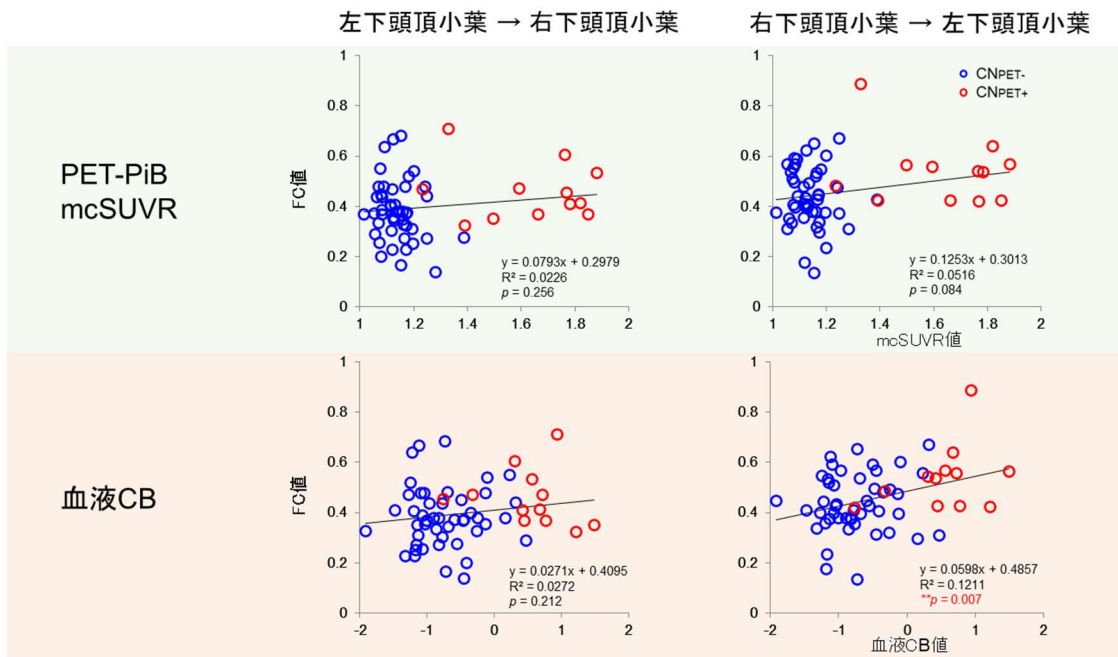


図 4 : ROI 解析による、DMN 内 FC 値と Aβ 関連バイオマーカー値 (Aβ-PET mcSUVR、及び血液 Aβ composite) との相関.

- AD continuum における開眼時と閉眼時の FC の変化を fMRI で検討した。対象は、Aβ-PET 陰性の CN (CN-) 59 名、及び Aβ-PET 陽性の CN (CN+) 14 名、MCI (+) 24 名、AD 15 名の計 112 名。一次視覚野に seed を置き、小脳との FC を ROI 解析にて行った。その結果、AD 以外の群では開眼時に一次視覚野と小脳間の FC が有意に増大するが、AD 群で

は開眼時に FC が低下し、逆に閉眼時に増大することが明らかになった。更に、開眼時の一次視覚野と小脳の FC は、重心動揺計で評価した体幹バランスと有意な相関があり、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示された（分担研究：加藤報告）。

4. AD continuum における顔の認知プロセスの変化を MEG で評価した。対象は CN- 15 名、CN+7 名、MCI+8 名、AD10 名の計 40 名。顔画像刺激による 1-back working memory 課題実施中の誘発脳磁図を測定し、Brainstorm ソフトウェアを用いて、最小ノルム法で信号源推定を行った。AD/MCI 群では紡錘状回の反応潜時が CN 群に比べて遅延し、その一方で反応の振幅はむしろ増大することが示された。この振幅増大の程度は、局所の A β 蓄積量と有意な相関を示し、A β 蓄積に伴う興奮性の増大が示唆された（分担研究：新畑報告）。

