

別添1

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究
J-ADNIコアスタディ

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩坪 威

平成20 (2008) 年 4月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究 J-ADNI コアスタディ	-----	4
岩坪 威		
II. 分担研究報告		
1. 軽度認知機能障害・認知症の診断尺度としてのセットテストの標準化に関する検討	-----	7
朝田隆		
2. ADNI研究における臨床認知症評価尺度 (CDR) の標準化に向けてのアプローチ	-----	13
荒井啓行		
資料：CDR原版解説ビデオの完全和訳版 (p38に添付)		
3. ADNIにおけるバイオマーカーの意義付けに関する指針と考察	-----	15
井原康夫		
4. アルツハイマー病の早期診断におけるMRI, 脳血流SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液 マーカー検査の有用性の比較	-----	18
山田正仁		
5. アルツハイマー病バイオマーカーとしての血漿A β に関する検討	-----	23
桑野良三		
6. J-ADNI コアスタディにおけるPET コア活動	-----	26
伊藤健吾		
7. J-ADNIにおけるデータベースのデザインと構築	-----	28
佐藤典子		
8. J-ADNIにおけるMRIの標準化に向けての取り組み	-----	30
松田博史		
9. J-ADNIにおける神経心理学的検査の標準化	-----	33
杉下守弘		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	36
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	38

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究
J-ADNI コアスタディ

主任研究者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科・薬学系研究科・教授

研究要旨

本研究は、アルツハイマー病(AD)の根本治療薬創出を目的とし、その臨床治験において薬効評価のマーカーとなる客観的指標として、MRIによる脳容積測定、PETによる脳機能画像法、体液バイオマーカーなどの意義を確立するために施行するJ-ADNI臨床研究の基盤を整備し、臨床研究を推進することを目的とする。

本年度はNEDO橋渡し研究J-ADNIグローバルスタディとの連携体制のもと、全国34臨床施設からなる共同研究体制を確立するとともに、臨床コア朝田・荒井らによる臨床評価基準の確立と生活機能判定法の整備、井原、桑野らによる血漿バイオマーカーとしてのアミロイドβ測定の意義付け、山田による画像を併用した総合的AD臨床評価の試行、松田によるMRI撮像法標準化、伊藤によるPETプロトコルの標準化と全国撮像体制の確立、佐藤によるデータベースの確立、そして杉下らによる臨床心理学検査バッテリーの邦訳版確立がMMSEを皮切りに遂行され、J-ADNI臨床研究開始のための基盤が確立された。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

朝田 隆	筑波大学教授
荒井啓行	東北大学教授
井原康夫	同志社大学教授
松田博史	埼玉医科大学教授
伊藤健吾	国立長寿医療センター部長
桑野良三	新潟大学教授
山田正仁	金沢大学教授
佐藤典子	国立精神神経センター部長
杉下守弘	新潟リハビリテーション 大学院大学副学長・教授

A. 研究目的

AD基礎研究の進歩により、特にβアミロイドを標的とするAβワクチン療法、セクレターゼ阻害剤などの根本的治療薬が開発され、国際製薬企業によるヒト臨床試験も海外で開始され始めている。根本治療薬の有効性を確実に評価し速やかに実用化するには、次のような問題点の解決が必要で

ある：(1)従来の症候改善薬の治験で用いられてきた面接方式による認知機能検査や行動観察結果に基づいた方法では、被験者の健康状態や疲労蓄積などが大きく動揺するので評価があいまいとなり、そのため結果大きなばらつきを生ずるため効果判定が不確実となる；(2)初期の患者、即ち軽度認知障害(MCI)や軽症ADは進行が緩徐であるため、それらを対象とする従来式の治験では数千人規模で3年以上の観察期間を要し、そのため治験費用が莫大となり治験期間が長期化する；(3)根本治療薬の効果判定には、疾患(病態)の本質過程に直結したサロゲートマーカーが不可欠である。これらの理由から、臨床症候に依拠せず、ADの発症・進行過程を忠実に反映する客観的評価法の確立が、ADの根本治療の実現に先行するタスクとして避けて通れない。

この問題の解決のため、米国で開始された大規模縦断的臨床観察研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI)は、客観的評価基準の策定に最も効果的なプログラムと考えられ、既に同様の動きのあるヨーロッパ、スウェーデン、オーストラリアと平行して、J-ADNI を同列レベルで同時進行することは、欧米で得られた成果を共有するためにも必須である。ADNI では世界統一のプロトコルを用いて、MRI を用いた脳容積測定、PET による機能画像評価などの神経イメージングと、血液・脳脊髄液などの生化学マーカー測定を2つの柱に、主に MCI の被験者を継時的に臨床評価する。この作業を本邦でも行い、MRI や PET データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立し、根本治療薬の臨床治験に役立てることが本研究の目的である。J-ADNI の施行は、医薬品医療機器審査機構によるサロゲートエンドポイントの策定にも貢献できる。また治験にあたる臨床施設間で、往々にして異なる客観的評価方法や臨床診断の統一化を図り、わが国の認知症診療のレベルアップを図る点でも大きな意義がある。本年度は J-ADNI 臨床研究遂行のための臨床、神経放射線学、体液バイオマーカー、データ集積・解析体制について基盤整備を行い、その準備が順調に整った。

B. 研究方法

臨床コアの朝田は利根町コホートを場として、複数の心理検査バッテリーを用いた認知症臨床症状評価の最適化について検討を行った。同・荒井は従来本邦での定版の存在しなかった CDR につき、米国の実施方法を検討し、そのオリジナルトレーニングビデオの完全邦訳を作出、J-ADNI における遂行方法につき検討を加えた。杉下は MMSE など繁用される認知機能検査の既存の邦訳を詳細に検証し、米国版と比較可能な完全な邦訳を作出した。山田は PET と臨床評価を併用した AD の臨床

総合評価法を検討した。桑野・井原は AD およびコントロール被験者血漿中のアミロイドβを ELISA 測定し、その診断的意義につき検討を加えた。松田は MRI による脳撮像のゆがみ補正法につき検討した。伊藤は多施設 PET 研究における標準化撮像体制について検討した。佐藤は画像・臨床データを集積するデータベースを策定、設立した。

