

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩坪 威

平成21 (2009) 年 4月

| 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 | 5 |
| 岩坪 威 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 皮質下White matter hyperintensity (WMH) と皮質萎縮率の相関関係の検討 | 8 |
| 朝田隆 | |
| 2. J-ADNI臨床研究実施の問題点とその解決：東北大学における経験から | 12 |
| 荒井啓行 | |
| 3. 大脳白質病変を有するJ-ADNI被験者の臨床評価のための 認知機能正常高齢者に関する地域基盤研究 | 14 |
| 山田正仁 | |
| 4. J-ADNIにおけるMRI撮像の標準化に向けての取り組み | 20 |
| 松田博史 | |
| 5. アルツハイマー病バイオマーカーとしての血漿A β 測定法に関する検討 | 24 |
| 桑野良三 | |
| 6. J-ADNIにおけるPET研究、データ品質管理体制の確立 | 27 |
| 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 | 30 |
| 佐藤典子 | |
| 8. 認知症テスト日本語版の開発とその適用 | 32 |
| 杉下守弘 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 37 |
| IV. 主要研究成果の刊行物・別刷 | 41 |

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
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最終的な目的とし、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、体液バイオマーカー測定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、臨床研究の推進を保証することを目的として行うものである。

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36臨床施設からなる臨床研究を開始し、平成21年3月末までに100例のエントリーを完了した。朝田らはMRIによる皮質下白質の変化が皮質容積に影響を与えることを明らかにしたが、一方山田らは、皮質下白質変化は、必ずしも認知機能に影響を与える訳ではないことを示した。荒井らは東北大学サイトにおいて髄液検査、アミロイドPETを含むフルスペクトラムのADNI研究を先導的に行い、実行上の問題点と解決の方策を提示した。桑野らは血漿バイオマーカーとしてのアミロイドβ測定の方法論を検証した。松田ら、伊藤らはそれぞれMRI、PET撮像の品質管理と解析法を標準化し、全国臨床研究のサポートを行った。佐藤らは大規模データベースをセットアップし、運用基盤を確立した。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CDR、ADAS-Cogを含めて完了し、J-ADNI臨床研究開始のための基盤が確立され、円滑な開始につながった。

分担研究者氏名・所属機関名と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 |
| 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、種々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が本邦でも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療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動揺するので、大きなばらつきを生じ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 は進行が緩慢であるため、それらを対象とする従来式の治療では規模が莫大となり治療期間も長期化する；(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して必須である。

この問題の解決のため、米国で大規模縦断的臨床観察研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が開始され、客観的評価基準の策定が急がれている。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、我が国で J-ADNI を実行するための基盤づくりが、本研究の目的とするところである。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 の被験者を継続的に臨床評価するものである。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基準値を作るための方法論を確立し、根本治療薬の臨床試験に役立てることが最終的な目的である。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であろう。また試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 臨床研究がよいよ本格的に開始され、総計 100 名のリクルートが得られた。また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が完了し、画像、臨床対応の問題点

についても先行的な解析が開始された。

B. 研究方法

臨床コアの朝田は利根町コホートにおいて、MRI 白質病変と皮質萎縮の関係について検討を行った。同・荒井は東北大学をモデル臨床施設とし、全例に髄液検査、アミロイド PET を含む complete な ADNI 研究を施行した。杉下は ADAS-Cog, CDR など繁用される認知機能検査を改訂し、米国版と比較可能な完全な邦訳を作出するとともにテストの認証を実行した。山田は MRI 白質病変と認知機能の関係を検討した。桑野は AD およびコントロール被験者血漿中のアミロイド β ELISA 測定の問題点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設立し運用した。J-ADNI 臨床研究は全国 36 施設で開始した。

C. 研究結果

朝田らは知的に正常な 87 名の高齢者を対象とした縦断的撮像により、皮質下の White matter hyperintensity (WMH) と皮質萎縮率との相関を検討した。その結果、視認法で測定した基底核を除く皮質下の WMH の容量と皮質の萎縮率との間の正の相関が明らかになった。また基底核や視床に WMH が存在すると両者の関係は複雑化することがわかった。一方山田らは J-ADNI 研究の被験者の inclusion にあたって問題となる MRI 上の大脳白質病変の合併と認知機能との関連を明らかにするために、地域に居住する認知機能正常高齢者の大脳白質病変を検討した。65 歳以上の地域住民 318 名のうち認知機能正常 (MMSE \geq 28 が必要条件) の 240 名中、Fazekas 3 度が 13 名 (5.4%)、2 度が 45 名 (18.9%)、1 度が 77 名 (32.4%)、0 度が 103 名 (43.3%) であった。高度白質病変は必ずしも認知機能低下を伴わないことがわかり、J-ADNI 研究では、Fazekas 分類 3 度を一律に脳血管性あるいは混合型認知症 (認知障害) として除外することは避けるべきであると結論された。荒井らは東北大学病院をモデル施設として平成 21 年 3 月までに 9 例の組み入れを行なった。その内訳は、正常者 5 名、MCI 2 名、AD 2 名であった。この中でベースライン検査まで完了した 6 名において、脳脊髄液採取達成率は 80%、FDG-PET 達成率は 100%、BF-227 アミロイドイメージング達成率は 100% であり、円滑なスクリーニング、ベースライン検査の施行のための留意点を指摘した。桑野らはアルツハイマー病と臨床診断された症例と複数の地域をベースとした健康高齢者の血漿を研究材料として、市販のアミロイド β 40/42 ELISA 測定キット及び特注の ELISA 測定キット条件を検討した。抗体を代えることによって、検出感度に差が出たが、正常とア

