

別添1

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

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

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 岩坪 威

平成22(2010)年 5月

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次

目 次	
I. 総合研究報告	
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	
(資料) J-ADNI研究手順書	11
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	46
III. 研究成果の刊行物・別刷 (代表論文抜粋)	56

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
総合研究報告書

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

アルツハイマー病(AD)に対する根本治療薬の治験が本格的に開始されたが、従来用いられてきた記憶等認知機能に関わる臨床指標のみでは、客観的・定量的な評価には不十分である。そこでADの脳病変の進行の客観的評価基準を画像診断(MRI, PET)ならびにバイオマーカーを指標として確立し、標準化しようとするADNI (AD Neuroimaging Initiative)研究が米国、本邦はじめ世界で開始されている。本研究は、世界共通プロトコルに基づき、軽度認知障害(MCI)からADが発症する過程を評価する基準を日本でも確立することを目的としたJ-ADNI臨床研究の基盤を整備することにある。本研究の遂行により、AD根本治療薬臨床治験の効率化と精度向上を実現し、世界共通基準として本邦のAD治療薬評価基準策定にも貢献することを目指した。臨床・画像・生化学・ITなどを専門とする分担研究者の研究活動により、J-ADNI研究における被験者リクルートと、多岐にわたる画像・臨床検査を実現し、研究期間中に全358例の健常者・軽度認知障害、早期アルツハイマー病被験者のリクルートを行い得た。またMRI脳容積データ、FDG/アミロイドPETとバイオマーカー、臨床指標の経時的な対比解析を今後可能とする研究体制を確立した。ADサロゲートマーカー国際基準制定に向けての発展継続が可能となり、AD国際共同治験への参加、AD根本治療薬の早期応用に道が開かれた。

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

D 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 of 症候改善薬の治験で用いられてきた面接方式による認知機能検査や行動観察結果に基づいた方法では、被験者の健康状態や疲労蓄積などが動揺するので、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；(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

継時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、根本治療薬の臨床治験に役立てることが最終的な目的である。

B. 研究方法

19年度、臨床コアの朝田は利根町コホートを場として、複数の心理検査バッテリーを用いた認知症臨床症状評価の最適化について検討を行った。同・荒井は従来本邦での定版の存在しなかった CDR につき、J-ADNI における遂行方法につき検討を加えた。山田は PET と臨床評価を併用した AD の臨床総合評価法を検討した。桑野は AD およびコントロール被験者血漿中のアミロイドβを ELISA 測定し、その診断的意義につき検討を加えた。松田は MRI による脳撮像のゆがみ補正法につき検討した。伊藤は多施設 PET 研究における標準化撮像体制について検討した。佐藤は画像・臨床データを集積するデータベースを策定、設立した。

20年度、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。また、年度初頭に J-ADNI 研究で使用される手順書を確立した(資料)。

最終年度には、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

初年度の成果として、朝田らは高齢者の大規模集団におけるデータを用いて、WMS-R の論理的記憶 II (記憶)、Trail making test A&B (注意)、Clock drawing test (視空間機能)、Category fluency test (言語) について標準化を行った。まず被験者の年齢と就学年数が 4 テストの成績に寄与していることが明らかになった。そこで年齢と就学年数から階層化して、標準値(平均、標準偏差)を得た。また各テストの信頼性と妥当性を確認し、同時にセットテストとしての妥当性・有用性を示した。荒井らは 2 名の研究者を米国ジョンスーホプキンス大学病院に派遣し、CDR の実際を見学し、そのマニュアルを入手し、日本語への正確な翻訳を行なった。また、ワシントン大学から CDR の解説付き CD を購入し、日本語への翻訳を完成し、J-ADNI における施行方法を確定した。桑野、井原らは AD、MCI のバイオマーカーとして血漿アミロイド β 40、42 の意義を検討した。被験者の認知機能の程度を MMSE で評価し、MMSE 点数、性別、年齢、疾患で層別しアミロ

