nosed clinically only by demonstrating "cognitive decline" which has progressed to a stage that is sufficient enough to disturb independent social or occupational life. It is likely that cognitive decline is associated with a massive neuron death that exceeds so-called "cognitive reserve capacity" (Stern 2009). In addition to cognitive testing, two other diagnostic techniques including magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose (FDG)-PET are currently in common use to demonstrate a mass of dead nerve cells directly or indirectly. Symptomatic drugs such as donepezil hydrochloride and memantine hydrochloride are best considered at this point. However, a dramatic improvement of memory function cannot be expected since disturbance of episodic memory is based upon a massive loss of hippocampal and entorhinal cortical neurons. Accordingly, if we assume that AD represents chronic effects of a long-standing imbalance between Aβ production and Aβ clearance and this imbalance causes all existing events in the downstream of Aβ, a special attention should be directly paid to amyloid and tau depositions in the development of preventive strategies. If we are successful in developing diagnostic methodologies to detect amyloid or tau deposition before a massive neuron death occurs, such approaches will make a great contribution to developing a disease-modifying or curative treatment that directly targets amyloid and also tau. A paradigm of cognitive function-based testing for the diagnosis and treatment of AD is going to drastically shift to a biomarker-based test approach in accordance with the emergence of disease-modifying drugs. Hope for prevention of AD would be potentially carried out. As mentioned later, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives (ADNI) will change paradigm of diagnostic and treatment of AD drastically with biomarkers as a bridging role in the paradigm shift.

Biomarkers with a bridging role in the paradigm shift

In general, biomarkers of AD are defined as indicators of specific features that characterize AD in vivo. Either biochemical or imaging biomarkers are expected to provide potentially diverse purposes as summarized elsewhere (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association & NIAWG 1998; Frank et al. 2003; Shaw et al. 2009). First, biomarkers will support pre-onset diagnosis. As demonstrated in Fig. 2 and 3, AD pathology has already started with abundant amyloid pathology even though individuals are otherwise normal and are still independent in their daily living activities,. This stage can be an ideal therapeutic time point in which disease-modifying or curative drugs should be indicated before neurodegenerative cascade is triggered. Such biomarkers will enable us to move from disease modification to prevention of AD. Second purpose is evaluation of disease severity. Currently, severity or clinical stage of AD is evaluated by neuropsychological testing. However, neuropsychological test results are likely to vary due to the patient's physical condition on the day of the test and experience of the examiners. In a study involving 192 AD patients performed by Jack et al., the annual change in ADAS-Cog score in mild to moderate AD was 4.25 ± 7.2 (mean ± S.D.) points, while the yearly change in hippocampal volume on MRI in the same patients was −234 ± 144 (mean ± S.D.) mm^3 (Jack et al. 2003; Petersen et al. 2005). The SD, representing variation of the values, of the hippo-

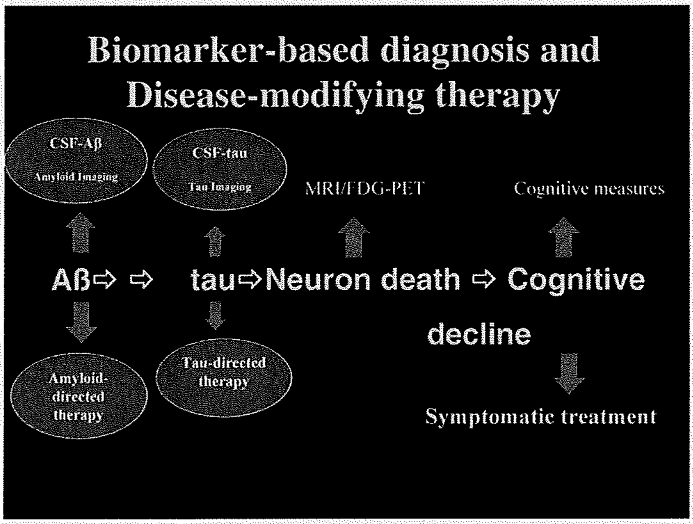

Fig. 3. Strategies for new diagnostic and therapeutic approaches for AD are presented based on amyloid hypothesis.
This figure illustrates a superimposition of the diagnostic and treatment framework in the context of the hypothetical amyloid cascade as described in Fig. 2. In the hypothesis, amyloid is located upstream probably due to a causative agent of AD. Therefore, amyloid imaging is quite attracting because this technology will facilitate both detection and intervention that targets amyloid. If tau imaging would also be possible, tau-targeting therapy might be considered.

campal index was only 0.6 times the mean, while that of ADAS-Cog was 1.7 times. Since image processing is a uniform mechanical task, variation of the imaging biomarker should be small. Sensitive biomarkers which reliably and objectively reflect changes in lesions, even though the effect size is small, are expected to be used analogously to commonly used laboratory test indices for evaluation of the disease severity in clinical practice such as C-reactive protein in inflammatory diseases, serum transaminase levels in liver diseases as well as serum creatinine kinase levels in muscular diseases. Thirdly, we need biomarkers that support evaluation of therapeutic effects. Several classes of amyloid-reducing drugs such as γ-secretase inhibitors (De Strooper et al. 2010) and amyloid immunization therapy (Tabira 2010) might become available in the near future. For the development of these therapeutic drugs, development of methodology to objectively access "decrease or removal of amyloid" is necessary. For example, when the brain amyloid level is reduced by a novel treatment, the biomarker levels are expected to return closer to normal range. Ideal biomarkers may also provide important information regarding the timing of treatment initiation, discontinuation and changing of drug treatment. However, it may be unlikely that a single biomarker meets all conditions described above, and it may be more realistic to prepare a combination or panel of several different biomarkers.

Since therapy is likely to be most effective at or before symptom onset, early or pre-symptomatic detection of AD is highly desirable before neurodegeneration becomes obvious. Thus, there is a great need for blood and CSF biomarkers that substantially aid tracking disease progression of AD and eventually promoting prevention strategy. As reviewed elsewhere (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association & NIAWG 1998; Frank et al. 2003), ideal AD biomarkers should detect a fundamental feature of AD neuropathology, be validated in autopsy confirmed cases, have a diagnostic sensitivity > 80% for detecting AD and a specificity of > 80% for distinguishing AD from other dementias. Moreover, assays using AD biomarkers should be reliable, reproducible, non-invasive, simple to perform and inexpensive. Further, validation of AD biomarkers requires confirmation by at least 2 independent studies from qualified investigators published in peer-reviewed journals. Tau and Aβ are major components of the two neuropathological hallmarks of AD (tangles and plaques respectively), and they are the most intensively studied candidate AD biomarkers where they are best studied in cerebrospinal fluid (CSF) using extensively characterized ELISAs (Arai et al. 1995; Arai et al. 1997; Arai et al. 1998; Tomita et al. 2007). A recent examination of > 100 subjects with autopsy-confirmed diagnoses reached a conclusion that elevated CSF tau levels are associated with the presence of AD pathology and CSF Aβ42 levels are decreased in AD (Clark et al. 2003). Currently, it is widely accepted that biomarkers of brain amyloid burden are reductions in CSF Aβ42 and increased amyloid PET tracer retention (Fagan et al. 2006; Jack et al. 2010). As shown in Fig. 2, after a lag period, which varies from patient to patient, neuronal dysfunction and neurodegeneration become the dominant pathological processes. Biomarkers of neuronal injury and neurodegeneration are increased CSF tau and structural MRI measures of cerebral atrophy (Arai et al. 1995). Neurodegeneration is accompanied by synaptic dysfunction, which is indicated by decreased FDG-PET (Jack et al. 2010).