D. 考察と結論

近年、認知症に関連した脳の画像バイオマーカーや体液バイオマーカー（特に血液バイオマーカー）の進展はめざましいものがあり、かなり高い精度で AD に関連した病理学的変化を捉えることができるようになってきた。本研究は、これらのバイオマーカーと、脳の機能を反影する画像検査の fMRI や MEG を組み合わせることにより、AD の進行に伴う脳の機能的な変化を繊細に捉えられることが明らかとなった。

これらは、AD の機能病態を捉えるバイオマーカーとして有用な可能性がある。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2023 年度（2023/4/1～2024/3/31）

- 1) Hampel H, Hu Y, Cummings J, Mattke S, Iwatsubo T, Nakamura A, Vellas B, O'Bryant S, Shaw LM, Cho M, Batrla R, Vergallo A, Blennow K, Dage J, Schindler SE.: Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape. *Neuron*. 2023 Sep 20;111(18):2781-2799. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.017. Epub 2023 Jun 8.
- 2) Winston CN, Langford O, Levin N, Raman R, Yarasheski K, West T, Abdel-Latif S, Donohue M, Nakamura A, Toba K, Masters CL, Doecke J, Sperling RA, Aisen PS, Rissman RA.: Evaluation of Blood-Based Plasma Biomarkers as Potential Markers of Amyloid Burden in

Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(1):95-107. doi: 10.3233/JAD-221118.

- 3) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Kimura Y, Ito K, Nakamura A, Terasawa T.: Blood levels of glial fibrillary acidic protein for predicting clinical progression to Alzheimer's disease in adults without dementia: a systematic review and meta-analysis protocol. *Diagn Progn Res.* 2024 Mar 5;8(1):4. doi: 10.1186/s41512-024-00167-3.
- 4) Shang C, Sakurai K, Nihashi T, Arahata Y, Takeda A, Ishii K, Ishii K, Matsuda H, Ito K, Toyama H, Kato T, Nakamura A. Comparison of Consistency in Centiloid Scale Among Different Analytical Methods in Amyloid PET: the CapAIBL, VIZCalc, and Amyquant Methods. *Annals of Nuclear Medicine*, 2024 Jun;38(6):460-467. Epub 2024. Mar 21. doi: 10.1007/s12149-024-01919-3.
- 5) Zhang S, Sala G, Nakamura A, Kato T, Furuya K, Shimokata H, Gao X, Nishita Y, Otsuka R. Associations of dietary patterns and longitudinal brain-volume change in Japanese community-dwelling adults: results from the national institute for longevity sciences-longitudinal study of aging. *Nutrition Journal*, 2024 Mar 12;23(1):34. doi: 10.1186/s12937-024-00935-3.
- 6) 中村昭範. Alzheimer病: 髄液・血液バイオマーカー. 月刊臨床神経科学 CLINICAL NEUROSCIENCE Vol41 No.9 P1162-1166、中外医学社、2023年9月1日発行
- 7) 金子直樹、中村昭範. 質量分析を用いた血液バイオマーカー測定法の開発. 医学のあゆみ Vol.287 No.13 P931-936、2023年12月30日
- 8) 加藤隆司、二橋尚志、櫻井圭太、木村泰之、中村昭範、伊藤健吾. 4.画像 1.タウPETによる認知症イメージング. *Annual Review 神経*2023、P40-45、中外医学社、2023年6月10日発行
- 9) 中村昭範. 認知症の血液バイオマーカー 特集によせて 日本老年医学会雑誌 vol.61, 1, 2024 日本老年医学会 2024 1月25日発行

2022 年度(2022/4/1~2023/3/31)

- 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, Nihashi 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* 2023 Jan-Mar;37(1):85-87. doi: 10.1097/WAD.0000000000000517. Epub 2022 Jul 18.