C. 研究結果

朝田らは高齢者の大規模集団におけるデータを用いて、WMS-R の論理的記憶 II (記憶)、Trail making test A&B(注意)、Clock drawing test (視空間機能)、Category fluency test (言語)について標準化を行った。まず被験者の年齢と就学年数が4テストの成績に寄与していることが明らかになった。そこで年齢と就学年数から階層化して、標準値(平均、標準偏差)を得た。また各テストの信頼性と妥当性を確認し、同時にセットテストとしての妥当性・有用性を示した。荒井らは2名の研究者を米国ジョンスーホプキンス大学病院に派遣し、CDR の実際を見学し、そのマニュアルを入手し、日本語への正確な翻訳を行なった。また、ワシントン大学から CDR の解説付き CD を購入し、日本語への翻訳を完成し、J-ADNI における施行方法を確定した。桑野、井原らは AD、MCI のバイオマーカーとして血漿アミロイドβ 40、42 の意義を検討した。被験者の認知機能の程度を MMSE で評価し、MMSE 点数、性別、年齢、疾患で層別しアミロイドβ 40、42 との関連を解析したところ、男女差は認められなかったが、MMSE 点数評価による正常、軽度 AD、重度 AD と症状が進行するにつれてアミロイドβ 40 に対する 42 の比が有意に低下することを明らかにした。山田らはアルツハイマー病(AD)の早期診断における頭部 MRI、脳血流 SPECT、FDG-PET、脳脊髄液マーカー検査の有用性を比較検討するため、probable AD と診断された 169 例に対し、頭部 MRI

での内側側頭葉萎縮 (median temporal lobe atrophy (MTA) scale 2 以上); ^{99m}Tc -ECD による脳血流 SPECT での AD に特徴的な血流パターン (後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉血流低下), ^{18}F -FDG-PET での AD に特徴的な代謝パターン (後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉代謝低下), 脳脊髄液中のアミロイド β_{1-42} 蛋白 ($A\beta_{12}$) 低下, 総タウ蛋白 (T-tau) 上昇, リン酸化タウ蛋白 (p-tau) 上昇の有無を検討し、脳脊髄液マーカーが頭部 MRI・脳血流 SPECT・FDG-PET よりも有用であることを示唆する結果を得た。伊藤は PET コア主任として 1) 研究実施計画の策定、2) 関連マニュアルの作成、3) 参加施設の検査担当者に対する説明会および技術講習会、4) 参加施設の施設認定作業を行い、J-ADNI PET の研究体制を確立した。松田は MRI 撮像シーケンスを検討し、Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) に統一した。MRI 画像の不均一性補正に関しては、頭部の受信コイルに phase array coil を用いる場合、軀幹部と頭部の受信コイルの B1 キャリブレーションデータから頭部受信コイルの感度マップを作製した。この感度マップを用いて得られた画像の感度補正を可能とした。歪み補正に関しては、ADNI ファントムの設計図からデジタルファントムを作成し、この画像をテンプレートとして Statistical Parametric Mapping 5 を用いて 3 次元的な歪みパラメータを求め、補正を行った。佐藤は IT コア主任として、一般研究者向けに公開されている US-ADNI 全臨床データをダウンロードし、別々の表に保存されているデータを相互的に関連付けるためにリレーショナルデータベースシステムに統合した。各項目の意味を詳細に検討し、US-ADNI の研究者から入手した調査票なども合わせて日本版のデータベースをデザインした。画像データについても US-ADNI の画像データを管理しているカリフォルニア大学ロサンゼ

ルス校の LONI (Laboratory Of NeuroImaging) と連携を取り詳細にデータベースの設計を行った。これらの成果に基づき、主任研究者の岩坪は J-ADNI グローバルスタディ研究と連携し、全国研究体制を組織した。特記事項として、松田と連携し、MRI 用の ADNI ファントムを購入整備した。

D. 考察

各種神経心理学バッテリーのスコアを参考に臨床診断を行った AD, MCI 症例について、MRI による脳容積測定、PET による機能画像評価、体液バイオマーカー測定を併用しつつ、MCI から AD への進展過程を縦断的に追跡する ADNI 研究を本邦で可能とするための予備検討が終了した。ことに従来米国版との compatibility が問題であった各種の神経心理学的バッテリーの整備、機種間較差の問題となる MRI, PET の撮像法標準化、データベースの確立、そして全国共同研究体制が確立され、J-ADNI 臨床研究の実施に必要な基盤が完全に確立・整備されたものと考えられる。

E. 結論

画像・体液バイオマーカーを駆使した AD の進行度マーカーを確立する J-ADNI 研究の遂行が本邦においていよいよ可能となった。

F. 研究発表

岩坪 威 アルツハイマー病根本治療薬の臨床応用に向けて Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) の取り組み ファルマシア 43: 894-898 2007

岩坪 威 世界の ADNI の現状と J-ADNI の展望 Cognition and Dementia, 6: 275-280, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合 研究事業）

分担研究報告書

軽度認知機能障害・認知症の診断尺度としてのセットテストの標準化に関する検討

分担研究者 朝田 隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

認知症の早期発見を実現するために診断テストについての世界的なコンセンサスが求められる。わが国において ADNI を遂行する上で、診断テストの標準化はその基礎となる。ADNI では、記憶、注意、視空間、言語の機能評価が行われ認知機能が判定される。今回、高齢者の大規模集団におけるデータを用いて、WMS-R の論理的記憶 II（記憶）、Trail making test A&B（注意）、Clock drawing test（視空間機能）、Category fluency test（言語）について標準化を行った。まず被験者の年齢と就学年数が 4 テストの成績に寄与していることが明らかになった。そこで年齢と就学年数から階層化して、標準値（平均、標準偏差）を得た。また各テストの信頼性と妥当性を確認し、同時にセットテストとしての妥当性・有用性を示した。

次に 6, 3, 3 制の新教育制度と旧教育制度による教育を受けた者では、就学年数は同じであっても知的評価の成績に差があると言われる。そこで新教育制度を経験し、平成 19 年 9 月の時点で 65 歳から 71 歳の一般住民（昭和 10 年 4 月 1 日以降に生まれた者）における認知機能テストの標準化も必要である。120 名の町民のデータを採取し、この作業を行った。