Development and clinical applications of amyloid imaging

Amyloid imaging is currently considered to be the most promising candidate biomarker since it meets many possible conditions of an ideal biomarker as described above. The most difficult hurdle for clinical application of this technology is to find a probe with following excellent characteristics: 1) it should selectively bind to Aβ aggregates with β-sheet-structure; 2) it should readily penetrate the blood-brain barrier (BBB) while being rapidly cleared off from the brain in the absence of the target; 3) the labeled form should not lose the characteristics of the mother compound. In our experience, enhancing one of several necessary characteristics causes loss in another, requiring extensive adjustment.

Although brain Aβ deposits are still well beyond the resolution of conventional neuroimaging techniques such as MRI, the density of these deposits in the brain tissue can be visualized through specific radiotracer and positron emission tomography (PET). The first compound to emerge as an amyloid-imaging agent was Chrysamine-G (Klunk et al. 1995). This compound shows similar binding characteristics to Congo-red, but unfortunately, due to its limited BBB permeability, there was no use as a clinical PET tracer. A marked progression in the development of amyloid-imaging tracers was made by the development of 2-(1-{6-[(2-[^{18}F]fluoroethyl)(methyl) amino]-2-naphthyl}ethylidene) malononitrile ([^{18}F]FDDNP) (Agdeppa et al. 2001). This compound is highly lipophilic and can easily cross BBB, and has been used in human PET studies (Shoghi-Jadid et al. 2002; Small et al. 2006; Barrio et al. 2008). However, this agent has some limitations in its practical use due to its low signal-to-background ratio (Tolboom et al. 2009). Currently, the most successful amyloid-binding agent is a thioflavin-T derivative, N-methyl-[^{11}C] 2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazol ([^{11}C]PIB) which has been shown to possess a high affinity for Aβ fibrils (Klunk et al. 2003; Mathis et al. 2003; Klunk et al. 2004). An autoradiographic study using AD brain sections revealed that [^{11}C]PIB, in addition to binding to the classical fibrillar Aβ plaques, also binds to a range of Aβ containing lesions including diffuse plaques and cerebrovascular amyloid angiopathy (Lockhart et al. 2007). In vitro binding studies indicated that PIB preferentially binds to Aβ1-42 fibrils with high affinity (Klunk et al. 2003) with a negligible binding to α-synuclein and tau (Lockhart et al. 2007; Fodero-

Tavoletti et al. 2007). The [^{11}C]PIB retention in the neocortical areas is correlated with the Aβ plaque load (Bacskai et al. 2007; Ikonomovic et al. 2008) with an inverse relation to CSF Aβ42 levels (Fagan et al. 2006). The frequency of cognitively normal individuals with positive PIB binding rose in an age-dependent manner from 0% at ages 45-49 years to 30.3% at ages 80-89 years. (Rowe et al. 2007; Morris et al. 2010). Further, CSF tau and phospho-tau$_{181}$ increased with cortical PIB binding in cognitively normal individuals (Fagan et al. 2009). However, there is currently no evidence of how frequently PIB-positive normal individuals will convert to develop dementia or how long is the interval between the detection of significant Aβ burdens and the onset of dementia. Longitudinal amyloid imaging studies are needed to demonstrate the reality of amyloid hypothesis via looking at relation between amyloid deposition and temporal AD progression.

Benzoxazole derivatives are also promising alternatives as amyloid-imaging probes (Okamura et al. 2004). A PET study using the ^{11}C-labeled benzoxazole derivative 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole (BF-227) demonstrated significantly higher retention of this tracer in cerebral cortices of AD patients compared to the majority of healthy elderly subjects (Kudo et al. 2007). The retention of this tracer in cerebral cortices of mild cognitive impairment patients was intermediate between AD and healthy normal subjects (Waragai et al. 2009; Furukawa et al. 2010). A voxel-by-voxel analysis demonstrated a higher retention of [^{11}C]BF-227 in the posterior association cortex of AD patients. The pattern of this distribution corresponds well with the distribution of neuritic plaques in postmortem AD brains (Okamura et al. 2009). These findings suggest [^{11}C]BF-227 may be distinct from [^{11}C]PIB in detecting different populations of amyloid deposits. In addition, glucose metabolism demonstrated by FDG-PET was negatively correlated with that of BF-227, suggesting that extracellular amyloid surrounds synapses and impairs neuronal function (Furukawa et al. 2010). In my personal view, a highly expected value of amyloid imaging may be its capability to monitor treatment effects in PIB or BF-227 positive normal individuals who have received amyloid-reducing therapies (Rinne et al. 2010). The [^{11}C]-labeled form has a short half-life (20.4 minutes) and its synthesis requires a facility capable of radioisotope synthesis using a cyclotron, whereas the [^{18}F] -labeled form has a longer half-life (109.7 minutes), which may be amenable for delivery to various sites. Therefore, the [^{18}F]-labeled compounds, for example, [^{18}F]AV-45 will probably be a standardized agent for future clinical uses (Personal communication from Skovronsky D).

Future prospects of the Japanese ADNI

Development of curative molecular targeting therapy for AD has rapidly progressed centering mainly in work done by U.S. pharmaceutical companies. Clinical trials of symptomatic treatments currently on the market could be completed within about 6 months, but planned disease-modifying drugs to delay progression of AD may require trial durations of at least one year or longer to confirm sufficient drug effect. Development of a surrogate biomarker which reflects the pathology of the disease and monitors its progression may be desperately needed for conducting long-term clinical trials. Based on this consideration, an observational clinical study called "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)", was proposed and initiated in the U.S.A. in 2005 (Mueller et al. 2005; http://www.adni-info.org/ ; http://www.loni.ucla.edu/ADNI/). ADNI is a non-randomized long-term observational study undertaken in the U.S.A., Europe, Australia, and Japan using an identical protocol in each participant nation. Japanese ADNI (J-ADNI) is planning to follow 300 patients with MCI for 3 years, 150 patients with early AD for 2 years, and the other 150 normal subjects for 3 years in a cooperative study of a total of 38 facilities nationwide with sufficient experience in the management of dementia (http://www.j-adni.org/). The principle investigator is Professor Takeshi Iwatsubo at University of Tokyo. The study objectives are: 1) to establish methodology that will determine standard values related to long-term changes in image data, such as MRI and PET, in AD and MCI patients and normal elderly persons; 2) to simultaneously collect clinical indices, psychological tests, and blood/cerebrospinal fluid biomarkers to demonstrate the validity of image surrogate markers, and 3) to establish the optimum method to monitor therapeutic effects of curative drugs (disease-modifying drugs) for AD, for which analyses of the following observation items are prioritized: 1) Rate of conversion from MCI to AD, 2) rates of whole brain and hippocampus volume changes via MRI, 3) rates of change in blood and cerebrospinal fluid biomarkers, and 4) rate of change in glucose metabolism on FDG-PET. In addition, baseline amyloid PET scans are given to subjects who agreed it in J-ADNI. We hope that J-ADNI project promotes long-delayed improvements of Japanese infrastructure of medical care system for dementia. It is inadvisable for Japanese medical society to ignore that in the U.S.A. a paradigm shift in AD from 'cognitive measures-based to biomarker-based' has begun after deliberation and discussion on subjects such as clinical trial efficiency and cost reduction. Many different curative drugs are under development by pharmaceutical manufacturers, and global clinical trials of these new drugs are ongoing.

