



日本医科大学大学院 医学研究科
脳病態画像解析学講座
2016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

2016年12月7日

はじめに

2014年12月に開設されました日本医科大学大学院医学研究科脳病態画像解析学講座も2年目です。2回目の活動報告をご報告申し上げます。

主な出来事

2015年12月1日 宇高首都圏研修

2015年12月12日 第2回武蔵小杉病院クリニカルパス大会で地域連携パスについて講演

2016年1月13日 J Nippon Med Schに気温変化と脳卒中発症についての論文が掲載

2016年1月24日～28日 バンクーバーでKEYSTONE SYMPOSIA: Purinergic Signalingが開催され、三品雅洋がアデノシン受容体PETについて招待講演

2016年3月23日 日本医科大学武蔵小杉病院のサイト内に、認知症疾患医療センターのページをアップ

2016年4月14日～16日 札幌で開催された第41回日本脳卒中学会において、三品雅洋が就労者の脳卒中について報告、ポスター会場の座長を担当

2016年4月23日 日本医科大学武蔵小杉病院市民公開講座において、三品雅洋が認知症について講演

2016年5月18日～21日 神戸で開催された第57回日本神経学会学術集会において、三品雅洋が画像のシンポジウムでアデノシン受容体PETについて講演

2016年6月19日～24日 ベルリンでthe MDS 20th International Congress of Parkinson's disease and movement disordersが開催され、三品雅洋が代謝型グルタミン受容体1型を画像化する¹¹C-ITMM PETを用いたパーキンソン病の研究をポスター発表

2016年10月31日 Clinical Neuroscience 2016年 11月号に「アデノシンA2A受容体のPET」が掲載

2016年11月3日～5日 名古屋で第56回日本核医学学会学術総会が開催され、三品雅洋が代謝型グルタミン受容体1型を画像化する¹¹C-ITMM PETを用いたパーキンソン病の研究を口演

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試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。

大脳基底核回路と小脳はともに運動調節に携わりますが、直接の相互作用はありません。今回の研究では、大脳基底核回路に問題があるパーキンソン病で小脳に影響がありました。the MDS 20th International Congress of Parkinson's disease and movement disordersにおいて、この研究の第一報を発表しました。さらに詳細を検討し、そのメカニズムを明らかにしていきたいと思えます。

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。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。論文が完成、共著者と詰めの作業に入っています。

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。

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しました。就労者は脳出血が多く、心原性脳塞栓が少ない傾向でした。非就労者は曜日別発症は均一。就労者は水曜日の発症が少なく、月曜日・日曜日が多い傾向がありました。脳卒中後に判明した危険因子で就労者に多かったのは高血圧と脂質異常症で、特に60歳以上が目立ちました。60～70歳に限定し病型と性差を解析すると、女性の就労者で有意に脳出血が多いことがわかりました。男性の就労者は有意に水曜日発症が少ない結果でした。したがって、1) 就労の有無で脳卒中病型の違いがあり、特に女性で顕著である、2) 就労の有無で危険因子に差がなかったが女性の就労者で脳出血が多かったことから、女性の就労者は高血圧の管理を徹底すべきである、3) 発症曜日による違いが男性が目立ったのは、女性がストレスが休日も同様にかかっているのかもしれない、と結論しました。

医学教育を見据えたデータベースの構築

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。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が完成しました。さらに、外来患者も取り込み、神経内科の診療全体が把握できるようになりました。

認知症ケアチーム

認知症の患者さんも、がんなどの治療で入院したり、転倒による骨折で救急搬送されます。しかし、入院により認知症症状が悪化したり、患者さんとスタッフでのコミュニケーションがうまくいかず身体疾患の治療を円滑に受けられなかったりすることがよくあります。そこで平成28年度診療報酬改定では、「身体疾患のために入院した認知症患者に対する病棟における対応力とケアの質の向上を図るため、病棟での取組や多職種チームによる介入を評価する」ための、認知症ケア加算が新設されました。川崎市の認知症疾患医療センターである日本医科大学武蔵小杉病院では、神経内科専門医・認知症看護認定看護師・社会福祉士で構成される「認知症ケアチーム」を2016年5月に創設しました。「認知症ケアチーム」は、病棟と連携し、認知症症状の悪化の予防・入院生活の環境整備・認知症患者とスタッフの円滑なコミュニケーション方法に介入します。定期的なカンファレンスを実施し、各病棟を回診して、認知症ケアの実施状況を把握するとともに、患者家族・病院スタッフに助言をします。

他施設では実現に苦慮しているようですが、日本医科大学武蔵小杉病院は窪田裕子認知症看護認定看護師を中心に成果をあげています。回診ではreality orientationやvalidation療法など認知症看護のテクニックを用いながら、認知症を有する入院患者の見当識障害や周辺症状悪化の予防をしています。

軌道にのるにつれ、回診患者は30例程度となり、効率化が求められるようになりました。そこで、iPadとFileMakerを用いた回診システムを開発中です。iPad用のFileMakerはバーコードリーダーが内蔵されているため、カルテやリストバンドのバーコードを読み、過去の診療情報を瞬時に出すことができるようになりました。今後は回診記録や認知症スケールなどを含む回診システムへ発展させていきます。

