

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21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩坪 威

平成22 (2010) 年 5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. JADNI 神経心理学的データ：コンバート判定の根拠－ADAS-Cog-Jへの注目	-----	8
朝田隆		
2. J-ADNI臨床研究実施の問題点とその解決	-----	11
荒井啓行		
3. アルツハイマー病における脳萎縮とブドウ糖代謝異常， 脳脊髄液バイオマーカーの関係	-----	14
山田正仁		
4. J-ADNIにおけるMRIの標準化研究	-----	21
松田博史		
5. J-ADNIにおけるバイオマーカー測定方法確立	-----	25
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	-----	29
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	-----	33
佐藤典子		
8. 精神状態短時間検査－日本版（MMSE-J）の標準化について	-----	36
杉下守弘		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	40
IV. 主要研究成果の刊行物・別刷	-----	43

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）  
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。

22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38臨床施設からなる臨床研究を開始し、平成22年3月末までに358例のエントリーを完了した。朝田らはコンバート判定においてテストバッテリーを応用する場合、まず定量的な尺度(Wechsler Memory Scale、MMSE、ADAS-COG-J)で予選的な判定を行い、最終判定はCDR、General cognition and ADLを用いてコンセンサスに至るべきことを明らかにした。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、16例のMCIをこの間組み入れ、実行上の問題点について解決策を提示した。山田らはJ-ADNIと平行してAD81例をFDG-PET、脳脊髄液検査で検討し、後部帯状回・楔前部優位に萎縮を伴う群では、代謝低下の程度が高度で、CSFリン酸化タウ蛋白が高値であり、疾患活動性が高い可能性があることを指摘した。桑野らはX-MAP(ルミネクス)法を用いた世界標準となる脳脊髄液のアミロイドβ、タウ、リン酸化タウの測定系を立ち上げた。松田らはMRIによる厳密な容積計測にあたり、補正前処理を自動的に行うプログラムを開発し、ファントム実験および健常者と初期アルツハイマー型認知症脳ของกลุ่ม解析において有効性を確認した。伊藤らはJ-ADNIのPET研究におけるデータ品質管理体制を確立し、データ解析に着手した。佐藤らは大規模臨床・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について検討を加えた。そして杉下らはMMSE-Jの詳細なバリデーションを行い、MMSE-Jが認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示した。これらの研究により、J-ADNI臨床研究開始のための基盤が確立され、円滑なリクルート促進につながった。

## 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、製薬企業によるヒト臨床試験が 2008 年前後より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、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、大きなばらつきを生じ効果判定が不確実となること、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規模が莫大となり治験期間も長期化すること、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と、などの問題点を解決する必要がある。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。同様の動きのある欧州、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を、本研究の目的とする。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最終的な目的である。

J-ADNI の施行は、医薬品審査など規制方針の策定にも貢献でき、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。21 年度は J-ADNI 臨床研究がいよいよ本格的に開始され、累計 358 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、臨床データについて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 J-ADNI データに基づき、13 例のコンバージョン例で臨床心理検査との対応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、実行上の問題点を探った。杉下は MMSE-J の国際的バリデーションを施行した。山田は FDG-PET と髄液バイオマーカーを用いて AD 81 例の経過を検討した。桑野は国際標準である X-MAP 法による髄液生化学バイオマーカー検査を立ち上げた。松田は MRI による脳撮像のゆがみ補正プログラムを立ち上げた。伊藤は多施設 PET 研究における標準化撮像体制を確立し、品質管理を実行した。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 38 施設で開始した。