In J-ADNI, firstly, several of Japanese version of the cognitive test batteries were revised by Sugishita M. et al. to normalize the relative difficulty and to enhance maximum compatibility of the test with World Wide ADNI and later for global clinical trials of new drugs. The first patient was successfully enrolled at the National Center of Neurology and Psychiatry in July 2008. More than 330 patients have already been enrolled as of March 10, 2010. The consent rate to FDG-PET, amyloid PET, and sampling of cerebrospinal fluid was obtained from 80, 44, and 40% of the participants, respectively. We will attempt to increase the

number of patients enrolled and the rate of consent to biomarker sampling, aiming at a great success of J-ADNI and World Wide ADNI together.

References

Agdeppa, E.D., Kepe, V., Liu, J., Flores-Torres, S., Satyamurthy, N., Petric, A., Cole, G.M., Small, G.W., Huang, S.C. & Barrio, J.R. (2001) Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **21**, RC189.

A National Alzheimer's Strategic Plan: The Report of the Alzheimer's Study Group, 2009.

Arai, H., Clark, C.M., Ewbank, D.C., Takase, S., Higuchi, S., Miura, M., Seki, H., Higuchi, M., Matsui, T., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q. & Sasaki, H. (1998) Cerebrospinal fluid tau protein as a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, **19**, 125-126.

Arai. H., Lee, V. M.Y., Otvos, L. Jr., Greenberg, B.D., Lowery, D.E., Sharma, S.K., Schmidt, M.L. & Trojanowski, J.Q. (1990) Defined neurofilament, tau and β-amyloid precursor protein epitopes distinguish Alzheimer from non-Alzheimer senile plaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 2249-2253.

Arai, H., Nakagawa, T., Kosaka, Y., Higuchi, M., Matsui, T., Okamura, N., Tashiro, M. & Sasaki, H. (1997) Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired individuals. *Alzheim. Res.*, **3**, 211-213.

Arai, H., Terajima, M., Miura, M., Higuchi, S., Muramatsu, T., Machida, N., Seki, H., Takase, S., Clark, C.M., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q. & Sasaki, H. (1995) Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **38**, 649-652.

Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T. & Hyman, B.T. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, **42**, 631-639.

Arriagada, P.V., Marzloff, K. & Hyman, B.T. (1992) Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology*, **42**, 1681-1688.

Bacskai, B.J., Frosch, M.P., Freeman, S.H., Raymond, S.B., Augustinack, J.C., Johnson, K.A., Irizarry, M.C., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Dekosky, S.T., Greenberg, S.M., Hyman, B.T. & Growdon, J.H. (2007) Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch. Neurol.*, **64**, 431-434.

Barrio, J.R., Kepe, V., Satyamurthy, N., Huang, S.C. & Small, G. (2008) Amyloid and tau imaging, neuronal losses and function in mild cognitive impairment. *J. Nutr. Health Aging*, **12**, 61S-65S.

Citron, M., Oltersdorf, T., Haass, C., McConlogue, L., Hung, A.Y., Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Lieberburg, I. & Selkoe, D.J. (1992) Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature*, **360**, 672-674.

Clark, C.M., Xie, S., Chittams, J., Ewbank, D., Peskind, E., Galasko, D., Morris, J.C., McKeel, D.W. Jr, Farlow, M., Weitlauf, S.L., Quinn, J., Kaye, J., Knopman, D., Arai, H., Doody, R.S., DeCarli, C., Leight, S., Lee, V.M. & Trojanowski, J.Q. (2003) Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy confirmed dementia diagnosis? *Arch. Neurol.*, **60**, 1696-1702.

De Strooper, B., Vassar, R. & Golde, T. (2010) The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.*, **6**, 99-107.

Fagan, A.M., Mintun, M.A., Mach, R.H., Lee, S.Y., Dence, C.S., Shah, R., LaRossa, G.N., Spinner, M.L., Klunk, W.E., Mathis, C.A., DeKosky, S.T., Morris, J.C. & Holtzman, D.M. (2006) Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.*, **59**, 512-519.

Fagan, A.M., Mintun, M.A., Shah, A.R., Aldea, P., Roe, C.M., Mach, R.H., Marcus, D., Morris, J.C. & Holtzman, D.M. (2009) Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.*, **1**, 371-380.

Fodero-Tavoletti, M.T., Smith, D.P., McLean, C.A., Adlard, P.A., Barnham, K.J., Foster, L.E., Leone, L., Perez, K., Cortés, M., Culvenor, J.G., Li, Q.X., Laughton, K.M., Rowe, C.C., Masters, C.L., Cappai, R. & Villemagne, V.L. (2007) In vivo characterization of Pittsburgh compound B binding to Lewy bodies. *J. Neurosci.*, **27**, 10365-10371.

Frank, R.A., Galasko, D., Hampel, H., Hardy, J., de Leon, M.J., Mehta, P.D., Rogers, J., Siemers, E. & Trojanowski, J.Q. ; National Institute on Aging Biological Markers Working Group. (2003) Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, **24**, 521-536.

Furukawa, K., Okamura, N., Tashiro, M., Waragai, M., Furumoto, S., Iwata, R., Yanai, K., Kudo, Y. & Arai, H. (2010) Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J. Neurol.*, **257**, 721-727.

Glenner, G.G. & Wong, C.W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 885-890.

Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Roosor, M., Owen, M. & Hardy, J. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, **349**, 704-706.

Gómez-Isla, T., Price, J.L., McKeel, D.W. Jr., Morris, J.C., Growdon, J.H. & Hyman, B.T. (1996) Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **16**, 4491-4500.

Hardy, J. & Selkoe, D.J. (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, **297**, 353-356.

Horikawa, E., Matsui, T., Arai, H., Seki, T., Iwasaki, K. & Sasaki, H. (2005) Risk of falls in Alzheimer's disease: a prospective study. *Intern. Med.*, **44**, 717-721.

Ikonomovic, M.D., Klunk, W.E., Abrahamson, E.E., Mathis, C.A., Price, J.C., Tsopelas, N.D., Lopresti, B.J., Ziolko, S., Bi, W., Paljug, W.R., Debnath, M.L., Hope, C.E., Isanski, B.A., Hamilton, R.L. & DeKosky, S.T. (2008) Post-mortem correlates of in vivo PIB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, **131**, 1630-1645.

Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N. & Ihara, Y. (1994) Visualization of Aβ 42(43) and Aβ40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is Aβ42(43). *Neuron*, **13**, 45-53.

Jack, C.R. Jr., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W., Petersen, R.C. & Trojanowski, J.Q. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.*, **9**, 119-128.

Jack, C.R., Jr., Slomkowski, M., Gracon, S., Hoover, T.M., Felmlee, J.P., Stewart, K., Xu, Y., Shiung, M., O'Brien, P.C., Cha, R., Knopman, D. & Petersen, R.C. (2003) MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology*, **60**, 253-260.

