

2007.

13) 町谷知彦, 森永章義, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 山田正仁: アルツハイマー病患者における認知症の家族歴と Apo E フェノタイプとの関連. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5.16-18, 2007.

14) 町谷知彦: 軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment). 21 世紀の認知症を考える会, 金沢, 11.24, 2007.

15) 本崎裕子, 小野賢二郎, 山田正仁: 臨床調査個人票に基づくアミロイドーシスの疫学調査. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5.16-18, 2007.

16) 森永章義, 小野賢二郎, 町谷知彦, 篠原もえ子, 佐村木美晴, 柳瀬大亮, 松本泰子, 岩佐和夫, 松成一朗, 山田正仁: アルツハイマー病早期診断での MRI, SPECT, FDG-PET, 髄液マーカー検査の有効性の比較. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5.16-18, 2007.

17) 森永章義, 廣畑美枝, 小野賢二郎, 山田正仁: Estrogen has anti-amyloidogenic effects on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. 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.

18) 山田正仁, 吉田光宏, 篠原もえ子: DLB の画像診断: MIBG 心筋シンチグラフィと他の診断ツールとの比較. 第 1 回レビー小体型認知症研究会, 横浜, 11.10, 2007.

19) 山田正仁: 認知症. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会 教育コース, 東京, 5.30-6.1, 2007.

20) 山田正仁: 認知症の早期診断—現状と問題点—. 第 15 回関東脳 PET・SPECT 研究会, 東京, 3.10, 2007.

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

アルツハイマー病バイオマーカーとしての血漿 A β に関する検討

分担研究者 桑野 良三 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

アルツハイマー病予備軍の早期診断と病勢をモニターする血液中バイオマーカー測定法を確立する。これまでに健常高齢者およびアルツハイマー病と臨床診断された症例の血液を収集してバイオリソースとして保存してきた。今年度は、これらの検体を用いて、アミロイド β 40、42 の測定条件を検討した。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。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が判った。

A. 研究目的

高齢社会を迎え、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の克服は全国民の願いであり、健康な段階で早期に認知機能を診断し健康な脳を保持しながら認知症予防の対策を講じることは医療経済的にも非常に大きな課題である。AD 予備軍の早期診断、並びに発症した後は病気の進展を客観的に反映するバイオマーカーの測定は重要である。本研究は、バイオマーカーとして脳脊髄液及び血液に微量に存在するアミロイド β (A β)、並びに脳脊髄液中のタウを効率よく検出し、かつ再現性の高い測定方法を確立することである。前向き大規模臨床研究である Japanese Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) では、臨床診断、心理テスト、脳画像データを統合して AD の発症と進展を客観的に評価する多施設共同研究が推進されている。J-ADNI で経時的に収集する血液、脳脊髄液で A β 、タウ

ウなど病勢をモニターするバイオマーカーを測定するための基礎研究を行う。

B. 研究方法

ミレニアムプロジェクト「先端脳」研究班で収集した AD (女性 332 人、男性 95 人) 及び健常高齢者 (女性 124 人、男性 52 人) を対象とした。同意が得られた被験者から末梢血を採取し、室温でプラズマを遠心分離して -80°C 保存中の一部を使用する。すべての検体は 9 桁の NGC(Niigata Genotyping Center) ID を付与した匿名化記号で保管してあり、匿名化したまま解析に用いる。被験者の認知機能検査は、MMSE (Mini-Mental State Examination) 点数を用いる。A β 40、A β 42 の濃度測定は ELISA (和光純薬) を採用した。得られる濃度測定値を年齢、性別、MMSE 点数で層別して統計解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部の臨床倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 血漿 AB40、AB42 濃度測定。

血漿 AB40、AB42 濃度、性別、疾患 (AD-対照群) の関係を 2way-ANOVA による統計解析を行った。血漿 AB40 は対照群と比較して AD 群で高値であったが、AB42 は AD 群では有意に低かった。

2) 血漿 AB40/42 比の解析。

血漿 AB40 と AB42 濃度が個体によってかなりのばらつきが見られたが、AB40 の高い人は AB42 も高く AB40 の低い人の AB42 はそれなりに低かった。AB40 と AB42 の濃度が AD 群と対照群で逆相関していた。そこで同一人の血漿 AB40/42 比を算出し、AB40/42 比を、性別、疾患の関係を 2way-ANOVA で調べた。AD と対照間で、血漿 AB40/42 比には明らかに有意差があった ($P < 0.0001$)。しかし、性別間には有意差はなかった ($P = 0.3376$)。また、血漿 AB40/42 比、性別、疾患の間に有意な相互作用は認められなかった ($P = 0.4466$)。

3) MMSE 点数と AB40/42 比との関係。

健康高齢者及び MMSE 点数で 3 群に層別化した AD (10 点以下、11 点以上 23 点以下、24 点以上) における AB40/42 比を算出した。1way-ANOVA で AD (男女) の 3 群を比較したところ、AB40/42 比の変動が有意 ($P = 0.0168$) であった。また、AD の MMSE 24 点以上の AD 群と対照群を unpaired Student's t-test (two side) で比較したところ明らかな有意差が得られた ($P < 0.0001$)。MMSE が同じ範囲の値であっても、AD と健常者とは AB40/42 比に下がることが判った。このことから、MMSE 以外の総合的な臨床診断が重要であると思われる。

4) 血漿の凍結融解の効果

血漿は -80°C フリーザーに保存している。血漿の凍結融解による AB 測定に及ぼす影響を調べた。1~10 回まで凍結融解を繰り返した検体の 1 回、3 回、5 回、10 回目のプラズマの AB40 を測定したところ、凍結融解による値は測定誤差範囲内であった。