- 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.
- 7) 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
- 8) 中村昭範. 質量分析による血液A β 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

2021年度(2021/4/1~2022/3/31)

- 1) Sexton CE, Anstey KJ, Baldacci F, Barnum CJ, Barron AM, Blennow K, Brodaty H, Burnham S, Elahi FM, Götz J, Jeon YH, Koronyo-Hamaoui M, Landau SM, Lautenschlager NT, Laws SM, Lipnicki DM, Lu H, Masters CL, Moyle W, Nakamura A, Pasinetti GM, Rao N, Rowe C, Sachdev PS, Schofield PR, Sigurdsson EM, Smith K, Srikanth V, Szoeki C, Tansey MG, Whitmer R, Wilcock D, Wong TY, Bain LJ, Carrillo MC.: Alzheimer's disease research progress in Australia: The Alzheimer's Association International Conference Satellite Symposium in Sydney. *Alzheimers Dement.*, 2022 Jan;18(1):178-190. doi: 10.1002/alz.12380. Epub 2021 May 31.
- 2) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H.: Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Sep-Oct 2021;96:104454. doi: 10.1016/j.archger.2021.104454. Epub 2021 Jun 1
- 3) Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichelaub U, Bittner T, Ovod V, Verberk IMW, Toba K, Nakamura A, Bateman RJ, Blennow K, Hansson O.: Head-to-head

- comparison of 8 plasma A β 42/A β 40 assays in Alzheimer's disease. *JAMA Neurology*, 2021;78(11):1375-1382. doi:10.1001/jamaneurol.2021.3180
- 4) Pannee J, Shaw LM, Korecka M, Waligorska T, Teunissen CE, Stoops E, Vanderstichele HM, Mauroo K, Verberk IMW, Keshavan A, Pesini P, Sarasa L, Pascual-Lucas M, Fandos N, Allué JA, Portelius E, Andreasson U, Yoda R, Nakamura A, Kaneko N, Yang SY, Liu HC, Palme S, Bittner T, Mawuenyega KG, Ovod V, Bollinger J, Bateman RJ, Li Y, Dage JL, Stomrud E, Hansson O, Schott JM, Blennow K, Zetterberg H.: The Global Alzheimer's Association Round Robin Study on Plasma Amyloid β Methods. *Alzheimers Dement (Amst)* . 2021 Oct 14;13(1):e12242. doi: 10.1002/dad2.12242. eCollection 2021.
 - 5) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Suzuki K, Bundo M, Sakurai T, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group.: Patterns of Distribution of 18F-THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease Continuum. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(1):223-234.doi: 10.3233/JAD-215024.
 - 6) Uchida Y, Nishita Y, Otsuka R, Sugiura S, Sone M, Yamasoba T, Kato T, Iwata K, Nakamura A.: Aging Brain and Hearing: A Mini-Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022 Jan 13;13:791604. doi: 10.3389/fnagi.2021.791604. eCollection 2021.
 - 7) Chen WL, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Nakagawa T, Zhang S, Shimokata H, Otsuka R, Su KP, Arai H.: Hemoglobin concentration is associated with the hippocampal volume in community-dwelling adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Volume 101, July–August 2022, 104668 doi: 10.1016/j.archger.2022.104668. Epub 2022 Feb 26.
 - 8) Pedrini S, Chatterjee P, Nakamura A, Tegg M, Hone E, Rainey-Smith SR, Rowe CC, Dore V, Villemagne VL, Ames D, Kaneko N, Gardener SL, Taddei K, Fernando B, Martins I, Bharadwaj P, Sohrabi HR, Masters CL, Brown B, Martins RN on behalf of the AIBL Research Group.: The Association Between Alzheimer's Disease-Related Markers and Physical Activity in Cognitively Normal Older Adults. *Front. Aging Neurosci.*, 2022 March 28;14:771214 doi: 10.3389/fnagi.2022.771214 eCollection 2022
 - 9) 中村昭範. アルツハイマー病の早期診断に資するバイオマーカーの開発. 日本認知症学会誌 *Dementia Japan* 35:435-447, 2021年9月15日発行
 - 10) 中村昭範. アルツハイマー病のバイオマーカー. *SRL宝函* Vol.42, No.4 P4-12、2022年1月発行
 - 11) 中村昭範. [Colum] 期待される血液バイオマーカー. 第II章 実践! 認知症の包括的診療. 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック 南江堂、P76-77、2021年4月15日発行