Klunk, W.E., Debnath, M.L. & Pettegrew, J.W. (1995) Chrys-

amine-G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. *Neurobiol. Aging,* **16**, 541-548.
Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J.C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A. & Långström, B. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, **55**, 306-319.
Klunk, W.E., Wang, Y., Huang, G.F., Debnath, M.L., Holt, D.P., Shao, L., Hamilton, R.L., Ikonomovic, M.D., DeKosky, S.T. & Mathis, C.A. (2003) The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J. Neurosci.*, **23**, 2086-2092.
Kudo, Y., Okamura, N., Furumoto, S., Tashiro, M., Furukawa, K., Maruyama, M., Itoh, M., Iwata, R., Yanai, K. & Arai, H. (2007) 2-2-2Dimethylaminothiazol-5-yl Ethenyl-6-(2-FluoroEthoxy) Benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J. Nucl. Med.*, **48**, 553-561.
Lang, T., Streeper, T., Cawthon, P., Baldwin, K., Taaffe, D.R. & Harris, T.B. (2010) Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos. Int.*, **21**, 543-559.
Lee, V.M., Balin, B.J., Otvos, L. Jr., & Trojanowski, J.Q. (1991) A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science*, **251**, 675-678.
Lockhart, A., Lamb, J.R., Osredkar, T., Sue, L.I., Joyce, J., Ye, L., Libri, V., Leppert, D. & Beach, T.G. (2007) PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Aβ) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain,* **130**, 2607-2615.
Mann, D.M., Brown, A., Prinja, D., Davies, C.A., Landon, M., Masters, C.L. & Beyreuthers, K. (1989) An analysis of the morphology of senile plaques in Down's syndrome patients of different ages using immunocytochemical and lectin histochemical techniques. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **15**, 317-329.
Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L. & Beyreuther, K. (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 4245-4249.
Mathis, C.A., Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G.F., Debnath, M.L. & Klunk, W.E. (2003) Synthesis and evaluation of 11C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.*, **46**, 2740-2754.
Matsui, T., Yamaya, M., Ohrui, T., Arai, H. & Sasaki, H. (2002) Sitting position to prevent aspiration in bed-ridden patients. *Gerontology*, **48**, 194-195.
Mitchell, S.L., Teno, J.M., Kiely, D.K., Shaffer, M.L., Jones, R.N., Prigerson, H.G., Volicer, L., Givens, J. & Hamel, M.B. (2009) The clinical course of advanced dementia. *N. Engl. J. Med.*, **361**, 1529-1538.
Morris, J.C., Roe, C.M., Xiang, C., Fagan, A.M., Goate, A.M., Holzman, D.M. & Mintun, M.A. (2009) APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.*, **67**, 122-131.
Muir, S.W. & Yohannes, A.M. (2009) The impact of cognitive impairment on rehabilitation outcomes in elderly patients admitted with a femoral neck fracture: a systematic review. *J. Geriatr. Phys. Ther.*, **32**, 24-32.
Mueller, S.G., Weiner, M.W., Thal, L.J., Petersen, R.C., Jack, C., Jagust, W., Trojanowski, J.Q., Toga, A.W. & Beckett L. (2005) The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, **15**, 869-877.
Nakagawa, T., Sekizawa, K., Arai, H., Kikuchi, R., Manabe, K. & Sasaki, H. (1997) High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch. Intern. Med.*, **157**, 321-324.
Okamura, N., Fodero-Tavoletti, M.T., Kudo, Y., Rowe, C.R., Furumoto, S., Arai, H., Masters, C.L., Yanai, K. & Villemagne, V.L. (2009) Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opin. Med. Diagn.*, **3**, 705-716.
Okamura, N., Suemoto, T., Shimadzu, H., Suzuki, M., Shiomitsu, T., Akatsu, H., Yamamoto, T., Staufenbiel, M., Yanai, K., Arai, H., Sasaki, H., Kudo, Y. & Sawada, T. (2004) Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.*, **24**, 2535-2541.
Petersen, R.C., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J., Smith, G.E. & Jack, C.R. Jr. (2009) Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch. Neurol.*, **66**, 1447-1455.
Petersen, R.C., Weiner, M.W., Toga, A., Jack, C., Albert, M., Dekosky, S., Salmon, D., Snyder, P., Tariot, P., Thal, L.J., Shaw, L.M. & Jagust, W. (2005) Alzheimer's disease neuroimaging initiative protocol. http://www.adni-info.org/Pdfs/adni_protocol_9_19_08.pdf.
Rinne, J.O., Brooks, D.J., Rossor, M.N., Fox, N.C., Bullock, R., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Blennow, K., Barakos, J., Okello, A.A., de Liano, S.R., Liu, E., Koller, M., Gregg, K.M., Schenk, D., Black, R. & Grundman, M. (2010) 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.*, **9**, 363-372.
The Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's association and the National Institute on Aging working group. (1998) Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol. Aging*, **19**, 109-116.
Rowe, C.C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S.J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T.F., Dickinson, K.L., Maruff, P., Darby, D., Smith, C., Woodward, M., Merory, J., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Price, J.C., Masters, C.L. & Villemagne, V.L. (2007) Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68**, 1718-1725.
Sasaki, H. (2008) Single pathogenesis of geriatric syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **8**, 1-4.
Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T.D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Viitanen, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lannfelt, L., Selkoe, D. & Younkin, S. (1996) Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, **2**, 864-870.
Shoghi-Jadid, K., Small, G.W., Agdeppa, E.D., Kepe, V., Ercoli, L.M., Siddarth, P., Read, S., Satyamurthy, N., Petric, A., Huang, S.C. & Barrio, J.R. (2002) Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry,* **10**, 24-35.
Shaw, L.M., Korecka, M., Clark, C.M., Lee, V.M. & Trojanowski, J.Q. (2007) Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**, 295-303.
Small, G.W., Kepe, V., Ercoli, L.M., Siddarth, P., Bookheimer, S.Y., Miller, K.J., Lavretsky, H., Burggren, A.C., Cole, G.M., Vinters, H.V., Thompson, P.M., Huang, S.C., Satyamurthy, N., Phelps, M.E. & Barrio, J.R. (2006) PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2652-2663.
Stern, Y. (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia,* **47**, 2015-2028.
Tabira, T. (2010) Immunization therapy for Alzheimer's disease: A comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J. Exp. Med.*, **220**, 95-106.
Tolboom, N., Yaqub, M., van der Flier, W.M., Boellaard, R.,

Luurtsema, G., Windhorst, A.D., Barkhof, F., Scheltens, P., Lammertsma, A.A. & van Berckel, B.N. (2009) Detection of Alzheimer pathology in vivo using both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET. *J. Nucl. Med.*, **50**, 191-197.

Tomita, N., Ootsuki, M., Maruyama, M., Matsui, T., Higuchi, M., Tsuitsui, M., Iwasaki, K., Tamamizu, M., Sozu, T., Yoshimura, I., Furukaawa, K. & Arai, H. (2007) Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **7**, 41-47.

Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohrui, T., Arai, H. & Sasaki, H. (2001) Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, **47**, 271-276.

Wada-Isoe, K., Uemura, Y., Suto, Y., Doi, K., Imamura, K., Hayashi, A., Kitayama, M., Watanabe, Y., Adachi, Y. & Nakashima, K. (2009) Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*, **32**, 101-106.

Waragai, M., Okamura, N., Furukawa, K., Tashiro, M., Furumoto, S., Funaki, Y., Kato, M., Iwata, R., Yanai, K., Kudo, Y. & Arai, H. (2009) Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*, **285**, 100-108.

Yamada, T., Hattori, H., Miura, A., Tanabe, M. & Yamori, Y. (2001) Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **55**, 21-25.

Yamaya, M., Yanai, M., Ohrui, T., Arai, H. & Sasaki, H. (2001) Interventions to prevent pneumonia among older adults: Review. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **49**, 85-90.