D. 考察

検体の凍結融解による AB40 測定値に大きな変化がなかったため、次に同じ検体を別の日に測定するなどして、再現性の良い条件を確定する。血液 AB、特に微量に存在する AB42 の検出限度濃度を決定し測定之最適条件を確認する必要がある。

AD と対照群間で血漿中の AB40、AB42 濃度は単独でもまたは同一人の AB40/42 比でも有意に差のあることを見出した。さらに、MMSE だけであるが、健常者、軽度 (早期) AD、中程度 AD、重度 AD に対応して血漿 AB40/42 比に有意差が認められた。

一方、AB40、AB42 に対する特異抗体を用いる ELISA 系における問題点も明らかとなった。濃度標準に用いる AB40、AB42 ペプチドの不安定性が指摘された。原因の一つは、微量のペプチドの定量測定のため、標準ペプチドも微量にする必要から溶液で提供されている。ところが、希ではあるが濃度標準曲線が引けないことがある。おそらくこの現象は AB40、AB42 が非常に凝集しやすいために、溶液中で安定した分子状態を維持できない可能性が考えられる。これらのことを解決するために、標準ペプチドの製造ロットのみならず標準ペプチド溶液の保存期間や保存状態等による変化を検討する必要がある。

次年度は、この測定結果の再現性実験、これまで測定した AB (1-40) 及び AB (1-42) よりさらに小さく切断されたペプチドを選択的に検出する測定系の検討、標準ペプチドの安定性、採血後の検体の保存条件、症例数を増やした統計解析の検討を進める。これらの基礎研究によって、標準ペプチドの安定化

並びにより高感度 Aβ 濃度測定系の技術的な改良を行う。基礎研究の段階ではあるが、J-ADNI で進める AD 発症と進展を客観的に評価する血液バイオマーカーとして Aβ40、Aβ42 濃度測定は有効であることが示唆された。J-ADNI においては、健常者、軽度認知機能障害、早期 AD の厳密な臨床診断、臨床心理検査、脳画像、一般生化学検査が半年毎 3 年間の追跡調査が施行され、統合されたデータとして蓄積される。これらの検体を正確に再現性よく測定できる体制を整える。

血液中の Aβ40、Aβ42 濃度測定は、臨床検査で行う通常の採血であることから、繰り返し検査することが可能である。発症前から定期的に測定し、異常変動値が見つかれば、脳画像など詳細な検査を行う等スクリーニングとしての価値は高いと考える。

E. 結論

血液中の Aβ40、Aβ42 濃度測定は AD の発症と進行度をモニターするバイオマーカー候補として非常に有効である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, Takuma H, Kuwano R, Imagawa M, Ataka S, Wada Y, Yoshioka E, Nishizaki T, Watanabe Y, and Mori H: A new amyloid β variant favoring oligomerization in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol.* 63(3): 377-387 (2008)

2) 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, and Kuwano R: Genetic association of CTNNA3 with late-onset

Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet.* 16(23): 2854-2869 (2007)

3) Kaneko H, Kakita A, Ishikawa A, Miyashita A, Kuwano R, Ito G, Iwatsubo T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Sisodia S, and Ikeuchi T: Enhanced Accumulation of Phosphorylated α Synuclein and Elevated Aβ42/40 Ratio Caused by Expression of the Presenilin-1 DT440 Mutant Associated with Familial Lewy Body Disease and Variant Alzheimer Disease. *J Neurosci.* 27(48): 13092-13097(2007)

2. 学会発表

1) Kuwano R; 「Identification of new genetic risk factors」 Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia, Washington D.C., June 11, 2007: The J. Alzheimer's Association, vol. 3, Suppl 2, S181

2) Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji S, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y and Kuwano R; 「Gender-related genetic loci associated with late-onset Alzheimer's disease on chromosome 10q」第 26 回日本認知症学会、Dementia Japan vol.21, 60(International Psychogeriatric Association 13th Congress, 第 22 回老年精神医学会との合同開催), 2007. 10. 17-18. 大阪

3) 宮下哲典, 荒井啓行, 朝田隆, 今川正樹, 松原悦朗, 東海林幹夫, 樋口進, 浦上克哉, 柿田明美, 高橋均, 鳥谷部真一, 赤澤宏平 1, 金澤一郎, 井原康夫, 桑野良三; 「染色体 10 番長腕におけるアルツハイマー病のリスク遺伝子」第 52 回日本人類遺伝学会 抄録 P-087, 2007. 9. 12-15. 東京

H. 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

J-ADNI コアスタディにおけるPETコア活動

分担研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター部長

J-ADNI はアルツハイマー病(AD)発症の客観指標の標準化を画像診断 (MRI、PET) を中心に確立することにより、日本発の独創的な根本治療薬の早期創出・治験加速化を達成するとともに、体液バイオマーカー(生化学マーカー)の検証と実用化を推進し、画像・生化学診断を融合した総合診断体系を世界に先駆けて実用化することを目的としている。PET コア活動は PET の規範的な研究体制を構築し、J-ADNI PET 研究を遂行する。本年度は研究初年度として、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。

