



日本医科大学大学院 医学研究科
脳病態画像解析学講座
2015年 活動報告



日本医科大学大学院 医学研究科 脳病態画像解析学講座 寄附講座教授
三品 雅洋

2015年12月4日

はじめに

日本医科大学大学院医学研究科脳病態画像解析学講座は2014年12月に開設されました。この活動報告は初回となりますので、まず、この寄附講座が設置された経緯からご報告申し上げます。

報告書は冊子にするのが通例ですが、ネットとエコロジー時代の「脳病態画像解析学講座」にふさわしく、[web site](#)からPDFにより配布する形式にさせていただきました。

脳病態画像解析学講座開設の経緯

今の「日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野」の前進、「日本医科大学第二内科」は、昭和35年に新城之介先生が第3代教授に就任以来、神経内科がメインテーマとなりました。昭和37年赫彰郎先生（現 日本医科大学理事長）が養育院（現 東京都健康長寿医療センター）に派遣され、その後脳循環測定の研究が始まります。赫先生が第4代教授に就任後、北村伸先生（現 日本医科大学特任教授）を中心に、PET・SPECTを用いた脳循環代謝の研究が本格化します。昭和56年から国立中野病院との共同研究がスタート、氏家隆先生らの脳血管性認知症における前頭葉の血流低下に代表される数々の成果が発表されました。平成2年養育院に東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設が開設されました。かつての縁から第二内科からは大山雅史先生が出向、脳梗塞後の失語の回復過程に言語野が左から右に移動する様子を画像化したStroke論文など数々の業績が世に出しました。後に三品雅洋も非常勤研究員となり、ベンゾジアゼピン受容体、シグマ₁受容体、アデノシン受容体の研究で成果をあげました。また、現在新潟大学脳研究所付属統合脳機能研究センター長の五十嵐博中教授を代表とする、MRIを用いた研究も多数あります。

「脳病態画像解析学講座」は、この旧第二内科の脳画像研究の流れを汲んだ講座です。

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野 木村和美大学院教授に、公益財団法人湯浅報恩会 寿泉堂総合病院より寄付がございました。2014年8月、これを基金に寄附講座を作るよう、木村教授より三品雅洋に命が下されました。そこで、旧第二内科の沿革および三品の研究実績を踏まえ、PET・SPECTなどをツールとした分子イメージングなど脳画像を研究する講座とすることにいたしました。他学には分子イメージング講座などの名称がすでにありましたので、特に脳のイメージングにより病態を研究することをメインとした「脳病態画像解析学講座、Department of Neuro-pathophysiological imaging」と独自の名称に決定しました。

脳病態画像解析学講座のミッション

1. PET・SPECT・MRI・ECHO・脳血管撮影など、画像診断装置を駆使して、脳神経疾患の病態を解明する。
2. 分子イメージングなど各種脳画像の手法・解析方法を開発し、他の研究チームとの共同研究、医療連携を推進、サポートする。

表紙の写真にある橋は、オーストラリアのシドニーにかかる、ハーバーブリッジです。「脳画像を通して、基礎と臨床の架け橋になる、研究者同士の連携を推進する」というポリシーを象徴しております。

設置期間

平成26年12月1日 から 平成31年11月30日 まで

スタッフ

寄附講座教授 三品 雅洋

寄附者、寿泉堂総合病院の概要

公益財団法人湯浅報恩会 寿泉堂総合病院は福島県郡山市にある中核病院です。明治20年湯浅為之進先生が設立した湯浅医院から始まる長い歴史があります。東北新幹線の停車駅である郡山駅の駅前であり、都心からも非常にアクセスが良い病院です。

主な出来事

2014年8月25日 脳病態画像解析学講座 寄附講座設置の申し込み

2014年10月10日 寄附講座設置審議会

2014年11月12日 教授会で寄附講座設置が承認されました。

2014年12月1日 脳病態画像解析学講座が開設されました。

2014年12月16日 神経内科の木村和美大学院教授・上田雅之准教授（医局長）とともに、寿泉堂総合病院を表敬訪問しました。



2014年12月17日 花と森の東京病院小平祐造院長と脳卒中急性期の医療連携についての打ち合わせがあり、医用画像の共有に富士通の電子カルテのシステム、HumanBridgeを使用することを提案されました。