### C. 研究結果

朝田らは J-ADNI におけるエントリー時の ADAS score 有用性と、ADAS score の認知機能レベル判別能力を評価したところ、正常と MCI の判別には有効であったが、MCI と AD の判別には十分ではないことを見出した。また半年以降に 2 回目以降の評価を行った例において、テスト成績を検討した結果、コンバートしたと判定された例であっても各種テストの成績は基準通りではなかった。またコンバートとはされていない群の一部の症例は本来ならコンバートと判定すべき得点を示していた。このような結果から、ADAS-COG-J はコンバート判定にかなり有用であることを見出した。荒井らは平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までに 11 名 (男 6 名/女 5 名、年齢 65 歳—82 歳) の被験者のスクリーニングを行った。うち 3 名は肺がんにて治療中; MRI にて脳の形態異常; WMS-R にてカットオフ値以下、の各理由により除外され、その結果、MCI 6 名と AD 2 名の計 8 名の組み入れとなった。脳脊髄液採取同意率は 6/8 (75%)、FDG-PET 同意率は 100%、BF-227 アミロイドイメージング同意率は 100% であった。PET は非侵襲性から同意を得やすい反面、施設検査運用の制約が大きな障壁となる可能性を指摘した。山田らは後部帯状回・楔前部萎縮優位群 (PCP) の AD では後部帯状回・楔前部の FDG 代謝低下が高度で、CSF リン酸化タウ蛋白が高値であり、発症年齢が若い傾向を指摘した。桑野らは US-ADNI が採用している X-MAP 法を J-ADNI で採用するために、US-ADNI の生化学コアであるペンシルベニア大学の L. Shaw 教授の指導を受けた。J-ADNI 生化学コアに於いても Luminex2000 を購入して US-ADNI と同一条件を設定し、11 人の脳脊髄液を使用して A $\beta$ 42、タウ、リン酸化タウのトリプルアッセイの予備実験を行った。3 分子いずれも quadruplicate 測定したが、各検体の測定値のバラツキは少なかった。松田らは得られた MRI 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自動的に補正するプログラムを確立した。信号値不均一性補

正に用いるモントリオール神経学研究所の開発した N3 プログラムは、脳実質のみを抽出しなければ精度が劣るので、脳実質を自動的に抽出できるプログラムを応用した。この補正プログラムにより、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、さらに各 MR 装置メーカー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、多項式近似を用いる新しい数学的な補正法を開発し、ファントム実験および実際の被検者脳において有効性を確認した。補正に用いる ADNI ファントムは、実際の被検者の脳に対して十分に大きく、被検者脳の位置が特定されれば、ファントム内の歪み情報を有するこの多項式近似により、ほぼ完璧に補正を行うことができた。初期解析結果として、健常者と 30 例と初期アルツハイマー病患者の脳 MRI の voxel-based morphometry によるグループ解析を行ったところ、信号値の不均一性と幾何学的歪みの補正を行うと、補正前よりも内側側頭部の萎縮の統計学的有意性が高まると同時に、前頭葉や後頭葉などでみられた萎縮がみられなくなり、偽陽性の少ないより精度の高い解析が行えることが立証された。伊藤らは、J-ADNI PET 解析にあたり①画像解析における複数の解析法の適用②他モダリティ（アミロイド、MRI）との関連解析を行った。初期データを対象とした検討では、正常（NC）、軽度認知障害（MCI）、アルツハイマー病（AD）の各グループを対象とした画像統計解析、関心領域解析を行い、先行する US-ADNI と同等の結果を得た。PET 画像の中央読影も PET-QC コアに協力して開始した。FDG-PET とアミロイドの比較では NC、MCI、AD の各群において FDG-PET におけるアルツハイマー病パターンの有無とアミロイドの沈着の有無が一致しない症例が認められた。神経心理検査のとの相関解析では、FDG-PET との相関部位が NC、MCI、AD の各群において異なっていた。また画像の品質管理方法の開発と PET 画像の品質保証については、2009 年 10 月末までに、306 件（FDG173 件、アミロイド 98 件）の PET 検査が行われた。データは逐一 QC チェックし、体動補正や位置補正などを行った。再撮像は 1 件だけであった。QC 済み画像は脳 PET の専門家によるブラインド中央読影を行い、視覚評価を行った。佐藤は IT コア主任として、臨床データの整理（データクリーニング）を統括した。単純なデータ登録機能だけでは不十分であり記述や記入法、採点法に関する中央からの問い合わせや、これに対する施設側の回答を項目管理し記録する機能、さらに各問い合わせが完了したかどうかを表す状態管理機能が重要であることが明らかになった。また、初期の検討結果として実装した状態管理機能は当該問い合わせが「完了したかどうか」のみを管理する機能であったが、一度のやり取りだけで完了する問い合わせばかりではないため、現在問い合わせ中なのか施設側が対応を完了した状態なのかを繰り返し切り替えて