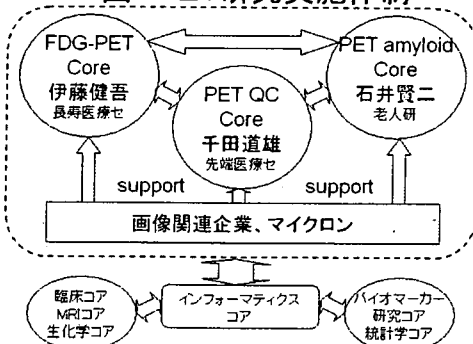
A. 研究目的

PET コア活動の目的は J-ADNI で行われる PET 検査 (FDG-PET とアミロイドPET) についてその研究実施体制を整備して、多施設共同研究における PET 検査の厳密な品質管理と標準化を実現し、AD 発症と進行評価の客観指標として PET データの取得を可能にするるとともに得られた PET データの解析を MRI、神経心理検査、生化学マーカーなど他のサロゲートマーカー (surrogate marker) とも関連付けて解析し、画像・生化学診断を融合した総合診断体系を世界に先駆けて実用化することである。

B. 研究方法

PET コアとしての研究実施体制を図1に示す。

図1PET研究実施体制



伊藤 (国立長寿医療センター) が PET コア全体と FDG-PET、石井 (都立老人研) がアミロイドコアをそれぞれ担当し、千田 (先端医療センター) が PET QC コアとして PET 検査の品質管理と標準化を推進する。

今年度は PET コアとして以下のような活動を行った。

1) 研究実施計画の詳細検討と確定

J-ADNI 実施計画書における PET 関連部分について検査プロトコル、被曝量の評価、被験者への説明書などについて検討の上、確定した。

2) PET 関連技術マニュアルの作成

代表的な PET カメラについてファントム実験を行い、それぞれの機種ごとに最適な画像再構成条件を決定するなど PET 検査に関わる諸条件を検討し、PET 検査の品質管理、標準化に必要な種々の詳細なマニュアルを整備した。

3) 参加施設の検査担当者に対する説明会および撮像技術講習会の実施

参加各施設の PET 検査担当者に J-ADNI PET 検査の意義、プロトコル、検査手順の理解と周知を徹底するため、説明会および技術講習会を実施した。

4) 参加施設の施設認定作業

参加施設で PET 検査実施前の施設認定に必要な手順 (PET カメラ品質管理方法の確認、ホフマン脳ファントムを用いた実験) を支援して施設認定作業を進めた。

C. 結果

今年の PET コア活動の結果は以下のとおりである。

1) 研究実施計画の詳細検討と確定

J-ADNI 実施計画書における PET 関連部分について日本での実情に合わせ、検査手順の記述、FDG の投与量の中、健康人被験者の検査間隔などを変更した。また、PET 検査の被曝量の評価、被験者への説明書などについても記述した。

2) PET 関連技術マニュアルの作成

PETQC コアが中心となり、PET メーカー5 社の PET カメラ 11 機種 (10 施設) について脳を模擬した 3D ホフマンファントムを撮像して装置ごとの分解能を把握し、機種差を少なくするために装置ごとの再構成条件を設定した。確定した再構成条件も含めて、関連するマニュアル (PET 技術マニュアル、ドーズキャリブレーション精度管理マニュアル、カメラ品質管理マニュアル、メーカー別操作マニュアル、J-ADNI FDG-PET 用ホフマン脳ファントム実験マニュアル、J-ADNI アミロイド PET 用プールファ

ントム実験マニュアル、アミロイドPET 合成マニュアル) を作成した。

3) 参加施設の検査担当者に対する説明会および撮像技師講習会の実施

参加各施設の医師、技師を対象とした説明会を2回(2007年10月26日、11月4日)開催した。また、撮像技師講習会を2008年2月16、17日に先端医療センターで開催した。

4) 参加施設の施設認定作業

PET 検査実施前の施設認定については2008年3月6日現在、FDG-PET について2施設で終了した段階であり、現在鋭意認定作業を進めている。

D. 考察

PET コア活動としては当初スケジュールより若干進捗の遅れが見られたが、研究実施計画の確定、PET 関連技術マニュアルの作成、参加施設の検査担当者に対する説明会および撮像技師講習会等により、多施設共同研究における PET 検査の厳密な品質管理と標準化を実現し、AD 発症と進行評価の客観指標として PET データの取得を可能にする研究体制を構築が出来たと考える。

今後、参加施設の施設認定作業を進め、J-ADNI 登録症例の PET 検査を早急に開始するとともに、検査開始後も継続的に品質管理および標準化を維持することが重要である。

E. 結論

J-ADNI の初年度の PET コア活動として若干進捗の遅れが見られたが、レベルの高い臨床試験の一環として PET 検査を実施する研究体制を構築した。

共同研究者、研究協力者

先端医療センター 千田道雄 (PET QC コア責任者)、井狩彌彦、西尾知之

東京都老人総合研究所 石井賢二 (アミロイドコア責任者)、石渡喜一

㈱マイクロン 高石勝、永瀬純一、山道直子

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 伊藤健吾: FDG-PET による Alzheimer 病の診断. 医学の歩み 220(5):399-403, 2007
2. Nihashi T, Yatsuya H, Hayasaka K, Kato R, Kawatsu S, Arahata Y, Iwai K, Takeda A, Washimi Y, Yoshimura K, Mizuno K, Kato T, Naganawa S, Ito K: Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients. Radiat Med 25: 255-262, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

J-ADNI におけるデータベースのデザインと構築

分担研究者 佐藤 典子 国立精神・神経センター病院 放射線診療部

研究要旨

アルツハイマー病発症の経過を詳細に追跡するためには、疾患に関連して変動することが予測される様々なデータを長期的に収集・蓄積して解析しなければならない。加えて ADNI では世界 4 極で研究が行われるため、可能な限り海外のデータとの整合性を保つ事が必要である。今回 J-ADNI を開始するにあたり、先行して始まっている US-ADNI のデータベースを利用して、J-ADNI データベースのデザインを行った。

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。表の数は全部で 59、データの項目数は 2262 に上った。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。

