

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岩坪 威	認知症領域の大規模臨床研究	川上浩司	事例に学ぶ	メディカルドウ	東京	2010	176-180
岩坪威	脳アミロイドイメージングとアルツハイマー病の早期診断	杉下雄一 山下伸二 栗原千絵子	遺伝子医学MOOK 別冊 創薬技術の革新	メディカルドウ	東京	2010	121-125

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sperling RA, Aisen PS, Beckett L A, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Paark DC, Reiman M, Rowe CC, Sierm E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH	Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease	Alzheimers Dement	7	280-292	2011
Iwatsubo T	Japanese ADNI: present status and future	Alzheimer's and Dementia	6	297-299	2010
Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y <i>et al</i>	Geriatric medicine, Japanese ADNI and biomarker development. Review	Tohoku J. Exp. Med	221	87-95	2010

Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M	Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function	J Biol Chem	285	38382-38288	2010
杉下和行、杉下守弘	認知症評価における認知機能テストの問題点	医学のあゆみ	235	633-637	2010
Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Seto A, Ito K, Kikuta D, Yamada M, Shimano Y, Sato N	Evaluation of both perfusion and atrophy in multiple system atrophy of the cerebellar type using brain SPECT alone	BMC medical imaging	10	17	2010
Shao H, Okamura N, Sugi K, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H Yanai K	Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	Dement Geriatr Cogn Disor	30 (2)	101-111	2010
Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru A, Ishii K, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Miyashita A, Kuwano R, Nakashima K, Murayama S.	Neuropathological Asymmetry in Argyrophilic Grain Disease	J Neuropathol Exp Neurol	69	737-744	2010

17. 認知症領域の大規模臨床研究： Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

岩坪 威

アルツハイマー病 (AD) の病因的過程に作用する disease-modifying therapy を臨床開発するためには、バイオマーカーを用いた AD の客観評価法の確立が重要である。脳内の β アミロイドを PET スキャンで検出する「アミロイドイメージング」、MRI による脳容積評価や体液生化学マーカーを指標として AD の進行過程のモニター・発症予測法を確定しようとする大規模臨床観察研究として AD neuroimaging initiative (ADNI) が米国でスタートした。本邦でも AD の前駆状態である軽度認知障害 (MCI) を中心に全 600 名の被験者を追跡する J-ADNI が開始されている。米国ならびに J-ADNI プロジェクトの成果と未来について考察する。

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、高齢化社会に伴い、認知症の主要原因疾患として急増しつつあり、その対策が急がれている。一方で、AD に対する mechanism-based な根本的治療・予防法 (disease-modifying therapy: DMT) が基礎研究の成果に基づいて多数開発され、欧米に引き続き本邦での臨床試験も開始されはじめた現状において、客観的評価法の標準化が急務となっている。AD 発症を修飾する薬物療法の評価を、従来行われてきた症候改善薬 (ドネペジルなど) の治験に準じて、臨床・神経心理学的マーカーに依拠して行った場合、データのばらつきが大きく、必要とされる臨床治験のサイズ・期間は増大する。また AD の DMT の効果を最大限に発揮させるためには、その前駆状態と目される軽度認知障害 (MCI) は、より進行した AD に比してよい対象と想定される。しかし、MCI は AD 発症後に比べて進行が遅いため、

相当長期の観察期間を要する可能性もある。そこで、客観的なサロゲートバイオマーカーを確定して、臨床的評価と組み合わせることで発症・進行予測を行うことと、治療介入時の効果判定に適用可能な標準的方法を確立することが求められている。

I. 米国 ADNI の成立と現況

このようなマーカー・基準の制定を目的として、特に MRI による容積測定などの画像マーカーと、脳脊髄液などの体液マーカーを中心に、AD の発症過程をモニターする大規模な臨床観察研究として計画されたのが ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative) である¹⁾²⁾。ADNI は UCSF の Mike Weiner 教授を総括責任者とし、Leon Thal, Ron Petersen らの代表的 AD 臨床家が脇を固める体制で、NIH および大手グローバル製薬企業各社が 5 年間で 6000 万ドルという巨額の資金援助を行う all-US のプロジェクトであり、すでに全 800 例の組み入れが完了し、最低 2 年

Key words

アルツハイマー病, ADNI, MRI, PET, アミロイドイメージング, バイオマーカー, disease-modifying therapy, MCI

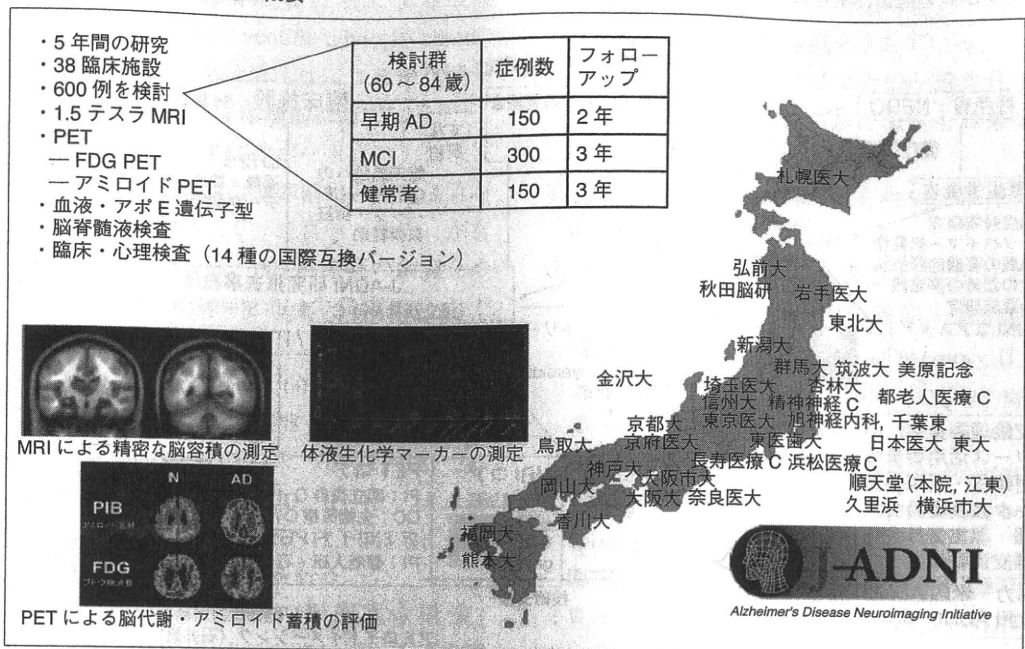
図1

・5年間
・38臨床
・600例
・1.5テ
・PET
一FDG
一アミ
・血液・
・脳脊髄
・臨床・



間のフォロー
2009年4月
会、ならびに
常群からMCI
らADへの移
らADへの移
trialにおける
経心理学的検
ており、ADA
はほとんど悪
度の悪化、AI
も同様の傾向
人内変動の大
た。一方、M
少なく、AD
ぐ値で、進行
への移行リス
メージングに
PIB陰性群で
14例と、PIB
とが確認さ
値とリン酸