イド β 40、42 との関連を解析したところ、男女差は認められなかったが、MMSE 点数評価による正常、軽度 AD、重度 AD と症状が進行するにつれてアミロイド β 40 に対する 42 の比が有意に低下することを明らかにした。山田らはアルツハイマー病 (AD) の早期診断における頭部 MRI、脳血流 SPECT、FDG-PET、脳脊髄液マーカー検査の有用性を比較検討するため、probable AD と診断された 169 例に対し、頭部 MRI での内側側頭葉萎縮 (median temporal lobe atrophy (MTA) scale 2 以上)、 ^{99m}Tc -ECD による脳血流 SPECT での AD に特徴的な血流パターン (後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉血流低下)、 ^{18}F -FDG-PET での AD に特徴的な代謝パターン (後部帯状回や楔前部あるいは側頭頭頂葉代謝低下)、脳脊髄液中のアミロイド β_{1-42} 蛋白 ($A\beta_{42}$) 低下、総タウ蛋白 (T-tau) 上昇、リン酸化タウ蛋白 (p-tau) 上昇の有無を検討し、脳脊髄液マーカーが頭部 MRI・脳血流 SPECT・FDG-PET よりも有用であることを示唆する結果を得た。伊藤は PET コア主任として 1) 研究実施計画の策定、2) 関連マニュアルの作成、3) 参加施設の検査担当者に対する説明会および技術講習会、4) 参加施設の施設認定作業を行い、J-ADNI PET の研究体制を確立した。松田は MRI 撮像シーケンスを検討し、Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) に統一した。MRI 画像の不均一性補正に関しては、頭部の受信コイルに phase array coil を用いる場合、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を可能とした。歪み補正に関しては、ADNI ファントムの設計図からデジタルファントムを作成し、この画像をテンプレートとして Statistical Parametric Mapping 5 を用いて 3 次元的な歪みパラメータを求め、補正を行った。佐藤は IT コア主任として、一般研究者向けに公開さ

れている US-ADNI 全臨床データをダウンロードし、別々の表に保存されているデータを相互的に関連付けるためにリレーショナルデータベースシステムに統合した。各項目の意味を詳細に検討し、US-ADNI の研究者から入手した調査票なども合わせて日本版のデータベースをデザインした。画像データについても US-ADNI の画像データを管理しているカリフォルニア大学ロサンゼルス校の LONI (Laboratory Of NeuroImaging) と連携を取り詳細にデータベースの設計を行った。これらの成果に基づき、主任研究者の岩坪は J-ADNI グローバルスタディ研究と連携し、全国研究体制を組織した。特記事項として、松田と連携し、MRI 用の ADNI ファントムを購入整備した。

第 2 年度になる平成 20 年に、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常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。

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、20年度に全100例（正常56例、MCI26例、AD18例）に達した。

最終年度の研究結果として、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、MCI6名とAD2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 β 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

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

これを受けて第2年度には、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、各種検査を駆使して、MCIからADへの進展過程を縦断的に追跡するADNI研究が実行され、実際に総合的な検討を100例に加えることができた。最終年度には全目標数の60%に達する358例で、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することができた。

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（研究代表者が本研究について包括的に論述した文献を列挙する。分担研究者の業績は、後表に一括して記載する）

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

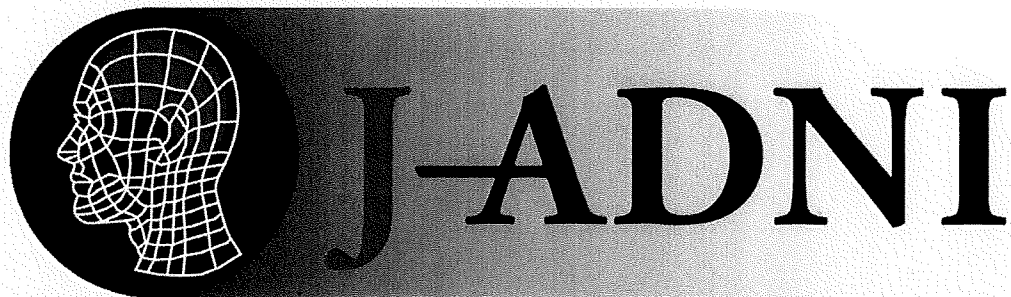
岩坪 威: J-ADNI: 現状と将来 Dementia Japan 21:68-72, 2008

