

杉下 ないようです。

岩坪 私はあり得ると思います。例えば、 β アミロイド産生の阻害薬、セクレターゼ阻害剤などでも、神経細胞死に向かう経路を抑えると同時に、栄養的な作用を及ぼして症候的にも改善をみるということはあり得るのです。ただ、細胞の変性を抑制する効果のみを發揮する場合には、より長期的に経過をみないと、症状の改善効果がみえてこないという可能性は高いのです。

鳥羽 国民の受け止め方はだいぶ違っていて、根本治療薬というからにはMMSEが10点の人が30点に戻る、15点の人が10年経っても15点でいられるような薬をイメージしていないでしょうか。加齢や病気に伴う進行を食い止めるのが現状の根本治療薬と認識した方が科学者の良心としてよろしいと考えてよいのですか。

岩坪 先生のおっしゃるとおりです。

2. 脳機能賦活

鳥羽 では、大脳賦活に関する中核、あるいは周辺症状、QOLを含めて、現状と課題についていかがでしょうか。

杉下 やはり運動がよいという研究が多いようです。それも歩く、散歩というものではなく、もう少し激しいものを1週間に2〜3回やる必要があるようです。

鳥羽 運動以外にも学習療法や記憶訓練療法など様々なものがありますが、先生の目からみていかがでしょうか。

杉下 運動以外のものは、あまり効果ははっきりしないというべきではないでしょうか。

しかし、運動がよいといわれても、なかなか実行できません。運動の代わりに温泉療法とか、サウナなどは効果がありそうに思いますが、サウナの本場である北欧で研究されているのでしょうか。

鳥羽 朝田先生、周辺症状、脳賦活療法、あるいは薬物療法の現状について、お話しいただけますか。

朝田 このBPSDの問題については2つに分けて考えられると思います。1つは従来から使われている非定型抗精神病薬の使用に警告が発せ

られていることです。そもそも認知症に対しては適応にならないのです。

非定型抗精神病薬を使うことは、オフラベルにもなりますし、突然死などの危険性を2倍近くにするというで既に日本では原則的には使われていません。漢方薬、あるいはセロトニンの1A(ワンエー)パーシャルアゴニストは幻覚、妄想や攻撃性に効くとして、このような従来とは違う傾向のお薬が使われるようになっていきます。

もう1つは対応の仕方です。脳因性といわれる一群の症状に対して、従来は精神論的な対応がいわれて、「優しく対応、怒ってはいけない」などといわれるばかりでした。具体的な対応策が示されないことが大きな課題になっているのではないのでしょうか。

つまり、具体的な対応をいくつか提示して、その具体的な対応を少しずつ実証性をもったものにするのが期待されるのではないのでしょうか。

ANDIに期待すること

鳥羽 最後に、今日のお話の中で触れられなかったこと、あるいは期待したいことを一言ずついただきたいと思います。

杉下 世界的にみると、日本、中国、インドなど、文化が違うということから、国際的な研究や治験で置き去りにされるという傾向が強いですね。これを打開するには、心理検査、画像検査などを英語圏と等価にする努力が必要だと思います。唯我独善で研究を行えばよいという時代ではないということを知ることがあります。このことを考えないと、治験もできなくなりますし、外国で出たデータと比較もできなくなってしまおうでしょう。ですから、心理検査と画像検査をアメリカと等価にするという意味でADNIプロジェクトは日本に良い影響を与えていると思います。

鳥羽 今までの神経心理をやってきた医師に対してのお叱りの言葉としてよろしいですか。

杉下 国際的なことをあまり考えていなかったのではないかとということでしょうか。もう1つは検査する人の訓練の問題です。今まで、日本で臨床心理士の国家資格がないことが問題視されてきました。最近では少し違うアプローチができました。1つ1つのテスト、例えば ADAS-Cog について認定試験をして、それにパスしていれば ADAS-Cog を検査してよいというアプローチが出てきました。

鳥羽 ANDI でもそのような状況なのですか。

杉下 ADNI でもそうせざるを得なくなり、急遽、ADAS-Cog と CDR について認定試験を行うようにいたしました。

朝田 私は治験という点から申し上げたいのですが、認知症の治療薬の最大の標的は認知機能である。これは間違いないのです。

ただ、ある意味で従来は、その評価に経験、勘に影響された評価を行っていました。これから画像検査、バイオマーカーなどの客観的なものが入ってくることで両者が相補的に働いて、少しずつ新しい評価法が生まれ着実なものになるよう期待しています。