A. 研究目的

1) Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative

(ADNI)の組織が世界の4極で運営されている。この組織では、健常高齢者、MCIの高齢者、アルツハイマー病(AD)の高齢者の脳をMRIで継続的に撮像する。そしてこの結果を今後のADに対する根治療法薬の治験における基準値として用いる。ADNIでは4つの認知領域(記憶、注意、視空間機能、言語)を個々に測定するために6種類のテストが用いられる。記憶にはWMS-Rの論理的記憶II、注意はTrail making test A&BとWAIS-Rの符号課題、視空間機能ではClock drawing test⁸⁾、言語にはCategory fluency testとBoston naming test(BNT)である。ところがこれらのテストについては、わが国において従来は高齢者の大規模集団の測定結果を用いての標準化がなされていなかった。われわれは、2002年に地域での悉皆調査の一環として700名以上の65歳以上の住民を対象にこれらのテストを施行している。この結果から、上記6つのうち符号課題とBNTを除いた4テストについて標準化することを試みる。

2)6, 3, 3制の新教育制度と旧教育制度による教育を受けた者では、就学年数は同じであっても知的評価の成績に差があると言われる。そこで新教育制度を経験し、平成19年9月の時点で65歳から71歳の一般住民(昭和10年4月1日以降に生まれた者)における認知機能テストの標準化を試みる。

B. 研究方法

1)茨城県利根町において65歳以上の住民を対象にして2001年12月から2002年4月にかけて原則的に悉皆の1次調査を行なった。ここでは基本属性、身体機能や日常生活動作以外に主観的なもの忘れとうつ気分をチェックした。また「ファイブ

コグ」と称したテストバッテリーを用いて集団的に認知機能を評価した。このバッテリーは、記憶、言語能力、視空間機能、注意力、推論の測定をするものである。

2次調査は、1次調査参加者の中から自記式のうつ気分評価尺度(Geriatric Depression Scale: GDS)の結果からうつ病が疑われる260名と、それのない無作為に抽出された513名の合計773名を対象とした。この対象において4つのテストを含む一連の検査をマンツーマン形式で施行した。検者はこの調査に備えて専門的なトレーニングを受けた臨床心理士と精神科医師である。ここでは、Psychogeriatric Assessment Scale(PAS)を用いて構造化面接を行った。PASの著者によればこの尺度によりDSM-III-Rの認知症、大うつ病を、さらに脳卒中を診断できるとされる。これに引き続いて4つの認知領域について測定した。すなわち記憶にはWMS-Rの論理的記憶II、注意はTrail making test A&B、視空間機能ではClock drawing test、言語にはCategory fluency testである。所要時間は平均で90分程度であった。

なおTrail making test A&Bについては、用いられる用紙には2種類あり、検査用紙の大きさ、字・数字の配置、開始と終了の目印の有無などに相違がある。今回用いた版は、鹿島らの論文から引用したものであり、ADNI研究で使われるものとは異なる。Clock drawing testには、内容・採点法ともに多くの種類がある。本研究では従来からの7点法を採ったが、ADNI採点法は5点法を採っている。

テスト・再テスト信頼性を検討するために、無作為に40名の対象を選んで51±28日の間隔で4つのテストを繰り返し施行した。

2)茨城県利根町において、平成19年9月の時点で65歳から71歳の一般住民における認知機能テス

トの標準化を行った。まずこの年齢層の住民全てに呼びかけて、集団で行う認知機能のスクリーニングテストに参加してもらった。参加者 450 名の中から、年齢性別が偏りなく分布するように、次のテストへの参加者 120 名をランダムに選んだ。2001 年調査と同一のテストバッテリーを用いて認知機能を評価した。ここで得られたデータから標準化の作業を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は筑波大学医の倫理委員会の承諾を得て行った。

C. 研究結果

1) 2001 年調査の解析

(1) 基本属性と臨床特徴

PAS による診断結果を踏まえて、診断別に集計して相互に比較した結果を表-1 に示す。ここで知的に正常と判断される者 461 名、MND288 名、認知症 8 名、大うつ病 27 名の合計 773 名における評価の結果を示した。概要として、PAS と精神科医の診断による知的障害の度合いを裏付ける測定結果になっていると言える。

(2) 成績に寄与する要因の検討

被験者の年齢、性別、就学年数に注目してこれらの要因が 4 つのテストの成績にどの程度寄与しているかを検討した。相関係数(r)、決定係数(r^2 乗)の算出した結果、年齢と教育年数は全てのテストに有意な相関をしていることがわかった(全項目で $p < 0.01$)。しかし性については、有意な相関を認めなかった。なおここでも、正常と MND でデータに一切欠測値の無かった 626 名のデータを用いた。

(3) 階層別の標準値算出

上記(2)の結果を踏まえて、この 626 名におい

て、5 歳幅の階層と 3 段階に分類した就学年数別に標準値(平均、標準偏差)を表-2 に示す。なお 80 歳以上で就学年数が 16 年以上の者は存在せず、このクラスについての基準値は算出できなかった。

概況として、どのテストについても就学年数が長いほど、また年齢が若いほど高得点になることがわかる。なお Clock drawing test については、天井効果がみられこの傾向は目立たない。

(4) 精神科医による認知機能の総合判定

3 名の精神科医が合議により、正常、認知症、MND の判定をした。得点比較では、年齢、性別、就学年数を制御した。表-3A に示すように、どのテストについても 3 診断群間のそれぞれの比較において有意な差が認められる。この結果は、本テストの妥当性を既知グループ法に基づいて支持するものと考えられる。

さらにこのセットテストの特徴を明確にするために次の処理を行った。まず正常、MND、認知症とされた各群において、4 つのテストにおける成績が平均値から 1SD 以上下回っている者の割合(%)を算出した(表-3B)。次に、最近の MCI の下位分類に倣って、認知障害の内容を記憶のみ(amnestic-type single)、記憶プラス他の領域(amnestic-type multile)、他の単一領域(non amnestic-type single)、他の複数領域(non amnestic-type multile)に分類した。そして上記の 3 群においてこれらの 4 パターンに分類されるものの割合を算出した結果を表-3 に示す。ここからは、正常から MND、さらに認知症へと進むに従い、記憶障害をもつ者が、また複数領域に障害を有する者が増えることがわかる。

しかし MND また知的正常とされる者の中にも、記憶以外の領域で単数、複数の障害がある例も少なからず認められる。こうした例の臨床的意義はこれまで明らかにされていない。

(5) 4 テストの相関

626名のデータにより検討したこれらの4テスト間の相関係数を表-4に示す。同一種類のテストの内部で相関が強いのはもとより、その他のいずれについても有意な相関を認めている。

(6) テスト・再テスト信頼性

4テストについて Pearson 積率相関係数(r)、を算出したところ r は0.361(時計描画7点法)～0.976(WMS-Rの論理記憶課題ⅡB)でありいずれについても1%水準で有意であった。したがってテスト・再テスト信頼性は高いと言えよう。