管理できる機能が新たに必要であることも明らかになった。被験者の集計や進捗管理に関しては、中途での研究脱落なども起こるため単純に登録済みの全データを抽出するだけではいけないことは明らかであるが、今回の検討によりスクリーニング時に脱落した被験者を除いただけでは迅速な集計には不十分なことが分かり、様々なデータの組み合わせから、可能な限り正確な母数を反映していると思われるデータを迅速に抽出する方法を完成した。画像データについては 2 つの補正用画像から信号むらを補正する手法、歪み補正手法、さらに後処理で信号むらを補正する手法を繋ぎ合わせて処理が自動化できることを確認した。杉下は JADNI に参加した健常者 71 名、MCI（軽度認知障害患者）47 名、AD（アルツハイマー病患者）24 名の合計 142 名を対象として、MMSE-J の 100・7 版と逆唱版の関係を検討した。両者の相関係数は高く、スクリーニング時に 0.89 であり、六か月後の再検査時には 0.92 であった。MMSE-J の妥当性を、JADNI に参加した健常者 107 名、MCI 135 名、AD 53 名の合計 295 名を対象として検討した。認知症を専門とする 38 医療施設の医師が被験者 295 名を健常者、MCI および AD に分類した結果と、その後、MMSE-J の検査を行い、MMSE-J の得点による 2 分類を比較して、予測的妥当性を検討した。100・7 版の予測的妥当性は、感度 0.87、陽性適中率 0.61 であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度 0.88、陽性適中率 0.71 であった。

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、本年度に全 358 例の組み入れを達成した。

#### D. 考察

全国 38 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、358 例を組み入れ、臨床心理データなどから検討を開始することができた。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本格的に開始され、本コア研究による基盤整備が大きな役割を果たした。今後は治験も含めたデータ活用の基盤形成と、国内・国際ネットワークの樹立が重要課題である。

F. 研究発表

岩坪 威: アルツハイマー病の根本治療と J-ADNI  
日本老年医学会雑誌 46:373-379, 2009

Iwatsubo T: Japanese ADNI: present status and  
future. Alzheimer' s and Dementia 6:297-299,  
2010

林下致子、岩坪威: Worldwide-ADNI symposium in  
Sendai. Cognition & Dementia 9: 146-148, 2010

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

## 分担研究報告書

JADNI 神経心理学的データ：コンバート判定の根拠—ADAS-Cog-Jへの注目

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 ADNIにおける臨床研究部門で最も重要なのは、正常から軽度認知障害(MCI)、あるいはMCIからAlzheimer病(AD)へのコンバートの判定である。アメリカADNIのルールによれば、判定の根拠はWechsler Memory Scaleの論理記憶、MMSEの得点、Clinical Dementia Rating (CDR)、さらに全般的な認知機能と日常生活動作(ADL)である。ところがこうした尺度による測定結果だけではコンバート判定の決め手に欠ける例がある。よってこれら以外にも定量的な尺度の利用が必要と考えられる。そこでアメリカにおいて、Alzheimer病治療薬の効果判定のために用いられる検査と位置づけられる(Leber 1990)、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (Mohs et al. 1983)に注目した。2009年10月までに登録された参加者データから、このADASの成績と、上記の判定の根拠とされるテストの成績との関係を検討した。

そこから、エントリー時のADAS score有用性と、ADAS scoreの認知機能レベル判別能力を評価したところ、正常とMCIの判別には有効であったが、MCIとADの判別には十分ではなかった。また半年以降に2回目以降の評価を行った例において、これらのテスト成績を検討した。その結果、コンバートしたと判定された例であっても各種テストの成績は基準通りではなかった。またコンバートとはされていない群の一部の症例は本来ならコンバートと判定すべき得点を示していた。このような結果から、絶対的ではないがADAS-COG-Jはコンバート判定にかなり有用と考えられた。

今回の予備的な検討を総合して、コンバート判定では、まず定量的な尺度(Wechsler Memory Scale、MMSE、ADAS-COG-J)で予選的な判定を行い、最終判定はCDR、General cognition and ADLを用いてコンセンサスに至るべきと考えた。

## A はじめに

ADNIにおける臨床研究部門で最も重要なのは、正常から軽度認知障害(MCI)、あるいはMCIからAlzheimer病(AD)へのコンバートの判定である。アメリカADNIのルールによれば、判定の根拠はWechsler Memory Scaleの論理記憶、MMSEの得点、Clinical Dementia Rating (CDR)、さらに全般的な認知機能と日常生活動作(ADL)に拠る。ところがこうした尺度だけではコンバート判定の決め手に欠ける例がある。最終的に