杉下 朝田先生のおっしゃるとおりで、この ADNI プロジェクトは画像検査やバイオマーカーが心理テストなどよりもよいのではないかと、もっと早く見つかるのではないかとということを検討することになっていますが、実は心理テストもこの ADNI は 16 もテストを行っているのです。これをまとめて、どの項目が一番健常と MCI の鑑別に有効かということ調べてみる事ができます。まだ、心理テストと画像検査とでどちらが鑑別力があるかはっきりしていません。

鳥羽 わからないから楽しみですな。

朝田 心理テストには安上がりで実用的だという強みがありますからね。

鳥羽 岩坪先生、最後に何かありますか。

岩坪 日本はアメリカなどに遅れること3年余りになりますが、J-ADNI も全国 36 の非常に実

力のある代表的なアルツハイマー病の診療機関で被験者のワークアップも順調に進んでいます。非常に大規模で手間もかかる臨床研究ですが、これを完全に遂行することによって、日本全体のアルツハイマー病の臨床および研究レベルが上がることにつながるだろうと大きく期待しています。

おわりに

鳥羽 本日はお忙しいところ、本当にありがとうございました。まだまだ大変課題の山積状況ですが、心理検査、画像、基礎研究各々の現状を大変わかりやすくお話しいただきました。

実際、報道や国民の方が先走っていて、過剰な期待をもたれているところもありますが、われわれはそれに応えていくようなことを早急にやらなければいけない立場なので、ますます先生方のご活躍をお祈りするとともに、ADNI をはじめとしたプロジェクトをどんどん進めていかなければいけないと思っています。本日はどうもありがとうございました。

文 献

- 1) Tomiyama T et al : A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol* **63** : 377-387, 2008.
- 2) 杉下守弘 : 認知症に関する神経心理学テスト (認知症テスト) の現状. *認知神経科学* **10** (3-4) : 239-243, 2008.
- 3) Tomita M et al : Contribution of the flow effect caused by shear-dependent RBC aggregation to NIR spectroscopic signals. *NeuroImage* **33** : 1-10, 2006.
- 4) Tomita M : Flow effect impacts NIRS, jeopardizing quantification of tissue hemoglobin. *NeuroImage* **33** : 13-16, 2006.
- 5) Arai H et al : Tau in cerebrospinal fluid : a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **38** : 649-652, 1995.

鼻アレルギー診療ガイドライン

— 通年性鼻炎と花粉症 —

2005年版(改訂第5版) CD-ROM付

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編

●B5判 並製 103頁 定価：3,465円(本体3,300円+税5%)

2005年10月刊

ISBN978-4-89801-232-1

消費税率の変更に伴い上記定価は変動します。

Practical Guideline
for the Management of
Allergic Rhinitis in Japan
(PG-MARJ)

鼻アレルギー診療ガイドライン

— 通年性鼻炎と花粉症 —

2005年版(改訂第5版)

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会

ライフ・サイエンス

<編集顧問>

奥田 稔 日本医科大学名誉教授

<編集委員(*代表)>

馬場廣太郎* 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科気管食道科学
教室教授

今野 昭義 脳神経疾患研究所附属総合南東北病院ア
レルギー・頭頸部センター所長

竹中 洋 大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室教授

<編集協力委員>

市村 恵一 自治医科大学耳鼻咽喉科学教室教授

榎本 雅夫 日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科
部長

大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科学教室助教授

岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸
部腫瘍学教室教授

川内 秀之 鳥根大学医学部耳鼻咽喉科学教室教授

黒野 祐一 鹿児島大学大学院歯学総合研究科聴覚頭頸
部疾患学教授

洲崎 春海 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学教室教授

増山 敬祐 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉
科・頭頸部外科学教室教授

<執筆協力>

岸川 禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科医長

上川雄一郎 獨協医科大学薬理学教室教授

今回の改訂第5版は、より臨床の場に沿った実践的な診療に役立てるという視点から、Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan (PG-MARJ) ができあがった。QOLの評価、花粉症に対する重症度に応じた治療法の選択やアレルギー性鼻炎治療薬の副作用・薬剤相互作用などの新たな知見を盛り込むと同時に、十分な興味も加えられ、耳鼻咽喉科医のみならず、アレルギー診療に携わる先生方にとって必携の書である。