図1 J-ADNI 研究の概要



第2章 臨床応用の取り組みにかかる事例

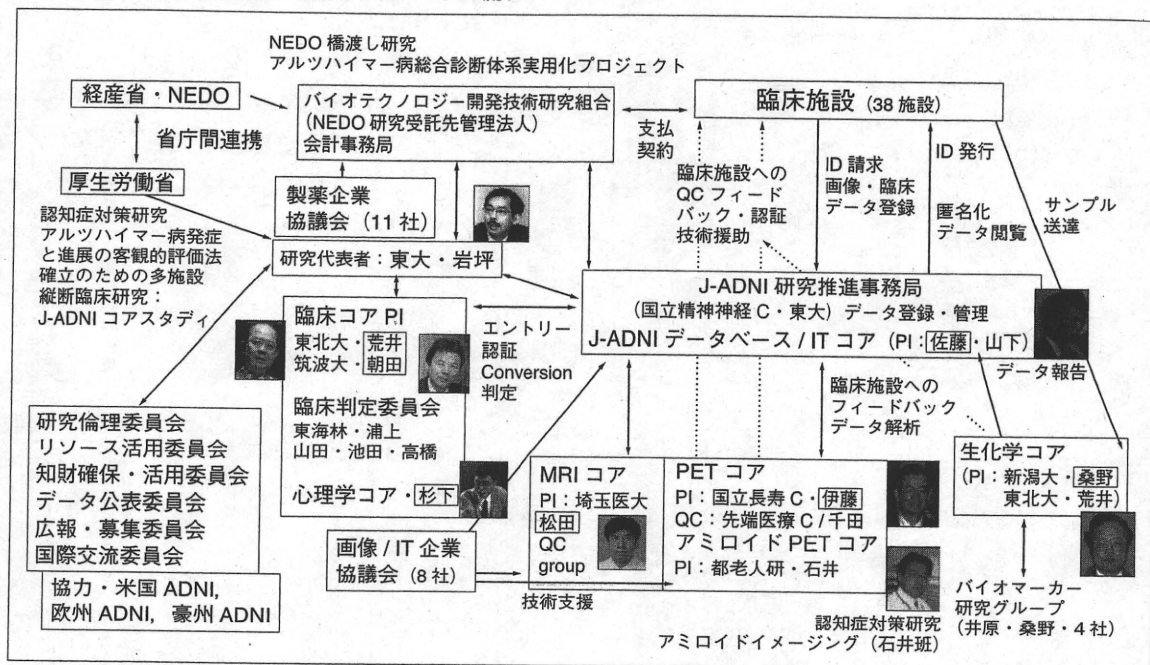
間のフォローアップが完了している。

2009年4月にシアトルで行われたADNI総会、ならびに公表された中間解析の結果では、健常群からMCIへの移行率は年間1.61%、MCIからADへの移行率は年間16.5%であり、MCIからADへの移行率は先行研究の1つであるADCS trialにおける16%とほぼ同等であった³⁾。各種神経心理学的検査の結果は従来の報告とよく一致しており、ADAS-Cog 11およびMMSEでは健常群はほとんど悪化なく、MCI群は24ヵ月時点で軽度の悪化、AD群は最も急速な悪化を示し、CDRも同様の傾向を示したが、いずれの検査でも個人内変動の大きさが顕著であることが再確認された。一方、MRIによる脳萎縮率は個人内変動が少なく、ADにおいて最も強く、MCIがこれに次ぐ値で、進行性萎縮が検出された。MCIからADへの移行リスクの判定については、アミロイドイメージングによれば、1年間のフォローアップで、PIB陰性群で18例中3例、PIB陽性群で47例中14例と、PIB陽性群でADへの移行率が高いことが確認された。また、脳脊髄液Aβ(1-42)低値とリン酸化タウ高値は、MCI-ADのconversion

の予測能が極めて高いことが示され、今後のDMTの治験に必須の検査項目であることが広く確認された。

これらの結果に基づいた根本的治療薬の治験デザインに関する考察も開始され、ADNIのMCIコホートを対象に24ヵ月間追跡すると仮定した場合、40%のEffect Sizeが期待できる化合物であれば1群334例、30%のEffect Sizeであれば593例必要となるが、バイオマーカーを共変量として用いれば1群あたり7~10%症例数を減らすことが可能となること、また治験の対象をCSF Aβ(1-42)が193 pg/mL未満の被験者に限定すれば、1群あたりの症例数を212例(Effect Size 40%)または376例(30%)にまでスケールダウンできることが示された。また健常群についても、CSFバイオマーカーが最も異常な25%の被験者では、ApoEε4があればADAS-Cogの悪化が年間0.5点加速すること、リン酸化タウ/Aβ比が上位25%に入ると脳萎縮が加速することが示された。また、CSF-Aβ(1-42)の数値が下位25%に入ると全脳容積の減少速度が3倍に、脳室容積の拡大速度が2倍になり、このAβ効果は

図② J-ADNI の運営体制と取得されたデータの流れ



ApoEε4 とは独立していることも示された。

米国では、今後の継続研究 (ADNI2) において、現在主たる研究対象となっている AD への conversion に近い重症の amnesic MCI (aMCI) よりも軽症の MCI (early MCI) を対象に加え、健常者の長期フォローアップも強化するとともに、全例にアミロイドイメージングを施行するなど、今後の根本治療薬治験におけるより早期の介入をめざした、早期神経病理学的変化のサロゲートをめざした発展研究がさらに行われてゆく見込みである。

II. J-ADNI の成立とその歩み

本邦においても「Japanese 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と考えられ、2006 年中盤より、J-ADNI 設立のための準備が開始された。本邦で今後 AD に対する DMT 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。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有意義と考えられた。

そこで2007年度より、筆者を主任研究者として、臨床・運営主任 朝田隆、荒井啓行、心理学主任 杉下守弘、MRI 主任 松田博史、PET 主任 伊藤健吾、IT 主任 佐藤典子、生化学マーカー主任 桑野良三、荒井啓行らが J-ADNI コアを形成し、全国 38 臨床施設の参加を得て、研究組織の編成とプロトコル制定が行われた。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 と共通のプロトコルを用いて、臨床・画像・体液生化学を系統的に検討する (図①)。

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 (図②)。こ

の研究体制の企業協議会 J-ISAB), 画像協議会 (Imagiris) サロゲートマーカー。この方法開発を共通的な連携を促した public-private 大きなメリット。具体的な研究 300 例、軽症登録し、追跡 36 ヶ月の 6 時の 4 時点、健常者の 5 時点で次

- ① 1.5 テスラ ADNI 統一と白質の撮影による撮影データベース MRI コア施設において、年、高解像に普及して強を解消して volumetric
- ② fluorodeoxyglucose 撮像は、現在行われている control は、先行 ADNI に比べて可能と
- ③ β アミロイド 主任とし、ロープも付加イメージングが
- ④ 脳脊髄液 12 ヶ月時

の研究体制の中で、製薬企業 11 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) も積極的に研究に参加し、サロゲートマーカー標準化サポートを強力に推進する。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、AD 治療薬の創製をめざした public-private partnership の発揮のうえで大きなメリットと考えられる。

具体的な研究計画として、60 ~ 84 歳の aMCI 300 例、軽症 AD 150 例、健常高齢者 150 例を登録し、追跡する。aMCI は 0, 6, 12, 18, 24, 36 ヶ月の 6 時点、軽症 AD は 0, 6, 12, 24 ヶ月の 4 時点、健常高齢者は 0, 6, 12, 24, 36 ヶ月の 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 統一パルスシークエンスに従い、灰白質と白質の識別に優れた 3D MPRAGE 画像を撮影する。撮像にあたっては、ADNI ファントムによる撮影を必ず毎回行う。データは J-ADNI データベースに送信され、松田を主任とする MRI コアによる 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 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 volumetry が可能かどうかを検証する。
- 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% 以上で施行されている。PET コア主任は伊藤、quality control は千田道雄が担当する。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ている。
- ③ β アミロイド PET イメージング：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、十数施設でアミロイドイメージングが行われている。
- ④ 脳脊髄液採取：承諾された全被験者より 0, 12 ヶ月時に採取し、A β 、タウなどを定量す

る。健常ボランティアの方も含め、現時点では 40% 近い採取率が達成されている。

- 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 A β レベルの測定も将来的に検討する。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製し保存する。
- ⑦ 欧米 ADNI と最大の互換性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-COGJ, 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。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-, 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。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 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。

2010 年 3 月の段階で、全 38 参加施設で被験者の組み入れが開始され、すでに 338 例が正式登録されており、MCI の登録の伸びが顕著である。

おわりに

Alzheimer による AD 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



わが国の認知
いう点でも有

任研究者とし
啓行、心理学
史、PET 主任
学マーカー主
コアを形成し、
究組織の編成
では MCI 300
について、米
プロトコルを
系統的に検討

長寿科学研究
(月より開始)
法の検証を行
総合開発機構
グラム「アル
プロジェクト」
ADNI グロー
：(図②)。こ

で、DMT 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、また将来有効な DMT が同定された場合のドラッグラグの

回避も効率的に進み、本邦における本格的 AD 治療の促進につながるものと期待している。また、臨床研究・治験にかかわるマンパワーやインフラの欠如、大規模研究の経験の乏しさなどの本邦における臨床研究遂行上の問題点も、J-ADNI の実行により改善されることを期待したい。

参考文献

- 1) Mueller SG, Weiner MW, et al : *Alzheimers Dement* 1, 55-66, 2005.
- 2) [http://www.adni-info.org/index.php?option=com_content](http://www.adni-info.org/index.php?option=com_content&task=view&id=86&Itemid=44)

- 3) Petersen RC, Thomas RG, et al : *N Engl J Med* 352, 2379-2388, 2005.