A. 研究目的

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には、健常高齢者が軽度認知障害・MCI と呼ばれる前段階を経てアルツハイマー病に移行する状態を詳細に観察しなければならない。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) では、この認知機能低下の経過を詳細に観察する手段として MRI や PET などの脳画像検査、血液・尿・髄液などのバイオマーカー、神経心理学検査などが組み合わ

されている。日本でも同様のデータを収集するべく準備を進めており、また、将来世界 4 極の ADNI データの比較を可能にするために海外とのデータの整合性を保つ事が求められる。これを達成するには、世界 4 極の中心として先行して研究が進んでいる US-ADNI に倣ったデータベースのデザインが必要である。

B. 研究方法

研究者向けにオープンになっている US-ADNI の臨床データベースより全てのデータをダウンロードして取得し、各表に分かれているデータを統合するためにリレーショナルデータベースシステムであるマイクロソフト社製アクセスに統合した。添付されているデータの解説、US-ADNI の研究者から入手した資料、また直接のやり取り等によって個々の項目の意味の分析や検討を行った。画像データに関しても 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内の LONI から情報提供を受けて同様に検討した。

C. 研究結果

ダウンロードした臨床データは合計 10.2 メガバイト、表は 59 個、データの項目数はのべ 2262 個であった。データの内容は研究登録基本情報や被験者・研究パートナー背景情報、バイタルサインや理学的・神経学的所見、血液検査結果、遺伝子情報、診断情報、心理検査結果、画像データ基本情報などであった。各項目を詳細に検討しデータの意味を理解した後、日本版のデータベースのデザインを行った。画像データについての必須項目については MRI や PET の装置・機種間でヘッダ情報と呼ばれる画像に付帯する情報が異なり、米国でも明確に項目が決定していなかった。したがって日本でも独自に画像のチェックに要する項目を割り出し、MRI については 25 項目、PET については約 20 項目を選定した。

D. 考察

経時的大規模臨床研究である J-ADNI ではデータ

ベースのデザインが非常に重要である。

US-ADNI のデータ項目はのべ 2262 にも上り、J-ADNI のデータもほぼ同じ項目数のデータの取得が見込まれる。今回の研究において先行する US-ADNI のデータベースの項目・構造を分析し同等のデータベースのデザインが完成したが、今後も解析結果の追加などが見込まれ動的に変化させていく必要がある。また、画像データに関しては画像の品質チェックや検査方法の遵守をチェックするためのヘッダ情報の割り出しなど、さらなる検討が必要な部分も多く今後も精力的に研究を継続する予定である。

E. 結論

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

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

J-ADNI における MRI の標準化に向けての取り組み

分担研究者 松田博史 埼玉医科大学国際医療センター 教授

研究要旨

認知症の早期発見と縦断的研究を行うバイオマーカーとしての MRI 撮像および画像処理の標準化を行う。MRI 撮像シーケンスは高い信号対雑音比で灰白質と白質のコントラストが良好な Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) に統一した。また、この MPRAGE 撮像を連続して 2 回撮像することにより、頭部の動きなどのアーチファクトに対処した。さらに、毎回、ADNI ファントムを撮像することにより、MRI 画像の品質検定を行うとともに、毎回微妙に異なる MRI 画像の歪みを測定することが可能となる。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、躯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が可能となった。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。1.5 テスラで見られる最大 2mm ぐらいの歪みはこの方法により、ほぼ完璧に補正可能となった。

A. 研究目的

Alzheimer's 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 1.5 テスラの MRI で継続的に 6 ヶ月毎に撮像する。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。本研究では、MRI を用いた多施設共同研究のために、撮像法および画像処理法の標準化を行う。

B. 研究方法

1) 撮像シーケンスの標準化

本研究では、数社の 1.5 テスラの MRI 装置が用いられる。MRI による体積測定のための撮像シーケンスを Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) に統一した。また、撮像断面は矢状段とし、スライス厚は 1.2mm、マトリクスサイズも 256X256 に統一した。MPRAGE シーケンスは、高い信号対雑音比で、灰白質と白質の高

いコントラストを得ることができる。

2) ファントム撮像の必須化

ヒト脳の MRI 撮像に引き続いて必ず ADNI ファントムを撮像することとした。このファントムは、水で満たされた 20 cm 直径の球形ファントムであり、中に 165 個の硫酸銅で満たされた球を有する。そのうち、160 個はスケージングや歪み補正のため、5 個は信号対雑音比およびコントラスト測定のために用いられる。

3) 信号値不均一性および画像歪み補正

信号値不均一性補正のために、頭部コイルとして phase array coil を用いる場合には、頭部コイルと躯幹部コイルの B1 キャリブレーション撮像を行うこととした。この 2 つのコイルを用いた画像の除算から均一性補正マップを作製した。また、画像歪み補正のために、ADNI ファントムの設計図から歪みのないデジタルデータを作成し、歪みの存在するファントムの MRI 撮像データとの変形量を求めた。この変形量を用いて歪み補正を試みた。歪み評価のために、3 次元表示可能な歪み測定ソフトウェアを開発した。

C. 研究結果

撮像プロトコールはすべての MRI 機種において、以下のごとく統一された。

ヒト脳撮像

1. 位置決め撮像 (20 秒)
2. 矢状断 3 次元 MPRAGE (7-10 分)
3. 矢状断 3 次元 MPRAGE (7-10 分)
4. phase array coil の B1 キャリブレーション (30 秒)
5. body coil の B1 キャリブレーション (30 秒)
6. 水平断デュアル・エコー T2 ファースト・スピン・エコー法 (5-7 分)