ルツハイマー病を反映する統計学的有意差は得られなかった。伊藤らは1) PET研究体制の整備、2) PET検査の支援と品質管理、3) 画像データの解析の各項目について具体的活動を行い、J-ADNI PET研究を推進した。その結果、本年度末までに17施設でPET検査が実施され、PET実施症例数：62症例 (FDG 29例、PIB or BF227 5例、FDG+PIB or FDG+BF227 28例)、PET検査実施数：90件となった。松田は全施設のMRI装置の情報を取得し、MRI装置メーカーの協力を得て設定した撮像プロトコールに従い、MRIの本格的運用を開始した。まず、各施設でADNIファントムとボランティアの画像データを1週間間隔で2回撮像してもらい、画質チェックと再現性を評価した。オンラインで国立精神・神経センターに設置された画像サーバにアップロードされた個々のMRIデータを、MRIコアの画質診断チームと画像診断チームがオンラインで評価を開始した。画質に関しては、被検者の動きや折り返しなどのアーチファクトなどの有無を診断し、画像診断では、脳梗塞や脳腫瘍、水頭症などの有無とFazekas分類での白質の虚血性病変のグレード評価を主として行った。得られた画像データを画像解析する前処理として、MRI画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立した。佐藤はITコア主任として、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大規模臨床・画像データベースの構築及び継続的運用のための情報基盤作成の検討を行った。

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

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、本年度に全100例(正常56例、MCI26例、AD18例)に達した。

D. 考察

全国36施設でリクルートしたAD、MCIならびに健常高齢者について、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基盤が確立し、実際に総合的な検討を100例に加えることができた。画像、生化学バイオマーカー、臨床心理検査を駆使したADNI研究を、世界4極のひとつとして本邦においても実行可能である。

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研究が本邦においていよいよ開始され、本コア研究による基盤整備が大きな役割を果たした。

F. 研究発表

岩坪 威：J-ADNI：現状と将来 Dementia Japan 21:68-72, 2008

岩坪 威：長期多施設縦断研究：ADNIとJ-ADNI 治療学 42: 683-686, 2008

分担研究報告書

皮質下White matter hyperintensity (WMH) と皮質萎縮率の相関関係の検討

分担研究者 朝田 隆

筑波大学臨床医学系精神医学教授

研究要旨 知的に正常な87名の高齢者を対象とした縦断的撮像により、皮質下のWhite matter hyperintensity (WMH) と皮質萎縮率との相関を検討した。対象のうち74名はT2画像上基底核、視床領域にWMHがないか殆どない症例であり、残り13名はこれを認める群である。全ての症例は平均3.8年間追跡し、原則として年1回頭部MRIを撮影した。WMH容量はFazekasの視認法にて評価した。初回と、平均3.8年後の画像所見を用いてvoxel-basedに観察期間中の脳皮質及び基底核、視床の萎縮率を算出した。そしてこの萎縮率と検査開始時点における順位尺度で表示したWMH容量との相関をSimple regression model を用いて解析した。その結果、視認法で測定した基底核を除く皮質下のWMHの容量と皮質の萎縮率との間の正の相関が明らかになった。また基底核や視床にWMHが存在すると両者の関係は複雑化することがわかった。健常人においてWMHが縦断的な大脳皮質の変性パターンに及ぼす影響を明らかにすることは、アルツハイマー病など認知症における皮質変性のパターンを評価するための基礎として不可欠である。

A はじめに

各種の認知症性疾患ではMagnetic Resonance imaging (MRI)において脳萎縮を認める。とくにアルツハイマー病では、MRI上の脳萎縮がsurrogate markerと位置づけられている。一方、T2 imageで明らかとなるWhite matter hyperintensity (WMH) が知的健常者も含めて、その脳萎縮に影響し得ることが知られてきた。WMHはアルツハイマー病にもしばしば付随するので脳萎縮も相加的におこりうるが、WMHが脳萎縮にどのような影響を及ぼすかについての知見は乏しい。特に各葉の皮質下白質のWMHが皮質領域にもたらす影響と基底核、視床領域のWMHがもたらす影響との違いについてはほとんど知られていない。WMHを伴うアルツハイマー病や軽度認知障害の脳萎縮のパターンを知るためには、WMHを伴う健常高齢者に

における経時的な萎縮パターンを知ることが基礎になる。

我々は高齢者を対象とした地域疫学研究の一環として、参加者の頭部MRI画像を縦断的に撮影してきた。今回、正常認知機能をもつ高齢者を対象に、調査開始時のWMHと経時的な大脳皮質の局所的容量変化との関係についての検討をvoxel-basedに行った。とくに基底核や視床におけるWMHが大脳皮質の萎縮に与える影響と、基底核や視床領域以外のWMHが皮質に与える影響を検討することに注目した。