2014年12月26日 寿泉堂総合病院と日本医科大学との調印式。



2015年1月14日 日本医科大学ICT推進センター長林宏光先生、医療連携室とHumanBridge使用の打ち合わせがありました。

2015年1月21日 HumanBridge使用を検討することを日本医科大学坂本篤裕院長に了承いただきました。

2015年4月26日～29日 広島で第40回日本脳卒中学会が開催され、三品雅洋が「疫学・危険因子2」の座長を担当しました。

2015年5月20日～23日 新潟で第56回日本神経学会学術大会が開催され、三品雅洋がレヴィ小体病のPiB PETについてポスター発表するとともに、そのセッションの座長を担当しました。

2015年9月17日～20日 ナポリで38th European Society of Neuroradiologyが開催され、三品雅洋がレヴィ小体病のPiB PETについて発表しました。

2015年10月1日 寄付講座教授三品雅洋が、日本医科大学武蔵小杉病院神経内科部長を兼務することになりました。これに伴い、脳病態画像解析学講座の本部が日本医科大学武蔵小杉病院神経内科部長室に移動しました。

2015年10月17日～22日 シカゴで開催されたNeuroscience 2015が開催、三品雅洋がパーキンソン病におけるアデノシンA₁受容体について発表しました。

主な研究活動

パーキンソン病における代謝型グルタミン酸受容体1型分布の研究

これまで私たちは、ポジトロン断層撮影法（PET）を用いてパーキンソン病におけるドパミントランスポータ・ドパミンD₂受容体・シグマ₁受容体・アデノシンA₁およびA_{2A}受容体密度を検討、ドパミン欠乏に対する代償機構を明らかにしました。2013年、東京都健康長寿医療センターでは¹¹C-ITMM PETにより代謝型グルタミン酸受容体1型（mGluR1）のヒトでの定量測定が可能となりました。そこで、パーキンソン病におけるグルタミン酸系の役割を検討し、病態の解明・治療戦略への応用をこころみる研究を開始しました。本研究は、東京都健康長寿医療センター神経画像研究チームと東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科鈴木正彦先生との共同で実施されます。平成24～27年度科学研究費補助金 基盤研究（B）「代謝型グルタミン酸受容体1型の分子イメージング：ファーストインヒューマン研究」（No. 24390298、研究代表者石渡喜一）を使用しています。

健常老年者および未治療パーキンソン病患者において¹¹C-ITMM PETを実施するとともに、パーキンソン病患者ではUPDRSによる症状の評価、OSIT-Jによる嗅覚検査を行いました。

現在動態解析中であり、来年度には研究成果の一部が発表できる予定です。

レヴィ小体病における脳機能の代償とアミロイド分布の関連に関する研究

上述のとおり、私たちはこれまで、レヴィ小体病の代表であるパーキンソン病において、ドパミンD₂受容体、アデノシンA_{2A}受容体、シグマ₁受容体によるドパミン欠乏の代償を明らかにしました。もう一つのレヴィ小体病の代表疾患であるレヴィ小体型認知症は、レヴィ小体病理の他に、老人斑に代表されるアルツハイマー病の病理を伴うことがあり、伴うcommon formと、伴わないpure formに分類されます。パーキンソン病も、認知症を合併した進行例ではアルツハイマー病の病理を伴います。

分子イメージングの進歩により、脳内のアミロイドβタンパク分布はPETを用いると画像化できるようになりました。代表的な放射性薬剤が¹¹C-Pittsburgh Compound-B

（PiB）です。¹¹C-PiB PETはアルツハイマー病を中心に多数の研究に用いられてきましたが、レヴィ小体型認知症や認知症を伴うパーキンソン病の検討も散見されます。しかしながら、アルツハイマー病とレヴィ小体型認知症の¹¹C-PiB PET所見について、先行研究の見解は一致していませんでした。この研究は、先行研究とは異なる画像解析法を用いてレヴィ小体病の各病型でアミロイドの脳内分布を明らかにすることが目的です。