参考ホームページ

- ・米国 ADNI
<http://www.adni-info.org/>
- ・J-ADNI
<http://www.j-adni.org/>

岩坪 威

1984年 東京大学医学部卒業
 1986年 同神経内科入局
 国立水戸病院神経内科
 1987年 日本赤十字社医療センター神経内科
 1988年 東京都老人医療センター神経内科
 1989年 東京大学医学部脳研病理助手
 1992年 同薬学部機能病態学教室客員助教授
 1998年 同大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授
 2007年 同大学院医学系研究科神経病理学分野教授
 (薬学兼務)

専門：神経病理学（アルツハイマー病・パーキンソン病の分子病態）、アルツハイマー病治療薬開発研究

18. 認知症

治療用遺伝子クローンを応用して使用した前駆体の被殻に定位期待どおりの酵素の遺伝子

はじめに

パーキンソン病は脳黒質緻密部からドパミンが産生され、神経終末に蓄積して神経伝達物質として作用する。このドパミンの産生は、酪氨酸ヒドロキシラーゼ (TH) と芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ (AADC) の働きによる。最近、TH の遺伝子発現を調節する転写因子である、エンキリン (ENK1) がパーキンソン病の発症に関与していることが示された。ENK1 は、TH のプロモーター領域に結合し、TH の発現を抑制する。ENK1 の発現は、パーキンソン病の発症と相関している。この結果、ENK1 の発現を抑制することで、TH の発現が増加し、ドパミンの産生が増加する可能性がある。この結果、パーキンソン病の治療に役立つ可能性がある。筆者らは、ENK1 の発現を抑制する遺伝子治療薬を開発し、パーキンソン病の治療に役立つことを期待している。

key word

アデノウイルス
神経伝達物質

1. PETが着目する課題（個別課題）

2) 脳アミロイドイメージングとアルツハイマー病の早期診断

岩坪 威

要 旨

脳アミロイドイメージングは、アルツハイマー病（AD）の主要な病理学的変化である脳アミロイド蓄積を、PETにより非侵襲的に画像化する画期的な技術である。ADにおいては確定診断に、軽度認知障害（MCI）では背景病理の推定とADへのconversionの予知にも有用である。さらに、抗A β 薬などのdisease modifying therapyの治験においては被験者選択にも重要な情報を提供する。しかし、アミロイドイメージングは健常高齢者の20～50%でも陽性を示すことから、これらの人々が高率にADを発症するのか、アミロイド陽性者におけるAD発症の促進・抑制因子が何かを同定することが今後の課題である。

Key Words

アミロイドイメージング, β アミロイド, PiB, A β , アルツハイマー病, J-ADNI

❖ はじめに

高齢化社会の本格化とともに、認知症、ことにアルツハイマー病（AD）に対する根本的対策が急がれている。ADは進行性の記憶障害ならびに種々の認知機能障害を臨床的特徴とし、病理学的には大脳皮質における広汎な神経細胞脱落と、神経細胞内におけるタウタンパク質（神経原線維変化）の蓄積、ならびにA β ペプチドの老人斑アミロイドとしての蓄積（ β アミロイド）を3大特徴とする。従来、ADの診断は、臨床症状と除外診断を根拠に行われ、その感度は0.81、特異性は0.70と報告されている。ADの頻度の高さを考慮すると、熟練した専門医によれば臨床症状の完成した典型的なADの臨床診断はそれほど困難なものではない。しかしADの確定診断は、死後の剖検に

より上記の3つの特徴的病理所見を確認すること以外に方法がないこと、 β アミロイドの蓄積は臨床症状の発現に10年前後先行して生じると考えられること、そして β アミロイドがAD発症の上流に位置する原因的現象であり、 β アミロイドを標的とする根本的治療法の研究開発が今世紀に入って爆発的に進みはじめたことから、患者の生前、しかも臨床症状の発現に先行して β アミロイドの蓄積を検出する方法が望まれてきた。これに決定的な解決をもたらしたのがアミロイドイメージングである。

I. 原理

アミロイドは、特定の病因タンパク質が逆平行 β 折りたたみ構造をとって線維化・不溶化し、細胞外腔に蓄積する病理学的変化であり、脳以外

の全身に蓄積をみる疾患としては、免疫グロブリン鎖が蓄積する全身性アミロイドーシスや、血漿タンパク質トランスサイレチンの変異による家族性アミロイドーシスなどが有名である。脳に生じるアミロイドーシスの代表例が、ADにおける老人斑、脳血管アミロイドなどの形をとるβアミロイドの蓄積である。このように個々の疾患における構成タンパク質は異なるが、共通構造であるβ折りたたみ構造を認識する染色剤が古くから経験的に見出され、アミロイドの組織化学染色剤として用いられてきた。その代表例としてコンゴレッド、チオフラビンTなどがある。

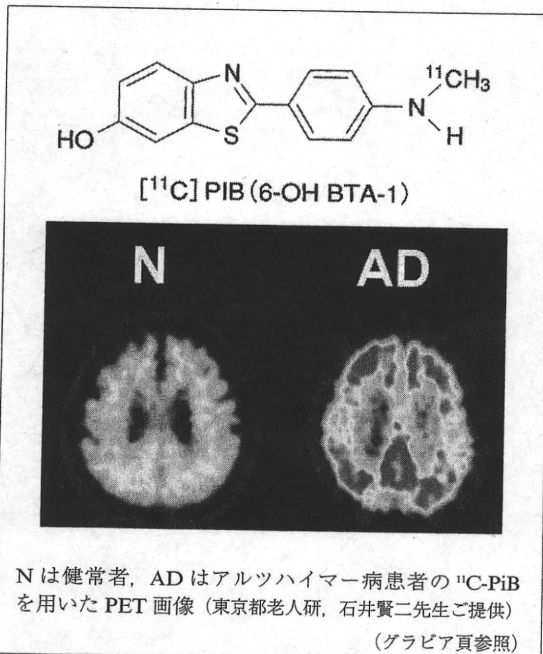
ピッツバーグ大学のMathisらは、チオフラビンTを原型とし、アミロイドに特異的に結合する化合物N-Methyl-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (Pittsburgh Compound B: PiB)を創出し²⁾、その¹¹C標識体(¹¹C-PiB)が脳アミロイド検出用PETプローブとして初めて臨床応用され、現在広く用いられている。PiBは脂溶性を有し、静脈内投与後、血液脳関門を透過して、βシート構造を有する脳アミロイドに高い親和性(K_d=4.7 nM)で結合する。一方、正常脳組織に対する親和性は高くないため、静脈内投与後の経時的変化をPETスキャンにより検出することにより、脳内アミロイドの空間的分布を高い感度で検出することが可能となる。正常マウスにPiBを静注すると、脳組織への摂取は2分後に0.21(% ID/kg) / g tissue、30分後では0.018と、脳組織への速やかな移行とその後の消失が示されている。PiBは生体内では末梢で比較的速やかに代謝され、マウスおよびサルにおいて、静注後2分で15~27%、30分では約95%が代謝物に変換される。

非標識のPiBを用いてAD死後剖検組織に蛍光組織化学を施すと、PiBの結合部位は抗Aβ抗体陽性を示す。放射性PiBを用いたオートラジオグラフィでもβアミロイドが可視化されることが、この反応が非放射性PiBにより置換されることが示されている。

II. 臨床応用

これらのデータに立脚して、2004年、Mathisらは³⁾ ¹¹C-PiBを用いて16例のAD患者、9例の対照群に対するアミロイドPETイメージングの結果を初めて報告し、AD全例においてアミロイド蓄積の予想される前頭葉皮質などにPiBの蓄積を検出した³⁾。その後、¹¹C-PiBは標準的なアミロイドPETプローブとして広く臨床応用されるに至り、病理変化の超早期診断や治験における効果判定への応用などが続々と報告されている(図1)。米国ADNI研究では、PiB PETを受けた65例の健忘型MCIのうち、12ヵ月以内にADに進行した比率はPiB陰性例では16.7%(3/18)であったのに対し、陽性例では36.2%(14/47)に達した³⁾。また健常者のうち、12ヵ月以内にMCIに進行した例は、PiB陰性例では皆無(0/10)であったのに対し、PiB陽性例では22.2%(2/9)であったと報告されている。健常高齢者におけるPiB陽性率は、オーストラリアのAIBL studyでは33.6%(32/95)⁴⁾、Mayo ClinicのJackらの検討では30%(6/20)⁵⁾、ワシ

図1 PiBの構造とアミロイドPET画像



トン大学セ
45歳以上の
では47.4%
相違は被験
と思われる。
で低値を示
常者、MCI
陽性は高度
β(1-42)の
着によるこ
の低下は健
ること、A/
剖検により
なされたこ
PiB陽性よ
化との見解
トルイスの
PiB PETを
型がアミロ
れた⁶⁾。PiB
は皆無であ
50%と上昇
52.9%、80
に対し、陰
は16.0%と
陽性者では
となること
はアミロイ
PiBで検
関連につい
機能的MR
障害が認め
networkとし
相互に線維
位の総称で
であり(de
インゲなど
の活動は抑
障害されて
は、アミロ