●本文の内容

第1章 定義、診断、分類 I 定義と病名、II 鼻炎の分類/第2章 疫学/第3章 アレルギー性鼻炎発症のメカニズム/第4章 検査・診断法 I アレルギー性鼻炎の検査法、II 診断法、III アレルギー性鼻炎の分類/第5章 治療 I 目標、II 治療法、III 治療法の選択/第6章 その他 I 合併症、II 妊婦、III 小児、IV 口腔アレルギー症候群、V アナフィラキシー/アレルギー性鼻炎の主な治療薬一覧表/付録CD-ROM

株式会社 ライフ・サイエンス

〒150-0001 東京都渋谷区神宮前 5-53-67 コスモス青山 TEL 03-3407-8963 (代)

特集：認知症の現状と展望

Topics

1 . Japanese Alzheimer Disease
Neuroimaging Initiative
project (J-ADNI)

岩坪 威

1. Japanese Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative project (J-ADNI)

SUMMARY

■アルツハイマー病の進行過程の評価、あるいは治療薬の効果判定には、従来、臨床・神経心理学的指標が用いられてきたが、今後陸續と登場する disease-modifying therapy の評価においては、客観的な画像・生化学バイオマーカーの併用が必須と考えられる。アルツハイマー病治療薬の臨床試験におけるサロゲートマーカーによる評価基準を確立しようとする大規模縦断臨床研究 ADNI は米国で開始され、本邦、ヨーロッパ、オーストラリアでも同様の計画が進行中である。本稿では米国 ADNI の成立背景と、本邦 J-ADNI の現状について述べる。

岩坪 威

はじめに

アルツハイマー病(AD)の分子レベルでの病態解明が飛躍的に進むにつれて、A β 免疫療法、セクレターゼ阻害薬などの mechanism-based な根本的治療法(disease-modifying therapy; DMT)が開発され、欧米では既に臨床試験も開始され始めている。DMTの有効性を確実に評価し、速やかに実用化するためには、いくつかの問題点が解決されねばならない。第一に、従来の症候改善薬の試験で用いられてきた認知機能検査や行動観察に基づいた方法を DMT に応用すると、結果に含まれる大きなばらつきにより、効果判定が不確実となる。第二に、軽度認知障害(MCI)や早期 AD などの初期例は進行が緩徐であるため、従来方式の試験では巨大な規模と長い観察期間が要される。また、そのメカニズムからも当然のごとく、DMT 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、臨床症状に依存せず、AD の発症・進行過程を忠実に反映する客観的評価法を確立することは、AD の DMT の実現に必須といえる。

J-ADNI の背景

このような目的で、AD に進行する率の高い健忘型 MCI (aMCI) を主対象、軽症 AD、健常者を対照とし、MRI による精密な脳容積測定、FDG-PET による脳糖代謝画像、 β アミロイドイメージングなどの画像マーカーと脳脊髄液、血液などの体液生化学マーカーを統一プロトコールにより経時的に検索し、そこに臨床・神経心理学評価を組み合わせて AD の発症・進行モニター法を策定しようとする“AD Neuroimaging Initiative (ADNI)”が 2005 年より米国で開始された。本邦における J-ADNI も 2007 年度から本格的に開始され、ヨーロッパ、オーストラリアを含めた世界 4 極での国際的共同研究に発展しつつある。

本邦でも J-ADNI を諸外国と比較可能な形で実行することは、海外で得られた治療薬、診断法に関する成果を共有するためにも重要である。本邦で今後 AD に対する DMT の試験の主力となるべき代表的臨床施設においても、従来は客観的診断法の大規模な適用には経験が乏しく、評価方法や臨床診断も施設間での相違が大きかった。このため、J-ADNI の実行は、AD/MCI