Worldwide-ADNI Symposium in Sendai

●2009年11月22〜23日 於 仙台

東京大学薬学部 林下致子
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授 岩坪 威

アルツハイマー病(Alzheimer's disease；AD)のdisease-modifying therapyの研究・開発の急速な進展に伴い，それらの治療効果を適切に評価するためのバイオマーカーの確立が急務となっている。イメージング，体液バイオマーカーなどを臨床指標と組み合わせて，AD発症過程の自然経過の厳密な計量的・経時的評価を実現するために米国で開始されたプロジェクトがADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)である。この動きと歩調を合わせて，日本においてもJ-ADNIが立ち上がった。欧米人とは異なる人種的，社会的背景を有する日本人のデータを収集することにより，今後グローバル治験により有効性の検証されていく治療薬を本邦で応用する際に有用なデータが得られるとともに，AD臨床研究の基盤形成にも貢献するとの期待が，J-ADNIには寄せられている。また，同様にヨーロッパ，オーストラリア，中国，韓国においても同様の目標を設定し，ADNIに類した研究プロジェクトが立ち上がりつつある。

今回，日本認知症学会に併催されるかたちで，J-ADNI, US-ADNIが中心となり，NEDO(新エネルギー・産業技術総合開発機構)，長寿科学振興財団，バイオテクノロジー開発技術研究組合の後援を受けて，世界ADNIシンポジウムが開催された。各国におけるADの画像・バイオマーカー研究データを共有し，ADの発症・進行過程を忠実に反映する客観的評価法の世界基準確立を目指して，US-ADNI, J-ADNIの全専門コア主任研究者，さらにはEuropean-ADNI, オーストラリアのAIBL(Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing)，中国，韓国の代表的AD研究者が集結し，熱い議論が繰り広げられた。

筆者の1人(林)は東京大学薬学部学生の立場で，本シンポジウムに参加する機会を得た。以下筆者らが関心をもったいくつかの研究について紹介したい。

I US-ADNIの進展状況

まずUS-ADNIにおける臨床研究の概要が，Clinical Coreのprincipal investigator(PI)のRon Petersenから発表された。これまでに全被験者の組み入れが完了しており，内訳は健常者(NC)229例，軽度認知障害(mild cognitive impariment；MCI)398例，ADが192例であった。MCIからNCへのreversionは14例，NCからMCIへのconversionは4例，ADからMCIへのreversionは1例，そしてMCIからADへのconversion(臨床的な観察における主要なエンドポイントとされる)は119例であった。すなわち，NCのMCIへの進行率は観察期間中1.4%，MCIからADへの移行率は16%/年，24%/2年であり，従来の健忘型MCIでの観察結果に一致した。これらの被験者を対象とする認知機能検査の結果が報告された。ADAS-Cogでは，AD>MCI>NC，MMSEではNC>MCI>ADとスコアは予想どおりの差を示し，縦断観察ではNCではほぼ変化はなかったが，MCI，ADでは経過とともに増悪，ADはMCIに比して高い変化率を示した。その他のテスト[CDR, AVLT(Auditory Verbal Learning Test)]においても同様の傾向がみられ，認知機能テストは臨床経過を忠実に反映することが確認されたが，個人間，計測時点間の大きなばらつきが問題点として示された。髄液Aβ42レベルと認知機能の関係についてみると，髄液Aβ42はAD<MCI<NCの順に低値を示したが，Aβ42とADAS-Cogスコアをプロットすると，両者の間には相関がみられた。すなわち，

Aβ42が低値であるほどADAS-Cogの成績が悪く，12ヵ月間の縦断観察における低下率も大きいことが示された。髄液Aβ42は脳アミロイド蓄積と逆相関することが示されているので，アミロイド蓄積がすでに存在する場合には，脳機能低下が進行しつつあることを示すものであろう。

現在米国では，現行の5年間のADNI研究に引き続いて，次の5年間をカバーするADNI2研究が計画され，現在グラントが申請され審査中とのことである。ADNI2はADの進行過程のより早期段階に照準を当てている。現在のADNIではMCIを記憶障害の重いlate MCIが対象とされているのに対し，ADNI2では，エピソード記憶の障害が軽度の段階の'early MCI'をも対象とし，追跡研究を行う。Early MCIはlate MCIに比して進行がより緩徐であることが，縦断研究において変化率を検出するうえで問題となると思われるが，病理学的変化が早期状態にあるほどdisease-modifying therapy，ことに抗Aβ療法のよりよい対象となると想定されることからも，早期を目指した研究は重要な方向性である。ADNI2研究により今後，NCがMCIへ進行する際のバイオマーカー評価が実現することが期待される。

図1　船上での国際交流

図2　世界ADNI研究代表の集結

John MorrisはUS-ADNIにおいてNeuropathology Core PIの責務を負っているが，ワシントン大学セントルイス校における'preclinical AD'研究についても言及した。Morrisらセントルイス学派は，ADの早期状態に対してMCIの概念を適用せず，preclinical ADとの診断を用いる立場をとることで知られているが，今回超早期のpreclinical AD例において，視覚性空間認知機能の低下が記憶機能の低下に先行して顕在化することを報告し，記憶機能のみに依拠した評価の問題点を指摘した。

PIB(Pittsburgh compound-B)によるアミロイド蓄積の検出とADのリスクファクターの関連について，ワシントン大学の241例の健常高齢者の検討の結果が示された。PIB陽性率は，50歳台では13%/0%(ε4+/−，以下同じ)，60歳台では36.7%/8.2%，70歳台では52.9%/15.6%，80歳台では75.0%/16%と，まさしく年齢，APOEε4という2つのリスクファクターと強い相関があることをMorrisは明示した(Morris JC, et al. Ann Neurol 67, 122-131, 2010)。J-ADNIのデータについても全く同じ傾向が見られることが，Amyloid Imaging Core PIの石井賢二から本シンポジウムで発表され，この一致は興味深い。

さらにpreclinical ADの脳脊髄液Aβ42値の低下は脳萎縮と相関すること，PIBによるアミロイド陽性が認知機能の進行性低下，局所的な脳萎縮，大脳皮質の非薄化と相関することが示され，アミロイド陽性で臨床徴候に乏しいpreclinical ADは決して非進行性の良性病態ではないことが強調された。今後，加齢やAPOEε4アレルの存在に伴って増加する脳Aβ蓄積に着目することによりpreclinical ADの検出が進めば，より早期の段階でAD発症を予防的に治療できる可能性があり，その重要性が強調された。Morrisらのデータは ADNIに先行してセントルイスで蓄積されたものであり，その先進性と質量に圧倒される思いであった。

II MRIを中心とする長期縦断脳画像研究の成果

ADNIの目的の1つは，AD患者とそうでない人の違いはどこにあるのか，またこの2群を区別する際に最も有用なバイオマーカーは何かを知ることにある。ADと非AD患者の鑑別にあたり，視覚的判断の根拠としても，MRIによる画像診断は有効である。US-ADNI MRI Core PIのClifford Jackは，MRI Coreの方向性と成果について講演した。

MRI Coreは，Mayo Clinicをセンターとして，全米59ヵ所の臨床サイトからMRIデータを収集し，解析を行った。電子プロトコールの各サイトへの提供，結果の即時公開，スキャナーの品質管理などもMRI Coreが担当した。画像データは，7ヵ所の専門家によりそれぞれ異なる手法(voxel based morphometryなど)を用いて解析され，結果が比較された。

これまでのMRI画像解析の結果，tensor based morphometry，boundary shift integral，free surferの3つの手法を用いた解析は，長期縦断研究で変化率を検出するパワーを有していること，また1.5テスラ画像と3テスラ画像ではパワーに優劣はみられないことが示された。一定の変化率をアウトカムとして検出する能力を比較すると，MCI，AD両群ともに，MRIによる脳容量の変化は，FDG-PETよりも検出能が高かった。縦断的な変化の検出能は，予想どおり，MRI，FDG-PETのほうがADAS-Cog，MMSE，CDRなどの認知機能よりも勝っていた。一方，ADAS-Cogのスコアの悪化の予想能については，FDG-PETのほうがMRIよりも優れていた。このように，MRI，FDG-PETはそれぞれ異なる役割をもった指標となりうると考えられた。