トン大学セントルイスの検討では 15.5% (26/168; 45歳以上の若年者を含む) であったが⁹⁾, ADNI では 47.4% (9/19) と高値を示した³⁾。これらの相違は被験者の年齢や、母集団の偏りによるものと思われる。また、脳脊髄液 A β (1-42) 値は AD で低値を示すことが知られてきたが、認知機能正常者、MCI、AD を問わず、A β (1-42) 低値と PiB 陽性は高度の相関を示すことが実証され、髄液 A β (1-42) の低下は、蓄積した脳アミロイドへの吸着によることが支持されている⁷⁾。髄液 A β (1-42) の低下は健常者では PiB 陽性よりも早期から生じること、A β (1-42) 低値を示しながら PiB 陰性で、剖検によりびまん性老人斑を認めた症例の報告がなされたことから、髄液 A β (1-42) 低下のほうが PiB 陽性よりも高感度で、先行して検出される変化との見解もある⁹⁾。さらにワシントン大学セントルイスの 241 例の認知機能正常高齢者における PiB PET を用いた検討では、年齢と apoE 遺伝子型がアミロイド蓄積の危険因子となることが示された⁹⁾。PiB でみたアミロイド陽性率は 40 歳代では皆無であったが、70 歳代で 34.2%、80 歳代で 50% と上昇した。apoE ϵ 4 陽性者では 70 歳代では 52.9%、80 歳代では 75.0% が PiB 陽性であったのに対し、陰性者では 70 歳代で 15.6%、80 歳代では 16.0% と低率にとどまったことから、apoE ϵ 4 陽性者では加齢が強いアミロイド蓄積の促進因子となることが示唆された。逆に apoE ϵ 2 保有者ではアミロイド蓄積が抑制される傾向がみられた。

PiB で検出されるアミロイド蓄積と機能障害の関連については、アミロイド蓄積部位に一致して機能的 MRI により「default network function」の障害が認められることが注目されている。default network とは、海馬、後部帯状回、楔前部などの相互に線維結合を有する記憶機能に関連した部位の総称であり、安静時に高い神経活動を営んでおり (default network activity)、記憶のコーディングなどのタスクの遂行に際して正常にはこの活動は抑制されるが、AD や MCI では抑制が障害されていることが知られている。Sperling らは、アミロイド陽性の健常高齢者においても、ア

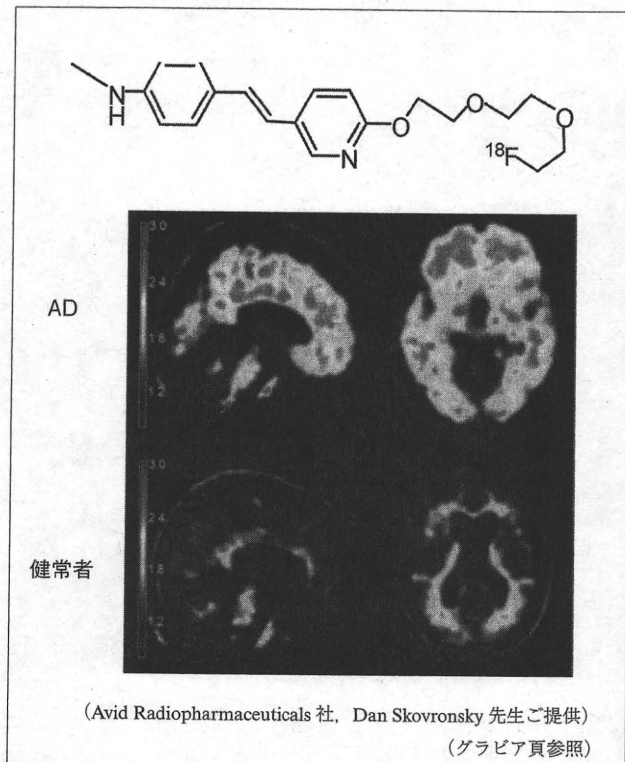
ミロイド蓄積のみられるこれらの領域において、抑制の障害が生じていることを示した⁹⁾。この現象は、AD の発症前無症候期における潜在的機能障害の検出に大きな手がかりをもたらすものである。その意義については、アミロイド蓄積の直接毒性による機能障害を表現する可能性もあるが、アミロイド蓄積が生じた部位にはすでに神経細胞病理が生じており、回路機能が障害されている可能性も高い。A β ペプチドがシナプス活動依存性に分泌されるとの知見とあわせて、脳活動の高い default network に一致してアミロイド蓄積が PiB で検出されることは、AD の病態生理を考えるうえで極めて興味深い。

Ⅲ. 他のアミロイドプローブ

PiB も ¹⁸F 誘導体化が進められているが、¹⁸F 標識アミロイドプローブとして注目されているのが ¹⁸F-AV-45 である。本プローブは Avid Radiopharmaceutical 社の Skovronsky らが⁸⁾ コンゴレッド誘導体の X-34 とチオフラビンの構造的特徴を合わせもつ化合物として開発した¹⁰⁾。極めて高い結合活性を有し、多くの ¹⁸F 誘導体に付随する白質への非特異的結合が問題とならない高いアミロイド描出力が示されている (図 2)。すでに米国を中心に 1000 例以上のヒトでの撮像が行われており、そのうち解析のなされた 214 例中、AD 59 例では 86%、MCI 60 例では 50%、健常高齢者 95 例では 20% で陽性が示されている。アミロイド PET の特異性を保証する *in vivo* の対応所見としては、撮像例における剖検所見との対比が最も直接的と考えられるが、¹⁸F-AV-45 の治験ではすでに 35 例の剖検例が得られ、解析が進められており、最も実用化に近いプローブとして期待される。

本邦でも、ビーエフ研究所の工藤らによって開発された ¹¹C-BF-227 が臨床応用されている¹¹⁾。BF-227 はベンゾキサゾール系の化合物で、アミロイド陽性ヒト被験者における SUV ratio は 1.1 ~ 1.3 と必ずしも感度は高くないが、コアを有するアミロイド斑などに高い親和性が示されて

図2 AV-45の構造とアミロイドPET画像



おり、PiBに比して密なアミロイド蓄積を優先的に描出する可能性もある。荒井らは13例のMCI（AD converter 6例を含む）でBF-227 PETを施行し、non-converter (1.18 ± 0.18) に比してconverter (1.38 ± 0.29) で有意に高いSUV ratio値を検出している¹²⁾。

IV. J-ADNIと本邦のアミロイドイメージング

Japanese ADNI (J-ADNI) は、ADの disease modifying therapy (DMT, 根本的治療法) の臨床治験に際して利用可能な画像・生化学サロゲートバイオマーカーを制定しようとする大規模な縦断観察研究であり、全国38の施設が参加している。J-ADNIにおいてもアミロイドPETは重要な研究項目であるが、東京都老人総合研究所の石井賢二をコア主任として、15臨床施設（10撮像施設）で¹³C-PiBが、2施設で¹³C-BF-227が使用されている。

J-ADNIでは後期画像のみならずダイナミック画像による高感度かつ定量的なアミロイド蓄積評価が行われており、すでに147例（全被験者336例中44%）でアミロイドPETが施行されている。石井は、本邦のアミロイドPET施行全施設が参加する厚生省認知症対策研究事業アミロイドイメージング班の班長も務め、アミロイドイメージングの標準化にも尽力している。

V. 創薬・診断への将来の応用

β アミロイド蓄積はADに極めて特異性の高い現象である。加えて、現在開発されつつあるADのDMTのほとんどがA β を標的とするものであることを考慮すると、治験における被験者選択にアミロイドPETは大きな意義を果たすものと考えられる。最近、Elan/Wyeth社によって行われた抗A β 抗体bapineuzumabの受動免疫療法の治験において¹⁴C-PiBで治療前後のアミロイド蓄積を評価した結果では、78週間の抗体投与群20例ではアミロイド蓄積が8.5%減

少したのに対し、8例の偽薬群では16.9%上昇し、有意なアミロイド除去効果が実証された¹⁵⁾。今後、抗アミロイド薬によるAD治療が、MCIやより早期のアミロイド陽性認知機能正常者における予防的治療に展開する可能性は高く、その場合、アミロイドPETは被験者選択と効果判定に髄液A β (1-42) とともに重要な役割を果たすものと考えられる。

❖ おわりに

PETアミロイドイメージングは、従来剖検によらねば実証不可能であったヒト脳内アミロイド蓄積を、非侵襲的かつ高感度に検出することを可能とした点で革命的なかつ実用性の高い技術である。本稿でも強調したように、ADの臨床症状が顕在化する以前のMCI、あるいは認知機能正常な段階でもアミロイド蓄積を検出できることは、ADの発症前診断にもつながりうる点で重大な問

題をはら
ていない
期的な
配慮が要
常状態は
ADの症状
が想定さ
からとい
積すること
ワシントン

■ 参考

- 1) Mathis (2003).
- 2) Klunk V (2004).
- 3) Jagust W (ADNIST)
- 4) Bourgeois (2010).
- 5) Jack CR
- 6) Morris J
- 7) Fagan A (2006).
- 8) Cairns N