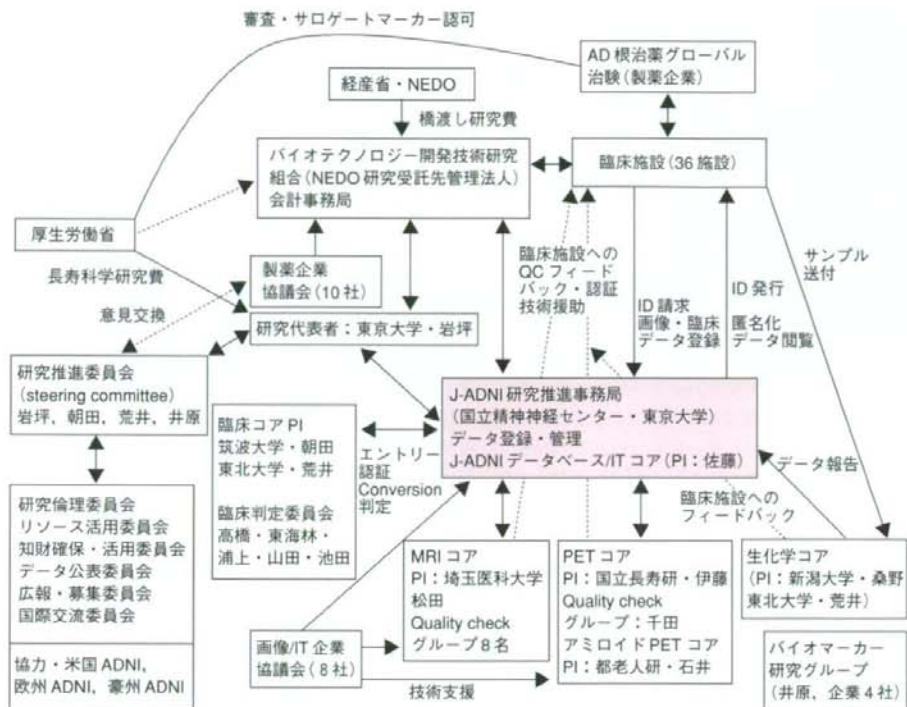


図1 J-ADNIとそれを取り巻く研究体制

臨床評価の標準化を図り、わが国の認知症診療全体のレベルアップを図るという点でも有意義と考えられる。

J-ADNIの構成と研究計画

J-ADNIは筆者(岩坪)を主任研究者、井原康夫を顧問とし、臨床コア主任として朝田 隆、荒井啓行、心理学コア主任・杉下守弘、MRIコア主任・松田博史、PETコア主任・伊藤健吾、ITコア主任・佐藤典子、生化学マーカーコア主任・桑野良三、荒井啓行を配し、全国36臨床施設の参加を得てスタートした。J-ADNI研究では、厚生労働省長寿科学研究「J-ADNI コアスタディ」(2007年4月より開始)の補助を受けて基盤整備と研究方法の検証を行いつつ、新エネルギー・産業技術総合開発機構

(NEDO)橋渡し促進技術開発プログラム「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト」により、多施設による臨床研究J-ADNIグローバルスタディがサポートされている。この研究体制の中で、製薬企業10社による製薬企業協議会(industrial scientific advisory board: J-ISAB)、画像診断関連企業7社による画像企業協議会(Imaging-ISAB)も研究に参加し、サロゲートマーカー標準化サポートを強力に推進するとともに、成果を治験遂行に応用する体制がとられている。このようにAD根治薬の創出と先進的診断方法開発を共通目標として、産・官・学(臨床)が機動的連携を図ることは、省庁間連携体制を取る国家的臨床研究プロジェクトの大きなメリットと考えられる(図1)。

具体的な研究計画としては、平成19~21年度の3年間に60~84歳のamnesic MCI(aMCI)

300例、軽症AD 150例、健常高齢者150例を登録し、追跡を開始する。aMCIは0, 6, 12, 18, 24, 36カ月の6時点、軽症ADは0, 6, 12, 24カ月の4時点、健常高齢者は0, 6, 12, 24, 36カ月の5時点で次の(1)~(7)の検討を行う。

(1) 1.5テスラMRIによる脳の形態画像撮像：ADNI統一パルスシーケンスに従い、頭部の矢状断の3D-MPRAGEを撮影する。ファントムによる矢状断の3D-MPRAGE撮影を必ず毎回行い、機器の歪みを補正することが特徴である。データはJ-ADNI databaseに送信され、松田を主任とするMRIコアチームがquality checkを行う。可能な施設においては3テスラMRI撮像も行う。近年高解像度が得られる3T MRIが急速に普及しつつあるが、高磁場による歪みの増強を解消し、1.5T MRIと同等の正確さでvolumetryが可能かどうかを検証することも、ADNIの検討課題の1つである。

(2) Fluorodeoxy glucose-PETによる脳糖代謝画像撮像は、現時点で参加施設の70%以上で施行が予定されている。SEAD-Japanなどの先行研究の経験に十分に活かし、米国ADNIに比しても極めて高い品質のデータ取得が可能となるものと期待される。

(3) β アミロイドPETイメージング：東京都老人総合研究所・石井賢二を主任とし、PIBプローブを中心に、BF-227プローブも併用し、13施設でアミロイドイメージングを行うことが予定されている。