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

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



Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

J-ADNI 手順書 ver 1.1

2008 年 8 月 29 日

J-ADNI 手順書

目次

連絡先	
J-ADNI コア実施体制	1
ヘルプデスク	2
J-ADNI 研究プロトコル	
研究概要	3-5
略号および用語の定義一覧	6
観察スケジュール	7-9
施設研究実施体制	10-11
施設代表医師	
施設協力医師	
研究コーディネーター	
心理評価者	
CDR 評価者	
放射線部門担当者	
各施設のスタッフ変更	
画像検査を外部施設で行う場合	
被験者登録前に必要な手続き・認定（スタートアップ手順）	
各担当者のアカウント申請	12
J-ADNI 専用端末設置およびネットワーク開通の確認	12
MRI 施設認定	13
PET 施設認定	14
スクリーニング手順	
スクリーニングの流れ（図）	15
概要	16-17
プレスクリーニング	
スクリーニング来院	
データセンターによるデータチェック	
スクリーニング/ベースライン MRI	
かかりつけ医への研究参加通知	18
選択基準	19-20
全被験者共通の選択基準	
軽度認知機能障害者、早期アルツハイマー病患者特定の除外基準	
除外基準	21
全被験者共通の除外基準	
各群特定の除外基準	
併用禁止薬	23-25
併用制限薬	26-27
来院手順	
スクリーニング来院の手順	28

スクリーニング脱落時の手順	29
ベースラインから最終来院までの手順	29
再スクリーニング手順	30
スクリーニングの診断カテゴリー変更手順	30
来院スケジュールに関する規則	31
研究の早期中止	32-33
MCIまたはADへの移行	34
入力データと原資料との整合性チェック	35
MRI 撮像手順（詳細は別冊“J-ADNI MRI 技術マニュアル”参照）	
概要およびデータの流れ	36
MRI 画像のクオリティチェック（QC）	37
MRI 検査日設定ガイドライン	37-38
MRI プレスクリーニング	39-40
MRI 検査案内用紙	41
PET 撮像手順（詳細は別冊“J-ADNI PET 技術マニュアル”参照）	
概要およびデータの流れ	42-43
PET 検査実施の条件	43
PET プレスクリーニング	43-44
PET 検査の予約	45
PET 検査案内用紙	45
生体試料の収集・処理・発送	
概要	46
生体試料採取資材	47
ラベル・検査依頼書（匿名化専用依頼書）	48
検体採取手順	
スクリーニング検査	49
ベースライン検査	50
経時的検査（6カ月）	51
経時的検査（12カ月）	52
経時的検査（18カ月）	53
経時的検査（24カ月）	54
経時的検査（36カ月）	55
SRL 問い合わせ先	56
有害事象および重篤な有害事象	
概要および記入方法	57-61
有害事象報告用紙	62-64

連絡先

主任研究者

岩坪 威

電話 : 03-5841-4877

FAX : 03-5841-4708

iwatsubo@mol.f.u-tokyo.ac.jp

臨床コア

朝田 隆

電話 : 029-853-3178

FAX : 029-853-3182

tasada@md.tsukuba.ac.jp

荒井 啓行

電話 : 022-717-7182

FAX : 022-717-8498

harai@idac.tohoku.ac.jp

杉下 守弘 (心理学 PI)

電話: 03-3404-0087

FAX: 03-3746-0715

morihiro_sugi@ybb.ne.jp

MRI コア

松田 博史

電話 : 042-984-4147

FAX : 042-984-4570

matsudah@saitama-med.ac.jp

PET コア

伊藤 健吾

電話 : 0562-46-2311 (内線 : 7503)

FAX : 0562-44-6596

kito@nils.go.jp

千田 道雄 (PET QC PI)

電話 : 078-304-5212

FAX : 078-304-5201

senda@fbri.org

石井 賢二 (アミロイド PET PI)

電話 : 03-3964-3241 (内線 : 3505)