2) 新教育制度経験者の解析

120名の参加者について、個別に認知機能を評価して採点を終えた。前回の調査と同様に、今後、年齢は65-69歳と70-71歳に2分し、性別、就学年数(9年以下、10-12年、13年以上)を制御した平均値と標準偏差を算出する予定である。

D. 考察

従来のがが国の研究としては例を見ない大規模な高齢者集団のデータを用いて、WMS-Rの論理的記憶Ⅱ(記憶)、Trail making test A&B(注意)、Clock drawing test(視空間機能)、Category fluency test(言語)について標準化の作業を行った。

その結果、被験者の年齢と就学年数が4テストの成績に有意な寄与していることが明らかになった。これを踏まえて、年齢と就学年数を階層化して、標準値(平均、標準偏差)を得た。概況として、Clock drawing testを除くテストについて、就学年数が長いほど、また年齢が若いほど高得点になることが明らかになった。

(1) 標準値の検討

4テストの標準値について先行研究の結果と比較してみた。その結果を個々にまとめる。

1. WMS-Rの論理的記憶Ⅱ(記憶)

これについて最も大規模なデータは、Petersenらが関与してMayoで56歳から94歳までを対象に行われた調査報告である。具体的には67歳群(62-72歳)平均19-21(SD 5)、73歳群(68-78歳)(16-20、6-10)、79歳(74-84歳)(14-15、5-8)、82歳群(77-87歳)(13-14、6-9)、88歳群(83歳以上)(11-13、4-8)である。結果の表示方法や年齢の階層化方法も若干異なるが、大筋ではほぼ同様の結果になっている。

2. Trail making test A&B(注意)

今回用いた版は、ADNI研究で使われるものとは異なり、鹿島らの論文から引用したものである。この論文によれば、65歳以上の健常者(10名、平均年齢70.2歳)において、所要時間はAで218.0秒、Bで326.6秒とされる。われわれが設定した階層区分における最も悪い成績は、Aについては85歳以上、就学年数9年以下($n=5$)において、 149.6 ± 38.0 秒であった。Bについては、80-84歳、就学年数9年以下で 224.3 ± 37.8 であった。人数の違いもあるが、本研究における結果はより高水準と思われる。

あくまで参考ながら、ADNIで使われる版における結果に言及する。これもMayoから報告されており、本研究とは統計解析の方法も大きく異なるので単純比較は不可能である。しかし標準化得点として示された年齢階層別の平均点と比較してみた。高齢層になるとともに増加する所要時間とその比率、PartAはPartBの1/2程度の所要時間という点で両者に共通性がうかがわれた。すなわち注意機能の評価方法として本質的な差はないと考えられる。

3. Clock drawing test(視空間機能)

採点法と記入する時刻に応じて、このテストには多くの種類がある。なおADNI採点法は5点法を採っている。

われわれが知りえたものとして、描画課題と採点法が本研究と同じものに Solomon らの報告がある。ここでは、平均年齢 77.5 歳の 60 名の健常者における成績として 6.3 ± 0.1 と報告されている。したがって凡そ本調査における結果と合致していると思われる。本研究の 3:40 の描画は、ADNI で用いられる 11:10 とは課題が異なる。しかしほぼ左右対称であることは共通しており、またこの 2 つの課題は上下で見ても対称の位置関係にある。したがって視空間機能の評価法としての意義はほぼ同様と考える。

4. Category fluency test (言語)

わが国では本研究と同様の動物名を用いて行った研究結果がいくつか報告されている。たとえば伊藤らは、60 歳代 ($n=172$) で 14.3 ± 4.6 、70 歳代 ($n=127$) で 11.8 ± 4.4 、さらに 80 歳以上 ($n=17$) では 11.6 ± 5.5 としている。これらは本調査における結果より幾分低い概ね類似している。また英語版と比較してみても、これもわれわれの結果とほぼ同様であった。

(2) 信頼性・妥当性の検討

まずテスト・再テスト信頼性について確かめられた。

次に精神科医が判定した正常、MND、認知症という既知グループ間における 4 テストの成績比較から、これらのテストの妥当性が確認された。なお 4 テスト間では、全ての組み合わせについて有意な相関を認めた。とくに記憶と注意、言語との間において数値的には強い相関が示唆される。しかしいずれも時計描画テストとの相関は比較的弱い。

こうした結果からは、次のような考察も可能かと思われる。前頭葉機能の強い関与という説明で、注意と言語(流暢性)のテストの関係性は首肯できよう。しかし記憶との関係は両テストが前頭葉ばかり

でなく、側頭葉とくにその内側の機能とも関係する課題であることを示唆する。

視空間と構成能力を評価するとされる時計描画テストは、主に頭頂葉の機能を反映すると思われる。他の 3 テストとの間で、何らかの共通する要因の寄与があるものの、それは残りの 3 者間での関連性に比べて弱いものとする。

本研究の特徴の 1 つ、既存のテストを組み合わせで認知症やその前駆状態を診断するためのセットテストとしての価値を探索したところにある。表-3C に示したように、正常から MND、さらに認知症へと進むに従い、記憶障害をもつ者が、また複数領域に障害を有する者が有意に増えることが明らかになった。

ところで、これまで知的中間状態は主に AD の前段階を意識して論じられてきた。表-3C に示したように、とくに MND 群には記憶以外の領域で単数、複数の障害がある例も認められた。その中には、個別診察で前頭側頭型認知症やレビー小体型認知症が疑われた症例もあった。よって記憶以外の領域に障害がある人々が、将来 AD 以外の認知症や精神疾患として顕在化する可能性も考えられる。したがってこのようなセットテストにおける認知機能障害のパターンの認識も重要である。

本テストの成績をそのように評価することで、中間状態はもとより各種の認知症の客観的なスクリーニングや診断にも有用になると思われる。今後の課題として、より多くのデータを用いて AD、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症など多くの認知症性疾患の得点パターンを明示する必要がある。

(3) その他

本研究で注目した MND は、Petersen らによる MCI とは定義的に異なる。当初 MCI の概念は、記憶障害を中心とするものであった。近年では、non-amnesic type や multiple domains の考え方

に示されるように、むしろより広い認知障害を包含する MND に近づきつつある。したがってこの MND に注目したことは、MCI の基本的な考え方から外れるものではない。