医用画像解析ソフトウェアPMOD（PMOD Technologies Ltd 製）のモジュール Automated Anatomical Labeling（Tzourio-Mazoyer N et al. Neuroimage 2002）を用いた自動設置関心領域法と、行列計算ソフトMatlab上で動作するStatistical Parametric

Mapping 8 (Trust Center for Neuroimaging, University College London) に付属する DARTELを用いた統計画像法を実施しました。前者では、部分容積効果の補正の要否も検討しました。

その結果、二つの解析方法で、アルツハイマー病とレヴィ小体型認知症common form 双方が共通してPiB集積が増加する領域が幾つかありました。アルツハイマー病は増加するが、レヴィ小体型認知症common formでは増加しない領域は、Posterior Cingulumと Amygdalaでした。しかし、レヴィ小体型認知症common formのみでPiB集積が増加する領域は見出せませんでした。同時に実施した¹⁸F-FDG PETでは、過去の研究で報告されている領域の現象が各疾患で見られましたが、PiB集積との関連は見出せませんでした。

以上より、二つの解析方法で、アルツハイマー病とレヴィ小体型認知症common formにおけるアミロイド集積の局所差は見出せず、¹¹C-PiB PETにおいてレヴィ小体型認知症に特徴的な集積はないと結論しました。

この成果の一部は、38th European Society of Neuroradiology、第56回日本神経学会学術大会で発表しました。現在論文執筆中です。

本研究は、平成26～28年度学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「レヴィ小体病における脳機能の代償とアミロイド分布の関連に関する研究」 (No. 26461321、研究代表者三品雅洋) のサポートをいただいて実施されました。

未治療パーキンソン病におけるアデノシンA₁受容体分布の研究

アデノシンA_{2A}受容体が間接路のドパミンD₂受容体と相反する作用を持つのに対し、アデノシンA₁受容体は直接路のドパミンD₁受容体と相反する作用があります。また、間接路においては、アデノシンA_{2A}受容体を制御、シナプス前機能においては直接路・間接路双方でドパミン分泌を調節しています。¹¹C-TMSX-PETを用いた研究では、ジスキネジアを有するパーキンソン病患者において被殻のアデノシンA_{2A}受容体結合能が増加していました。また、未治療のパーキンソン病患者においてはドパミン分泌低下の左右差を是正する方向で結合能に非対称的な変化があることを見いだしました。しかし、パーキンソン病におけるアデノシンA₁受容体の研究はなされていません。そこで、¹¹C-MPDX-PETを用いて、未治療パーキンソン病におけるアデノシンA₁受容体について検討しました。

しかし、アデノシンA₁受容体の有意な変化は認めませんでした。過去には、¹¹C-SCH23390 PETを用いたドパミンD₁受容体の検討がありますが、パーキンソン病におけるドパミンD₁受容体の非対称的な変化は示されませんでした。直接路は、初期パーキンソン病での病的意義が少ないのかもしれませんが。

この研究については、シカゴで開催されたNeuroscience 2015でポスター発表しました。現在論文執筆中です。

この研究は、平成16～18年度科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「アデノシン受容体を指標にした脳・心筋・骨格筋の新しいPET診断法」 (No. 16390348、研究代表者石渡

喜一)、平成17~19年度科学研究費補助金基盤研究(C)「アデノシン受容体PETによるパーキンソン病の病態解明とテーラーメイド医療への応用」(No. 17590901, 研究代表者三品雅洋)、平成20~22年度科学研究費補助金基盤研究(C)「PETによるアデノシン受容体のドパミン調節機構と抗パーキンソン病薬副作用の関係」(No. 20591033, 研究代表者三品雅洋)、平成20~22年度科学研究費補助金基盤研究(B)「PETブレインバンクの構築」(No. 20390334, 研究代表者石渡喜一)、平成23~25年度学術研究助成基金助成金基盤研究(C)「PETを用いたアデノシン受容体とパーキンソン病の不随意運動の関係についての研究」(No. 23591287, 研究代表者三品雅洋)のもと実施されました。