(4) 脳脊髄液採取：承諾された全被験者より0, 12カ月時に採取し、A β , tauなどを定量する。健常ボランティアの方も含め、なるべく高い採取率を保つことが今後の研究に向けて重要と考えられる。

(5) 血液採取：全例全時点で、一般生化学検査のほか、血漿A β レベルの測定も行う。尿も同時に採取する。

(6) 遺伝子：Apo E遺伝子型を決定、不死化リンパ球ラインを作成し保存する。

(7) 欧米ADNIと最大のcompatibilityが得られるよう改良を施した各種神経心理学・生活機

能検査(MMSE, WMS-R Logical Memory II, Digit Span, Category Fluency, Trails B, Digit symbol, Boston Naming Test, Geriatric Depression Scale, Clock drawing, Neuropsychiatric Inventory Q, ADAS-Jcog, CDR Scale, Functional Activity Questionnaire)を行う。

臨床データと検査結果ならびにMRI, FDG-, アミロイドPETデータは、各サイトからJ-ADNIデータベースに専用光回線を用いて送信・蓄積する。体液サンプル・遺伝子は新潟大学脳研リソースセンターの桑野のもとで保管・測定する。画像データはMRI, PETコアにより中央読影を行うと同時に、各種の解析法を用いて分析する。経過中にaMCIからADへのconversionを生じた例については、荒井、朝田に加えて高橋(岩手医科大学)、東海林(弘前大学)、山田(金沢大学)、浦上(鳥取大学)、池田(熊本大学)らによる「臨床判定委員会」の協議により判定を行う。MRIデータ(特に海馬、大脳容積およびその減少率)、FDG-, アミロイドPETデータ、生化学マーカーの変動について、特にaMCIからADへの進展予測に注目して、診断能について解析する。生化学パラメータについても同様の解析を行う。臨床データと画像・生化学データのcorrelationについても、詳細な解析が行われる。

2007年度の準備過程において、MRI, PET, バイオマーカーなどの客観マーカー取得の統一的施行手順とプロトコル設定は、各専門コアによって順調に進められた。さらに、臨床・心理学的検査バッテリーの整備も大きな課題となった。米国ADNIで各visitごとに行われるMMSE, CDR, ADAS-Cogなどの14種の臨床・心理検査の中には、邦訳が存在し、過去の治験で用いられてきたものも多いが、国際的なcompatibilityの確保が至上課題であるADNI研究では、細部の翻訳や構成について修正を要されるものが多数発生した。最終的に米国のバッテリーセットとほぼ同一の、13の検査が杉下らにより完成され、J-ADNIでの使用が開始された。

2008年11月初頭の段階で、36参加施設中

14 施設で被験者の組み入れが開始されており、既に 30 症例がスクリーニングあるいはベースラインの諸検査を完了しており、今後参加者数は飛躍的に増大することが見込まれている。正常被験者の応募が各施設とも極めて多数にのほっていることは、本邦における AD に関する関心の高さ、臨床研究におけるボランティア精神の高まりを反映するものとして特記すべき事項と思われる。

おわりに

アルツハイマーによる AD の記載から 1 世紀が経過した今、AD の研究分野は、基礎研究と臨床研究の成果が糾合され、製薬企業をも巻き

込むかたちで、治療法開発に向けての進歩が最も著しい疾患領域である。ADNI は純粋な非介入観察研究であるが、その目的は、DMT の臨床治験における評価法の確立にある。J-ADNI の活動に基づき、サロゲートマーカーを用いた AD 国際治験の本邦における実現に向けて、規制当局との協議、ドラッグラグの回避が効率的に進むものと期待される。

米国 ADNI に関するプロトコール、そのほかの全情報は次のウェブページより入手可能である。
<http://www.adni-info.org/index.php>