業績

論文

原著

Ichiro Takumi, Masahiro Mishina, Shushi Kominami, Takayuki Mizunari, Shiro Kobayashi, Akira Teramoto and Akio Morita: Ambient Temperature Change Increases in Stroke Onset: Analyses Based on the Japanese Regional Metrological Measurements. J Nippon Med Sch. 82(6): 281-286, 2015

日本医科大学千葉北総病院の入院データベースと気象庁の気候データをリンクし、気温変化と脳卒中発症数の関連を明らかにしました。気温そのものに加え、相対的な気温変化に着目しました。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

Yuki Sakamoto, Takahiro Ouchi, Seiji Okubo, Arata Abe, Junya Aoki, Akane Nogami, Takahiro Sato, Hiroyuki Hokama, Yutaro Ogawa, Shizuka Suzuki, Masahiro Mishina, and Kazumi Kimura: Thrombolysis, Complete Recanalization, Diffusion Reversal, and Luxury Perfusion in Hyperacute Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 25(1): 238-239, 2016

Muraga K, Suda S, Nagayama H, Okubo S, Abe A, Aoki J, Nogami A, Suzuki K, Sakamoto Y, Ueda M, Mishina M, Kimura K. Limb-shaking TIA: cortical myoclonus associated with ICA stenosis. Neurology. 86(3): 307-309, 2016

総説

三品雅洋：アデノシンA_{2A}受容体のPET。Clin Neurosci 34(11) 1268-1269, 2016
アデノシンA_{2A}受容体のPETの総説です。

学会発表

招待講演

Mishina M: Brain Imaging of Adenosine Receptors. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology–Purinergic Signaling, Jan 24-28, 2016, Vancouver

Keystone Symposiaは1972年からUCLA系の学会として始まったもので、通年で開催されており、テーマごとに色々な場所で開催されています。2016年1月はプリン系信号がテーマ、プリン代謝物であるアデノシンも含まれるので、以前よりヒトのアデノシン受容体PETの研究をしている私たちが招待された次第です。NIH Laboratory of Bioorganic ChemistryのKenneth A Jacobson教授よりご指名があったのですが、本人がOKする前にプログラムに名前が載ってました… 基礎系の研究者がメインの学会、専門性が高い議論ができました。

シンポジウム

Mishina M : Imaging and treatment targeting adenosine receptors in Parkinson's disease。第57回日本神経学会学術集会、2015年5月18日～5月21日、神戸

日本の神経学会ですが、英語のシンポジウムです。放射線医学研究所の樋口真人先生のご指名で、こちらもお断りするわけにはまいりません。Keystone Symposiaと同様の内容の講演ですが、こちらはパーキンソン病診療に即した内容の議論になりました。

特別講演

三品雅洋：認知症の診断と薬物治療～画像診断のピットフォールから～。第3回脳神経外科手術ビデオセミナー、2016年6月4日、東京

三品雅洋：パーキンソン病におけるアデノシン受容体を指標とした画像と治療。第5回東北パーキンソン病研究会、2016年9月3日、仙台

三品雅洋：パーキンソン病治療とアデノシン受容体。Parkinson's Disease Meeting 第4回特別講演、2016年9月6日、大分

三品雅洋：BPSDの対応について。墨田認知症セミナー・症例検討会、2016年11月15日、東京

三品雅洋：今できるアルツハイマー病の診断と治療。川崎中部認知症診療を考える会、2016年11月21日、川崎

三品雅洋：パーキンソン病におけるアデノシン受容体を指標とした画像と治療。アデノシン受容体を考える会、2016年11月21日、横浜

教育講演

三品雅洋：地域連携パスとは。第2回武蔵小杉病院クリニカルパス大会、2015年12月12日、川崎

三品雅洋：それって本当にレヴィ小体型認知症？。第9回「川崎認知症ケアミーティングーかかりつけ医ネットワークをめざしてー」、2016年10月5日、川崎

三品雅洋：核医学画像で見たパーキンソンニズムを呈する疾患。第39回神奈川PET・SPECT研究会ー脳ー、2016年11月19日、横浜

市民公開講座

三品雅洋：認知症の診断は進歩したのに治せないのか~ならば 家族・社会ができること~。
日本医科大学武蔵小杉病院公開講座、2016年4月23日、川崎

三品雅洋：認知症になってもなんとかする！。川崎市整形外科医会・川崎市医師会健康スポーツ医部市民公開講座、2016年10月30日、川崎

三品雅洋：認知症、治せなくてもなんとかできる~薬に頼らないケアのテクニック~。地域セミナー、2016年11月23日、川崎

一般講演

後藤由也、西山康裕、水越元気、藤澤洋輔、熊谷智昭、石渡明子、三品雅洋、木村和美：皮膚筋炎に対して免疫抑制剤2剤併用が奏功した31歳男性例。第215回日本神経学会関東・甲信越地方会、2015年12月5日、東京