題をはらんでいる。ADの根本的治療法が確立していない現時点においては、被験者への説明や長期的なアフターケア、カウンセリングにも細心の配慮が要されよう。アミロイド陽性認知機能正常状態は10年前後続くと予想されること、またADの症状発現に向かったの進行速度には個人差が想定されることから、アミロイド陽性であるからといって一律にADの発症前段階にあると解釈することは慎むべきであろう。しかしながら、ワシントン大学 Morrisらは、アミロイドPETを

用いた健常高齢者の縦断研究から、アミロイド陽性者におけるADの発症リスクの増大を示唆している¹⁴⁾。アミロイドイメージングの臨床応用は、最新の知識と高度の技術に加え、高い倫理性をもって進めるべきであり、AD発症リスクの健康診断にも似た形で安易な商業利用をめざすことは厳に慎むべきであろう。このためには、学界・医療界と規制当局が歩調を合わせて、確実な枠組みの中で、アミロイドイメージングの健全な発展を図ることが望まれる。

参考文献

- 1) Mathis CA, Wang Y, et al : J Med Chem 46, 2740-2754, 2003.
- 2) Klunk WE, Engler H, et al : Ann Neurol 55, 306-319, 2004.
- 3) Jagust W : <http://www.adni-info.org/Scientists/Meetings/ADNISteeringCommitteeMeetings.aspx>
- 4) Bourgeat P, Chételat G, et al : Neurology 74, 121-127, 2010.
- 5) Jack CR Jr, Lowe VJ, et al : Brain 131, 665-680, 2008.
- 6) Morris JC, Roe CM, et al : Ann Neurol 67, 122-131, 2010.
- 7) Fagan AM, Mintun MA, et al : Ann Neurol 59, 512-519, 2006.
- 8) Cairns NJ, Ikonovic MD, et al : Arch Neurol 66, 1557-1562, 2009.
- 9) Sperling RA, Laviolette PS, et al : Neuron 63, 178-188, 2009.
- 10) Choi SR, Golding G, et al : J Nucl Med 50, 1887-1894, 2009.
- 11) Kudo Y, Okamura N, et al : J Nucl Med 48, 553-561, 2007.
- 12) Waragai M, Okamura N, et al : J Neurol Sci 285, 100-108, 2009.
- 13) Rinne JO, Brooks DJ, et al : Lancet Neurol 9, 363-372, 2010.
- 14) Morris JC, Roe CM, et al : Arch Neurol 66, 1469-1475, 2009.

岩坪 威

1984年 東京大学医学部卒業
 1986年 同神経内科入局
 国立水戸病院神経内科
 1987年 日本赤十字社医療センター神経内科
 1988年 東京都老人医療センター神経内科
 1989年 東京大学医学部脳研病理助手
 1992年 同薬学部機能病態学教室客員助教授
 1998年 同大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授
 2007年 同大学院医学系研究科神経病理学分野教授(薬学兼務)

専門：神経病理学(アルツハイマー病・パーキンソン病の分子病態)、アルツハイマー病治療薬開発研究

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e,
Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack, Jr.^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j,
Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o,
Kristine Yaffe^p, Maria C. Carrillo^q, Bill Thies^q, Marcelle Morrison-Bogorad^r, Molly V. Wagster^r,
Creighton H. Phelps^r

^aCenter for Alzheimer Research and Treatment, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^bDepartment of Neurosciences, University of California San Diego, San Diego, CA, USA

^cDivision of Biostatistics, School of Medicine, University of California, Davis, CA, USA

^dRush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

^eGeriatric Research, Education, and Clinical Center, Veterans Affairs Puget Sound; Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA

^fDepartment of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

^gDepartment of Neuropathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^hDepartment of Radiology, Mayo Clinic Minnesota, Rochester, MN, USA

ⁱDepartments of Neurology and Biomedical Engineering, Layton Aging & Alzheimer's Disease Center, Oregon Center for Aging & Technology, Oregon Health & Science University and Portland Veteran's Affairs Medical Center, Portland, OR, USA

^jDepartment of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA

^kCenter for Vital Longevity, University of Texas at Dallas, Dallas, TX, USA

^lBanner Alzheimer's Institute, Phoenix, AZ, USA

^mAustin Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

ⁿEli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

^oCognitive Neuroscience Division, Taub Institute, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

^pDepartments of Psychiatry, Neurology, and Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, CA, USA

^qAlzheimer's Association, Chicago, IL, USA

^rDivision of Neuroscience, National Institute on Aging, Bethesda, MD, USA

Abstract

The pathophysiological process of Alzheimer's disease (AD) is thought to begin many years before the diagnosis of AD dementia. This long "preclinical" phase of AD would provide a critical opportunity for therapeutic intervention; however, we need to further elucidate the link between the pathological cascade of AD and the emergence of clinical symptoms. The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association convened an international workgroup to review the biomarker, epidemiological, and neuropsychological evidence, and to develop recommendations to determine the factors which best predict the risk of progression from "normal" cognition to mild cognitive impairment and AD dementia. We propose a conceptual framework and operational research criteria, based on the prevailing scientific evidence to date, to test and refine these models

*Corresponding author. Tel.: + 1-617-732-8085; Fax: +1-617-264-5212.

E-mail address: reisa@rics.bwh.harvard.edu

with longitudinal clinical research studies. These recommendations are solely intended for research purposes and do not have any clinical implications at this time. It is hoped that these recommendations will provide a common rubric to advance the study of preclinical AD, and ultimately, aid the field in moving toward earlier intervention at a stage of AD when some disease-modifying therapies may be most efficacious.

© 2011 The Alzheimer's Association. All rights reserved.

Keywords: Preclinical Alzheimer's disease; Biomarker; Amyloid; Neurodegeneration; Prevention

1. Introduction

Converging evidence from both genetic at-risk cohorts and clinically normal older individuals suggests that the pathophysiological process of Alzheimer's disease (AD) begins years, if not decades, before the diagnosis of clinical dementia [1]. Recent advances in neuroimaging, cerebrospinal fluid (CSF) assays, and other biomarkers now provide the ability to detect evidence of the AD pathophysiological process in vivo. Emerging data in clinically normal older individuals suggest that biomarker evidence of amyloid beta (A β) accumulation is associated with functional and structural brain alterations, consistent with the patterns of abnormality seen in patients with mild cognitive impairment (MCI) and AD dementia. Furthermore, clinical cohort studies suggest that there may be very subtle cognitive alterations that are detectable years before meeting criteria for MCI, and that predict progression to AD dementia. It is also clear, however, that some older individuals with the pathophysiological process of AD may not become symptomatic during their lifetime. Thus, it is critical to better define the biomarker and/or cognitive profile that best predicts progression from the preclinical to the clinical stages of MCI and AD dementia. The long preclinical phase of AD provides a critical opportunity for potential intervention with disease-modifying therapy, if we are able to elucidate the link between the pathophysiological process of AD and the emergence of the clinical syndrome.

A recent report on the economic implications of the impending epidemic of AD, as the "baby boomer" generation ages, suggests that more than 13.5 million individuals just in the United States will manifest AD dementia by the year 2050 (http://www.alz.org/alzheimers_disease_trajectory.asp). A hypothetical intervention that delayed the onset of AD dementia by 5 years would result in a 57% reduction in the number of patients with AD dementia, and reduce the projected Medicare costs of AD from \$627 to \$344 billion dollars. Screening and treatment programs instituted for other diseases, such as cholesterol screening for cardiovascular and cerebrovascular disease and colonoscopy for colorectal cancer, have already been associated with a decrease in mortality because of these conditions. The current lifetime risk of AD dementia for a 65-year-old is estimated to be at 10.5%. Recent statistical models suggest that a screening instrument for markers of the pathophysiological process of AD (with 90% sensitivity and specificity) and a treatment that slows down progression by 50% would reduce that risk to 5.7%.

Both laboratory work and recent disappointing clinical trial results raise the possibility that therapeutic interventions applied earlier in the course of AD would be more likely to achieve disease modification. Studies with transgenic mouse models suggest that A β -modifying therapies may have limited effect after neuronal degeneration has begun. Several recent clinical trials involving the stages of mild to moderate dementia have failed to demonstrate clinical benefit, even in the setting of biomarker or autopsy evidence of decreased A β burden. Although the field is already moving to earlier clinical trials at the stage of MCI, it is possible that similar to cardiac disease and cancer treatment, AD would be optimally treated before significant cognitive impairment, in the "presymptomatic" or "preclinical" stages of AD. Secondary prevention studies, which would treat "normal" or asymptomatic individuals or those with subtle evidence of impairment due to AD so as to delay the onset of full-blown clinical symptoms, are already in the planning stages. The overarching therapeutic objective of these preclinical studies would be to treat early pathological processes (e.g., lower A β burden or decrease neurofibrillary tangle pathology) to prevent subsequent neurodegeneration and eventual cognitive decline.