J-ADNI の一般向けホームページ：<http://www.j-adni.org>

(執筆連絡先) 岩坪 威 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野・薬学系研究科臨床薬学教室

Dementia Japan 第 22 卷 第 1 号 別冊

トピックス

J-ADNI：現状と将来

岩坪 威

トピックス 2

J-ADNI: 現状と将来

岩坪 威

21世紀に入り、アルツハイマー病(AD)の治療薬開発が、従来の症候改善薬から、根本治療薬(disease-modifying therapies; DMT)へとシフトしはじめるにつれて、薬効評価の指標として、認知・生活機能などの臨床・心理学的指標を用いるのみでは、正確な評価が困難であるとの懸念が生じた。ADのDMTとしては、アミロイド免疫療法や、 γ セクレターゼ阻害薬などの臨床治験が欧米では多数開始されているが、DMTでは必ずしも早期から症候改善効果が見られるという保証はない。効果があった場合にも、疾患本態進行の遅延が緩徐であれば、症候改善が明らかになるのには年単位の時間を要する可能性もあり、通常の臨床治験の期間中には、臨床エンドポイントの達成が困難となる恐れもたかい。また臨床・心理指標は、変動も大きく、定量化に困難な面があるという問題もある。

そのために、MRI、PETなどの画像指標、髄液・血液などの生化学マーカーなどの広義のバイオマーカーについて、ADの進行を忠実に反映する代理マーカー(surrogate marker)としての意義を確立し、臨床指標と組み合わせることにより、ADのDMTの治験を確実・迅速化することが強く求められるに至った。米国では2003年頃からNIHに対し、このような治験を指向した画像マーカーの大規模研究に関する研究提案が行われるようになり、competitionの末、UCSFの神経放射線医Mike Weinerが、UCSDで米国の臨床研究プログラムADCS(AD cooperative study)を率いるLeon Thal、MCIで知られるMayoのRon Petersen、MRIによるAD臨床研究の第一人者Clifford Jackらとともに提案したAD Neuroimaging Initiative(ADNI)が採択された。ADNIは全米57臨床施設の参加を得、NIHから2/3、グローバル製薬企業10社やアルツハイマー協会から1/3の資金提供(6年で72億円)を受けて発足した。2005年から大規模な前向き臨床観察研究として被験者募集が開始され、軽度認知障害(MCI)400例を中心に、早期AD200例、健常高齢者200例、計800例の登録が2007年前半までの1年半足らずで終了し、現在順調に追跡研究が進んでいる。年間の脱落率も5%と極めて低く、国民、規制当局、製薬企業、医学・科学界からも高い関心を呼んでいる。

J-ADNI: Update

Takeshi Iwatsubo

東京大学大学院医学系研究科・神経病理学分野、薬学系研究科・臨床薬学教室 [〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1]

Department of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokyo University (7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

ADNI のコンセプトに関する情報や開始のニュースは、2004 年頃から本邦にももたらされていたが、必要とされる研究・予算規模から考えても、ただちに着手できる状況にはなかった。2006 年に入り、いま日本で ADNI に類した厳密な臨床研究を開始しないと、AD の DMT 開発で米国に取り返しのつかない遅れを生じてしまうとの懸念は決定的に高まり、筆者らを中心に、臨床家、放射線科医、病態・ゲノム研究者らが集い、日本版 ADNI (J-ADNI) の開始に向けて準備を開始した。幸い、2007 年度の厚生労働省長寿科学研究によって、基盤整備のための J-ADNI コアスタディが、そしてこれと正式な省庁間連携をとる形で、経済産業省・NEDO が同年より大規模に開始した臨床橋渡し研究のなかで、全国臨床研究を推進する J-ADNI グローバルスタディが採択され、製薬企業 10 社 (アステラス、エーザイ、シオノギ、大日本住友、第一三共、武田、田辺三菱、イーライ・リリー、ファイザー、メルク) も、米国と同様のかたちで、研究推進と資金提供の一部を担う "Industry Scientific Advisory Board" を組織して参加し、全国臨床研究を行う基盤が整った。

本邦では MCI 300 例、早期 AD、健常高齢者各 150 例 (米国の 3/4 の規模) について、全国 34 臨床施設が研究を行う。インターネット、パンフレット等を用いた大規模な被験者募集がすでに開始されている。得られた臨床・心理データ、MRI、PET などの画像データは大容量光回線を用いた専用ネットワークにより、各サイトから国立精神神経センターに設置された J-ADNI データベースに送達される。MRI・PET データは、全国の専門放射線科医から組織された画像 quality control グループに即時に転送され、標準化に必要とされる条件がチェックされる。登録の採用・除外基準は AD ならびに健忘型 MCI の臨床評価によって行い (WMS 論理記憶の評点で、カットオフを設定)、MCI-AD の conversion の判定は、全国 6 名の臨床家からなる「臨床判定委員会」の合議によって行い、体液・遺伝子サンプルは新潟大学脳研に設置される J-ADNI サンプルレポジトリに集約され、検査後、保存される。