FAX : 03-3964-2188

ishii@pet.tmig.or.jp

生化学コア

桑野 良三

電話 : 025-227-2343

FAX : 025-227-0793

ryosun@bri.niigata-u.ac.jp

荒井 啓行

電話 : 022-717-7182

FAX : 022-717-8498

harai@idac.tohoku.ac.jp

IT コア

佐藤 典子

電話 : 042-341-2712 (内線 : 3050)

FAX : 042-346-2094

snoriko@ncnp.go.jp

統計学コア

佐藤 元

電話 : 03-5841-3493

FAX : 03-3816-4751

hsato@m.u-tokyo.ac.jp

連絡先

ヘルプデスク

J-ADNI データセンターヘルプデスク

center@j-adni.org

MRI ヘルプデスク

mri@j-adni.org

PET ヘルプデスク

pet@j-adni.org

心理検査ヘルプデスク

cog@j-adni.org

生化学 (バイオマーカー) ヘルプデスク

bio@j-adni.org

IT (専用端末・J-ADNI 研究管理システム)

ヘルプデスク

it@j-adni.org

J-ADNI 研究プロトコル

研究課題名	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)
研究の目的	<ol style="list-style-type: none"> 1. アルツハイマー病 (AD) 患者、軽度認知機能障害 (MCI) 患者、健常高齢者において、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成するための方法論を確立する。 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、神経心理検査、血液・脳脊髄液サンプルを並行して収集する。 3. AD の進行を遅延させる治療薬 (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。
研究デザイン	<ol style="list-style-type: none"> 1. 300 名の MCI を 3 年間、150 名の健常高齢者を 3 年間、150 名の早期 AD を 2 年間追跡する非ランダム化の長期観察研究。 2. AD に対する新規治療薬 (国内未承認薬) の介入は行わない。
研究実施施設数	36 施設
被験者数	600 例 (健常高齢者:150 例、MCI:300 例、AD:150 例)
選択基準主要項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. すべての被験者は以下の項目を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 60-84 歳で日本語を母国語とする。 ・ 被験者の状況を把握し評価でき、以下の条件を満たす スタディパートナーが付き添うこと スタディパートナーとは <ol style="list-style-type: none"> ①心身ともに健康であること ②週に最低 10 時間以上被験者との接触があり、研究参加期間中すべての診察に同行できること (遠隔地に住む息子や娘は対象とならない) が条件である。 ・ ADNI 参加の意志が明瞭であり、画像診断を含め研究が長期間に渡ること同意していること 2. 健常高齢者の選択基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ MMSE-J は 24 から 30 点。 ・ CDR-J は 0。 ・ うつ病、MCI、認知症ではない。 3. 軽度認知機能障害患者の選択基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ MMSE-J は 24 点から 30 点。 ・ 本人からの記憶障害の訴え+スタディパートナーがそれを容認するか、本人からの記憶障害の訴えはなくても、スタディパートナーから記憶障害の事実が示される。 注) 本人からの記憶障害のみで、スタディパートナーがそれを容認しない場合は除外する。 ・ WMS-R 論理的記憶 II 物語 A の遅延再生が規定のカットオフ値以下。 ・ CDR-J は 0.5。 ・ 記憶以外の全般的な認知機能は正常。 ・ ADL は自立している。