はコンセンサスミーティングで決定するにせよ、上記の尺度以外に定量的な尺度の利用が必要と思われる。

そこでアメリカにおいてAlzheimer病治療薬の効果判定のために用いられる検査に位置づけられている(Leber 1990) Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (Mohs et al. 1983)に注目した。

## B 対象と方法

対象は、JADNI参加者のうち2009年10月までにエントリーした知的正常高齢者(n=98)、MCI者(n=81)、それに軽度AD患者(n=42)である。これらの知的区分は、プロトコールに則ってなされている。

さて本来のADASは70点満点だが、US-ADNIのADASは85点であり、初版に数字消去、単語の遅延再生が追加されている。さらに我々のADNIにおけるADAS-COG-Jは95点満点である。本版では、さらに迷路、注意・集中(主観で評価)の問題が追加されている。

今回は以下の点について検討した。①JADNI参加者の初回ADAS得点、②今回、改訂されたADAS-COG-Jと従来版であるADAS J-cog(本間ら、1992)との得点比較、さらに今回③仮に設けたADAS-COG-Jの cut off 値と4例のMCIからADへのコンバーターにおける得点検討、④6ヶ月時の2回目調査に参加しており、この時点でADAS-J-COG合計点がMCIの範囲と仮定される14点以上であった4例における諸テストの得点の検討である。

## C. 結果

### ①JADNI 参加者の初回ADAS得点

JADNIエントリー時のADAS-COG-Jは95点満点だが、正常(n=98): $8.1 \pm 4.2$ 、MCI (n=81): $21.1 \pm 7.0$ 、軽度AD(n=42): $29.6 \pm 6.5$ であった。(図-1) このように、3つのグループにおいて、本スケールの得点は正常とMCIの判別には有効であったが、MCIとADの判別には必ずしも十分とは言えない。なおtentative なcut off valuesを設けるのであれば、13/14 をMCI、29以上はADとすべきであろう。

### ②ADAS-COG-Jと従来版の点数比較

従来の日本語ADAS J-cog は70点満点で、信頼性と妥当性を検討した報告によれば、正常( $5.5 \pm 2.6$ ) $1.7 \sim 12.7$ 、軽度認知症 ( $15.5 \pm 5.7$ ) $6.3 \sim 27.7$ とされている(本間ら、1992)。したがって新規のJADNIの新規はやはり軽度の認知障害、とくにMCIを捉えるのに鋭

敏と考えられる(表-1)。次に6ヶ月来院まで完了した(09/10/31時点) で健常高齢者は40名で、年齢は平均で69.8歳であり、男女数は男性21、女性19であった。これらの対象において以下の検討を行った。

### ③ADAS-COG-Jの cut off 値と4例のMCIからADへのコンバーターにおける得点検討

上記のカットオフ値に抛れば、コンバートしたと判断された4症例(表-2)におけるADAS-COG-Jの得点は、コンバート判定が妥当と考えられるものが2例、不適切と考えられるものが2例であった(図-2, 3, 4)。

### ④4例における6ヶ月時の諸テストの得点検討

6ヶ月の時点でADAS-J-COG合計点がMCIの範囲と仮定される14点以上であった4例を精査した(表-3)。その結果、MMSEの必要条件を満たさないものが1例、CDRの条件を満たさないものが2例あった(図-5)。つまりADAS-J-COG合計点の必要条件のみならず他の尺度の必要条件も満たしていないわけである。

## D. 考察

通常の臨床における認知症診断は、一般的にはそう難しいものではないが、ときに例外もある。具体的には、本来の知能レベルが一定以上に高いか逆に低い場合。各種のテストを行った際に、得点があるものでは正常域、また別のものでは異常域に入ってしまうような例。また臨床経過において得点変化が一定の方向に向かわず、上下してしまう場合などがある。

さらにADNIのように大規模で多施設参加型の研究では、研究者間の診断バイアスも大きく関わってくる。最終的には、原則的な要件を基盤としてエキスパート間の合議により決定すべきである。それだけに原則となる要件は、それぞれ性格の異なる確立された定量的な尺度であることが望まれる。このような考えに立って、ADAS-COG-J に注目してその有用性