J-ADNI や ADNI の詳しい内容、その意義については、既に刊行されているいくつかの紹介記事 (岩坪, 2007a, b; Mueller ら, 2006) に譲り、本稿では、2008 年 3 月現在の状況と、本邦における J-ADNI のメリットや問題点について順不同に記し、責を果たしたい。

(1) ADNI 研究の意義は極めて直截明快であり、臨床家、放射線科医、技師、心理士、製薬企業、そして厚労省や NEDO などの funding body にも速やかに、スムーズな理解と協力を頂くことができた。米国と比較すると決して潤沢な研究資金が得られたとは言えないが、年間数億円の資金が確保されたことにより、被験者の検査費用を、健康保険に便乗することなく研究費から支出する、健全な形の全国臨床研究が実現したことは、特に健常者と MCI、AD の比較の重要性を考えると、画期的であった。

(2) しかし、ADCS に匹敵する AD 臨床研究サポートの全国組織や、巨大な公的画像データベース (米国では UCLA の Laboratory of Neuroimaging が担っている)、NIH やアルツハイマー協会の豊富な人的資源と組織力などの強力なイン

フラを我が国は欠いている。そして過去のAD全国臨床研究の経験の乏しさからも、J-ADNIの始動には多大な努力が要されている。本部となる東京大学の倫理審査は厳密を極め、4回にわたる詳細な検討ののち承認が得られたが、これを受けた全国の臨床施設の倫理審査は比較的スムーズに進行している。健常被験者においても、インフォームドコンセントを取得した上で腰椎穿刺、PET検査などの侵襲性のある検査を行うことの妥当性は問題なく承認された。ただし、従来臨床研究における有害事象発生時の対応が必ずしも明確でなかったとの反省から、現在3省臨床研究指針においても検討されているように、検査に関連して万一有害事象が発生した場合の賠償・補償の対策を明確化することが求められた。J-ADNIが、今後の大規模臨床研究での先例となることを予測しての指示であったが、大手の保険会社にも対応商品がなく、(株)損保ジャパンの尽力により、研究組織としての医賠償保険を設定して頂き対応した。臨床コアでもこれら侵襲性のある検査の必要性と倫理面での問題点が議論されたが、米国・欧州の専門家にも意見を求めたところ、諸外国でも腰椎穿刺は必ずしもポピュラーに行われていない施設も存在するが、従来積極的に研究されている施設では、健常人についても問題なく検査が施行されていることが確認された。逆に「日本でも過去にAD、MCIの脳脊髄液の研究論文は多数発表され、正常対照データがちゃんと記載されている。ではそのサンプルは、どのような被験者からどうやって採取したのか」と素朴な疑問を返され、返答に窮した。

(3) MRI、PET、バイオマーカーなどの客観マーカー取得の統一的施行手順とプロトコル設定は、各専門コアによって順調に進められた。これはADNIのしっかりしたプロトコル設定が前提にあったことに加えて、ひとえに本邦の研究レベルと、専門家の熱意の高さに負うものである。むしろ、臨床・心理学的検査バッテリーの整備が最大の問題となった。米国ADNIでは、MMSE、CDR、ADAS-Cogなど最大14種の臨床・心理検査がvisitごとに行われる。その中には邦訳が存在し、過去の治験で用いられてきたものも多いが、国際的なcompatibilityを強く意識せざるを得ないADNI研究に用いるためには、細部の翻訳や構成について修正を要するものが多数発生した。最終的に米国のバッテリーセットとほぼ同一の、13種の検査をJ-ADNIでも用いることになったが、神経心理学の第一人者である杉下守弘教授や、AD臨床治験の指導的立場にある本間昭部長をはじめとするこの分野のエキスパートの先生方の献身的な努力により、速やかに改訂が進められたことは、大きな収穫であった。

(4) J-ADNIの実質的スタートは米国よりも約2年遅れている。しかしこの間にアミロイドイメージングなどの画期的診断法が実用化され、米国では途中から一部施設で検討項目に加えられた。本邦ではアミロイドイメージングについても11のPET施設で、最大17の臨床サイトをカバーして、米国以上に厳密に標準化された撮像が可能となる見込みで、米国ADNIを凌駕する成果が得られるものと期待される。