- 12) 中村昭範. 認知症のバイオマーカー -アルツハイマー病の血液バイオマーカーを中心に. 医学のあゆみVol.279 No.5 P390-395、2021年10月30日

2. 学会発表

2023 年度 (2023/4/1~2024/3/31)

- 1) Nakamura A. Blood-based Amyloid, Tau, and Other Neuropathological biomarkers (BATON) project in Japan. Symposium: Recent topics in Biomarker of Dementia. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 13, 2023, Yokohama (シンポジウム)
- 2) Cai C, Kato T, Iwata K, Arahata Y, Nakamura A, MULNIAD study group. Altered functional connectivity between the primary visual cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 12, 2023. Yokohama (口演)
- 3) Ishii K, Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Ishii K, Kato T, Nakamura A, BATON Study Group. Validation of a Glucose Metabolism to Tau Deposition Ratio Image in the Alzheimer's Continuum. SNMMI 2023, June 24, 2023, Chicago (poster)
- 4) Kato T, Nishida H, Ono H, Utsumi S, Iwata K, Sakurai K, Nihashi T, Kimura Y, Takeda A, Arahata Y, Ishii K, Ishii K, Ito K, Nakamura A, BATON study group. Inter-rater consistency of visual binary read of flutemetamol amyloid PET. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 13, 2023, Yokohama, (ポスター)
- 5) Kaneko N, Takahashi R, Kato T, Arahata Y, Sekiya S, Iwamoto S, Tanaka K, Nakamura A, BATON study group. Exploratory research on Neurogranin ratios for biomarkers of neurodegeneration. Alzheimer's Association International Conference (AAIC)2023, 2023/7/16-20, Philadelphia (poster)
- 6) Nakamura A, Kato T. Imaging and blood biomarkers for early diagnosis and early intervention of dementia 画像や血液バイオマーカーによる認知症の早期診断と検診・診療への応用 Independent Ageing 2023, Oct 15, 2023. Tokoname (ポスター)
- 7) Kaneko N, Takahashi R, Kato T, Arahata Y, Sekiya S, Iwamoto S, Tanaka K, Nakamura A, BATON study group. Analysis of Neurogranin ratios for an exploration of neurodegeneration biomarker. Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD) 2024, 2024/3/5-9, Lisbon (poster)
- 8) 中村昭範. シンポジウム講演、アルツハイマー病の早期診断に役立つバイオマーカー. 第 87 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム、2023 年 5 月 27 日、オンライン開催
- 9) 平賀経太、服部 誠、佐竹勇紀、玉腰大悟、坪井 崇、佐藤茉紀、志水英明、山本昌幸、若井正一、横井克典、鈴木啓介、新畑 豊、鷺見幸彦、中村昭範、徳田 隆、勝野雅央. レビー小体病患者およびハイリスク者の神経変性関連血液バイオマーカーに関する検討. 第64回日本神経学会学術大会、2023年5月31日、千葉市、(ポスター)