を検討した。

その結果として、ADAS-COG-Jの得点は正常とMCIの判別には有効だが、MCIとADの判別には必ずしも十分とは言えないことを示した。またTentativeなcut of f valuesを設けるなら13/14が正常とMCIの境、29以上はADとすべきと考えられた。次に従来の日本語ADAS J-cogとの比較において、新規スケールはやはり軽度の認知障害、とくにMCIを捕らえるのに鋭敏だと考えられた。この理由として新版では、認知症とくにAlzheimer病の最初期に障害されやすい遅延再生課題を加えたことが考えられる。

次に本来の判定基準にこのベースラインにおけるADAS-COG-Jの得点を加えてコンバートの有無の判定との一致率をみた。その結果、コンバートとされて

#### 文献

Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol. Bull.*19:448-450, 1983.

Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of

#### F. 研究発表

Ota M, Nemoto K, sato N, Yamashita F, Asada T. Relationship between white matter changes and cognition in healthy elder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009 Jun 10. [Epub ahead of print]

Megumi Sasaki, Chiine Kodama, Shin Hidaka, Fumio Yamashita, Toru Kinoshita, Kiyotaka Nemoto, Chiaki Ikejima, Takashi Asada Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1119-1126.

Mizukami K, Hatanaka k, Tanaka Y, Sato S, Asada T. Therapeutic effects of the selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor milnacipran on depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:349-352  
Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F,

いても点数はMCIに留まるものが半数見られた。逆に正常域に留まっているが点数から判定すればコンバートしたと思われる例も少数ながら存在した。

以上の結果から、判定に際しては、まず定量的な次の尺度で予選的な判定を行うべきであろう。

基本となるWechsler Memory Scale、MMSE、これに加えてこのADAS-COG-Jである。その上で、最終判定CDR、とGeneral cognition、それにADLを用いてコンセンサスに至ることが望ましいと思われる。

#### E. 結論

今回の検討結果から、ADAS-COG-Jの得点はコンバート判定に有用と考えられた。

antidementia drugs. First draft. Food Drug Administration, USA, 1990.

本間昭、ほか。Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成。老年精神医学雑誌, 3(6):647-655, 1992.

Nemoto K, Mori T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T. Effect of BDNF and the APOE polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease. *Gene Brain Behav* 2009 8:43-52

#### 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 臨床研究実施の問題点とその解決

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21年4月1日から平成22年3月31日までに11名(男6名/女5名、年齢65歳—82歳)の被験者のスクリーニングを行なった。その結果、3名が「脱落」となりMCI 6名とAD 2名の計8名の組み入れとなった。US-ADNIのデータを使用する申請を「US-ADNIの参加者とJ-ADNIの参加者の特徴を比較する」目的で行ない、平成21年6月に使用許可を得た。

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21年度の目標は、①患者組み入れを継続して行なうこと；②US-ADNIのデータを解析するためのノウハウを蓄積し、それをを用いてJ-ADNIのデータを試験的に解析することにある。

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) US-ADNIのデータの試験的運用。

C. 研究結果

1) 平成21年4月1日から平成22年3月31日までに11名(男6名/女5名、年齢65歳—82歳)の被験者のスクリーニングを行なった。その結果、3名は1) 肺がんにて治療中；2) MRIにて脳の形態異常；3) WMS-Rにてカットオフ値以下、の各理由により「脱落」となった。その結果、MCI 6名とAD 2名の計8名の組み入れとなった。脳脊髄液採取同意率は6/8 (7

5%)、FDG-PET 同意率は100%、BF-227 アミロイドイメージング同意率は100%であった。しかし、平成21年8月以降、東北大学のPETセンターである東北大学サイクロトロンRIセンターの耐震改修工事にもなって、PET撮像ができなくなり、同意をいただいたが、実施されていない状況が続いている。

## 2) US-ADNI データの利用

US-ADNI のデータは Web site を通じて general scientific community に公開されている (URL : <http://www.loni.ucla.edu/ADNI/>)。実際の利用を希望する場合は、研究計画書をオンラインでサブミットする必要がある。我々は、「US-ADNI の参加者と J-ADNI の参加者の特徴を比較する」目的で申請し、6月に使用許可を得た。