B 対象と方法

今回我々は検査開始時点で認知機能が正常とみなされた66～84歳の方々を対象に縦断的な脳神経画像研究を行った。対象者は87名(43 men, 44 women; mea

n age, 72.8 ± 4.0 years; mean years of education, 10.8 ± 3.1 years; mean mini-mental state examination (MMSE) 28.3 ± 1.9 at baseline) である。また基底核および視床領域のWMHが大脳皮質に与える影響を除外する目的で、上記対象者のうち初回検査で基底核領域にWMHを全く、もしくはほとんど有さない群 (Fazekas ≤ 1) と、それを有する群とに分けた。基底核及び視床にWMHを有さない群は74 subjects (39 men, 35 women; mean age, 72.3 ± 3.8 years; mean years of education, 10.9 ± 3.1 years; MMSE 28.4 ± 1.8 at baseline) である。また基底核及び視床にWMHを有する群は13 subjects (4 men, 9 women; mean age, 75.3 ± 4.3 years; mean years of education, 10.4 ± 3.2 years; MMSE, 27.7 ± 2.4 at baseline) であった。全ての症例は平均3.8年間、期間内に原則として年1回頭部MRIを撮影した。

MRI機種は1.5-T Magnetom Symphony system (Siemens, Erlangen, Germany) を用いた。撮像方法を示す。Conventional axial T2-weighted turbo spin echo images は次の方法で得た。: repetition time (TR), 4000 ms; echo time (TE), 96 ms; slice thickness, 5 mm; intersection gap, 1.5 mm; matrix, 512 × 512; field of view, 230 × 230 mm; number of signals acquired, 2. In addition to T2-weighted imaging, high spatial-resolution, 3-dimensional (3D) T1-weighted imaging was also used for study. Scans for 3D T1-weighted imaging were made in the sagittal plane using the following settings: TR, 2080 ms; TE, 3.93 ms; flip angle, 12°; effective section thickness, 1.20 mm; slab thickness, 173 mm; matrix, 512 × 512; field of view, 280 × 280 mm; number of signals acquired, 1. This yielded 144 contiguous slices through the head.

また3D T1-weighted MR images は次の手法で解析

した。voxel-based morphometry (VBM) technique を用いて、データはStatistical Parametric Mapping 5 (SPM5) software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) をMATLAB 7.0 (Math Works, Natick, MA) にて操作した。

WMH容量はFazekasの視認法にて評価した。初回と、平均3.8年後の画像所見を用いてvoxel-basedに観察期間中の脳皮質

及び基底核、視床の萎縮率を算出した。この萎縮率と検査開始時点における順位尺度で表示したWMH容量との相関をSimple regression model を用いて解析した。

C. 結果

基底核及び視床にWMHを有さない群で行ったVoxel-based morphometric analysis では両側前頭前野、後頭葉皮質および両側視床における萎縮率と検査開始時点でのWMH容量との間に正の相関が認められた。これに対して基底核及び視床にWMHを有さない群および有する群を含む87名における検討では右後頭葉にのみ相関が認められた。

D. 考察

今回の縦断的研究において、視認法で評価した、調査開始時点における基底核領域を除外した白質領域のWMHの容量と3.8年後の皮質及び視床の萎縮率との間の正の相関が認められた。この結果から、知的に正常な高齢者であっても一定以上の容積のWMHはその後の脳の萎縮率に影響を与えることが示された。基底核領域や視床領域にWMHを有する群と有さない群を含めた解析ではWMH loadと皮質の萎縮率との関連は、前述の領域のうちの一部においてしか認められなかった。これは大脳皮質の萎縮が皮質下白質のWMH loadと基底核や視床上のWMH loadの2系統から影響されたためと考えられる。つまり両者の相互作用により皮質下白質のWMH loadと大脳萎縮との直接相

関が損なわれたためと考察される。換言すれば、基底核、視床領域のWMHは他の葉におけるWMHとは異なるメカニズムで大脳皮質の萎縮に影響を与えるものと考えられる。健常人の大脳皮質の経時的な萎縮パターンを知る上で、皮質下血管病変が大脳皮質の萎縮に及ぼす影響を正確に評価することが重要である。

E. 結論

知的に正常な高齢者であっても一定以上の容積のWM

Hはその後の脳の萎縮率に影響を与える。また、基底核、視床領域のWMHは他の葉におけるWMHとは異なるメカニズムで大脳皮質の萎縮に影響を与えることが示唆された。WMHを伴うアルツハイマー病や軽度認知障害の脳萎縮のパターンを知る上で、健常人の大脳皮質の経時的な萎縮パターンを知ることは基礎になる。それだけに皮質下血管病変が大脳皮質の萎縮に及ぼす影響を正確に評価することは重要である。

文献

Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986;19:253-262.
Mirslen TR, Lee DH, Wong CJ, Diaz JF, Fox AJ, Hachinski VC, Merskey H. Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol* 1991; 48: 1015-1021.
Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, Asada T. et al. Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 2009, 16:270-276.
Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC. Longitudinal volumetric MR

I change and rare of cognitive decline. *Neurology* 2005; 65: 561-571. Ogawa T, Yoshida Y, Okudera T, Noguchi K, Kado H, Uemura K. Secondary thalamic degeneration after cerebral infarction in the middle cerebral artery distribution: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1997;204:255-262.
Ota M., Obata T., Akine Y., Ito H., Matsumoto R., Ikehira H., Asada T., Suhara T. Laterality and aging of thalamic subregions measured by diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 2007;18: 1071-1075.
Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, Reed BR, DeCarli CS. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2006; 67:2192-2198.