脳卒中登録研究のためのデータベースの構築

脳卒中は1980年までは日本における死因別死亡率の第1位でしたが、血栓溶解療法など医療の進歩により現在では4位となりました。それでもなお要介護の主因であり、社会の影響が大きい疾患であることには変わりありません。急性期病院が実施する治療に加え、市民の救急要請・搬送システム・リハビリテーション・医療連携も重要な役割を担います。脳卒中診療を改善するには、単に新しい治療方法を開発するだけでなく、地域の診療体制を含めた評価と対策が求められます。そのためには疫学調査が必要です。

そこで、日本医科大学付属病院神経・脳血管内科では、搬送された脳卒中患者を全例登録し調査する研究を2014年9月より開始しました。木村和美大学院教授の前任地、川崎医科大学で行われてきたデータベースと、これまで日本医科大学神経・脳血管内科で使用してきた入院患者管理用データベースを元に、FileMakerでリレーショナルデータベースを構築しました。

しかし、データ量が増大するにつれ、アクセスや検索速度が遅くなりました。そこで、木村雄一朗著「FileMakerデータベース問題解決ガイド(株式会社KADOKAWA)」やFileMaker社が配布する解説PDFを熟読し、2015年1月にデータベースの基本設計を根本的に変更しました。氏名・生年月日・性別・病院IDなど、終生変更がない個人情報と、年齢・入院日など入院情報を分離し、情報の重複を削減しました。また、検索やリスト表示などのスクリプトも、計算処理が速くなるように書き換えました。データ入力当初は三品が一人で行っていましたが、複数スタッフに分担するとともに、入力する項目も数回の会議ののち削減、これらにより、効率があがり、入力の遅滞も減少しました。セキュリティ強化のため、アカウントの管理方法も変更しました。

すでに800件以上の入院が登録されました。このデータを使って就労の有無と脳卒中病型の違いについて解析、2016年4月の第41回日本脳卒中学会において発表予定です。

医学教育を見据えたデータベースの構築

上記の通り付属病院でデータベースを構築した三品雅洋は、2015年10月に日本医科大学武蔵小杉病院神経内科に異動しました。武蔵小杉病院では同様のデータベースがないばかりでなく、電子カルテさえ使用されていません。

一方、昨今専門医制度の変革がなされ、特に認定内科医や総合内科専門医では症例の経験が細分化されました。研修カリキュラム作成のためにも、実態把握が必要でした。

これに対応すべく、日本医科大学武蔵小杉病院神経内科でもデータベースを構築しました。寄附講座の研究費でサーバーなどを購入申請しています。DPCデータを取り込むことで、専門医制度に必要な年間症例数をカウントできるデータベースは作成できました。

今後、このデータベースに新規の入院患者を加えるとともに、症状の動画や医用画像を含めた情報も追加し、学生・研修医の教育にも役立つものに変えていく予定です。特に武蔵小杉病院は、認知症の核医学画像データが豊富ですので、これらと診療情報をデータベースにより組み合わせ、研究成果をあげたいと思っております。

2016年以降の研究計画

^{11}C -ITMM PETを用いた代謝型グルタミン酸受容体1型分布についてはデータ収集が概ね完了し、今後動態解析、UPDRSやOSIT-Jなど臨床情報との関連を解析します。2016年6月に開催される、Movement Disorder Societyの学会で発表する予定です。同時に、共同研究者の東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科部長の鈴木正彦先生とともに論文を完成させる予定です。

レヴィ小体病における脳機能の代償とアミロイド分布の関連に関する研究、未治療パーキンソン病におけるアデノシンA₁受容体分布の研究については現在論文執筆中です。

2016年にはジャーナルに掲載されることを目指します。

日本医科大学武蔵小杉病院神経内科のデータベースをFileMakerにより作成し、データベースサーバーを立ち上げて、院内のシステムを構築します。これらをもとに、研究データを収集すると同時に、教育にも応用します。データベースを応用した教育については、成果が蓄積されたのちに学会発表の予定です。