US-ADNI データの中で、Case Report Form など画像検査以外の指標はデータの種類ごとに CSV ファイル形式で別々に保存されており数多くのファイルが存在する。これらのファイルが定期的に更新されるため、管理しなければならない対象のファイル数はかなり多くなることが予想された。これらのデータは連結不可能匿名化された情報であり、日本の疫学研究の倫理指針で定められている個人情報の保護規定の対象ではない。しかし、US-ADNI 研究グループにより”Data Sharing and Publication Policy”が示されており、申請した用途以外での使用やグループ外への再配布が禁じられている (ADNI Data Use Agreement: term2. “I will not further disclose these data beyond the uses outlined in this agreement and my data use application.”)。数多くのファイルを効率的・かつ安全に管理するためには、利用者権限を厳密に設定したサーバーを設置して研究グループ以外の人間がアクセスできないようにするのが最善の方法であると考えられた。US-ADNI のデータは約1カ月ごとに更新されてい

る。我々の解析は2009年11月7日に更新された clinical data を用いた。この時点における全登録者数は1435人であった。このうち、inclusion criteria を満たさない者、ないし不明のものと、exclusion criteria に合致しない者、ないし不明のもの755名を除外した計680名 (Normal 185名、MCI 334名、AD 161名) を対象とした。J-ADNI のデータは10月30日現在で適格基準を満たした参加者238名のうち、血漿総ホモシステイン濃度を測定している参加者を対象とした (Normal : 94人、MCI : 87人、AD : 41人)。

## D. 考察

平成21年8月以降、東北大学のPETセンターである東北大学サイクロトロンRIセンターの耐震改修工事にもなって、PET撮像ができなくなったため、全員からPET検査に同意を得たが、今日まで実施されていない状況が続いていることは大変残念である。平成22年5月再開予定とされている。US-ADNI のデータは、利用規則を遵守し活用することが可能であった。ただ、データベースには多くの略語が使用されており、混乱やミスをきたしかねないと思われた。また、更新したファイルの数が膨大となることも明らかで、今後の検討課題と考えられた。J-ADNI 被験者において、AD、MCI 及び正常群の疾患別カテゴリーで血漿総ホモシステイン濃度に有意差は見られなかった。今後さらに詳細な検討を行なう予定である (ICAD2010にて発表予定)。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 荒井啓行、岡村信行、藁谷正明、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司 アルツハイマー病の病態とバイオマーカー開発 日本薬理学会雑誌 13

5 : 3 - 7、2010

2. 荒井啓行、古川勝敏、富田尚希、認知症研究の進歩と J-ADNI. 老年医学、48 : 29 - 32、2010

3. Arai H. et al. Geriatric medicine, Japanese ADNI and biomarker development. Review. Tohoku J. Exp. Med. 2010, in press

## 2. 学会発表

Arai H. Imaging and biomarker development in Alzheimer's disease. 8th Cerebral vessel biology international conference July 2, 2009, Sendai

Arai H. Current status of J-ADNI and biomarker development in Alzheimer's disease. Center for Neurodegenerative Disease Research / Penn Medicine Presents. August 25, 2009, Philadelphia

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）  
分担研究報告書

アルツハイマー病における脳萎縮とブドウ糖代謝異常，脳脊髄液バイオマーカーの関係

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，篠原もえ子  
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】

側頭葉内側部萎縮はアルツハイマー病（AD）に特徴的だが，非典型的な萎縮も見られる。脳萎縮と糖代謝低下，脳脊髄液（CSF）バイオマーカーの関係を検討する。

【方法】

AD81名にFDG-PET，MRI，CSFバイオマーカー検査を施行した。MRIはvoxel based morphometryの手法を用い，後部帯状回・楔前部，海馬領域に関心領域を設定しZ値を算出した。MRI上の萎縮のパターンにより無萎縮群（None）16例，海馬領域萎縮優位群（Hipp）55例，後部帯状回・楔前部萎縮優位群（PCP）10例の3群に分類した。各群で臨床的特徴，FDG代謝低下，CSFバイオマーカーを検討した。

【結果】

PCP群は後部帯状回・楔前部のFDG代謝低下が高度で，CSFリン酸化タウ蛋白が高値であった。PCP群は発症年齢が若い傾向があったが，年齢のみで3群を区別することは出来なかった。

【結論】

後部帯状回・楔前部優位に萎縮を伴う群では，代謝低下の程度が高度でCSFリン酸化タウ蛋白が高値であり，疾患活動性が高い可能性がある。ADはこれまで考えられていたよりも複雑な病態であることが示唆される。