For these reasons, our working group sought to examine the evidence for a definable preclinical stage of AD, and to review the biomarker, epidemiological, and neuropsychological factors that best predict the risk of progression from asymptomatic to MCI and AD dementia. To narrow the scope of our task, we chose to specifically focus on predictors of cognitive decline thought to be due to the pathophysiological process of AD. We did not address cognitive aging in the absence of recognized pathological changes in the brain, or cognitive decline because of other common age-related brain diseases; however, we readily acknowledge that these brain diseases, in particular, cerebrovascular disease, Lewy body disease, and other neurodegenerative processes, may significantly influence clinical manifestations of AD and possibly its pathophysiology. Although there are likely lifelong characteristics and midlife risk factors that influence the likelihood of developing cognitive impairment late in life, for feasibility in current studies, we chose to focus on the 10-year period before the emergence of cognitive impairment.

Furthermore, we propose a research framework to provide a common language to advance the scientific understanding of the preclinical stages of AD and a foundation for the evaluation of preclinical AD treatments. These criteria are

intended purely for research purposes, and have no clinical or diagnostic utility at the present time. We hope these criteria will enable researchers to characterize further the sequence of biological events over the course of preclinical AD, refine biomarker criteria that will best predict clinical outcome, and ultimately aid in selecting appropriate populations for preclinical therapeutic intervention.

2. Redefining the earliest stages of AD

The term “Alzheimer’s disease” has referred in some contexts to the neuropathological criteria for AD and in other contexts to the clinical syndrome of progressive cognitive and behavioral impairment, typically at the stage of AD dementia. As we move toward defining the earliest stages of AD, the dissociation between these two connotations of the term “Alzheimer’s disease” becomes particularly salient. It has become increasingly clear that both the underlying pathophysiological process of AD and its clinical symptomatology are best conceptualized as a continuum or a trajectory, and that these processes may evolve in parallel but temporally offset trajectories.

To facilitate the possibility of future presymptomatic/preclinical treatment of AD, our working group, as well as the other two groups, felt it was important to *define AD as encompassing the underlying pathophysiological disease process*, as opposed to having “AD” connote only the clinical stages of the disease [2]. To disambiguate the term “AD,” it may be useful to refer to evidence of the underlying brain disease process as AD-pathophysiological process (abbreviated as AD-P) and the clinical phases of the illness as “AD-Clinical” (abbreviated as AD-C), which would include not only AD dementia but also individuals with MCI due to AD-P. AD-P is thought to begin years before the emergence of AD-C. In particular, emerging evidence from both genetic at-risk and aging cohorts suggests that there may be a time lag of a decade or more between the beginning of the pathological cascade of AD and the onset of clinically evident impairment. We postulate that AD begins with a long asymptomatic period during which the pathophysiological process is progressing, and that individuals with biomarker evidence of early AD-P are at increased risk for developing cognitive and behavioral impairment and progression to AD dementia (AD-C). The extent to which biomarkers of AD-P predict a cognitively normal individual’s subsequent clinical course remains to be clarified, and we acknowledge that some of these individuals will never manifest clinical symptoms in their lifetime. Thus, it is critical to better define the preclinical stage of AD, to determine the factors that best predict the emergence of clinical impairment and progression to eventual AD dementia, and to reveal the biomarker profile that will identify individuals most likely to benefit from early intervention.

The concept of a preclinical phase of disease should not be too foreign because medical professionals readily acknowledge that cancer can be detected at the stage of “*carcinoma in situ*” and that hypercholesterolemia and athero-

sclerosis can result in narrowing of coronary arteries that is detectable before myocardial infarction. It is widely acknowledged that symptoms are not necessary to diagnose human disease. Type II diabetes, hypertension, renal insufficiency, and osteoporosis are frequently detected through laboratory tests (i.e., biomarkers), and effective treatment can prevent the emergence of symptoms. Thus, we should be open to the idea that AD could one day be diagnosed preclinically by the presence of biomarker evidence of AD-P, which may eventually guide therapy before the onset of symptoms.

The difficulty in the field of AD is that we have not yet established a firm link between the appearance of any specific biomarker in asymptomatic individuals and the subsequent emergence of clinical symptomatology. If we can, however, definitively determine the risk of developing AD dementia and the temporal course of clinical progression associated with AD-P in individuals without dementia or MCI, we will open a crucial window of opportunity to intervene with disease-modifying therapy. Although we hypothesize that the current earliest detectable pathological change will be in the form of A β accumulation, it is possible that A β accumulation is necessary but not sufficient to produce the clinical manifestations of AD. It is likely that cognitive decline would occur only in the setting of A β accumulation plus synaptic dysfunction and/or neurodegeneration, including paired helical filament tau formation and neuronal loss. It also remains unknown whether there is a specific threshold or regional distribution of AD pathology, and/or a specific combination of biomarker abnormalities that will best predict the emergence of clinical symptoms. Evidence also suggests that additional factors, such as brain and cognitive reserve, and conversely, the presence of other age-related brain diseases, may modulate the relationship between AD-P and AD-C. We also recognize that some individuals can evidence all of the diagnostic neuropathological features of AD at autopsy but never express dementia during their life; it remains unknown whether these individuals would have manifested clinical symptoms should they have lived longer. It is also possible that some individuals are relatively resistant to AD-P because of cognitive or brain reserve, protective genetic factors, or environmental influences. Recent advances in antemortem biomarkers now allow us to test the hypothesis that many individuals with laboratory evidence of AD-P are indeed in the preclinical stages of AD, and determine which biomarker and cognitive profiles are most predictive of subsequent clinical decline and emergence of AD-C.

3. The continuum of AD

The other two working groups established by the National Institute on Aging/Alzheimer’s Association are focused on developing diagnostic criteria for the clinical stages of MCI and dementia due to underlying AD-P [3–5]. Our group focused on developing *research recommendations*

for the study of individuals who have evidence of early AD pathological changes but do not meet clinical criteria for MCI or dementia. It is likely that even this preclinical stage of the disease represents a continuum from completely asymptomatic individuals with biomarker evidence suggestive of AD-P at risk for progression to AD dementia to biomarker-positive individuals who are already demonstrating very subtle decline but not yet meeting standardized criteria for MCI (refer to accompanying MCI workgroup recommendations by Albert et al). This latter group of individuals might be classified as “Not normal, not MCI” but would be included under the rubric of preclinical AD (Fig. 1). Importantly, this continuum of preclinical AD would also encompass (1) individuals who carry one or more apolipoprotein E (*APOE*) $\epsilon 4$ alleles who are known to have an increased risk of developing AD dementia, *at the point they are AD-P biomarker-positive*, and (2) carriers of autosomal dominant mutations, who are in the presymptomatic biomarker-positive stage of their illness, and who will almost certainly manifest clinical symptoms and progress to dementia.

Our group carefully considered several monikers to best capture this stage of the disease, including “asymptomatic,” “presymptomatic,” “latent,” “premanifest,” and “preclinical.” The term “preclinical” was felt to best encompass this conceptual phase of the disease process but is not meant to imply that all individuals who have evidence of early AD pathology will necessarily progress to clinical AD dementia. Individuals who are biomarker positive but cognitively normal might currently be defined as “asymptomatic at risk for AD dementia.” Indeed, our goal is to better define the factors which best predict cognitive decline in biomarker-positive individuals, so as to move toward an accurate profile of preclinical AD.

4. Models of the pathophysiological sequence of AD

To facilitate the discussion of the concept of a preclinical stage of AD, we propose a theoretical model of the pathophysiological cascade of AD (Fig. 2). It is important to acknowledge that this model, although based on the prevailing evidence, may be incorrect, is certainly incomplete, and will evolve as additional laboratory and clinical studies are completed. Indeed, this model should be viewed as an initial attempt to bring together multiple areas of research into our best estimate of a more coherent whole.