2009年に米国では景気刺激策としてGeneral Opportunity(GO)グラントと称する大型科学研究費が公募され，ADNIに関しては2,400万ドル/2年間の延長プログラムが採択された。このADNI-GOや，申請中のADNI2におけるMRIプロトコールとしては，現行ADNIからの継続観察例では同じ1.5テスラのスキャナーと，同じプロトコールを用いて縦断研究を進展させ，新規例では3テスラスキャナーを用い，新たなMRIプロトコールに沿った研究が計画されている。ANDI2では，arterial spin labeling perfusion法やdiffusion tensor imagingなどの探索的な手法の併用も計画されているようである。

III 生物統計学的研究

US-ADNI Biostatistics Core PIのLaurel Beckettらは，ADNIで得られた各種認知機能，バイオマーカーデータの統計学的解析について述べた。統計学コアは，研究グループ全体に対して，認知機能測定やバイオマーカーデータの横断的サマリー，追跡中の被験者数，変化率，反復計測のモデルや経時変化の「スパゲティプロット」グラフなどのデータを提供し，ことにノイズの大きな臨床データで高い統計学的パワーを達成しつつ，治験計画のサイズを縮小し，治療効果の検出能力を高めるための手法を開発している。US-ADNIのこれまでの統計解析の結果，まだ根拠が不十分ではあるものの，臨床治験におけるサロゲートエンドポイントとしてどのようにバイオマーカーを用いるのがよいか，また組み入れ基準や組分け，解析における共変数の取り方などについて，有益な情報が得られている。また統計学的な問題点として，認知機能指標のノイズの大きさ，NC群での変化の乏しさ，多変数解析に用いるには被験者数(サンプル数)が小さすぎることなども指摘された。

世界のADNI研究メンバー間で統計学的解析を共同で推進することにより，統計学モデルや個別の知見を相互に確認し，言語や文化の相違により認知機能検査の基準の確立が困難な場合にも，脳に生じた客観的変化は一定であるかどうかを検証する機会が得られ，さらに解析上の問題点を共有することにより解決策の探索が可能になるということが強調され，日米のみならず世界で共通の方法を用いた縦断研究を行うことの重要性が議論された。

IV おわりに

本Worldwide-ADNI symposiumでは，US-ADNIの進捗が確認されるとともに，J-ADNIの順調なスタートが報告され，日米を基軸とする世界4極でのAD画像・バイオマーカー評価基準制定の流れが参加者に印象づけられた。アカデミック，製薬企業，米国アルツハイマー協会など多彩な顔ぶれからなる350名の参加者，24名の講演者の間でも，会議のみならず懇親会やexcursionを通じて交流が深められた。末筆ながら，本シンポジウムを支援いただいたNEDO，長寿科学振興財団，バイオテクノロジー開発技術研究組合，製薬企業各社に改めて厚く御礼を申し上げる。

世界の ADNI の現状と J-ADNI の展望

Current status of world-wide ADNI and perspectives of Japanese ADNI

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授／
同薬学系研究科臨床薬学教室教授
Takeshi Iwatsubo 岩坪 威

Summary

アルツハイマー病発症過程を反映する画像・生化学バイオマーカーを確定し，根本治療薬の臨床治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。本稿では被験者の組み入れが開始されてから 2 年が経過した米国 ADNI の現状と，本邦 J-ADNI の準備状況と展望について概説する。

Key words
- ADNI
- Alzheimer's disease
- biomarker
- MRI
- PET
- surrogate marker

I はじめに

高齢化社会の本格化に伴い，アルツハイマー病(Alzheimer's disease；AD)予防・治療の必要性が世界的に高まる一方で，AD の病態解明が飛躍的に進み，アミロイドワクチン療法，セクレターゼ阻害剤などの mechanism-based な根本的治療法(disease-modifying therapy)が開発され，欧米ではすでに臨床治験も開始されはじめている。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大きく動揺するので評価が曖昧となり，結果に大きなばらつきを生ずるため効果判定が不確実となる，②初期の患者，すなわち軽度認知障害(mild cognitive impairment；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方式の治験は巨大な規模と長い観察期間を要することになり，そのため治験費用も莫大となる，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は，AD の根本治療の実現に先行する重要なタスクである。

この目的で，AD に進行する率の高い(16%/年)健忘

型軽度認知障害(amnestic mild cognitive impairment；aMCI)を主対象，軽症AD，健常高齢者(normal control；NC)を対照とし，1.5テスラMRIによる精密な脳容積測定，FDG-PET(fluorodeoxy glucose-positron emission tomography)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のが‘Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)’である。ADNIは米国で先行して2005年より開始されており，ヨーロッパ，オーストラリアと本邦(J-ADNI)を含めた世界4極での動きも急速に展開しつつある。米国ADNIの背景と概要については，2006年10月号の本誌特集「アルツハイマー病のdisease-modifying therapyをめぐって」に，米国ADNI主任研究者Michael Weiner教授より寄稿をいただいたので，本稿では重複を避け，米国をはじめとする世界のADNI研究活動と，本邦におけるJ-ADNI計画の最新状況について述べる。

II 米国ADNIの現状

米国ADNIは2004年10月にプロジェクトがスタート，6ヵ月の準備期間を経て参加施設募集は2005年5月に完了し，同年6月から被験者登録が開始された。2006年4月の段階で，全54参加施設が承認を受けて被験者登録を開始しており，その時点での登録数は140名と予定を下回っていたが，その後1年間で被験者の組み入れは急速に充足し，2007年6月には登録が完了した。内訳はNC 229例(予定200例)，MCI 390例(予定400例)，軽症AD 185例(予定200例)であり，参加者の平均教育年数がそれぞれ16.0，15.7，14.7年と高いことが特徴的である。観察開始時の主要神経心理バッテリー成績は次のとおりであった(いずれもNC，MCI，ADの順)。ADAS-Cog(6.1±2.0，11.1±4.2，16.8±5.8)，MMSE(29.1±1.0，27.0±1.8，23.3±2.0)，CDR-SB(0.03±0.12，1.62±0.88，4.35±1.59)，Wechsler Logical Memory Immediate(13.8±3.5，7.0±3.2，4.1±3.0)，同Delayed(13.0±3.6，3.8±2.7，1.2±1.9)。現時点で多くの被験者のフォローアップ期間は6～12ヵ月にとどまっているため，経時的変化の詳細な解析は未施行であり，画像データの解析も今後行われる予定である。特記すべきこととして，体液生化学マーカーのうち，脳脊髄液は，MCI，AD，NC各群の25%について採取が目標とされていたが，参加者の高い使命感とボランティア精神により，全群とも約60%が脳脊髄液採取に同意され(NC群も58.1%が同意，主任研究者のWeiner教授もNC群の1人として参加し，腰椎穿刺を受けている)，全体の51%で実際に腰椎穿刺が実行されるという予想外の好結果が得られている。

近年の米国国立衛生研究所(National Institute of Health；NIH)主導研究の特徴として，データの公開性・共有性もきわめて高く維持されている。すべての臨床データと検査結果は臨床コアに送信され，臨床データベースに入力される。同様に，全画像データも速やかに品質管理，補正と匿名化を施されたのち，カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)の神経画像センターLONI(Laboratory of Neuroimaging)に設置される画像データリポジトリに送信され，翌日にはウェブサイト上に公表され，ADNIに参加する研究者・製薬企業のみならず，一般市民からもアクセス可能とされる。パスワードを取得すれば，実際に日本からもデータ閲覧・取得が可能である(次のURLから申込可能，http://www.loni.ucla.edu/ADNI/Data/ADNI_DataUsers.shtml)。特筆すべきことは，研究期間終了前にも，あらゆるデータがいかなるかたちで学術利用されることも妨げられず，むしろ推奨されている点である。事実，2007年6月にワシントンで開催された第2回International Conference on Prevention of Dementiaにおいても，これまでに公開されているADNI画像データに基づく解析研究が多数発表された。またバイオサンプルも，ADNI内外の委員から構成されるリソース利用委員会の許諾が得られれば，研究者・企業を問わず利用が可能な体制がとられている。