ファントム撮像

1. 位置決め撮像 (20 秒)
2. 矢状断 3 次元 MPRAGE (7-10 分)

ここで、ヒト脳の MPRAGE 撮像が 2 回連続して行われる理由は、頭部の動きなどによるアーチファクトが生じた場合の予備として、また、2 回とも良好な画像が得られた場合には両方の画像を合わせてさらに高い信号対雑音比の画像を得るためである。

頭部受信コイルを用いた場合の均一性の低い画像と躯幹部受信コイルを用いた均一性の高い画像を平滑化し、除することにより頭部受信コイルの感度マップを作製した。この感度マップで得られた MRI 画像を補正することにより、均一性の高い画像を得ることができた。

設計図より作製したデジタルファントム画像をテンプレートとして、Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5) により得られた ADNI ファントム画像の歪みパラメータを測定した。このパラメータを用いて歪み補正を行い、歪み測定ソフトウェアで評価したところ、最大 2mm の歪みをほぼ完璧に補正することが可能となった。

D. 考察

今回の J-ADNI 研究で用いられる MRI 撮像プロトコールは、患者脳撮像の他に、毎回ファントム撮像が必要となるため、最大で 45 分間必要である。毎回のファントム撮像データは、信号対雑音比、コントラスト比、歪みなどの測定による MRI 装置の画像品質検定に用いられる他に、得られた脳画像の歪み補正に用いられることになる。米国の ADNI 研究では、歪み補正は、各 MRI 装置メーカーから提供される傾斜磁場の歪み情報を用いて行われているが、同一メーカーの同一機種が用いられたとしても、必ずしも同一の歪みが存在するとは限らない。今回の ADNI ファントムを用いた歪み補正は最大で 2mm ぐらいの歪みを有する 1.5 テスラの MRI では有効と考えられ、個々の MRI 撮像における高精度の補正が可能で

ある。しかし、最大で5mmぐらいの歪みが生じるおそれのある3.0テスラでのMRIでは、球面調和関数などを用いたより高精度の歪み補正が必要となるかもしれない。信号値の不均一性補正に関しては、phase array coilを用いる場合にはBIキャリブレーションデータの使用が1.5テスラのMRI装置では有効であった。ただし、3.0テスラのMRI装置では、躯幹部コイルを用いた場合でも不均一性が高く、N3プログラムなど他の補正法を用いる必要があるかもしれない。

E. 結論

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuda H. The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007;27(6):570-577.

2) 松田博史

MRIによるAlzheimer病の診断—画像統計解析手法を用いて

医学のあゆみ 別冊、アルツハイマー病—基礎・臨床研究の最新動向 2007;55-60

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

J-ADNI における神経心理学的検査の標準化

分担研究者 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

研究要旨

アルツハイマー病発症の客観的評価法確立のためには、健常、軽度認知障害の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。アルツハイマー病の前駆症状である MCI を明確にとらえることが本研究では必要不可欠である。米国で基準にされている Logical Memory, MMSE, および CDR の原版に厳密に対応する日本語版を整備することができたので、国際プロジェクトとして十分に貢献できる体制を確立できたと考えられる。

また、MCI の概念を強化するために、ADAS-COG の厳密な日本語版が用意できたので、諸外国の MCI にかんする ADAS-COG を使用した研究にも日本は貢献が可能になったといえよう。

さらに、MCI の概念のさらに一歩進んだ明確化のために知能と記憶を対比させるといふ新しい視点を盛り込んだので、MCI やアルツハイマー病の診断基準にどくじの貢献が期待出来る。

A. 研究目的

「健常者」、「MCI」（軽度認知障害）、「アルツハイマー病発症者」の3群を設定し、アルツハイマー病の発症と進展フォローしていく本研究において、まず、「MCI」の診断基準を明確にする必要がある。米国のアルツハイマー病の画像計画（ADNI）では3つの基準で MCI を定義している。第一はウェクスラー記憶検査 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) の中の Logical Memory の得点である。この得点を被験者の教育年数を考慮して、低いと考えた場合、MCI としている。具体的には、米国では教育年数を 0-7 年、8-15 年、16 年以上の3つに分け、それぞれ、logical Memory の得点が 8, 4, 2 点以下を MCI の基準のひとつにしている。第二の基準は Mini-Mental

State Examination (MMSE) の得点が 24-30 点という基準である。第三は、Clinical Dementia Rating (CDR) の評定が 0.5 であることである。

したがって、MCI 群を明確化するには、この3つの原版テスト（英語）と内容と難易度が同じであつ日本語版を作る必要がある。また、Logical Memory については教育年数による得点のカットオフ値を米国とおなじで良いか決める必要がある。本邦の場合、現在 72 歳以上の高齢者は戦前の教育制度による教育を受けているため、義務教育が 6 年であり、71 歳以下の高齢者は戦後の教育を受け、義務教育が 9 年になっている。このため、本邦独自の補正方法が必要である。

また、この米国の3つの基準では、MCI の基準が

曖昧であるという批判があり、これについての対応策を考える必要がある。

B. 研究方法

1) Logical Memory、MMSE および CDR の厳密な日本語版について

これら3つの検査に厳密に対応する日本語版が存在するかについての調査をおこない、内容、採点法、難易度について等価であるかどうか検討した。そして、良い日本語版が存在しない場合は新たに作成、あるいは改訂をすることにした。

2) Logical Memory no 教育年齢によるカットオフ値の決定

1992年から1998年にかけておこなわれた Logical Memory を含んだ WMS-R の日本語版標準化データのうち60-74歳(132名)の分の教育年数と LOGICAL Memory II の得点の関係を検討した。また、そのとき、予備にとった72名の同様なデータも検討した。