- 10) 中村昭範. シンポジウム、アルツハイマー病の血液診断の可能性. 実地医家スキルアップセミナー1 臨床家が知るべき新しい検査手法、第23回日本抗加齢医学会総会、2023年6月11日、東京
- 11) 中村昭範. 特別講演、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5回日本核医学会近畿支部会、2023年7月8日、東大阪
- 12) 平賀経太、服部誠、佐竹勇紀、玉腰大悟、福島大喜、坪井 崇、佐藤茉紀、志水英明、山本昌幸、若井正一、横井克典、鈴木啓介、新畑 豊、鷺見幸彦、中村昭範、徳田隆彦、勝野雅央. レビー小体病患者およびハイリスク者の神経変性関連血液バイオマーカーに関する検討. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS、2023年7月20日、大阪市、(ポスター)
- 13) 中村昭範. シンポジウム、BATONプロジェクト. シンポジウム43血液バイオマーカーが拓く認知症医療の新たな可能性. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月26日、奈良市
- 14) 櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、武田章敬、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、BATON Study Group. 18F-MK6240PETによるアルツハイマー病連続体T (Tau) の評価 -部分容積効果補正の影響-. 第63回日本核医学会学術総会、2023年11月16日、大阪市、(口演)
- 15) 加藤隆司、納富恵至、小野北斗、石井賢二、石井一成、岩田香織、櫻井圭太、二橋尚志、中村昭範、BATON Study Group. Flutemetamol アミロイドPETの中央読影における読影者間一致率の検討. 第63回日本核医学会学術総会、2023年11月16日、大阪市 (口演)
- 16) 二橋尚志、徳田隆彦、金子直樹、櫻井圭太、建部陽嗣、新畑 豊、武田章敬、加藤隆司、伊藤健吾、中村昭範、BATON Study Group. 認知症診断における画像および血液バイオマーカーのカットオフ値の検討. 第63回日本核医学会学術総会、2023年11月16日、大阪市、(口演)
- 17) 櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、武田章敬、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、BATON Study Group. アルツハイマー病連続体ATN因子におけるカットオフ値の決定 -各種画像検査を用いた検討-. 第63回日本核医学会学術総会、2023年11月16日、大阪市、(口演)
- 18) 櫻井圭太、蔡 暢、二橋尚志、新畑 豊、武田章敬、岩田香織、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾、BATON Study Group. Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月24日、奈良市 (日本認知症学会奨励賞受賞)、(ポスター)
- 19) 岩田香織、櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、里 直行、新畑 豊、田中美香、新飯田俊平、中村昭範、BATON Study Group. 認知機能正常高齢者におけるTau病変の拡がり

- とATNバイオマーカーとの関係. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月24日、奈良市、(ポスター)
- 20) 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. 神経変性バイオマーカー探索のための血漿Neurogranin比の解析. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月24日、奈良市、(ポスター)
 - 21) 二橋尚志、櫻井圭太、加藤隆司、木村泰之、伊藤健吾、中村昭範、寺澤晃彦. アルツハイマー型認知症の診断に使用される血液 GFAP の臨床エビデンスマップ. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月24日、奈良市、(ポスター)
 - 22) 尚 聡、櫻井圭太、二橋尚志、岩田香織、加藤隆司、伊藤健吾、新畑 豊、武田章敬、中村昭範、BATON Study Group. 異なる解析法における Centiloid スケール一致性の検討— CapAIBL法とVIZCalc法の比較—. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月25日、奈良市、(ポスター)
 - 23) 岩崎千絵、大森智織、須藤裕子、平賀経太、勝野雅央、山田誉大、石井一成、新飯田俊平、文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範. 血中マイクロ RNA を用いた認知症疾患の層別化. 第42回日本認知症学会学術集会、2023年11月25日、奈良市、(ポスター)

2022年度(2022/4/1～2023/3/31)

- 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), (ポスター)
- 2) Kaneko N, Nakamura A, Yoda R, Kato T, Sekiya S, Ito K, Iwamoto S, Tanaka K. High concordance between plasma amyloid β biomarkers by IP-MALDI-MS and visual assessment of amyloid PET. AAIC 2022, Jul 31, 2022, San Diego (Web), (ポスター)
- 3) Nakamura A. ランチョンセミナー : 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) 中村昭範. シンポジウム、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
- 5) 中村昭範. 招待講演、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)
- 6) 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、(ポスター)

- 7) 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 (口演)
- 8) 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 (口演)
- 9) 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 (口演)
- 10) 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 (口演)
- 11) 中村昭範. 講演、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
- 10) 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、(ポスター)
- 11) 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、(ポスター)
- 12) 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、(ポスター)
- 13) 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、(ポスター)
- 14) 中村昭範. シンポジウム、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

2021年度(2021/4/1～2022/3/31)