業績

論文

原著

Mika Naganawa, Masahiro Mishina, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Mikio Hiura, Kenji Ishii and Kiichi Ishiwata: Test-retest variability of adenosine A_{2A} binding in the human brain with ¹¹C-TMSX and PET. EJNMMI Research, 4(1) 76, 2014

現在イェール大学でご活躍の長縄美香先生の論文です。アデノシンA_{2A}受容体分布を画像化する¹¹C-TMSX PETの再現性を評価した研究です。健常者に2回¹¹C-TMSX PETを実施、いずれも動脈血採血付き、代謝分析付きで、スタッフも被験者も大変な研究でした。被殻の結合能（non-displaceable binding potential）のvariabilityは、半卵円中心を参照領域にすると3%、大脳皮質を参照領域にすると5%程度で、非常に再現性が良好であることが証明されました。¹¹C-TMSX PETの結合能は小さい（信号が弱い）ため、再現性の証明が必要でした。患者との比較や治療効果、受容体占拠率などの研究で、5%を超える変化があれば、有意な変化と考えることができます。新規のPET用放射性薬剤では、こういった基礎研究が必要になります。この論文はopen accessなので、[無料でPDFをダウンロードできます](#)。

症例報告

Koichi Nomura, Masahiro Mishina, Seiji Okubo, Satoshi Suda, Ken-ichiro Katsura and Yasuo Katayama: Long-term Observation of Lateral Medullary Infarction due to Vertebral Artery Dissection Assessed with Multimodal Neuroimaging. J Nippon Med Sch. 82(1): 68-72, 2015

若年者の脳梗塞の原因として問題になっている椎骨動脈解離性動脈瘤。これによる延髄外側梗塞例において、MRIなど画像の変化を症例報告しました。[こちらよりPDFがダウンロードできます](#)。

Nagayama H, Kajimoto Y, Kumagai T, Nishiyama Y, Mishina M and Kimura K: Pharmacokinetics of Levodopa before and after Gastrointestinal Resection in Parkinson's Disease. Case Rep Neurol. 7(3): 181-185, 2015

十二指腸・空調切除および再建術を実施したパーキンソン病患者での、levodopaの薬物動態の変化に着目した症例報告です。永山寛先生ならではの着目点が評価されました。[こちらよりPDFがダウンロードできます](#)。

総説

三品雅洋：特集 I. パーキンソニズムの画像 update、パーキンソニズムのPET。神経内科 82 (2) 135-141, 2015

¹²³I-FP-CIT SPECTが2014年より本邦でも使用可能となり、SPECTの兄貴分であるPETも注目を浴びるようになりました。この総説では、PETの原理、SPECTとの違いを解説するとともに、ドパミン・シナプスに関連した多数のPET用放射性薬剤の紹介、パーキンソン病ならびにその類縁疾患での画像所見についてまとめました。PDFでの配布はなく、書店でご購入あるいは図書館でご覧ください。

三品雅洋、石井賢二：特集 神経難病ケアのコペルニクスの転回、神経難病診療の新たな画像検査を活かす。総合診療 25 (3) 215-218, 2015

アミロイドPETが日本でも臨床現場に登場する可能性が高まる中、複数の脳画像を組み合わせることで診断に応用する機会が増えてきました。本稿では、CT・MRIに代表される形態画像、PET・SPECTなど機能画像の長所と落とし穴を解説するとともに、神経難病でのアミロイドPETの応用について書きました。PDFでの配布はなく、書店でご購入あるいは図書館をご覧ください。