	<ul style="list-style-type: none"> ・認知症ではない。
研究実施手順	<p>4. 早期 AD 患者の選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MMSE-J は 20 点から 26 点。 ・ CDR-J が 0.5 または 1.0。 ・ NINCDS-ADRDA の Criteria で Probable AD に合致すること (AD 以外の Dementia をきたす疾患、原因が除外されていること)。 <p>300 名の MCI 患者、150 名の早期 AD 患者、150 名の健常高齢者に対し、6 ヶ月毎に診察または電話による状況確認を行い、決められたタイムポイントで認知機能検査や 1.5 テスラの MRI 検査を受ける。MCI 患者は計 6 回、AD 患者は計 4 回、健常高齢者は計 5 回の MRI 検査を繰り返し行う。概ね 25% 相当の被験者では同時に 3.0 テスラの MRI も撮像し、概ね 50% 相当の被験者では同時に FDG-PET を撮像する。概ね 25% 相当の被験者 (150 名) では、PIB-PET または BF-227PET によるアミロイドイメージングを撮像する。これらの画像診断検査と同時に血液や尿検体を収集する。ベースラインにおいて、リンパ球から不死化した Cell line を樹立する。概ね 50% の被験者から脳脊髄液検体が得られることを目標とする。脳脊髄液採取はベースラインと 1 年後の 2 回行う。</p>
観察項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. MCI から AD への移行率 2. 全脳・海馬などの MRI 指標の容積変化率 3. 血液・脳脊髄液バイオマーカーの変化率 4. FDG-PET におけるブドウ糖代謝の変化率 5. アミロイド PET におけるアミロイド蓄積の変化率 6. 被験者が期間中に死亡された場合は、可能な範囲で剖検を考慮する。
安全性評価項目	有害事象、徴候、バイタルサイン、身体・神経学的所見、臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)
統計手法	プロトコル記載の通り。未記載の解析についても実施予定
公的研究支援のソース	<p>厚生労働省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」</p> <p>新エネルギー・産業技術総合開発機構 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発 「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト：根本治療の実現に向けて」</p>

製薬企業コンソーシアム
として公的研究支援に
参加する企業

1. アステラス製薬 (株)
2. エーザイ (株)
3. 塩野義製薬 (株)
4. 第一三共 (株)
5. 大日本住友製薬 (株)
6. 武田薬品工業 (株)
7. 田辺三菱製薬 (株)
8. 日本イーライリリー (株)
9. 萬有製薬 (株)
10. ファイザー (株)

略号および用語の定義一覧

略号	省略していない表現(英語)	省略していない表現(日本語)
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病
ADAS-COG-J	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale Japanese version	アルツハイマー病評定尺度 - 認知行動日本語版
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポ蛋白E
CDR-J	Clinical Dementia Rating Japanese version	臨床認知症評定法日本語版
CRF	Case Report Form	症例(被験者)報告書
CSF	Cerebral Spinal Fluid	脳脊髄液
FAQ-J	Functional Activity Questionnaire Japanese version	機能評価質問紙法日本語版
FDG	Fluoro Deoxy Glucose	フルオロデオキシグルコース
GDS-J	Geriatric Depression Scale Japanese version	老年期うつ尺度日本語版
J-ADNI	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	日本アルツハイマー病神経画像先端研究
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MMSE-J	Mini-Mental State Examination Japanese version	簡易知的機能検査日本語版
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
NPI-Q-J	Neuropsychiatric Inventory Q Japanese version	神経精神インベントリー質問紙日本語版
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PIB	Pittsburgh compound B	ピッツバーグ化合物B
QC	Quality Check	品質チェック
SNRI	Serotonin and Norepinehrine reuptake inhibitor	セロトニン/ノルエピネフリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective Serotonin-Reuptake	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition	ウェクスラー成人知能検査第3版
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised	ウェクスラー記憶検査法改定版

健常高齢者スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月	36ヶ月
研究説明	●							
文書同意	●							
被験者背景情報、家族歴の聴取、選択除外基準適合性の確認	●							
病歴、理学的所見、神経学的所見、ハチンスキースコア	●							
バイタルサイン	●	●	●	●		●		●
スクリーニング用血液・尿検査	●							
バイオマーカー採取 (採血、採尿) *		●**	●	●		●		●
ApoE (同意が得られた被験者のみ)	●							
服薬中の薬	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象のチェック	●	●	●	●	●	●	●	●
診断サマリー		●	●	●	●	●	●	●
CDR-J	●		●	●	●	●	●	●
MMSE-J	●		●	●	●	●	●	●
WMS-R 論理的記憶 I & II	●			●	●	●	●	●
ADAS-COG-J		●		●	●	●	●	●
時計描画/時計模写		●	●	●	●	●	●	●
WAIS-III 符号		●	●	●	●	●	●	●
WAIS-III 積木模様		●	●	●	●	●	●	●
WAIS-III 数唱 (順唱・逆唱)		●	●	●	●	●	●	●
WAIS-III 知識		●	●	●	●	●	●	●
言語流暢性		●	●	●	●	●	●	●
トレイルメイキングテスト A & B		●	●	●	●	●	●	●
ボストン呼称テスト		●	●	●	●	●	●	●
老年期うつ尺度 (GDS-J)	●			●	●	●	●	●
Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)		●	●	●	●	●	●	●
日常生活動作 (FAQ-J)		●	●	●	●	●	●	●
被験者への支払いの確認	●	●	●	●	●	●	●	●
電話連絡					●		●	
MRI (1.5 テスラ) (100%)	●		●	●		●		●
MRI (3 テスラ) (25%)		●	●	●		●		●
FDG-PET (50%)		●		●		●		●
アミロイド PET (PIB もしくは BF-227) (25%)		●		●		●		●
腰椎穿刺 (50%)		● [@]		● [@]				