A. 研究目的

ADNI研究等において、早期アルツハイマー病（AD）や、その軽度認知障害（MCI）段階の診断や病

態評価を目的に、MRI、PET、脳脊髄液（CSF）バイオマーカー他が研究されている。

海馬領域を含む内側側頭葉萎縮はアルツハイマー病 (AD) の特徴的所見である。我々は、海馬領域だけでなく、FDG-PET で早期から代謝低下を認める後部帯状回・楔前部で萎縮がある例や、明らかな脳萎縮を認めない例が存在することに注目した。脳萎縮のパターンと代謝低下の関係については系統的に検討されていない。脳萎縮のパターンから AD を分類し、FDG-PET のブドウ糖代謝異常、CSF バイオマーカーとの関係を検討した。

## B. 研究方法

AD患者81名[男性41名/女性40名,  $69 \pm 8$ 歳 (mean  $\pm$  SD), Mini-Mental State Examination (MMSE) :  $22.2 \pm 3.4$  (mean  $\pm$  SD)]、健常者267名[男性130名/女性137名,  $62 \pm 9$ 歳 (mean  $\pm$  SD)]を対象とした。健常者は782名のボランティアの中から、年齢・性別を考慮し、以下の診断基準で選別した。

- ①MMSE: 28点以上
  - ②頭部外傷、中枢神経系疾患、全身疾患の既往がない中枢神経系に作用する薬を内服していない
  - ③神経学的診察異常を認めない
  - ④頭部MRI, MRA画像にて明らかな異常を認めない
- AD患者一人一人に対して、年齢を一致させたデータベースを作成した。年齢毎の正常データベースは男性10人、女性10人の計20人で作成し、各患者の年齢に一致させた (患者年齢 $\pm$ 5歳, 患者年齢と正常コントロール平均が1歳以内)。

AD患者81名に同日にFDG-PET, MRIを施行した。

MRIはvoxel based morphometry (VBM) の手法を用い、後部帯状回・楔前部、海馬領域に関心領域を設定し、Z値を算出した。それぞれの関心領域に対して、Z値1以上を萎縮あり、1以下を萎縮なしと考え、萎縮のパターンにより、

- ① 無萎縮 (None) 群 : 海馬領域と後部帯状回・楔前部ともに萎縮がない群 (16人, 平均 $68 \pm 8$ 歳)
  - ② 海馬領域萎縮優位 (Hipp) 群 : 海馬領域優位に萎縮がみられる群 (55人, 平均 $73 \pm 6$ 歳)
  - ③ 後部帯状回・楔前部萎縮優位 (PCP) 群 : 後部帯状回・楔前部優位に萎縮がみられる群 (10人, 平均 $65 \pm 9$ 歳)
- の3群に分類した。

FDG-PETの解析では萎縮補正を行い、脳萎縮の影響を少なくし、VBMと同様にZ値を算出した。各群で臨床的像、FDG代謝低下の程度、CSFマーカーを検討した。

(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

各群の臨床像を表1に示す。MMSEなどの認知機能、アポリポ蛋白E (APOE) フェノタイプ $\epsilon 4$ キャリアの人数、教育歴は3群間に差を認めなかった。

VBMのZ値では、海馬領域と後部帯状回・楔前部の脳萎縮の程度に相関は認めなかった。64歳以下発症のearly onset AD患者は23人で、内訳はNone群 6人、Hipp群10人、PCP群7人、65歳以上発症のlate

onset AD患者は58人で、None群10人、Hipp群45人、PCP群3人であった。年齢のみで各群を分けることは不可能であった(図1)。

各群の代表的な例のVBM, FDG PETを図2に示す。ブドウ糖代謝異常は、PCP群で著明であり、またNone群でもFDG PETではブドウ糖代謝低下を認めた。CSFバイオマーカーでは、PCP群が他の群と比べ、リン酸化タウ蛋白高値を示した。アミロイドβ蛋白1-42 (Aβ42) 値は群間で差はみられなかった(図2)。