スタート時の計画に追加して，^{11}C-PIBを用いたアミロイドイメージングが11施設で施行されることになった。またワシントン大学セントルイス校のJohn Morris

教授らが，観察中に死亡した被験者の神経病理学的検索の標準的施行を目的に ‘Neuropathology core’ の活動を開始し，MRI，PET 所見を genetics と結びつけて解析する ‘imaging genetics’ を指向する ‘Genetics core’ の設置も検討されている。ADNI の最大の目的の 1 つは，根本治療薬の治験に際し，米国食品医薬品局(FDA)が認可する標準的評価法を策定することであるが，2007年3月には FDA, ADNI 関係研究者・製薬企業が一同に会した ‘Maximizing ADNI’ シンポジウムが開催され，サロゲートエンドポイントとしての採用に向けての本格的協議がスタートした。

この間，臨床コア主任のカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)，Leon Thal 教授が，2007年 2 月 4 日に自家用飛行機を操縦中不慮の死を遂げられるという痛ましい出来事もあったが，ジョージタウン大学の Paul Aisen 教授が UCSD に異動し，Thal 教授の役割を ADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study)所長の責務とともに引き継がれることになった。このように米国 ADNI は比較的順調に進行しているが，2007年10月には 5 年計画の 3 年目が終了するところであり，ADNI 終了後のフォローアップ計画もすでに議論されはじめている。そこでは健常者と，進行速度などの諸側面で多様性を示す MCI 群のより長期のフォローアップが課題とされているようである。

III J-ADNI 計画と準備状況

以上のごとく，ADNI は AD 発症過程の客観的評価基準の策定に最も効果的なプログラムと考えられ，本邦でも J-ADNI を諸外国と比較可能なかたちで実行することは，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きわめて有意義と考えられる。本邦で日本人を対象とする J-ADNI 研究を行うことは，日本人には固有の遺伝的・人種的背景があること，教育・生活水準，食事をはじめとする生活習慣も欧米人と大きく異なる点からも重要である。また同一プロトコールで施行された複数の研究結果を比較することにより，互いの結果をバリデーションすることが初めて可能となる点でも本質的である。本邦で今後 AD 根本治療薬の治験にあたるべき有力な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のが実情である。このため，J-ADNI の実行は，AD/MCI 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大きな意義があると考えられる。

このような背景から，2007年度より，井原康夫(東京大学，現同志社大学)を最高顧問とし，研究統括：岩坪威(東京大学)，臨床・運営主任：朝田　隆(筑波大学)，荒井啓行(東北大学)，MRI 主任：松田博史(埼玉医科大学)，PET 主任：伊藤健吾(国立長寿医療センター)，IT 主任：佐藤典子(国立精神・神経センター)，生化学マーカー主任：桑野良三(新潟大学)，荒井啓行らが J-ADNI コアを組織，全国約30臨床施設の参加を得て，2007年秋からの被験者リクルートを予定し，研究組織の編成とプロトコール制定に着手している。本邦では MCI 300例，軽症 AD，健常高齢者各150例について，米国および諸外国の ADNI と共通のプロトコールを用いて，data compatibility を十分に確保することが可能な，臨床，画像，体液生化学の検討計画を準備中である。

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 月よりすでに開始)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(New Energy and Industrial Technology Development Organization；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ることが内定している。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)が組織され，J-ADNI 臨床研究に積極的に参加すると同時に，醵金による研究の推進，研究活動に対する監視・提言をも行う。また画像診断関連企業 7 社による，画像企業協議会(Imaging-ISAB)も設置され，神経画像取得の標準化サポートを強力に推進する。製薬企業による ISAB は米国 ADNI でも活発に作動しているが，J-ADNI では画像企業のアドバイザリー組織が独

立に設置される点が先駆的である。このようにAD根治薬の創出と先端的診断方法開発を共通目標として，産・官・学(臨床)が有機的な連携を図ることは，今回省庁間連携体制を取る国家プロジェクトとして得られる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，2007〜2009年度の3年間に60〜80歳のaMCI 300例，軽症AD 150例，NC 150例(米国の75%規模)を登録・追跡する。aMCIのcriteriaについて，操作的な標準化を図る点も画期的といえる。具体的には，本人もしくは周囲からの記憶障害の訴えに加えて，Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R) Logical MemoryⅡの得点を年齢・教育を考慮したカットオフ値を設けて評価し，共通の基準により判定する。aMCIは0，6，12，18，24，36ヵ月の6時点，軽症ADは0，6，12，18，24ヵ月の5時点，NCは0，6，12，24，36ヵ月の5時点で次の①〜⑦の検討を行う。

①1.5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，まず被験者にて頭部の矢状断の3D MPRAGEと軸位断のproton density/T_2 weighted fast spin echoを撮影する。次いでファントムにて矢状断の3D MPRAGEを撮影する。データはJ-ADNIデータベースに送信され，松田博史を主任とするMRIコア