- 1) Nakamura A, シンポジウム, Plasma Amyloid- β Biomarker using the Immunoprecipitation-Mass Spectrometry Assay Korean Association for Geriatric Psychiatry Annual Meeting 2021, Symposium 1. Blood biomarkers for Alzheimer's disease, Nov 19, 2021, Seoul (online)
- 2) Nakamura A, シンポジウム, Plasma Amyloid β Biomarkers: Current status and future direction. The 16th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Dec 18, 2021, online
- 3) 中村昭範, ランチョンセミナー、認知症の血液バイオマーカー：現状及び今後の展望。第80回日本医学放射線学会総会、2021年4月18日、横浜市
- 4) 中村昭範, シンポジウム、脳『機能』ドックの可能性を探る－MEGを使った認知機能検査－。MEGによる認知症早期のバイオマーカー探索、第30回日本脳ドック学会総会、2021年6月25日、伊勢市 (web参加)
- 5) 中村昭範, 講演、アルツハイマー病のバイオマーカー。第68回全国国立大学法人病院検査部会議、2021年6月25日、鹿児島市 (web参加)
- 6) 中村昭範, シンポジウム、認知症バイオマーカー：血液による診断評価という新時代血液バイオマーカー開発の現状と認知症医療への貢献の可能性。第117回日本精神神経学会学術総会、2021年9月19日、京都市 (web参加)
- 7) 中村昭範, 招待講演、血液バイオマーカーによるアルツハイマー病診断最前線。Nomura スピーカーシリーズ、2021年9月30日、online
- 8) 中村昭範, 招待講演、認知症のバイオマーカー：血液バイオマーカー開発の現状と今後の展望を中心に。北海道脳神経外科認知症研究会、2021年10月21日、online
- 9) 中村昭範, シンポジウム、アルツハイマーにおける血液バイオマーカーの最先端。日本脳神経外科学会第80回学術総会、2021年10月29日、横浜市
- 10) 中村昭範, シンポジウム、質量分析による血液A β の測定とその実用化への過程。シンポジウム：体液バイオマーカーの進歩、臨床への実用化に向けて第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26日、東京
- 11) 中村昭範, 招待講演、認知症の血液バイオマーカー：現状及び今後の展望。認知症における血液バイオマーカーとPET画像診断の将来展望。第40回日本認知症学会学術集会 アフタヌーンセミナー6、2021年11月27日、東京
- 12) 櫻井圭太、二橋尚志、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、ADSAT Study Group. 認知症における18F-MK-6240の集積分布- 視覚的評価を中心に-。第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市 (口演)
- 13) 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、ADSAT Study GROUP. 口演、認知症診断における[18F]MK-6240の使用初期経験。第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市 (口演)

- 14) 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、ADSAT Study GROUP. AD continuum における 18FMK6240 の集積分布 初期使用経験. 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26-28日、東京 (ポスター)
- 15) 岩田香織、加藤隆司、新畑 豊、田中美香、鈴木啓介、櫻井 孝、新飯田俊平、伊藤健吾、中村昭範、BATON Study Group. 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液A β バイオマーカーの関係. 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26-28日、東京 (ポスター)
- 16) 岩田香織、加藤隆司、鈴木啓介、辻本昌史、二橋尚志、櫻井圭太、木村泰之、西尾正美、小島明洋、中村昭範、井狩彌彦、新美芳樹、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪 威、J-TRC Study Group. フルテメタモルPET 検査の撮像収集時間の違いがSUVR値、Centiloid scale 値に与える影響. 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26-28日、東京 (ポスター)

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

出願日：2016年9月9日

登録番号：455420

登録日：2023年9月27日 (インド特許)

特許権者：SHIMADZU CORPORATION、NATIONAL CENTER FOR GERIATRICS AND GERONTOLOGY

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

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

特許番号：ZL201680053338.0

登録日：2021年4月2日（中国特許）

出願人：国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

2. 実用新案登録

なし

3. その他

2023 年度

櫻井圭太、蔡 暢、二橋尚志、新畑 豊、武田章敬、岩田香織、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾、BATON Study Group. Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析、第 42 回日本認知症学会学術集会 2023 年 11 月 24 日奈良市（日本認知症学会奨励賞受賞）

2022 年度

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）

2021 年度

中村昭範. 血液検査で認知症を診断. 日本経済新聞 朝刊、2021 年 5 月 18 日

中村昭範. 未来へのバトン. 島津製作所コミュニケーション誌 ぶーめらんVol.45 P9-10,2021年10月1日発行