#### D. 考察

ADは、病理学的に発症初期から海馬領域を含む内側側頭葉が障害され、その後感覚運動野は侵されずに大脳全体に病変が及んでいくことが知られている。この事実と合致して、ADのMRIでは海馬領域を含む側頭葉内側部の萎縮が報告されてきた。我々のAD患者でも、海馬領域萎縮優位群が多くを占める一方で、後部帯状回・楔前部優位の萎縮を示す、必ずしもBraak ADステージに合致しない例も存在していた。今までの報告例は、ADと正常コントロールの群間比較で後部帯状回・楔前部の萎縮については一定した見解が得られていなかったが、我々は厳密に年齢別の正常データベースを用い、一例ごとにZ値を求めたことで、年齢に影響されない結果が得られ、後部帯状回・楔前部の萎縮がみられる例が存在することを明らかにした。また、AD患者の20%が無萎縮群に分類され、萎縮のパターンのみではなく、萎縮の程度

でもADの病態に多様性があることを示唆される。

MMSEの点数、教育歴、APOEフェノタイプ等の臨床的特徴は群間で差はみられず、これらで3群を区別することは出来ないことが分かった。

一方、ADは早期から後部帯状回・楔前部のブドウ糖代謝低下を来すことが知られている。本研究のPCP群は、後部帯状回・楔前部の萎縮以上にブドウ糖代謝が高度であり、CSFリン酸化タウ蛋白が高値であったことから、PCP群が疾患活動性の高い群である可能性が示唆される。

#### E. 結論

ADは、様々な脳萎縮パターンを呈し、特に後部帯状回・楔前部優位に萎縮を伴う例では、同部位の代謝低下の程度が強く、CSFリン酸化タウ蛋白が高値であり、疾患活動性が高いことが考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* (In Press)

Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid β aggregation pathway. *Am J Pathol* 175:2557-2565, 2009.

#### 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



表1

Clinical characteristics of Alzheimer's disease subgroups according to atrophic pattern

	None (n=16)	Hipp (n=55)	PCP (n=10)	P-value
Age (range)	68±9 (54-79)	71±7 (49-79)	60±8 (47-74)	0.0002
Onset age (range)	66±8 (54-77)	69±6 (48-78)	58±9 (45-73)	0.0002
Gender (M/F)	9:7	23:32	8:2	0.07
MMSE score	22.8±2.8	22.8±3.4	22.3±2.6	0.899
CDR 0.5/1	0:16	9:46	0:10	0.145*
Term of education (y)	11.1±2.3	10.9±2.6	12.6±2.0	0.135
No. of APOE ε4 carriers	8/14 (57%)	28/46 (61%)	4/7 (57%)	1.000*

None indicates no significant atrophy (Z-score of <1.0) in either hippocampus nor posterior cingulate/precuneus; Hipp, hippocampal atrophy dominant; PCP, posterior cingulate/precuneus atrophy dominant.

\*Tested by Fisher's exact test.

表2

Results of CSF biomarkers

	None (n=11)	Hipp (n=33)	PCP (n=8)	<i>P</i> -value
phosto-tau181 (pg/ml)	74±26	80±59	129±37	0.006
Aβ42 (pg/ml)	460±277	380±122	384±99	0.6707*

\*Tested by Welch's ANOVA.

# 厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

## 分担研究報告書

### J-ADNI における MRI の標準化研究

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施設認定を行った上で、MRIの本格的運用を行っている。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行っている。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、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同じADNIファントムの設計図を元に作製されたデジタル画像に合わせる多項式近似による新しい数学的な補正法を開発した。これらの前処理を自動的に行うプログラムを開発し、ファントム実験および健常者と初期アルツハイマー型認知症脳のグループ解析において有効性を確認した。グループ解析においては、補正により統計学的有意性が増し、さらに、偽陽性が減る傾向を示した。

#### 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として信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正を行い高精度の画像解析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。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った。

### 2) 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に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、頭部コイルと軀幹部コイルの 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する。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 撮像データとの変位を計算する。この変位を多項式近似を用いて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。

### 4) 初期解析

スクリーニング時の健常者 30 例とアルツハイマー型認知症 30 例の脳 MRI 画像から灰白質画像を抽出し、最新の voxel-based morphometry である DARTEL 法を用いてよるグループ解析を信号値不均一性補正と幾何学的歪み補正ありとなしで行い、補正の効果を検証する。

## 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 の本格的運用を行っている。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ホルダーを用いている。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中である。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。Fazekas 分類で脳室周囲および大脳深部白質で Grade 3 と分類された場合には、血管性病変の関与が強いものとして除外としている。さらに、被検者への返却コメントも脳梗塞の有無および海馬の萎縮