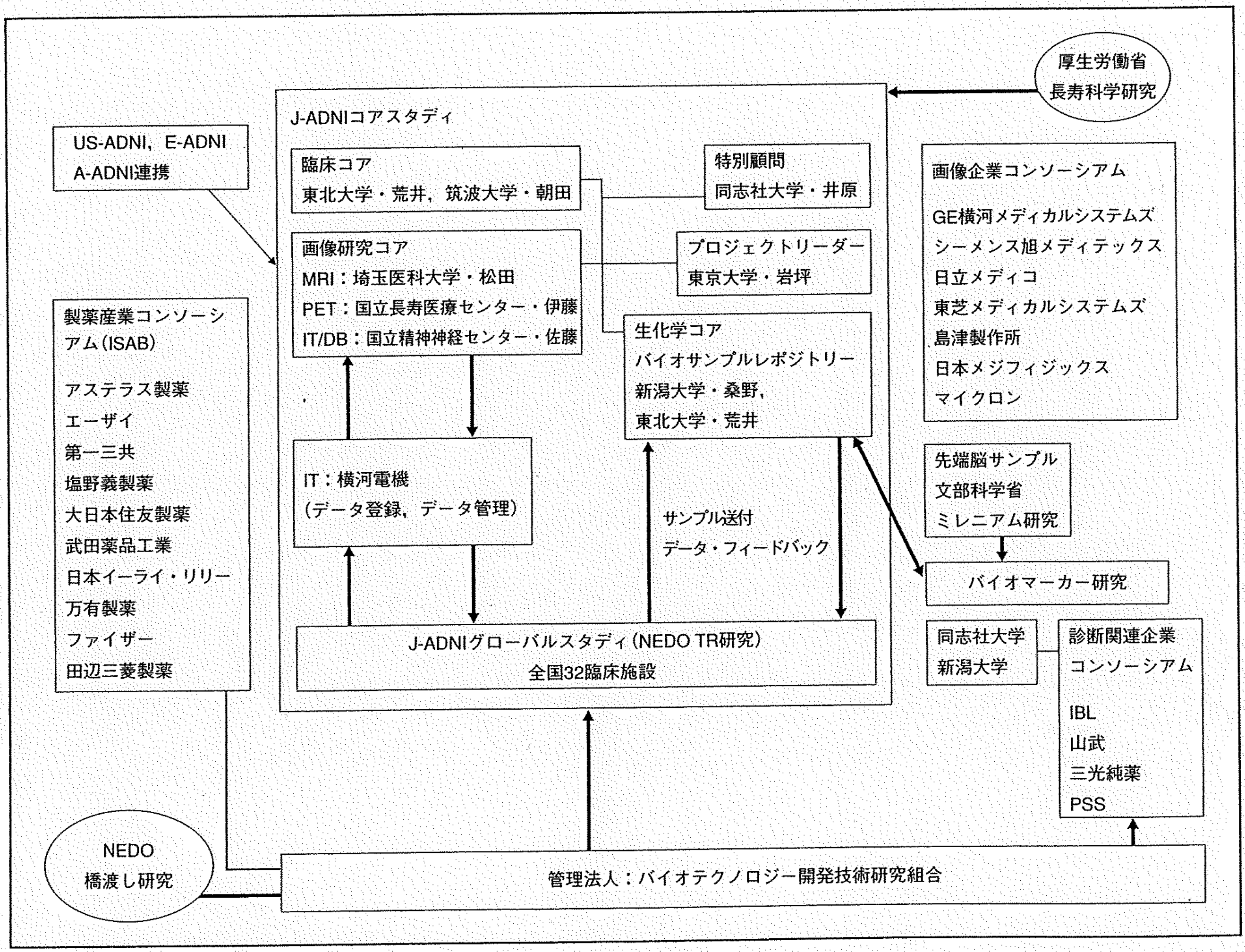

図1　J-ADNIの運営体制
NEDO：新エネルギー・産業技術総合開発機構，IBL：免疫生物学研究所，PSS：プレシジョン・システム・サイエンス

チーム(東京大学放射線科青木茂樹，岩手医科大学放射線科佐々木真理，東京都老人医療センター徳丸阿耶，国立精神・神経センター山下典生ほか)による quality check を系統的に行う。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3テスラ 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，1.5テスラ MRI と同等の正確さで volumertry が可能かどうかを検証することも，ADNI の検討課題の1つとなっている。

②FDG-PET による脳糖代謝画像撮像：現時点で参加施設の70%以上で施行が予定されている。PET コア主任の伊藤健吾とともに，quality control を千田道雄(先端医療センター)が担当し，本特集の企画者である京都大学福山秀直にもアドバイザーとして尽力をいただいている。SEAD-Japan などの先行研究の経験を十分に活かし，米国 ADNI に比してもきわ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ている。

③β 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 (Pittsburgh Compound-B) プローブを中心に，BF-227プローブも併用し，8施設前後でアミロイドイメージングを行う予定である。

④脳脊髄液採取：承諾された全被験者より0，12ヵ月時に採取し，Aβ，タウなどを定量する。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を目標としている。

⑤血液採取：全例全時点で行い一般生化学検査のほか，血漿 Aβ レベルの測定も行う。尿も同時に採取する。

⑥遺伝子：ApoE 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臨床所見と神経心理学的検査：MMSE，WMS-R Logical Memory I and II，Digit Span，Category Fluency，Trails B，Digit symbol，Boston Naming Test，Auditory Verbal Learning Test，Geriatric Depression Scale，Clock drawing，Neuropsychiatric Inventory Q，ADAS-CogJ，CDR Scale などを行う。

臨床データと検査結果ならびに MRI，FDG-PET，アミロイド PET データは各サイトから J-ADNI データベースに送信，蓄積する。体液サンプル・遺伝子は新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センターの桑野のもとで測定・保管する。画像データは松田(MRI)，伊藤(PET)らにより中央読影を行うと同時に，各種アプリケーションにより分析する(MRI：境界シフトイメージング，嗅内皮質・海馬容積測定，テンソル画像形態計測，ボクセル形態計測，皮質厚測定，4D テンソルマップなど。PET：画像統計解析，ROI 解析など)。経過中に aMCI から AD への進展が疑われる例については，荒井，朝田，東海林幹夫(弘前大学)，浦上克哉(鳥取大学)，池田　学(熊本大学)らによる「臨床判定委員会」の合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-PET，アミロイド PET データ，生化学マーカーの変動について，統計学専門家(東京大学公衆衛生学佐藤　元ら)の助力を得て解析し，特に aMCI から AD への進展予測に注目して，診断能(sensitivity および specificity，positive and negative predictive value などの予測能)について評価する。生化学パラメータについても同様の解析を行う。さらに井原，桑野および診断・試薬メーカー4社からなる NEDO AD バイオマーカー研究サブグループにより有用性が確立された指標についても検討を行う予定である。遺伝子については桑野によりマイクロアレイを用いた SNP (single nucleotide polymorphism) 解析を行い，日本人固有の AD 発症のリスク遺伝子や脳萎縮に相関する SNP を同定する。

Ⅳ ヨーロッパ ADNI と オーストラリア ADNI

ヨーロッパでは，約50施設からなる European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) が組織され，AD 治療薬臨床治験(Alzhemed，Xaliproden など)を行ってきた。EADC を中心に，イタリア Brescia 大学の Giovanni Frisoni 教授を総括責任者として，EU およびスウェーデンの多施設からなる European ADNI (E-ADNI) が計画され，まず7施設が，各3例ずつの AD，MCI 症例について MRI，脳脊髄液などの検討を行う 'pilot E-ADNI' スタディが行われた。現在，これを多施設縦断研究に拡大するための体制づくりが継続されている。

オーストラリアでは，Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle(AIBL)と呼ばれる，神経イメージングとライフスタイル調査を中心とした前向きコホート研究が計画されていたが，その画像評価部分がADNI準拠プロトコルで施行されることになった。このスタディはアミロイドイメージングで先駆的な業績のある神経放射線医・Christopher Rowe准教授を主任，AD基礎研究で名高いColin Masters教授を顧問として組織され，NC 600例に，AD 200例，MCI 200例を加えた全1,000例を対象とし，約25%の症例でPIBによるアミロイドイメージングおよびMRIを，開始時と18ヵ月後の2点で撮像することが予定されている。血液バイオマーカーやApoE遺伝子も検索されるが，脳脊髄液の採取は予定されていない。100万オーストラリアドル/年×3年間の研究費が内約され，すでに2007年度から研究が開始されている。

V おわりに

アルツハイマーによる最初の記載から一世紀が経過した今，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，根本的治療法開発に向けての進歩が最も著しい疾患領域となっている。ADNIは純粋な非介入観察研究であるが，その目的は，disease-modifying drugの臨床治験における評価法の確立に絞られている。J-ADNI研究の実行にあたり，欧米と比較したわが国の現状には，いくつかの利点と欠点が想定される。健常者に対しても脳脊髄液採取・PETスキャンなど一部侵襲的な検査項目を施行することは，従来の本邦の臨床研究にない特徴であるが，MCI，ADとの対比を行っていくうえではきわめて重要なポイントであり，万一の有害事象に対する対策などを万全に整え，必要性を十分ご説明することにより，健常被験者の方にもご理解をいただけるものと信じている。社会文化的背景の相違によるボランティア募集の困難さは従来から指摘されてきた問題であるが，AD・認知症に対する国民の関心の高まりから，克服可能と考えている。臨床研究・治験に関わるマンパワーやinfrastructureの欠如，そして標準化を目標とする大規模研究の経験の乏しさは，今後本邦の医学研究全体を通じて克服していくべき問題であろう。本邦の認知症医療の水準は世界的にもきわめて高レベルにあり，社会からの要請も高まりつつある現状を考えれば，J-ADNI研究は成功に導かれるものと信じているが，その成否は，われわれAD研究者・臨床家の熱意と努力にかかっていることを忘れてはならない。

米国ADNIに関するプロトコール，その他の全情報は次のWebページ(http://www.adni-info.org/index.php)より入手可能である。

謝辞：本稿の作成にあたっては，J-ADNIコア・臨床サイトメンバーの先生方(敬称略)，関係官庁・企業の皆様に大変な助力をいただきましたことに深謝申し上げます。