また、茨城県利根町において65歳以上の住民を対象にし2002年から班員の朝田が集積したデータ(132名)も検討した。

3) MCI の概念の補強について

米国の ADNI では MCI の概念規定を明確にするためにいくつかのテストの検討をしており、そのうち最も有望と言われている。ADAS-COG といわれている検査である。本研究でもこの検査を検討することにし、まず、ADAS-COG の日本語版が原版に厳密に対応しているか検討し、そうでない場合は新たに作成するか、改訂することとした。

さらなる補強対策として、Logical Memory II (A) の得点を教育年数と対比させてかんがえるのではなく、知能指数と対比させることは出来ないかを検討することとした。

C. 研究結果

1) Logical Memory, MMSE, CDR の原版に厳密に対応する日本語版

(1) Logical Memory II (A) について

このテストについては、2001年に日本版(杉下守弘、2001)が完成しており、教示、課題内容、難易度、採点法などが原版と厳密に対応しており問題がないことがわかった。したがってその得点を、MCI の基準として、米国と同じ意味で使用できる。

(2) MMSE について

MMSE の日本語版は数種あるが、版より難しい傾向があったり、原版と異なる項目があったりするものが、それらは本研究のような国際プロジェクトでの使用には耐えない。しかし、杉下の日本語版は原版に厳密に対応していた(杉下、2007)。これにわずかな改訂をくわえれば十分 MCI の基準として使用するので、改訂を加え本研究で用いることとした。

(3) CDR について

CDR の日本語版は数種あるが、教示、テスト課題などの翻訳に問題があることが判明し、新版の日本語版を完成させこれを本研究で用いることとした、

2) Logical Memory の得点の教育年齢によるカットオフ値

現在の高齢者の教育歴を考慮した評価基準を早急に検討し、本邦の高齢者に適用できる基準を明確にするため、旧教育体系および新教育体系の両方の観点から検討を加えた。その結果、米国では0-7年、8-15年、16年以上の3つに分け、カットオフ値を決めているのに対し、本邦の場合、現在72歳以上の高齢者は戦前の教育制度による教育を受けているが、一律に、0-9年、10-15年、及び、16年以上の3群に教育年数をわけ、カットオフ値をそれぞれ、8点、5点、2点とした。

3) MCI 概念の補強

(1) ADAS-COGの厳密な日本語版の作製

なし

ADAS-COGの従来使用されている日本語版は、テストの中核部分である記憶課題の日本語版のなかには原版よりむずかしいものがあった。しかし、杉下の作製した日本語版は、教示、採点、課題内容、難易度が原版に対応していたので、この杉下版にわずかな改訂を加えて本研究に用いることとした。

(2) 知能と記憶を対応させて、MCI 概念を補強する方法について

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

知能に比べて記憶が低下しているの、MCI と考えると案は知能を計るのに訳1. 5- 2時間かかるため実用性がないと考えられてきた。そこで、知能テストの11の下位検査のうち4検査のみを使って知能を推定する方法を用いることとした。この方法で90%に近い信頼性と妥当性で知能指数が推定じうからである。D. 考察と結論

アルツハイマー病の前駆症状である MCI を明確にとらえることが本研究では必要不可欠である。米国で基準にされている Logical Memory, MMSE, および CDR の原版に厳密に対応する日本語版を整備することができたので、国際プロジェクトとして十分に貢献できる体制を確立できたと考えられる。

また、MCI の概念を強化するために、ADAS-COG の厳密な日本語版が用意できたので、諸外国の MCI にかんする ADAS-COG を使用した研究にも日本は貢献が可能になったといえよう。

さらに、MCI の概念のさらに一歩進んだ明確化のために知能と記憶を対比させるという新しい視点を盛り込んだので、MCI やアルツハイマー病の診断基準にどくじの貢献が期待出来る。

F. 研究発表

1. 論文発表

杉下守弘 ADNI と神経心理評価
Dementia 6:310-318, 2007

Cognition and

2. 学会発表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ono K, Noguchi-Shinohara M, Samuraki M, Matsumoto Y, Yanase D, Iwasa K, Naiki H, Yamada M	Cerebrospinal fluid and plasma of Alzheimer patients promote b-amyloid fibril formation in vitro.	Skinner M, Berk JL, Connors LH, Seldin DC, ed	XIth International Symposium on Amyloidosis	CRC press	Boca Raton	2007	25-26
石田千穂、山田正仁	脳アミロイド・アンギオパチー	田中耕太郎、高嶋修太郎	必携 脳卒中ハンドブック	診断と治療社	東京	2008	128-131
小野賢二郎、山田正仁	認知症（アルツハイマー病、血管性認知症）	奈良信雄	疾患からまとめた病態生理 FIRST AID	メディカル・サイエンス・インターナショナル社	東京	2007	503-505
山田正仁	大脳変性疾患：Alzheimer病、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症	杉本恒明、矢崎義雄	内科学 第9巻	朝倉書店	東京	2007	1782-1788
山田正仁	脳アミロイドアンギオパチーの危険因子の探索および脳アミロイド沈着症に対する予防・治療薬の開発	坂口正道 他	精神医学の方位 松下正明先生古稀記念論文集	中山書店	東京	2007	182-185

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
-------	---------	------	----	-----	-----