ial. Dement Geriatr CognDisord 2008;25:399-407

F. 研究発表

1) Ikeda A, Yamagishi K, Tanigawa T, Cui R, Yao M, Noda H, Umesawa M, Chei C, Yokota K, Shiina Y, Harada M, Murata K, Asada T, Shimamoto T, Iso H. Cigarette Smoking and Risk of Disabling Dementia in a Japanese Rural Community: A Nested Case-Control Study. *Cerebrovasc Dis* 2008, 25:324-331.
2) Okumura Y, Tanimukai S, Asada T. The effects of short-term reminiscence therapy on elderly with dementia: A comparison with everyday conversation approaches. *PSYCHOGERIATRICS* 2008, 8:124-133
3) Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saito O, Shiosaka S, Kunugi H. Genetic variation of human neuropsin gene and psychiatric disorders: Polymorphism screening and possible association with bipolar disorder and cognitive functions. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:3237-3245
4) Homma H, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigetani M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Ohbayashi T. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: Results from a 24-week, double-blind placebo-controlled, randomized tr

5) Timinkul A, Kato M, Omori T, Decaris CC, Ito A, Kizuka T, Sakairi Y, Nishijima T, Asada T, Soya H. Enhancing effect of cerebral blood volume by mild exercise in healthy young male subjects: A near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 2008, 61:242-248
6) Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbekov TK, Nozaki S, Fujimura Y, Koeda M, Asada T, Suhara T. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [(11)C]DAA1106. *Biol Psychiatry* 2008;64:835-841
7) Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R. GAB2 is not associated with late-onset Alzheimer's disease in Japan, 2008 Oct 15. *Epub ahead of print*
8) Iwakiri M, Mizukami K, Ikonovic MD, Ishikawa M, Abarahamson EE, Dekosky ST, Asada T. An immunohistochemical study of GABA receptor gamma subunits in Alzheimer's disease hippocampus: Relationship to neurofibrilla

ry tangle progression. Neuropathology 2008
Nov 19 Epub ahead of print

8) Ota M, Sato N, Saitoh Y, Endo F, Murata
M, Asada T. Degeneration of dementia with L
ewy bodies measured by diffusion tensor ima
ging. NMR Biomed 2008 Nov 13 Epub ahead of
print

9) Ota M, Sato N, Saitoh Y, Endo F, Murata
M, Asada T. Diffusion tensor imaging in fam
ilial spastic paraplegia with mental impair
ment and thin corpus callosum. Magn Reson M
ed Sci. 2008, 7(3):163-7.

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

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

J-ADNI 臨床研究実施の問題点とその解決：東北大学における経験から
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

平成19年12月17日「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト（J-ADNI）全国臨床研究」が東北大学医学部・医学系研究科倫理審査委員会の承認を受けた後の現状に合わせた軽微な変更を加えた修正を行ない、平成20年7月8日、追加承認を受けた。この倫理審査委員会の承認に基づき、平成20年9月、東北大学病院における被験者組み入れが開始された。平成21年3月までに9例の組み入れを行なった。その内訳は、正常者5名、MCI2名、AD2名である。この中でベースライン検査まで完了した6名において、脳脊髄液採取達成率は80%、FDG-PET 達成率は100%、BF-227 アミロイドイメージング達成率は100%であった。

A. 研究目的

1) 現在アルツハイマー病 (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、Mild Cognitive Impairment (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。平成19年12月17日「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(J-ADNI)全国臨床研究」が東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を受けた。平成20年7月8日、実情に合わせた軽微な変更点を加えた修正を行ない承認を受けた。今年度の目標は、コア施設において実際の組み入れ作業を開始し、J-ADNIを開始することにある。

B. 研究方法

- 1) 「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(J-ADNI)全国臨床研究」プロトコールに従ってAD、MCI、正常高齢者の組み入れを行なう。
- 2) 施設基準の標準化のため、医師・臨床心理士のためのCDR/ADAS講習会を企画することが求められる。

C. 研究結果

- 1) 平成20年9月から、東北大学病院におけるADNI組み入れ作業が開始された。平成21年3月までに9例の組み入れを完了した。その内訳は、正常者5名、MCI2名、AD2名である。この中でベースライン検査まで完了した6名において、脳脊髄液採取達成率は80%、FDG-PET達成率100%、BF-227アミロイドイメージング達成率100%であった。また、Wechsler記憶検査の論理記憶遅延再生得点がMCI基準に達しなかったため、どの診断カテゴリーにも当てはまらず、組み入れができない症例があった。
- 2) 平成20年11月22日、J-ADNI東北・北海道地区神経心理検査講習会を行なった。

D. 考察

J-ADNI コア施設として被験者組み入れを開始した。脳脊髄液採取達成率、FDG-PET達成率、BF-227アミロイドイメージング達成率は予想以上に高く、担当医師の熱意と被験者の協力に感謝したい。また、AD、MCI、正常高齢者のどのカテゴリーにも属さないケースがあることも経験された。様々なスクリーニング検査を経てから「ADNI被験者として不適格」となるため、被験者を落胆させることになりかねない。組み入れ時の被験者や家族(スチューディーパートナー)への説明として「検査の結果次第では、今回のADNI参加は見送る可能性もある」と十分周知しておく必要があると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

荒井啓行、工藤幸司 アルツハイマー病治療の現状と近未来像 細胞40:17-20、2008

2. 学会発表

Arai H. Current status of Alzheimer's amyloid imaging study in Japan. **International Conference on Alzheimer's disease** July 27, 2008, Chicago, USA.