また本研究は茨城県利根町という限定された地域で施行された。その地域性ゆえに普遍化は難しいと考えられるかもしれない。しかしこの東京の北東 45km に位置する利根町は、農村という性格を維持しつつ首都近郊の住宅街に変貌した町である。人口構成、生活水準、教育程度など多くのパラメーターがほぼ全国平均を示している。それだけに今日のわが国の現状を代表するサンプルである可能性は高い。以上より、本研究の結果は、今後の認知症診断において有用になると考えられる。

われわれは新教育制度の下で学んだ人々において標準化を行い、前回の結果と比較する予定である。このような新旧の教育制度の違いに基づいて、高齢者の認知機能成績の異同を検討する調査としては、本研究が最初のものになると思われる。

E. 結論

高齢者の大規模集団におけるデータを用いて、今後日本の ADNI 研究で用いられる認知機能評価テスト、WMS-R の論理的記憶 II (記憶)、Trail making test A&B(注意)、Clock drawing test(視空間機能)、Category fluency test (言語)の標準化を行った。被験者の年齢と就学年数が 4 テストの成績に寄与していることが明らかになった。次に年齢と就学年数から階層化して、標準値(平均、標準偏差)を得た。また各テストの信頼性と妥当性を確認し、同時にセ

ットテストとしての妥当性・有用性を示した。本研究の結果は、今後の認知症診断において有用になると考えられる。

近々に新教育制度の下で学んだ人々において標準化を行い、この結果と比較する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 児玉(鏡)千稲、朝田隆. 軽度認知機能障害・認知症の診断尺度としてのセットテストの標準化に関する検討. 認知神経学科学(印刷中)
- 2) Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, et al. The issue of non-responders: Comparison of the prevalence of dementia and Mild Cognitive Impairment among quick-, delayed-responders, and final-nonresponders to a community survey J Clin Neurosci (in press)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他 なし

分担研究報告書

ADNI 研究における臨床認知症評価尺度 (CDR) の標準化に向けてのアプローチ

分担研究者 荒井啓行 東北大学加齢医学研究所 教授

研究要旨

ADNI では、参加者を正常、軽度認知機能障害、軽症アルツハイマー病の 3 つの診断カテゴリーに分類する。この分類に用いられる神経心理バッテリーは Mini-Mental State Examination (MMSE), Wechsler Memory Scale WMS), Clinical Dementia Rating(CDR) の 3 種類であるが、日本では MMSE や WMS に比して CDR の使用経験に乏しい。本研究では、2 名の研究者を米国ジョンスーホプキンス大学病院に派遣し、CDR の実際を見学し、そのマニュアルを入手し、日本語への正確な翻訳を行なった。また、ワシントン大学から CDR の解説付き CD を購入し、日本語への翻訳を行なった。

A. 研究目的

1) 現在 AD の根本的分子標的治療の開発が米国企業を中心に飛躍的に進んでいる。今日市場化されている symptomatic treatment の臨床治験は概ね 6 ヶ月程度で終了できるものであったが、今後開発が予定されている AD の進行を遅らせるための Disease-modifying drugs の臨床治験では、十分な薬効を確認するには少なくとも 1 年或いはそれ以上の治験期間が必要になると予想される。疾患の病理像を反映し、その進行を追えるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で 2005 年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である。研究の目的は、1) AD、MCI、正常高

齢者において、MRI や PET などの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること；2) 画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること；3) AD 根本治療薬 (Disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立すること の 3 点である。ADNI では、参加者を正常、軽度認知機能障害、軽症アルツハイマー病の 3 つの診断カテゴリーに分類する。この分類に用いられる神経心理バッテリーは Mini-Mental State Examination (MMSE), Wechsler Memory Scale WMS), Clinical Dementia Rating(CDR) の 3 種類であるが、日本では MMSE や WMS に比して CDR の使用経験に乏しい。本研究では、米国の ADNI 施設にお

ける 18 month visit を見学し、CDR マニュアル
を入手し、日本語への正確な翻訳を行なう。

B. 研究方法

- 1) 2007年 9月、東北大学老年科古川ら 2名が、
米国ジョンスーホプキンス大学病院 ADNI 外
来を訪問した。
- 2) 米国ワシントン大学から解説付き Clinical
dementia Rating の Interview 場面の CD を購入し、
その内容を詳細に検討しつつ翻訳を行った。

C. 研究結果

- 1) MCI レベルの 81 歳症例における心理検査場
面、ファントム撮像も含めての MRI 撮像場面を見
学できた。CDR はジョンスーホプキンス大学病院
レジデントが、心理検査バッテリーは看護師が施行
した。18 month visit の Procedure Manual を入手し
正確に日本語に邦訳した。
- 2) Clinical dementia Rating の Interview 場面の CD
から CDR 0.5 を邦訳し、従来版との相違点をす
べて確認し、J-ADNI で用いるインストラクションを
確定した。

D. 考察

米国ジョンスーホプキンス大学病院 ADNI 外来に
おける実地見学、CDR 新版の確定を通じて、J-A
DNI における生活機能・認知機能評価の基盤の確
立に貢献できたものと考えらる。

E. 結論

J-ADNI 臨床コアで用いる CDR とその運用を確定し
た。

F. 研究発表

1. 著書

アルツハイマー病にならない、井原康夫・荒井
啓行著 朝日新聞社・朝日選書 827 番、2007

2. 学会発表

Arai H. Natural Products. **2nd International
Conference on Prevention of Dementia**. June 9, 2007,
Washington DC.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

ADNI におけるバイオマーカーの意義付けに関する指針と考察

分担研究者 井原康夫 同志社大学生命医科学部設置準備室 教授

研究要旨

最近の疫学調査によるとアルツハイマー病の有病率が高くなってきている。これ自体が大きな社会経済的問題を引き起こしているが、発症を数年間先送りするだけでかなりの問題を解決できる。それには、将来発症が予測されるヒトが認知機能の正常な時期をとらえ、生活習慣を改め予防するまたは γ modifier を投薬することである。つまり、アミロイドが蓄積しているが認知機能が全く正常な時期を血漿マーカーで screening する方法を確立することが重要である。Biomarker の本質的な意義はこの screening biomarker としての意義と考えた。