三品雅洋、大久保誠二、仁藤智香子、松本典子、須田智、木村和美：当就労者における急性期脳卒中。第41回日本脳卒中学会総会、2016年4月14日~16日、札幌

奥畑好章、三品雅洋、西山康裕、水越元気、藤沢洋輔、阿部新、林俊行、木村和美：被殻ラクナ梗塞で発症したたこつば様心筋障害の88歳女性例。第217回日本神経学会関東・甲信越地方会、2016年6月4日、東京

川西智也、根本留美、稲垣千草、並木香奈子、三品雅洋、野村俊明、北村伸：認知症発症への不安を抱える高齢者に対するもの忘れ相談についての一考察~認知機能低下が軽微な事例から~。第17回日本認知症ケア学会、2016年6月4日-5日、神戸

Masahiro Mishina, Masahiko Suzuki, Kenji Ishii, Muneyuki Sakata, Kei Wagatsuma, Kenji Ishibashi, Jun Toyohara, Ming Rong Zhang, Kazumi Kimura, Kiichi Ishiwata: Density of metabotropic glutamate receptors subtype 1 in de novo patients with Parkinson's disease using ¹¹C-ITMM PET. The MDS 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 19 - 23, 2016, Berlin

稲垣千草、根本留美、川西智也、並木香奈子、野村俊明、三品雅洋、北村伸：地域における継続的相談が認知症早期受診に果たす意義—初回来談者と継続来談者の受診推奨時のMMSE得点の比較より—。第31回日本老年精神医学会、2016年6月23日-24日、金沢

根本留美、稲垣千草、川西智也、並木香奈子、石渡明子、三品雅洋、野村俊明、北村伸：若年層における認知症早期発見に関する一考察－若年性アルツハイマー病が疑われた地域のもの忘れ相談所事例から－。第31回日本老年精神医学会、2016年6月23日-24日、金沢

川西智也、櫻村正美、原祐子、稲垣千草、根本留美、並木香奈子、三品雅洋、野村俊明、北村伸：地域包括支援センターが関与した高齢者の迷惑行為の分類－フォーカスグループインタビューによる調査－。第31回日本老年精神医学会、2016年6月23日-24日、金沢

平井歌織、林俊行、阿部新、水越元気、酒巻雅典、三品雅洋、木村和美：脳梁膨大・放線冠に可逆性のMRI拡散強調画像高信号を示した低血糖脳症の一例。第84回日本医科大学医学学会総会、2016年9月3日、東京

川西智也、櫻村正美、原祐子、稲垣千草、根本留美、山下真里、並木香奈子、深津亮、三品雅洋、野村俊明、北村伸：地域包括支援センターが関与した、地域在住高齢者の迷惑行為の実態（1）～迷惑行為の類型～。第6回日本認知症予防学会、2016年9月23日-25日、仙台

櫻村正美、川西智也、原祐子、稲垣千草、根本留美、山下真里、並木香奈子、深津亮、三品雅洋、野村俊明、北村伸：地域包括支援センターが関与した、地域在住高齢者の迷惑行為の実態（2）～迷惑行為に関連する要因について～。第6回日本認知症予防学会、2016年9月23日-25日、仙台

原祐子、櫻村正美、川西智也、稲垣千草、根本留美、山下真里、並木香奈子、三品雅洋、野村俊明、北村伸、深津亮：地域包括支援センターが関与した、地域在住高齢者の迷惑行為の実態（3）～当該高齢者への対応と支援上の課題～。第6回日本認知症予防学会、2016年9月23日-25日、仙台

根本留美、川西智也、稲垣千草、山下真理、並木香奈子、三品雅洋、野村俊明、北村伸：若年層におけるもの忘れ相談の現状－街ぐるみ認知症相談センター利用状況から－。第6回日本認知症予防学会、2016年9月23日-25日、仙台

並木香奈子、小八重幹生、井上志津子、長久美江子、稲垣千草、川西智也、根本留美、三品雅洋、北村伸：高齢者健康支援モバイルサービスを利用した認知症予防と早期発見の有効性。第6回日本認知症予防学会、2016年9月23日-25日、仙台

稲垣千草、根本留美、川西智也、山下真里、並木香奈子、井上志津子、長久美江子、三品雅洋、野村俊明、北村伸：地域の認知症相談における軽度認知障害への対応。第6回日本認知症予防学会、2016年9月23日-25日、仙台

酒巻雅典、鈴木静香、阿部新、水越元気、松本典子、白田和弘、三品雅洋、木村和美：原因として椎骨動脈解離が考えられた、美容院頭痛症候群の2症例。第44回日本頭痛学会総会、2016年10月22日、京都

補助・委託

科学研究費補助金

平成28年度科学研究費補助金 基盤研究（B）「アデノシンA2A受容体の分子イメージング:ファーストインヒューマン研究」（No. 16H05396）研究分担者（研究代表者石渡喜一）

学術研究助成基金助成金

平成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

その他の活動

論文査読

Human Brain Mapping, Journal of the Neurological Sciences, Journal of Nuclear Medicine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

日本老年精神医学会評議員

Web site

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

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

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

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

<http://mmmlog.blogspot.com>