Arai H. Imaging and biomarker development in Alzheimer's disease and related disorders. **The joint symposium of the 4th international symposium of Institutes network and Osaka University Global COE symposium.** Feb 1, 2009, Osaka

Arai H. Imaging and biomarker development in Alzheimer's disease and related disorders. **Mini-workshop Neuroimaging Modeling & Data-basing** Feb 3, 2009, Sendai

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

大脳白質病変を有する J-ADNI 被験者の臨床評価のための認知機能正常高齢者に関する地域基盤研究

研究分担者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系
脳老化・神経病態学（神経内科） 教授
共同研究者 島 啓介、吉田光宏、佐村木美晴、柳瀬大亮
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】J-ADNI 研究では MRI 上の大脳白質病変の合併が被験者の inclusion にあたって問題となる。高齢者における大脳白質病変と認知機能との関連を明らかにするために、地域に居住する認知機能正常高齢者の大脳白質病変を検討した。

【方法】65 歳以上の地域住民 318 名について神経学的診察、認知機能テスト等の臨床評価を行い、MRI 上の大脳白質病変を Fazekas 分類で評価した。

【結果】認知機能正常（MMSE \geq 28 が必要条件）の 240 名中、Fazekas 3 度が 13 名（5.4%）、2 度が 45 名（18.9%）、1 度が 77 名（32.4%）、0 度が 103 名（43.3%）であった。

【結論】高度白質病変は必ずしも認知機能低下を伴わない。J-ADNI 研究では、Fazekas 分類 3 度を一律に脳血管性あるいは混合型認知症（認知障害）として除外することは避けるべきである。

A. 研究目的

アルツハイマー病発症のサロゲートマーカー策定を目的とする J-ADNI 研究では、高齢者でしばしばみられる MRI 上の大脳白質の虚血性病変の合併が、被験者の inclusion にあたって問題となる。その解決のためには、日本人高齢者において、大脳白質病変と認知機能との関連を明らかにする必要がある。本研究では、地域に居住する認知機能正常高齢者の MRI 上の大脳白質病変を検討した。

察、認知機能テスト等の臨床評価を行い、MRI 上の大脳白質病変を Fazekas 分類で評価した。認知機能正常（MMSE \geq 28 が必要条件）と判断された者について白質病変との関連を検討した。一方で、金沢大学病院もの忘れ外来を受診し、臨床経過、画像、脳脊髄液マーカー検査により、脳血管性認知症（あるいは脳血管性認知障害）と診断した患者の MRI 上の大脳白質病変を検討し、上記の地域住民認知機能正常高齢者と対比した。

B. 研究方法

65 歳以上の地域住民 318 名について神経学的診

（倫理面への配慮）

本研究は倫理委員会の承諾を得て行った。

C. 研究結果

地域在住の認知機能正常の高齢者 240 名中、Fazekas 3 度が 13 名 (5.4%)、2 度が 45 名 (18.9%)、1 度が 77 名 (32.4%)、0 度が 103 名 (43.3%) であった。Fazekas 3 度と判定された認知機能正常高齢者の大脳白質病変は、もの忘れ外来を受診し高度の大脳白質病変を示し脳血管性認知症と診断された患者にみられた所見に匹敵していた。

D. 考察

本研究において、地域在住の日本人健常高齢者の約 5% に Fazekas 3 度の高度の大脳白質が認められたことから、高度白質病変は必ずしも認知機能低下を伴わないことが明らかになった。こうした高齢者がアルツハイマー病を発症した場合、高度白質病変の存在から脳血管性認知症と誤認される可能性がある。一方で、同様の高度白質病変を呈し脳血管性認知症と診断される患者も存在する。MRI 上の高度白質病変を有する例の診断においては、臨床経過や神経精神症候はもちろん、白質病変の分布、機能画像所見、アルツハイマー病関連の脳脊髄液マーカー所見などを総合して判断する必要がある。J-ADNI 研究では、Fazekas 分類 3 度を一律に脳血管性あるいは混合型認知症（認知障害）として除外することは避けるべきである。

E. 結論

高度白質病変は必ずしも認知機能低下を伴わない。J-ADNI 研究では、Fazekas 分類 3 度を一律に除外することは避けるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Chen W, Samuraki M, Yanase D, Shima K, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Nishimura S, Yamada M,

Matsunari I: Effect of sample size for normal database on diagnostic performance of brain FDG PET for detection of Alzheimer's disease using automated image analysis. *Nucl Med Commun* 29:270-276, 2008.

2) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M: Medical procedures as risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Inf Dis*, 15:265-271, 2009.

3) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M: The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology*, In press.

4) 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* 54:620-627, 2008.

5) Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Ikeda T, Yamada M: Anti-aggregation and fibril-destabilizing effects of sex hormones on alpha-synuclein fibrils in vitro. *Exp Neurol*, In press.

6) Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M: Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 270:133-140, 2008.

7) Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M: Cerebrospinal fluid/serum IgG index is correlated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25:144-147, 2008.

8) Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M, Sadakane A, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E,

- Schonberger L: Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1979–2008. *MMWR* 57:1152-1154, 2008.
- 9) Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M, El-Agnaf OMA, Yamada M: CSF α -synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1251:1-6, 2009.
- 10) Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology*. In press.
- 11) Yamada M: Editorial: Anti-amyloidogenic/protein-misfolding therapies in amyloidosis and other protein-misfolding disorders. *Curr Pharm Design* 14:3203-3204, 2008.
- 12) Ono K, Hirohata M, Yamada M: α -synuclein assembly as a therapeutic target of Parkinson's disease and related disorders. *Curr Pharm Design* 14: 3247-3266, 2008.
- 13) Hirohata M, Ono K, Yamada M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as anti-amyloidogenic compounds. *Curr Pharm Design* 14:3280-3294, 2008.
- 14) 佐村木美晴, 森永章義, 野崎一朗, 篠原もえ子, 浜口 毅, 石田千穂, 山田正仁: 硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の1剖検例: 二次感染予防の観点から. *治療学* 42:726-728, 2008.
- 15) 篠原もえ子, 小野賢二郎, 山田正仁: アルツハイマー病: 脳脊髄液検査 (A β , タウ以外). *日本臨床* 66 (Suppl 1) :237-240, 2008.
- 16) 野崎一朗, 山田正仁: アルツハイマー病: 鑑別診断. *Current Therapy* 26:308-312, 2008
- 17) 浜口 毅, 山田正仁: アミロイドーシス. *総合臨床* 57 (増刊号) :436-439, 2008.
- 18) 浜口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病にみる遺伝子異常. *診断と治療* 96:2265-2268, 2008.
- 19) 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* 52:266-272, 2008.
- 20) 浜口 毅, 山田正仁: 脳卒中と遺伝子: アミロイドアンギオパチー. *Brain & Nerve* 60:1275-1283, 2008.
- 21) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁: クロイツフェルト・ヤコブ病. *臨床精神医学* 37:573-579, 2008.
- 22) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁: 医原性プリオン病. *神経内科* 68:17-22, 2008.
- 23) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁: 孤発性 CJD MM2 皮質型と視床型. *神経内科* 69:323-328, 2008.
- 24) 森永章義, 篠原もえ子, 山田正仁: 軽度認知障害. *神経内科* 68 (Suppl 5):103-108, 2008.
- 25) 森永章義, 山田正仁: かかりつけ医が認知症を診るとき: 認知症の治療と今後の展望. *日本医事新報* 4410:69-73, 2008.
- 26) 山田正仁: ヒトプリオン病の最近の動向. *日内会誌* 97:575-579, 2008.
- 27) 山田正仁: 認知症早期診断の課題を再考する. *老年精神医学* 19:82-86, 2008.
- 28) 柳瀬大亮, 山田正仁: アルツハイマー病の危険因子としての common diseases. *Geriat Med* 47:59-63, 2009.
- 29) 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 (編) 必携 脳卒中ハンドブック. 診断と治療社, 東京, pp128-131, 2008.
- 30) 浜口 毅, 山田正仁: クロイツフェルト・ヤコブ病. 永井良三 (監修) 看護に役立つ疾患・症候事典. メジカルフレンド社, 東京, pp572-574, 2008.

- 31) 浜口 毅、山田正仁：亜急性に認知機能が低下した65歳女性(クロイツフェルト・ヤコブ病)。鈴木則宏(編) 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 6 神経疾患。日本医事新報社、東京、pp136-145, 2008.
- 32) 山田正仁、吉田光宏：レビー小体型認知症 5. 臨床症状と経過 6. 検査所見 7. 診断 8. 治療。日本認知症学会(編) 認知症テキストブック、中外医学社、東京、pp268-281, 284-289, 2008.
- 33) 山田正仁：その他の変性型認知症 3. その他の認知症を主症状とするタウオパチー。日本認知症学会(編) 認知症テキストブック。中外医学社、東京、pp326-333, 337-338, 2008.
2. 学会発表
- 1) Yamada M, Nakamura Y: CJD surveillance in Japan. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group. Riga, May 29-31, 2008.
- 2) Yamada M: Cerebral amyloid angiopathy at the crossroads of stroke and dementia. UCLA Medical Center Seminar, Los Angeles, July 25, 2008.
- 3) Morinaga A, Hirohata M, Ono K, Yamada M: Estrogen has anti-amyloidogenic effects on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. International Symposium on Innovative Brain Science for Development, Learning, Memory and Autism, Kanazawa, July 17-19, 2008.
- 4) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Shinohara M, Wei-Ping Chen, Yanase D, Ono K, Yoshita M, Yamada M: FDG PET in Relation to Atrophic Pattern Using Voxel-Based Morphometry in Patients with Alzheimer's Disease. International Symposium on Innovative Brain Science for Development, Learning, Memory and Autism, Kanazawa, July 17-19, 2008.
- 5) Yamada M: Cerebral Amyloid Angiopathy: Epidemiology, Clinical Features and Genetic Risk Factors. The 11th International conference on Alzheimer's disease and Related Disorders (ICAD2008), Chicago, July 26-31, 2008.
- 6) Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Yamada M: Non steroidal anti inflammatory drugs have potent anti α -synuclein fibril effects in vitro. The 11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD2008), Chicago, July 26-31, 2008.
- 7) Morinaga A, Hirohata M, Ono K, Yamada M: Estrogen exhibits anti-amyloidogenicity for β -amyloid fibrils in vitro. The 11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD2008), Chicago, July 26-31, 2008.
- 8) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M: Medical procedures and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: analyses with the Japanese CJD surveillance. PRION 2008, Madrid, Oct 8-10, 2008.
- 9) Samuraki M, Matsunari I, Chen W, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, Takeda N, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M: Prevalence of reduced glucose metabolism or gray-matter concentration in healthy Apo E ϵ 4 carriers: The Ishikawa Brain Imaging Study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Munich, Oct 11-15, 2008.
- 10) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Wei-Ping Chen, Yanase D, Takeda N, Yoshita M, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M: FDG PET in Relation to Atrophic Pattern Using Voxel-Based Morphometry in Patients with Alzheimer's Disease, The Ishikawa Brain Imaging Study. Annual Congress of The European Association of Nuclear Medicine, Munich, Oct 11-15, 2008.
- 11) Yoshita M, Noto D, Takahashi K, Yamada M: 123-MIBG scintigraphy in PSP, CBD and IPD. 19th

International Symposium of the American Autonomic Society. Kauai, Oct 29, 2008.