The proposed model of AD views A β peptide accumulation as a key early event in the pathophysiological process of AD. However, we acknowledge that the etiology of AD remains uncertain, and some investigators have proposed that synaptic, mitochondrial, metabolic, inflammatory, neuronal, cytoskeletal, and other age-related alterations may play an even earlier, or more central, role than A β peptides in the pathogenesis of AD [6,7]. There also remains significant debate in the field as to whether abnormal processing versus clearance of A β_{42} is the etiologic event

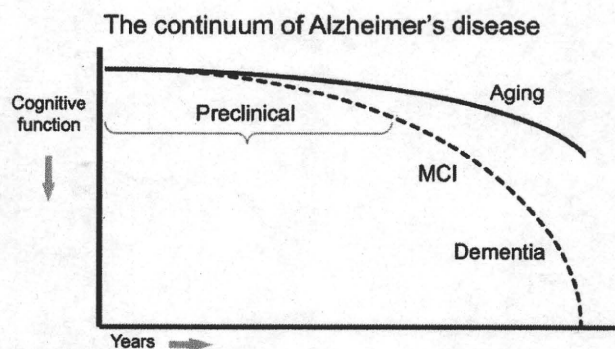


Fig. 1. Model of the clinical trajectory of Alzheimer's disease (AD). The stage of preclinical AD precedes mild cognitive impairment (MCI) and encompasses the spectrum of presymptomatic autosomal dominant mutation carriers, asymptomatic biomarker-positive older individuals at risk for progression to MCI due to AD and AD dementia, as well as biomarker-positive individuals who have demonstrated subtle decline from their own baseline that exceeds that expected in typical aging, but would not yet meet criteria for MCI. Note that this diagram represents a hypothetical model for the pathological-clinical continuum of AD but does not imply that all individuals with biomarker evidence of AD-pathophysiological process will progress to the clinical phases of the illness.

in sporadic, late-onset AD [8]. Some investigators have suggested that sequestration of A β into fibrillar forms may even serve as a protective mechanism against oligomeric species, which may be the more synaptotoxic forms of A β [9–11]. However, of all the known autosomal dominant, early onset forms of AD are thought to be, at least in part, due to alterations in amyloid precursor protein (*APP*) production or cleavage. Similarly, trisomy 21 invariably

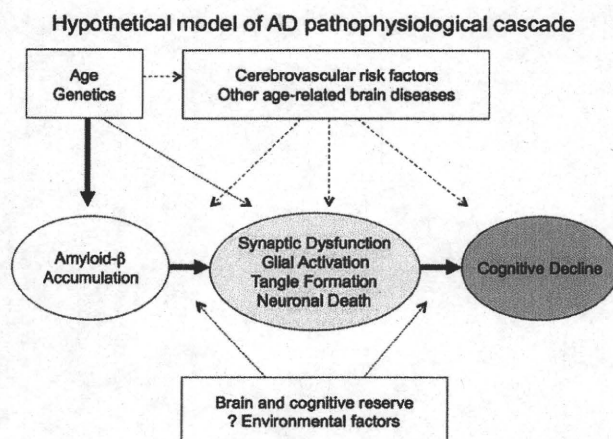


Fig. 2. Hypothetical model of the Alzheimer's disease (AD) pathophysiological sequence leading to cognitive impairment. This model postulates that amyloid beta (A β) accumulation is an “upstream” event in the cascade that is associated with “downstream” synaptic dysfunction, neurodegeneration, and eventual neuronal loss. Note that although recent work from animal models suggests that specific forms of A β may cause both functional and morphological synaptic changes, it remains unknown whether A β is sufficient to incite the neurodegenerative process in sporadic late-onset AD. Age and genetics, as well as other specific host factors, such as brain and cognitive reserve, or other brain diseases may influence the response to A β and/or the pace of progression toward the clinical manifestations of AD.

results in AD-P in individuals who have three intact copies of the APP coding region located on chromosome 21. Finally, *APOE*, the major genetic risk factor for late-onset AD, has been implicated in amyloid trafficking and plaque clearance. Both autopsy and biomarker studies (see later in the text) similarly suggest that $A\beta_{42}$ accumulation increases with advanced aging, the greatest risk factor for developing AD. At this point, it remains unclear whether it is meaningful or feasible to make the distinction between $A\beta$ as a risk factor for developing the clinical syndrome of AD versus $A\beta$ accumulation as an early detectable stage of AD because current evidence suggests that both concepts are plausible.

Also, it is clear that synaptic depletion, intracellular hyperphosphorylated forms of tau, and neuronal loss invariably occur in AD, and at autopsy, these markers seem to correlate better than plaque counts or total $A\beta$ load with clinical impairment. Although we present evidence later that the presence of markers of “upstream” $A\beta$ accumulation is associated with markers of “downstream” pathological change, including abnormal tau, neural dysfunction, glial activation, and neuronal loss and atrophy, it remains to be proven that $A\beta$ accumulation is sufficient to incite the downstream pathological cascade of AD. It remains unknown whether this neurodegenerative process could be related to direct synaptic toxicity due to oligomeric forms of $A\beta$, disruption of axonal trajectories from fibrillar forms of $A\beta$, or a “second hit” that results in synaptic dysfunction, neurodegeneration, neurofibrillary tangle formation, and eventually neuronal loss.

Epidemiological data suggest there are significant modulating factors that may alter the pace of the clinical expression of AD-P, although evidence that these factors alter the underlying pathophysiological process itself is less secure. Large cohort studies have implicated multiple health factors that may increase the risk for developing cognitive decline and dementia thought to be caused by AD [12]. In particular, vascular risk factors such as hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes have been associated with an increased risk of dementia, and may contribute directly to the effect of AD pathology on the aging brain [13,14]. Depressive symptomatology, apathy, and chronic psychological distress have also been linked to increased risk of manifesting MCI and dementia [15–17]. It also remains unclear whether there are specific environmental exposures, such as head trauma, that may influence the progression of the pathophysiological sequence or the clinical expression of the pathology. On the positive side, there is some evidence that engagement in specific activities, including cognitive, physical, leisure, and social activity, may be associated with decreased risk of MCI and AD dementia [18].

The temporal lag between the appearance of AD-P and the emergence of AD-C also may be altered by factors such as brain or cognitive reserve [19]. The concept of reserve was originally invoked to provide an explanation for the observation that the extent of AD histopathological changes at autopsy did not always align with the degree of clinical impairment, and can be thought of as the ability to tolerate

higher levels of brain injury without exhibiting clinical symptoms. “Brain reserve” refers to the capacity of the brain to withstand pathological insult, perhaps because of greater synaptic density or larger number of healthy neurons, such that sufficient neural substrate remains to support normal function. In contrast, “cognitive reserve” is thought to represent the ability to engage alternate brain networks or cognitive strategies to cope with the effects of encroaching pathology. It is not clear, however, that the data support a sharp demarcation between these two constructs because many factors, such as higher socioeconomic status or engagement in cognitively stimulating activities, may contribute to both forms of reserve. Higher education and socioeconomic status have been associated with lower age-adjusted incidence of AD diagnosis. Recent studies suggest that high reserve may primarily influence the capability of individuals to tolerate their AD-P for longer periods, but may also be associated with rapid decline after a “tipping point” is reached and compensatory mechanisms begin to fail [20,21].

5. Biomarker model of the preclinical stage of AD

A biomarker model has been recently proposed in which the most widely validated biomarkers of AD-P become abnormal and likewise reach a ceiling in an ordered manner [22]. This biomarker model parallels the hypothetical pathophysiological sequence of AD discussed previously, and is particularly relevant to tracking the preclinical stages of AD (Fig. 3). Biomarkers of brain $A\beta$ amyloidosis include reductions in CSF $A\beta_{42}$ and increased amyloid tracer retention on positron emission tomography (PET) imaging. Elevated CSF tau is not specific to AD and is thought to be a biomarker of neuronal injury. Decreased fluorodeoxyglucose 18F (FDG) uptake on PET with a temporoparietal pattern of hypometabolism is a biomarker of AD-related synaptic dysfunction. Brain atrophy on structural magnetic resonance imaging (MRI) in a characteristic pattern involving the medial temporal lobes, paralimbic and temporoparietal cortices is a biomarker of AD-related neurodegeneration.