朝田隆	Alzheimer病の地域縦断臨床研究	医学のあゆみ	220	387-391	2007
Miyashita A. et al.	Genetic association of CHRNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females	Hum Mol Genet	16	2854-2869	2007
Hiroshi Matsuda	The role of neuroimaging in mild cognitive impairment.	Neuropathology	27(6)	570-577	2007
松田博史	MRIによるAlzheimer病の診断—画像統計解析手法を用いて	医学のあゆみ	220	393-398	2007
伊藤健吾	FDG-PET による Alzheimer 病の診断	医学のあゆみ	220	399-403	2007
Nihashi T, Yatsuya H, Hayasaka K, Kato R, Kawatsu S, Arahata Y, Iwai K, Takeda A, Washimi Y, Yoshimura K, Mizuno K, Kato T, Naganawa S, Ito K	Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients	Radiat Med	25	255-262	2007
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
矢吹千織、岩坪威	Alzheimer 病に対する Aβ免疫療法	医学のあゆみ	220	451-455	2007
井原康夫	疾患研究:アルツハイマー病の場合	ファルマシア	43	851	2007
杉下守弘	ADNI と神経心理評価	Cognition and Dementia	6	310-318	2007

Clinical Dementia Rating Worksheet

1. 情報提供者（介護者）への質問

This is a semi-structured interview. Please ask all of these questions. Ask any additional questions necessary to determine the subject's CDR. Please note information from the additional questions. これは半構造化面接です。以下のすべての質問にお答え下さい。被験者のCDRを決めるのに追加質問が必要であればどうぞして下さい。追加質問をした場合はそれらを書き留めておいて下さい。

A. Memory Questions for Informant（情報提供者に対する（患者の）記憶に関する質問事項）

1. Q: Sir, tell me a little bit about your mother. You believe she has a problem with her memory or her thinking? (お母様は記憶力や思考能力に関して問題がありますか?)

A: Yeah, it started about 4 years ago. And we noticed little things occurring. (4年ほど前から始まりました。私ら家族はちょっとした変化に気づくようになりました)

Q: Begin gradually? (いつとはなしに始まったのですか?)

A: Gradually right it seems like as time goes on its getting a little worse, or just her short time memory particularly remembering times to do certain things and and uh, repeating herself telling you the same thing over and over. (時間とともに少しずつ悪化していった感じ。初めは特に、何時何をするか、同じことを何度も言う、などのいま今の記憶が問題でした。)

Q: So she has a problem with her memory. (つまり、彼女は記憶に関しての問題を抱えているということですね。)

A: Right (そうです。)

Q: And this is a consistent problem...? (それは継続した問題ですか?)

A: Yes (そうです。)

Q: Not the transient? (それは一時的ではなくいつも見られますね?)

A: No, it's an ongoing daily thing. (はい、いつもです。日常的にです。)

2. Q: In your opinion, can she recall recent events, usually, sometimes, or rarely? (お母さんは最近の出来事を思い出すことができますか? たいていの場合できる、時々できる、たまにしかできない)

A: Uh, somewhere between usually and sometimes. (usually と sometimesの間くらいかな?)

Q: What's your best guess?(どちらかと言えば)

Q: Usually(たいていの場合できます。)

3. Q: If she were a short list of items to get in store, 3,4,or 5 things, would she usuall, sometimes or rarely remember that short list without a written reminder? (被験者は買い物などでメモを見なくても物品のリストを記憶できますか? たいていの場合できる、時々できる、たまにしかできない)

A: Ah, at this point, I think she would rarely remember it. She has to write everything down now. (いまの時点で言えば、ほとんど憶えられません。何でも書いておかなければなりません。)

4. Q: Has there been some decline in memory during the past year? (この1年の間に被験者の記憶障害は幾分か進行しましたか?)

A: I think so, yes. (はい、そう思います。)

5. Q: Is her memory impaired sufficiently that it interferes with everyday activities? Things she would have done 4 or 5 years ago she does less well or can't do because of memory or thinking. (被験者の記憶力の障害は4-5年前に比べて日常生活機能に影響が出る程進みますか?)

A: She can do less well, but you know she still does the same. I mean she still can "balance a check book" and grocery shop and take care of the home. (以前のようにはいきませんが、まだできます。小切手の収支を計算したり、食材を買出しに行ったり、家のことはやっています。)

Q: Do you think that the memory interferes at least somewhat with her usual activities, everyday activities? (被験者の記憶力の障害は日常生活機能に影響が出る程ですか?)

A: I think it interferes somewhat yeah. This thing of having to write everything down, she has this bulletin board and she has all these things written down. (いくらかは影響があると思います。何でも書かないとだめですし、いろいろ混乱が生じています)

6. Q: Does she completely forget a major event a family get together or a trip or social event within a few weeks of its occurrence, usually, sometimes, or rarely? (被験者は数週間以内の大きな出来事例えば旅行、パーティー、家族の結婚式等を完全に忘れてしまうことがありますか? たいてい忘れる、時々忘れる、ほとんど忘れない)

A: Uh, I think she'd rarely forget something like that. (そういったものは殆ど忘れません。)

7. Q: Might she forget the details of that exactly when it happened or who all was there? (被験者は大きな出来事の詳細な内容について忘れてしまうことがありますか? たいてい忘れる、時々忘れる、ほとんど忘れない)

A: Sometimes she would forget. (時々忘れますね。)

8. Q: Does she completely forget important information from the distant past, wedding dates, birthdates...? (被験者は遠い過去の重要な情報(生年月日、結婚記念日、勤務先の場所等)について完全に忘れてしまうことがありますか? たいてい忘れる、時々忘れる、ほとんど忘れない。)

A: Those kind of things she's um very aware of and she remembers all those kinds of things..... She'd rarely forget important long term memory things (このような事はよく憶えているのです。遠い昔の記憶は大丈夫です。)