A. 研究目的

高齢社会を迎え、認知症の約7割を占めるアルツハイマー病 (AD) の制圧は、われわれ医学研究者の大きな課題である。抗アミロイド療法が実用化段階に入りつつあり、早期診断、早期治療は以前にも増して重要になってきている。早期診断、正確な診断のために特異な biomarker が強く要望されてきたのだが、AD の生物学的研究が急速に進み、diagnostic biomarker は以前ほど期待されなくなったのではないかと考えられた。本研究では、AD 診断の急速な進歩を考慮しつつ、AD biomarker の現時点での意義を再検討した。

B. 研究方法

AD biomarker に関して発表された多数の文献を収集し、その内容を詳細に検討し、現時点における AD biomarker の意義に関して考察した。

C. 研究結果

アルツハイマー病における biomarker の意義がわかりつつある。以前は、AD の診断は、ポジティブな症候がないので、臨床的には除外診断の過程を経ること、とされた。すなわち、臨床的に認知症であるのかどうか、の判定をし、ついで認知症であれば他の疾患が除外できるかどうか。これが2段階診断のステップであった。このような場合には、biomarker としては” diagnostic biomarker” の役割が期待されるのは当然である。すなわち biomarker に特定な変化があれば AD と診断するというものである。しかし現在急速に AD の生物学が明らかになりつつある。すなわち臨床的には、発症はエピソード記憶の障害からはじまる。この時期 [軽度認知障害 (MCI) の時期] から MRI では側頭葉内側部 (とくに嗅内皮質) の萎縮がはじまる。さらに MCI の時期から髄液においては τ が高値を示し、 $A\beta 42$ は低値を示す。以上のように MCI の時期であってもすでに AD と診断するに足るポジティブな所見がすでに明確になっている。とするならば、

biomarker の役割として「認知機能が正常の時期に脳内のアミロイド蓄積をスクリーニングできる」方法、すなわち screening biomarker の役割が重要になってくるのではないかと考えた。この時期は認知機能は全く正常であるので、対象者は病院を受診することはないだろう。とすると通常健康診断的な方法でスクリーニングする方法でなくてはならない。以上から、screening biomarker は採血検査で簡単に検出できるものでなくてはならない。Screening で引っかかる被験者は、高額診療、MRI、Amyloid PET、を受けてそれぞれ側頭葉内側部の萎縮、脳内アミロイド蓄積の有無を精査すればよい。この screening biomarker の可能性のあるものとして、血漿中の A β 42 が考えられる。Tg2576 mice において脳内のアミロイド沈着開始の時点に一致して、髄液中の A β 42 が減少するとともに、(その機序は不明だが) 血漿中の A β 42 も減少することが判明している。すなわち、マウスと同様の減少がヒトにおいてもみられないかどうか検討することが重要との結論に至った。

D. 考察

今、血漿マーカーに期待される役割は MCI (および早期 AD) 診断における補助診断ツールとしてであろう。しかし近い将来、現在進行中の J-ADNI で確立される MRI surrogate marker がその役割を担うだろう。Amyloid PET が信頼できそうだという現段階において、血漿マーカーの役割は、認知機能正常の時期における脳内アミロイド蓄積のスクリーニングとしての機能であろう。上記のように A β 42 である程度、予測が可能になれば、危険値を持つ被験者は、MRI、Amyloid PET を受けてそれぞれ側頭葉内側部の萎縮、脳内アミロイド蓄積の有無を精査すればよい。このように、血漿のバイオマーカーの役割は侵襲の少ないスクリーニングおよび長期にわたる病勢のフォローであり、それによって早期の介入が可能になり、

全体から見れば要介護のアルツハイマー病患者を減らすという効果が期待できる。

E. 結論

現時点では AD biomarker の意義として、以前から考えられていた diagnostic biomarker ではなく、むしろ screening biomarker にシフトしつつあると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Morishima-Kawashima M, Han X, Tanimura Y, Hamanaka H, Kobayashi M, Sakurai T, Yokoyama M, Wada K, Nukina N, Fujita SC, Ihara Y: Effects of human apolipoprotein E isoforms on the amyloid β -protein concentration and lipid composition in brain low-density membrane domains. *J Neurochem* 101: 949-958, 2007

Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R: Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet* 16: 2854-2869, 2007

Sato T, Diehl TS, Narayanan S, Funamoto S, Ihara Y, De Strooper B, Steiner H, Haass C, Wolfe MS: Active gamma-secretase complexes contain only one of each component. *J Biol Chem* 282: 33985-33993, 2007

Yagishita S, Morishima-Kawashima M, Ishiura S, Ihara Y: A β 46 is processed to A β 40 and A β 43, but not to A β 42, in the low-density membrane domains. *J Biol Chem* 283: 733-738, 2008

2. 学会発表

大沢智子、舟本 聡、角田聡子、柳下聡介、井原康夫: ワークショップ 膜結合型プロテアーゼの最前線「 γ セクレターゼ活性におけるホスフォイノシチドの影響」第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会、横浜、2007. 12. 11-15

大沢智子、舟本 聡、角田聡子、柳下聡介、井原康夫: 「Effects of phosphoinositides on γ -secretase activity in detergent soluble/insoluble states.

第 26 回日本認知症学会学術集会、大阪、
2007. 10. 17-18

大沢智子、舟本 聡、角田聡子、柳下聡介、井原康
夫:「 γ セクレターゼ活性におけるホスフォイノシチ
ドの影響」第30回日本分子生物学会年会・第80
回日本生化学会大会 合同大会、横浜、
2007. 12. 11-15

Ihara Y: How gamma cleavage and epsilon
cleavage are related to each other? Symposia-19,
Recent progress in Alzheimer's disease research.
IBRO, Melbourne, Australia, 2007.7.12-17

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

アルツハイマー病の早期診断における MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液マーカー検査の有用性の比較

分担研究者 山田正仁 金沢大学大学院

脳老化・神経病態学(神経内科) 教授

共同研究者 森永章義, 小野賢二郎, 篠原もえ子, 松本泰子, 岩佐和夫, 佐村木美晴,
柳瀬大亮, 吉田光宏

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科)

松成一朗 先端医学薬学研究センター

研究要旨

【目的】アルツハイマー病(AD)の早期診断における頭部MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液マーカー検査の有用性を比較検討する。