12) 池田芳久、吉田光宏、能登大介、山田正仁：認知障害を主症状とし iNPH 様 MRI 所見を呈した症例におけるタッグテストの検討。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

13) 島 啓介、佐村木美晴、柳瀬大亮、駒井清暢、松成一朗、吉田光宏、小野賢二郎、山田正仁：アルツハイマー病における FDG-PET 後部帯状回・頭頂側頭葉代謝低下と MRI 海馬萎縮の検討。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

14) 能登大介、吉田光宏、高橋和也、山田正仁：PSP、CBD、PD における ^{123}I -MIBG 心筋シンチおよび MRI の診断的価値。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

15) 野崎一朗、浜口 毅、篠原もえ子、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、中村好一、森若文雄、志賀裕正、三條伸夫、黒岩義之、西澤正豊、武田雅俊、葛原茂樹、黒田重利、村井弘之、村山繁雄、立石潤、山田 正仁：わが国におけるプリオン病の発症状況。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

16) 浜口 毅、篠原もえ子、野崎一朗、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、山田正仁：孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病における医療行為の実態。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

17) 廣畑美枝、小野賢二郎、森永章義、山田正仁：NSAIDs は α -シヌクレイン蛋白凝集抑制作用および不安定化作用を有する。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

18) 森永章義、廣畑美枝、小野賢二郎、山田正仁：女性ホルモンによる β アミロイド線維形成・伸長抑制および不安定化作用。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

19) 吉田光宏、Fletcher Evan、Mungas Dan、Reed

Bruce、DeCarli Charles、山田正仁：正常認知機能高齢者の拡散テンソル画像による脳 MRI の検討：大脳白質高信号との関連。第 49 回日本神経学会総会、横浜、5.15-17, 2008.

20) 山田正仁、篠原もえ子、浜口 毅、野崎一朗、北本哲之、佐藤 猛、中村好一、水澤英洋：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の疫学、臨床、病理。第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、5.20-22, 2008.

21) 浜口 毅、篠原もえ子、野崎一朗、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、山田正仁：医療行為に伴う医原性 CJD の危険性。第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、5.20-22, 2008.

22) 野崎一朗、浜口 毅、篠原もえ子、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、森若文雄、志賀裕正、三條伸夫、黒岩義之、西澤正豊、武田雅俊、葛原茂樹、黒田重利、村井弘之、村山繁雄、立石潤、山田正仁：わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況：最近 9 年間のサーベイランスデータ。Prion Symposium 2008、北海道、8.29-30, 2008.

23) 山田正仁、吉田光宏、篠原もえ子：Alzheimer 病 (AD) と Lewy 小体型認知症 (DLB) の画像診断。第 2 回 Movement Disorder Society Japan 学術集会、京都、10.2-4, 2008.

24) 廣畑美枝、小野賢二郎、森永章義、山田正仁：NSAIDs は α -シヌクレイン蛋白凝集抑制作用および不安定化作用を有する。第 27 回日本認知症学会学術集会、前橋、10.10-12, 2008.

25) 森永章義、廣畑美枝、小野賢二郎、山田正仁：エストロゲンの β アミロイド線維形成・伸長抑制および不安定化作用。第 27 回日本認知症学会学術集会、前橋、10.10-12, 2008.

26) 山田正仁：Overview：科学的根拠に基づく MCI 段階での AD 早期診断をめざして。第 27 回日本認知症学会学術集会、前橋、10.10-12, 2008.

27) 山田正仁：認知症の診断ツール（神経心理以

外の検査)。第 27 回日本認知症学会学術集会、前橋、10.10-12, 2008.

なし

2. 実用新案登録

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

分担研究報告書

J-ADNI における MRI 撮像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

全施設のMRI装置の情報を取得し、MRI装置メーカーの協力を得て設定した撮像プロトコールに従い、MRIの本格的運用を開始した。まず、各施設でADNIファントムとボランティアの画像データを1週間間隔で2回撮像してもらい、画質チェックと再現性を評価した。このテストトライアルデータに合格した上で、J-ADNI研究に対してのMRI施設認定証を発行した。臨床のMRIデータは、オンラインで国立精神・神経センターに設置された画像サーバにアップロードされている。このアップロードされた個々のMRIデータを、MRIコアの画質診断チームと画像診断チームがオンラインで評価を開始している。画質に関しては、被検者の動きや折り返しなどのアーチファクトなどの有無を診断し、画像診断では、脳梗塞や脳腫瘍、水頭症などの有無とFazekas分類での白質の虚血性病変のグレード評価を主として行っている。さらに、被検者への返却コメントも記載している。得られた画像データを画像解析する前処理として、MRI画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立した。前者に対しては、駆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作成した頭部受信コイルの感度マップとモンリオール神経学研究所の開発したN3プログラムを併用した。後者に関しては、毎回、撮像されているADNIファントムデータを用いて、新しい数学的な補正法を開発し、ファントム実験において有効性を確認した。