* Polypropylene チューブ EDTA-血漿、血清、尿、Polypropylene チューブに採取した CSF を SRL 社を介して新潟大学へ発送。

** 不死化細胞株作成のための採血も含む (常温にて新潟大学/SRL へ発送);baseline では採尿は行わない。

@ 全被験者とも、腰椎穿刺検査を行う場合、抗血小板薬を内服している場合は、検査前下記の休薬期間を考慮する。

塩酸チクロピジン・硫酸クロピドグレル (14日間)、アスピリン・ジビリダモール・EPA (7日間)、シロスタゾール (3日間)、ベラプロストナトリウム・塩酸サルボグラート・リマプロストαデクス・アルガトロバン (1日間)

軽度認知機能障害 (MCI) 者スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月	36ヶ月
研究説明	●							
文書同意	●							
被験者背景情報、家族歴の聴取、選択除外基準適合性の確認	●							
病歴、理学的所見、神経学的所見、ハチンスキースコア	●							
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●		●
スクリーニング用血液・尿検査	●							
バイオマーカー採取 (採血、採尿) *		●**	●	●	●	●		●
ApoE (同意が得られた被験者のみ)	●							
服薬中の薬	●	●	●	●	●	●		●
有害事象のチェック	●	●	●	●	●	●	●	●
診断サマリー		●	●	●	●	●		●
CDR-J	●		●	●	●	●		●
MMSE-J	●		●	●	●	●		●
WMS-R 論理的記憶 I & II	●			●	●	●		●
ADAS-COG-J		●	●	●	●	●		●
時計描画/時計模写		●	●	●	●	●		●
WAIS-III 符号		●	●	●	●	●		●
WAIS-III 積木模様		●	●	●	●	●		●
WAIS-III 数唱 (順唱・逆唱)		●	●	●	●	●		●
WAIS-III 知識		●	●	●	●	●		●
言語流暢性		●	●	●	●	●		●
トレイルメイキングテスト A & B		●	●	●	●	●		●
ボストン呼称テスト		●	●	●	●	●		●
老年期うつ尺度 (GDS-J)	●			●	●	●		●
Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)		●	●	●	●	●		●
日常生活動作 (FAQ-J)		●	●	●	●	●		●
被験者への支払いの確認	●	●	●	●	●	●		●
電話連絡							●	
MRI (1.5 テスラ) (100%)	●		●	●	●	●		●
MRI (3 テスラ) (25%)		●	●	●	●	●		●
FDG-PET (50%)		●	●	●	●	●		●
アミロイド PET (PIB もしくは BF-227) (25%)		●		●		●		●
腰椎穿刺 (50%)		● [@]		● [@]				

* Polypropyrene チューブ EDTA-血漿、血清、尿、Polypropyrene チューブに採取した CSF を SRL 社を介して新潟大学へ発送。

** 不活化細胞株作成のための採血も含む (常温にて新潟大学/SRL へ発送); baseline では採尿は行わない。

@ 全被験者とも、腰椎穿刺検査を行う場合、抗血小板薬を内服している場合は、検査前下記の休薬期間を考慮する。
 塩酸チクロピジン・硫酸クロピドグレル (14日間)、アスピリン・ジビリダモール・EPA (7日間)、シロスタゾール (3日間)、ベラプロストナトリウム・塩酸サルボグラート・リマプロストαデクス・アルガトロバン (1日間)