【方法】当科もの忘れ外来を受診し, NINCDS-ADRDA の診断基準により probable AD と診断された169例(男性68名, 女性101名(平均年齢:73.1歳, CDR0.5:16名, CDR1:121名, CDR2:32名))に対し, 頭部MRIでの内側側頭葉萎縮(median temporal lobe atrophy(MTA) scale 2以上), ^{99m}Tc -ECDによる脳血流 SPECTでのADに特徴的な血流パターン(後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉血流低下), ^{18}F -FDG-PETでのADに特徴的な代謝パターン(後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉代謝低下), 脳脊髄液中のアミロイド β_{1-42} 蛋白($A\beta_{42}$)低下, 総タウ蛋白(T-tau)上昇, リン酸化タウ蛋白(p-tau)上昇の有無を検討した。

【結果】CDR0.5, 1, 2それぞれにおける各検査の陽性率は, MRIにおける内側側頭葉萎縮62.5%, 73.1%, 92.0%, 脳血流 SPECTにおける特徴的な血流パターン68.8%, 73.6%, 92.9%, FDG-PETにおける特徴的な代謝パターン66.7%, 87.5%, 100%であった。脳脊髄液マーカーの陽性率は, $A\beta_{42}$ 低下81.8%, 86.2%, 83.3%, T-tau上昇75.0%, 85.7%, 100%, p-tau上昇100%, 86.5%, 100%, p-tau/ $A\beta_{42}$ 比上昇100%, 97.3%, 100%であった。

【結論】ADの早期診断では脳脊髄液マーカーが頭部MRI・脳血流 SPECT・FDG-PETよりも有用であることが示唆された。

A. 研究目的

現在わが国のアルツハイマー病(AD)患者は、変性疾患の第一位を占めており今後も増加していくことが予想され、多くの病院で「もの忘れ外来」が開設され早期診断・早期加療が試みられている。しかし、典型例での診断はさほど困難ではないが、病初期や非典型例の場合は決して容易ではなく、画像診断や脳脊髄液検査などの補助検査の役割が期待されている。J-ADNI 研究においても認知症の早期診断に有用なサロゲートマーカーの探索が主要な目的の一つとされている。

一般に、AD では頭部 MRI での内側側頭葉萎縮が認められるとされているが、軽症例や病初期では明らかな異常を示さない場合も多く、早期診断法としては限界がある。また脳血流 SPECT や FDG PET での側頭頭頂葉や後部帯状回・楔前部での血流低下や糖代謝低下が比較的早期から認められるとされているが、その低下パターンは個々の患者で多様性を示すことが知られている。脳脊髄液中アミロイド β_{1-42} 蛋白 ($A\beta_{42}$)、総タウ蛋白 (T-tau)、リン酸化タウ蛋白 (p-tau) の変化の検出は感度・特異度とも高く早期から異常を検出できるとされているが、他の検査と比べて侵襲性が高いという問題がある。

それぞれ検査の有効性は確認されているものの、その有効性を同時に検討したものはない。そこで当科「もの忘れ外来」でのそれぞれの検査の陽性率を比較検討した。

B. 研究方法

対象

2001年6月から2006年12月までに当科「もの忘れ外来」を受診し初診時の検査が終了した444名の

うち、NINCDS-ADRDA の診断基準により probable AD と診断された169例(男性68名、女性101名)。ただし、初診時に clinical dementia rating (CDR) が0.5であり、mild cognitive impairment (MCI) と判断された群についてはその後の経過観察にて probable AD と診断されたものを対象とした。

方法

「もの忘れ外来」初診時の

- ・頭部 MRI での内側側頭葉萎縮の有無 (median temporal lobe atrophy (MTA) scale 2 以上を萎縮ありと判定)
- ・ ^{99m}Tc -ECD による脳血流 SPECT での AD に特徴的な所見の有無 (eZIS 解析による後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉における血流低下の有無の判定: Z score 2.0 以上を血流低下ありと判定)
- ・ ^{18}F -FDG-PET での AD に特徴的な所見の有無 (3D-SSP 解析による後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉における代謝低下: Z score 2.0 以上を代謝低下ありと判定)
- ・脳脊髄液における $A\beta_{42}$ 、T-tau、p-tau レベルの変化 (既に設定したカットオフ値と比べて $A\beta_{42}$ 低下、T-tau 上昇、p-tau 上昇、p-tau/ $A\beta_{42}$ 比上昇の場合、陽性と判定)

(倫理面への配慮)

本研究は金沢大学医の倫理委員会の承諾を得て行った。

C. 研究結果

平均年齢は73.1歳。CDR0.5が16名(男性6名、女性10名)、CDR1が121名(男性48名、女性73名)、CDR2が32名(男性14名、女性18名)であった。群

ごとの年齢と男女比には差がなかったが、CDR の増悪に併せて MMSE や HDS-R は有意に低下していた。

MRI での内側側頭葉萎縮の陽性率は CDR0.5, 1, 2 でそれぞれ 65.2%, 73.1%, 92.0%, 脳血流 SPECT で特徴的な血流パターンの陽性率は 68.8%, 73.6%, 92.9%, FDG-PET での特徴的代謝パターンの陽性率は 66.7%, 87.5%, 100%であり、AD の臨床的な重症度に併せて陽性率が上昇した。

脳脊髄液マーカーの陽性率は、 $A\beta_{42}$ 低下 80.0%, 86.2%, 83.3%, T-tau 上昇 75.0%, 85.7%, 100%, p-tau 上昇 100%, 86.5%, 100%, p-tau/ $A\beta_{42}$ 比上昇 100%, 97.3%, 100%であった。

D. 考察

画像所見(頭部 MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET)の陽性率は CDR0.5 群では 60%台と比較的低率であったが、CDR に併せて上昇し CDR2 群ではいずれでも 90% を越えた。

p-tau や p-tau/ $A\beta_{42}$ 比の陽性率は、CDR0.5 であっても高く、なかでも p-tau/ $A\beta_{42}$ 比の陽性率は全体でも 97.6%と高かった。

MRI と SPECT のいずれもが陽性であった例は、CDR2 群では 87.0%であったが、CDR0.5 群や CDR1 群では 50%前後と比較的低率にとどまった。

以上のことから AD の早期診断における脳脊髄液マーカー検査の優位性が示された。この結果を、J-ADNI 研究における大規模かつ精密な解析により、検証していく必要がある。

E. 結論

AD の早期診断では脳脊髄液マーカーが頭部 MRI・脳血流 SPECT・FDG-PET よりも有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirohata M, Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, Ohhashi Y, Ookoshi T, Ono K, Yamada M, Naiki H: The

Anti-amyloidogenic effect again Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro is exerted by preferential and reversible binding of flavonoids to the amyloid fibril structure. *Biochemistry* 46:1888-1899, 2007.

2) Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Yamada M: Non-steroidal anti-inflammatory drugs have potent anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing effects for alpha-synuclein fibrils in vitro. *Neuropharmacology*, In Press.

3) Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M: Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy, but not with amyloid- β protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23:241-245, 2007.

4) Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M: CSF/serum IgG index is correlated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, In Press.

5) Matsunari I, Samuraki M, Chen W-P, Yanase D, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Matsuda H, Yamada M, Kinuya S: Comparison of ^{18}F -FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med* 48:1961-1970, 2007.

6) Morinaga A, Hirohata M, Ono K, Yamada M: Estrogen has anti-amyloidogenic effects on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 359:697-702, 2007.

7) Nozaki I, Inao G, Yamada M: Donepezil-induced chorea in Alzheimer's disease. *J Neurol* 254: 1752-1753, 2007.

8) Nozaki I, Watanabe T, Kawaguchi M, Akatasu H, Tsuneyama K, Yamamoto Y, Ohe K, Yonekura H, Yamada M, Yamamoto H: Reduced expression of endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts in hippocampal neurons of Alzheimer's disease brains. *Arch Histol Cytol*. In Press.

9) Ono K, Hirohata M, Yamada M: Anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing activity of nicotine in vitro: Implications for the prevention and therapeutics of Lewy body diseases. *Exp Neurol*, 205:414-424, 2007.

10) Ono K, Hirohata M, Yamada M: Anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing activities of anti-Parkinsonian

agents for a-synuclein fibrils in vitro. *J Neurosci Res* 85:1547-1557, 2007.

11) Ono K, Noguchi-Shinohara M, Yoshita M, Naiki H, Yamada M: Cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies patients enhances a-synuclein fibril formation in vitro. *Exp Neurol* 203:579-583, 2007.

12) Ono K, Yamada M: Vitamin A potently destabilizes preformed alpha-synuclein fibrils in vitro: implications for Lewy body diseases. *Neurobiol Dis* 25:446-454, 2007.

13) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, Takeda N, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M: Partial Volume Effect Corrected FDG PET and Gray Matter Volume Loss in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1658-1669, 2007.

14) 石田千穂, 山田正仁: アルツハイマー病, 前頭側頭型認知症にみられる歩行障害. *老年精神医学雑誌* 18:49-54, 2007.

15) 小野賢二郎, 山田正仁: β アミロイドの凝集とその抑制薬. *医学のあゆみ (特集 Alzheimer 病-基礎・臨床研究の最新動向)* 220:361-364, 2007.

16) 小野賢二郎, 山田正仁: 脳アミロイドーシスの診断と治療. *腎と透析 (特集 アミロイドーシスの診療 up to date)* 62:260-262, 2007.

17) 菅野圭子, 森永章義, 鈴木絵里子, 山田正仁: アルツハイマー病の非薬物治療. *Medicina* 44:1096-1099, 2007.

18) 浜口 毅, 山田正仁: 脳アミロイドアンギオパチーとアルツハイマー病. *臨床検査* (印刷中)

19) 廣畑美枝, 小野賢二郎, 山田正仁: NSAIDs の抗 Alzheimer 病効果. *神経治療* 24:187-194, 2007.

20) 山田正仁: 認知症の鑑別診断: 鑑別すべき疾患・病態にはどのようなものがありますか? (CI) 山田正仁: 脳老化と認知症の科学. *日整会誌* 81:872-876, 2007.

22) 吉田光宏, 山田正仁: シヌレイノパチーと MIBG シンチ. *Dementia Jpn* 21:68-80, 2007.

23) 吉田光宏, 山田正仁: レビー小体型認知症の脳画像・心筋シンチ. *精神医学* 49:699-705, 2007.

2. 学会発表

1) Ono K: Molecular interactions in the Formation and Destabilization of Alzheimer's β -amyloid Fibril in vitro,

Case Western Reserve University Colloquium Lecture, Cleveland, November 29, 2007.

2) Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M: A Nationwide Epidemiological Survey CAA-related Disorders in Japan, Cerebral Amyloid Angiopathy: emerging concepts, Iceland, August 8-11, 2007.

3) Shinohara M, Yoshita M, Matsumoto Y, Yamada M: Value of CSF-amyloid beta 1-42, total tau protein, phosphorylated tau protein in the differential diagnosis of DLB from AD: comparison with MIBG radioactivity. Osaka, October 17-18, 2007.

4) Yamada M: Cerebral Amyloid angiopathy (CAA) and CAA-related Disorders: Epidemiology and Risk Factors. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging concepts, Iceland, 8.8-11, 2007.

5) 小野賢二郎: アミロイド β 蛋白および α -シヌクレイン蛋白の異常凝集における分子間相互作用. iANS & mfSANS ワークショップ, 筑波, 3.8-9, 2007.

6) 山田正仁: 「特別講演」アルツハイマー病と脳血管性認知症の診断と治療. 第1回 MIC (宮崎虚血性脳血管障害) 研究会, 宮崎, 10.10, 2007.

7) 山田正仁: 「特別講演」認知症の診断と治療—アルツハイマー病と脳血管性認知症を中心に—. 第62回石川脳血管障害研究会, 金沢, 4.28, 2007.

8) 山田正仁: 「特別発言」認知症早期診断の課題を再考する. アルツハイマー病研究会 第8回学術シンポジウム, 東京, 4.14, 2007.

9) 佐村木美晴, 松成一朗, 陳偉平, 柳瀬大亮, 矢嶋一賀, 山田正仁: ApoE ϵ 4 を有する健常人における脳 FDG PET の検討. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5.16-18, 2007.

10) 佐村木美晴, 松成一朗, 陳偉平, 柳瀬大亮, 矢嶋一賀, 小野賢二郎, 吉田光宏, 山田正仁: 早期アルツハイマー病における部分容積効果補正後の脳ブドウ糖代謝の検討. 第3回革新脳科学 COE・金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻・十全医学会合同シンポジウム, 金沢, 9.8, 2007.

11) 野崎一朗, 稲生暁春, 山田正仁: 塩酸ドネペジルによる不随運動. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5.16-18, 2007.

12) 廣畑美枝, 長谷川一浩, 小野賢二郎, 安原 (堤) しのぶ, 内木宏延, 山田正仁: Polyphenols が β アミロイド線維に及ぼす抗アミロイド効果の分子機構解明. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5.16-18,