9. Q: Tell me about some recent event in her life that she should remember. For later testing, obtain details such as location of the event, time of day, participants, how long the event was, when it ended and how the subject or other participants got there. Within 1 week and Within 1 month: (被験者が覚えていてしかるべき出来事について教えて下さい。後で被験者に質問しますのでその出来事の詳細(出来事の場所、日時、何時頃始まり何時間位続いたか、被験者及び出来事への参加者がどのようにその場所に到着したか、等)について教えて下さい。1週間以内の出来事と1ヶ月以内の出来事についてです。)

Q: Now I'm speaking with her in a little bit I want to ask her about some things she's done recently so I can get an idea about what she's able to remember but I am going to need your help with telling me some things. Has there been some thing the past week that she has done that is a little bit out of the ordinary? (記憶することがどの程度できているかの感触をつかむために最近の出来事について彼女に質問してみたいと思います。あなたの助けが必要なんです。やや非

日常的な出来事があったら教えて下さい。(彼女に質問してみたいと思います。)
以下、検者が感謝祭の日の出来事と近所の方の親戚の葬儀についての詳細な聞き取りを始める。

Q: Tell me something recently happened in the past week.

A: Hmm. Ah, probably the only thing I can remember is probably Thanksgiving that would be out of the ordinary.

Q: She prepared Thanksgiving meal?

A: Right

Q: And this was at her home?

A: Right

Q: Who was there?

A: My uncle came.

Q: What's his first name?

A: His name is Winston and my father. And I went to my girl friend's house first and then I came over later, after,....

Q: With your girl friend?

A: No, I didn't come with her.

Q: So um Winston, who's brother? Your father's brother?

A: Yes, my father's brother.

Q: And your father's first name?

A: Lewis.

Q: You came later.

A: Right

Q: Did you join them for the meal?

A: No I didn't.

Q: OK, so three of them had Thanksgiving meal.

A: Right. Later my cousin, his name is Kurt and his wife, her name is Connie and they have two children, they came over later.

Q: What's children's names?

A: Britney and Kelly

Q: Is Kurt Winston's son?

A: No, that's my mother's brother's son.

Q: What's your mother's brother's first name?

A: Klein.

Q: I am sorry Britney and,,,what's was that?

A: Kelly

Q: Were you there when they came?

A: They just arrived and then I arrived earlier shortly after and it's probably maybe, 7:30 or so.

Q: Was anything served to you desert or anything, that sort?

A: Well she had leftovers, just tried a few of those things. My cousin's wife, she brought a flower arrangement, I can't remember what kind of flowers they were, like a basket of flowers

Q: Your mother knows that you spent Thanksgiving with your girlfriend?

A: Right early in the day.

Q: Did you have meal with her, your girl friend?

A: Yes.

Q: What's your girl friend's first name?

A: Barbara

Q: And where did you eat?

A: Over at Barbara's house?

Q: Yes. She prepared turkey and the whole thing?

A: Right. Sort, I had two dinners.

Q: Not bad.

A: Gaining weight.

Q: Did anyone call during Thanksgiving, any phone calls anything?

A: No. She seemed to have that mixed up, you know when I kept telling her I will be there after dinner. She kept asking me, you know, are you come to our dinner, she kept getting it all confused...

Q: And if you told her the answer, might she ask again a little bit later?

A: Right. I mean after a while you get so frustrated and I know its not her fault. I'll just come over your house forget about the first party.

(感謝祭の日、両親と叔父(父の兄弟)の3人が夕食を共にした。その後、母方のいとこが奥さんと子供を連れてやってきた。私は、ガールフレンドのバーバラの家で感謝祭を祝い、食事を済ませてから両親の家に7:30ころ着いた。電話で「食事を済ませてから行くからね」と何度も念押しをしたのに母は理解できず、同じ質問を何回も繰り返し母は混乱していた。家に着くと、私がバーバラの家で感謝祭を祝い、食事を済ませてから来たことを母は忘れていた)

Q: Have you seen her at all the past week or last weekend?

A: Um, I saw her yesterday. Maybe I should have mentioned that?

Q: What was that?

A: We went to a funeral.

Q: Tell me about it. Who died?

A: Her neighbor's brother. That's all I know more recent.

Q: Do you remember your neighbor's first name?

A: Yah, it is a real good friend of hers. Her name is Mayme.

Q: Did the brother die suddenly in a hospital?

A: He has been sick for a while. I think he had cancer. I am not sure about that.

Q: Do you know when he died?

A: I believe it was Friday or Saturday.

Q: Friday or Saturday and who went to the funeral? Did you go with your mother and your father? Three of you together or?

A: Well, I called their home it was like yesterday afternoon and I wasn't exactly sure it was down in city ... So I told them, you know, asked what time they were going to leave? And she said a quarter to two, so I said I can be at your house in 15 minutes and I said I will just follow you down there, so I get over their house and they were gone. I thought maybe she forgot. So, I figured out where this funeral house was and so I went there. And apparently she kept telling my dad to wait but he thought that she didn't remember what was going on.

Q: So you actually arrived at the funeral home independently.

A: Right

Q: Do you know the name of the funeral home?

A: Curdis. Its on Bradway and Orson.

Q: And was there anyone there your mother hadn't expected to see or was um?

A: No. Pretty much people should be expecting, her neighbor Mayme and her husband Bill.

Q: Mayme's husband Bill?

A: Her husbands name is Bill and they have two of the kids were there in twenies.

Q: And there was a service or just funeral?

A: No it was just visiting. The person who died his first name is Tom, or Ed. I'm sorry. Ed.

Q: The brother?

A: Right

Q: The person that had died.

A: Yes

Q: Did your mother know him?

A: Um, no, just she met him I think once or twice, but she didn't really know him.

Q: After the visitation, did you and your mother, and father do anything or did she just come home and ...