(5) 全国34施設と、多岐な専門コア、関係省庁・企業を結ぶ複雑な契約関係の締結は研究事務局を引き受けられた公的研究管理法「バイオテクノロジー開

発技術研究組合」内外の多数のスタッフの奔走により実現した。耳慣れない組織名から、全国臨床施設の医師や事務官には、当初企業治験と誤解される方もあったが、純粋にアカデミックな医師・研究者主導の研究活動であることは速やかに理解頂けた。研究交渉の過程で、小生のような裏方にも、各施設の医師・事務方の考え方の多様性、さらには研究事務局スタッフに対するスタンスに至るまで、様々な情報がもたらされた。稀に意外な思いをすることもあったが、ほとんどの施設において、先生方が率先して事務方をリードし、時には説き伏せて下さり、研究契約が実現されていった。まさに頭が下がる思いであった。

(6) 本研究のような巨大規模の多施設研究では、施設ごとのコーディネータの役割が重要となる。現在本邦でも、大規模な医療機関には「院内 Clinical Research Coordinator」が配置されつつあるが、契約交渉を進めるにつれ、その人数の少なさと多忙さ、そして経済的基盤の脆弱さ（＝潤沢な研究費が提供される企業治験でしか、人件費が確保できないので、利用出来ないケースが多い）も浮き彫りとなった。J-ADNI のコーディネータの組織・指導については、国立精神神経センター治験管理室の専門家チームの助力が得られることになり、研究を支える体制が整いつつある。

本稿を執筆している現時点では、まだ被験者の登録が開始される寸前であるため、実際のデータや研究遂行過程における課題がどのように克服されていったかについては、次の機会に報告することにした。

最近になり「AD の診断は、従来のような除外診断や、社会生活などのヘテロな要素の混在した基準によるものでなく、客観的・絶対的データ（＝エピソード記憶、画像、バイオマーカーなど）から絶対評価的に行うことが可能ではないか」との感覚が臨床家に広がっている。その代表的な現れが、昨年 Lancet Neurology 誌に Bruno Dubois らが発表した NINCDS 研究用 AD 診断基準改定の提起 (proposal) であろう (5)。しかしこれは提案 (position paper) に過ぎず、具体的なデータによる妥当性の検証はこれからの問題である。ADNI で得られるデータこそ、このような仮説の検証に最も重要な情報をもたらすであろうという点で、専門家の意見は一致している (Howard Feldman, Ron Petersen ら私信)。

ADNI 研究は米国、本邦にくわえて、オーストラリア、欧州でも計画されている。オーストラリアでは AIBL と称される大規模ライフスタイル研究の一部として被験者登録が既に終了しており、またヨーロッパでも E-ADNI 開始のための周到な準備が進められ、world wide ADNIs はまさに世界規模の AD 臨床研究の輪として展開している。本邦でも、医師（神経内科医、精神科医、老年科医、放射線・核医学科医、病理医）、基礎研究者、放射線技師、心理士、看護師、製薬企業（研究者、開発担当者）、画像企業技術者、検査試薬企業、その他 AD 臨床と治療に関係するあらゆる専門家が議論を交わし、研究と臨床のレベルを世界水準に近づけることを目標に研究を行う、画期的なプロジェクトに育ちつつあるとの実感がある。

J-ADNI 参加施設のほとんどは、日本認知症学会員でカバーされている。先生方のさらなるご尽力により、J-ADNI を成功に導き、本邦における DMT の実用

化を一刻も早く実現したい、また研究規模の制約などの事情から、本来是非ともご参加頂くべき第一級のAD臨床施設のなかから、メンバーに漏れてしまった方が多数出たことは、まことに残念だった、そのような先生方にも、アドバイザーとしての立場からのご指導など、直接・間接のご助力をぜひとも頂きたく、宜しくお願いいたします。

文 献

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6: 734-746
- 岩坪 威 (2007a) 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
- 岩坪 威 (2007b) 世界のADNIの現状とJ-ADNIの展望, *Cognition and Dementia*, 6: 275-280
- Mueller SG, Weiner MW et al. (2006) (岩坪威監訳) アルツハイマー病の早期診断に向けて—米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative の取り組み, *Cognition and Dementia* 5: 56-62
- 米国ADNIに関する全ての情報は次のURLから取得可能である
<http://www.adni-info.org/>
- 米国ADNIの被験者生データは、次のURLを通じて登録することにより、世界中誰にも、リアルタイムに参照可能とされている
http://www.loni.ucla.edu/ADNI/Data/ADNI_DataUsers.shtml
- J-ADNIに関する、一般・参加者への情報提供のホームページのURLは次の通り
<http://www.j-adni.org>