学会発表

特別講演

三品雅洋：認知症の診断と治療～Memantineを実臨床でどう活かすか～。城東認知症カンファレンス2015、2015年1月22日、東京

三品雅洋：脳梗塞急性期治療の新時代に病院は何をすべきか。第2回勝浦エリア講演会、2015年6月16日、勝浦

三品雅洋：脳卒中連携における千葉と東京の違い。高知中央・高島・安芸医療圏脳卒中地域連携の会 第33回合同会合、2015年7月12日、高知

三品雅洋：脳卒中のパンドラの箱。第6回千葉北脳卒中地域連携パス研究会、2015年7月14日、佐倉

三品雅洋：PETで見たアデノシンA_{2A}受容体。第2回PD診療を考える会、2015年9月4日、牛久

三品雅洋：PETでみる大脳基底核。第83回日本医科大学医学会総会、2015年9月5日、東京

三品雅洋：PETで見たアデノシンA_{2A}受容体。埼玉東部地区・パーキンソン病講演会、2015年11月6日、越谷

教育講演

三品雅洋：診療現場でのDATイメージング。第7回関東脳核医学研究会、2015年2月28日、東京

一般講演

三品雅洋：脳卒中急性期治療の連携について。東京の脳卒中を考える会、2014年12月2日、東京

三品雅洋：医療連携にクリニカルパス？。平成26年度日本医科大学付属病院クリニカルパス大会、2014年12月5日、東京

Masahiro Mishina, Kenji Ishii, Kiichi Ishiwata, Muneyuki Sakata, Jun Toyohara, Keiichi Oda, Kazumi Kimura : Regional accumulation of [C-11]PiB and [F-18]FDG in subtype of Lewy body disease。第56回日本神経学会総会、2015年5月20日～5月23日、新潟

三品雅洋：アデノシンA_{2A}受容体とパーキンソン病。第15回東京Parkinsonism臨床研究会、2015年6月27日、東京

Mishina M, Ishii K, Ishiwata K, Sakata M, Toyohara J, Oda K, Kimura K: REGIONAL ACCUMULATION OF [C-11]PIB AND [F-18]FDG IN SUBTYPE OF LEWY BODY DISEASE. 38th European Society of Neuroradiology, Sept 17-20, 2015, Naples.

Mishina M, Suzuki M, Ishii K, Kimura Y, Ishibashi K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Kobayashi S, Nagayama H, Kitamura S, Kimura K, and Ishiwata K: Striatal density of adenosine A₁ receptors in early Parkinson's disease measured with ¹¹C-MPDX PET. Society for Neuroscience 45th annual meeting, Oct 17-21, 2015, Chicago

補助・委託

科学研究費補助金

平成27年度科学研究費補助金 基盤研究（B）「代謝型グルタミン酸受容体1型の分子イメージング：ファーストインヒューマン研究」（No. 24390298）連携研究者（研究代表者石渡喜一）2,990,000円

学術研究助成基金助成金

平成27年度学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）「レヴィ小体病における脳機能の代償とアミロイド分布の関連に関する研究」（No. 26461321）研究代表者 900,000円

学術賞

日本核医学学会

Annals of Nuclear Medicine Frequently Cited Paper 2014、Low density of sigma₁ receptors in early Alzheimer's disease。

この賞は、日本核医学学会の英文誌であるAnnals of Nuclear Medicineの全論文の中で、年間引用件数が多かった論文を表彰するものです。受賞対象の論文は、「Mishina M, Ohyama M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Oda K, Kawamura K, Sasaki T, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K: Low density of sigma₁ receptors in early Alzheimer's disease. Ann Nucl Med 22(3):151-156, 2008」です。[こちら](#)より論文のPDFがダウンロードできます。

この論文は、¹¹C-SA4503 PETを用いて、初期アルツハイマー病においてシグマ₁受容体が脳全体で低下していることを明らかにしたものです。当時はシグマ₁受容体について不明な点が多かったのですが、後にレセプターシャペロンやdonepezilがアゴニストであることなどが明らかにされ、本論文も注目されるようになったわけです。2014年だけでなく、2011年と2013年にも同じ賞を受賞、特に2013年は引用件数トップでした。また、本研究は2007年に千葉県医師会学術奨励賞もいただいております。

この研究は、大山雅史先生が中心となって実施されました。その先見の明には感服いたします。

その他の活動

論文査読 J Nucl Medなど18論文

学会活動

日本脳卒中学会代議員

日本神経学会代議員

日本脳循環代謝学会評議員

Web site

<http://www.nms.ac.jp/nppi/>

<http://plaza.umin.ac.jp/~mishina/>

<https://www.facebook.com/NMSNPPPI>

<https://www.facebook.com/NMSMKHNeurology/>

<http://mmmlog.blogspot.com>