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。3.0テスラのMRIも一部で撮像する。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

行った上で、個々の画像データの品質管理を行う。さらに、その後の画像解析のための前処理を行うことを目的とする。

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) に昨年度、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。3.0 テスラの MRI に関しても同一の撮像条件とした。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。

2) MRI 施設認定

各施設において、実際の被検者の撮像前において、ボランティア脳と ADNI ファントムの撮像を 1 週間の間隔で行ってもらい、撮像データの信号対雑音比などを解析した上で施設認定を行う。

3) MRI データ品質管理と診断

オンラインにて、各施設から国立精神・神経センターにアップロードされた被検者とファントム画像の品質管理と画像診断を専用開発されたソフトウェアを用いて行う。

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、頭部コイルと駆幹部コイルの 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。さらに、モントリオール神経学研究所の開発した信号値不均一性補正プログラムである N3 ソフトウェアを併用す

ることにより信号値不均一性補正の高精度化を図った。また、画像歪み補正のために、ADNI ファントムの 160 個の球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計算する。この変形量を用いて歪み補正を行うソフトウェアを開発する。歪み評価のためには昨年度開発した 3 次元表示可能な歪み測定ソフトウェアを用いた。

C. 研究結果

全施設の MRI 装置の情報を取得し、MRI 装置メーカーの協力を得て設定した撮像プロトコールに従い、MRI の本格的運用を開始した。各施設において撮像されたテストトライアルデータの解析を行い、不備なデータに対しては、撮像法の指導を行うことによりほとんどの施設に認定証を送付した。また、再現性のあるファントム撮像のために、ファントムを支える支持台を開発し、各施設に配付した。各施設で ADNI ファントムとボランティアの画像データを 1 週間間隔で 2 回撮像してもらい、画質チェックと再現性を評価した。このテストトライアルデータに合格すれば、J-ADNI 研究に対しての MRI 施設認定証を発行した。

J-ADNI でアップロードされた個々の MRI データを、MRI コアの画質診断チームと画像診断チームがオンラインで評価を開始している。画質に関しては、被検者の動きや折り返しなどのアーチファクトなどの有無を診断し、画像診断では、脳梗塞や脳腫瘍、水頭症などの有無と Fazekas 分類での白質の虚血性病変のグレード評価を主として行っている。さらに、被検者への返却コメントも記載している。

得られた画像データを画像解析する前処理として、MRI 画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立した。前者に対しては、駆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作成した頭部受信コイルの感度マップとモントリ

オール神経学研究所の開発した N3 プログラムを併用した。この2つのプログラムの併用により、ファントムデータの信号対雑音比は最高2倍程度まで向上し、さらにMR装置の機種間差が少なくなった。後者に関しては、毎回、撮像されている ADNI ファントムデータを用いて、新しい数学的な補正法を開発し、ファントム実験において有効性を確認した。昨年度は SPM5 を用いたが、今年度は新たにより詳細な歪み補正プログラムを開発した。この結果、SPM5 では補正できなかった 3.0 テスラ MRI での歪み補正が可能となった。

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、信号値均一性測定、幾何学的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。

さらに、各メーカーの傾斜磁場の歪み情報に関しては、原則的に非公開となっており、データの取扱が困難である。昨年度までの ADNI ファントムを用いた SPM による歪み補正は最大で 2mm ぐらいの歪みを有する 1.5 テスラの MRI では有効であったが、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 では無効であった。今回、新たに開発された高精度の幾何学的歪み補正プログラムは 3.0 テスラの MRI 装置でも有効性が確認された。信号値の不均一性補正に関しては、B1 キャリブレーションデータと N3 プログラムの併

用による補正が 1.5 テスラのみならず 3.0 テスラの MRI でも有効であることが確認された。このように、各施設で標準化された撮像法と高精度の信号値不均一性および幾何学的歪み補正プログラムを用いた前処理が、引き続いて行われる画像解析に有利な条件を与えるものと確信する。

E. 結論

MRI 撮像の標準化とデータのオンラインによる品質管理ならびに画像解析のための前処理補正が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimiya M, Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Sato N. Comparison of SPM and NEUROSTAT in voxelwise statistical analysis of brain SPECT and MRI at the early stage of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22(10):921-927:2008
- 2) 山田 実、松田博史. アルツハイマー病対策プロジェクト(J-ADNI)における MRI の役割. *INNERVISION* 23(9); 60-61:2008
- 3) 松田博史. アルツハイマー病の画像診断. *神経心理学*. 24(3); 235-241:2008
- 4) 松田博史. MCI の画像診断を考える一画像統計解析の観点から. *老年精神医学雑誌*. 20(増刊号). 47-54, 2008

2. 学会発表

- 1) Matsuda H. The role of neuroimaging in Alzheimer's disease. Symposium, New Biomarkers for Early detection and differentiation of Dementia Alzheimer's Type. 2nd WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Asia-Pacific Congress, Sep.11, 2008, Toyama-city
- 2) 山田 実、平野雅弥、渡部進一、市川隆史、和田幸人、田中淳司、瀧澤 修、山下典生、松田博史、岩坪 威. MP-RAGE パルスシーケンスの検討. 第 36 回日本磁気共鳴医学大会、平成 20 年 9 月 12 日、