This biomarker model was adapted from the original graph proposed by Jack et al [22] to expand the preclinical phase, and has the following features: (1) $A\beta$ accumulation biomarkers become abnormal first and a substantial $A\beta$ load accumulates before the appearance of clinical symptoms. The lag phase between $A\beta$ accumulation and clinical symptoms remains to be quantified, but current theories suggest that the lag may be for more than a decade. Similar to the hypothetical pathophysiological model described previously, interindividual differences in this time lag are likely caused by differences in brain reserve, cognitive reserve, and the added contributions of coexisting pathologies. Note that in this biomarker model, brain $A\beta$ accumulation is *necessary but not sufficient* to produce the clinical symptoms of MCI and dementia, (2) biomarkers of synaptic dysfunction, including FDG and functional MRI (fMRI), may demonstrate abnormalities very early, particularly in *APOE* gene

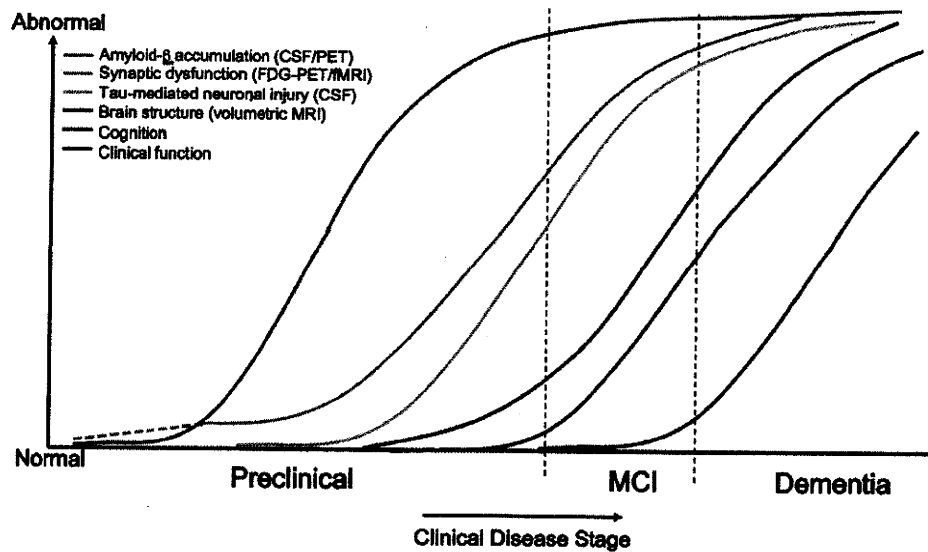


Fig. 3. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the AD expanded to explicate the preclinical phase: A β as identified by cerebrospinal fluid A β_{42} assay or PET amyloid imaging. Synaptic dysfunction evidenced by fluorodeoxyglucose (F18) positron emission tomography (FDG-PET) or functional magnetic resonance imaging (fMRI), with a dashed line to indicate that synaptic dysfunction may be detectable in carriers of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene before detectable A β deposition. Neuronal injury is evidenced by cerebrospinal fluid tau or phospho-tau, brain structure is evidenced by structural magnetic resonance imaging. Biomarkers change from normal to maximally abnormal (y-axis) as a function of disease stage (x-axis). The temporal trajectory of two key indicators used to stage the disease clinically, cognitive and behavioral measures, and clinical function are also illustrated. Figure adapted with permission from Jack et al [22].

$\epsilon 4$ allele carriers, who may manifest functional abnormalities before detectable A β deposition [23–25]. The severity and change over time in these synaptic markers correlate with clinical symptoms during MCI and AD dementia, (3) structural MRI is thought to become abnormal a bit later, as a marker of neuronal loss, and MRI retains a close relationship with cognitive performance through the clinical phases of MCI and dementia [26], (4) none of the biomarkers is static; rates of change in each biomarker change over time and follow a nonlinear time course, which is hypothesized to be sigmoid shaped, and (5) anatomic information from imaging biomarkers provides useful disease staging information in that the topography of disease-related imaging abnormalities changes in a characteristic manner with disease progression.

6. Biomarker and autopsy evidence linking AD pathology to early symptomatology

Several multicenter biomarker initiatives, including the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Aging; as well as major biomarker studies in preclinical populations at several academic centers, are ongoing. These studies have already provided preliminary evidence that biomarker abnormalities consistent with AD pathophysiological process are detectable before the emergence of overt clinical symptomatology and are predictive of subsequent cognitive decline. Many of the recent studies have focused on markers of A β using either CSF assays of A β_{42} or PET amyloid imaging

with radioactive tracers that bind to fibrillar forms of A β . Both CSF and PET amyloid imaging studies suggest that a substantial proportion of clinically normal older individuals demonstrate evidence of A β accumulation [27–32]. The exact proportion of “amyloid-positive” normal individuals is dependent on the age and genetic background of the cohort, but ranges from approximately 20% to 40% and is very consonant with large postmortem series [33,34]. Furthermore, there is evidence that the AD-P detected at autopsy is related to episodic memory performance even within the “normal” range [35]. Interestingly, the percentage of “amyloid-positive” normal individuals at autopsy detected at a given age closely parallels the percentage of individuals diagnosed with AD dementia a decade later [36,37] (Fig. 4). Similarly, genetic at-risk cohorts demonstrate evidence of A β accumulation many years before detectable cognitive impairment [38–41]. These data support the hypothesis that there is a lengthy temporal lag between the appearance of detectable AD-P and the emergence of AD-C.

Multiple groups have now reported that cognitively normal older individuals with low CSF A β_{1-42} or high PET amyloid binding demonstrate disruption of functional networks [42–44] and decreased brain volume [45–49], consistent with the patterns seen in AD. There have been variable reports in the previously published data thus far, regarding whether A β -positive individuals demonstrate lower neuropsychological test scores at the time of biomarker study [50–54], which may represent heterogeneity in where these individuals fall on the preclinical continuum, the cognitive measures evaluated, and the degree of cognitive

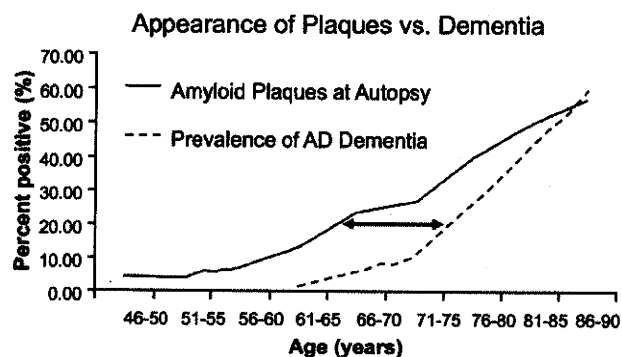


Fig. 4. Postulated temporal lag of approximately a decade between the deposition of A β (% of individuals with amyloid plaques in a large autopsy series [68]) and the clinical syndrome of AD dementia (estimated prevalence from three epidemiological studies [69–71]). Figure courtesy of Mark Mintun and John Morris, Washington University.

reserve in the cohorts. A few early studies have reported that A β positivity in clinically normal older individuals is associated with an increased rate of atrophy [55] and an increased risk of cognitive decline and progression to dementia [56–62]. Multiple studies focused on other biomarkers, including volumetric MRI, FDG-PET, or plasma biomarkers, in cohorts of clinically normal older individuals have also reported evidence that these markers are predictive of cognitive decline (refer [63,64] for recent examples). Additional longitudinal studies are clearly needed to confirm these findings and to elucidate the combination of factors that best predict likelihood and rate of decline, and to better understand individual differences in risk for decline.

As a complement to longitudinal studies in the population at risk by virtue of age, researchers continue to detect and track the biological and cognitive changes associated with the predisposition to AD in cognitively normal people at differential genetic risk for AD alone or in conjunction with other risk factors (such as a person's reported family history of the disease). To date, the best established genetic risk factors for AD include common allelic variants of *APOE*; the major late-onset AD susceptibility gene; uncommon early-onset AD-causing mutations in the presenilin 1, presenilin 2, and APP genes; and trisomy 21 (Down syndrome). Biomarker studies in presymptomatic carriers of these genetic risk factors have revealed evidence of A β accumulation on

CSF and PET amyloid imaging, as well as FDG-PET hypometabolism, fMRI abnormalities, and brain atrophy that may precede symptoms by more than a decade.

7. Cognitive studies

Despite the clear potential of biomarkers for detecting evidence of the AD pathophysiological process, it is important not to lose sight of the potential that behavioral markers hold for early identification. Tests developed by both neuropsychological and cognitive aging researchers have provided evidence that normal aging is accompanied by declines in speed of information processing, executive function (working memory, task switching, inhibitory function), and reasoning. Studies that have conducted assessments of cognitive function at multiple time points before dementia have also shown consistently a long period of gradual cognitive decline in episodic memory as well as nonmemory domains progressing up to a decade before onset of dementia. Importantly, in studies that have modeled the curve of cognitive change versus time, the preclinical trajectory suggests not only a long- and slow rate of presymptomatic change but also a period of acceleration of performance decrement that may begin several years before MCI onset [65]. Recent studies also suggest that self-report of subtle cognitive decline, even in the absence of significant objective impairment on testing, may portend future decline in older individuals. Despite the existence of multiple studies spanning thousands of participants, the promise of both subjective and objective cognitive measures for assessing risk of progression to AD in individual elders has not yet been fully realized. It is likely that measured change in cognition over time will be more sensitive than any one-time measure. Additional longitudinal studies of older individuals, perhaps combining biomarkers with measures sensitive to detecting very subtle cognitive decline, are clearly needed.

8. Caveats

Although the aforementioned studies provide compelling evidence that markers of A β in "normal" older individuals are associated with other brain alterations consistent those seen in AD dementia, and that specific factors may

Table 1
Staging categories for preclinical AD research

Stage	Description	A β (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1	Asymptomatic cerebral amyloidosis	Positive	Negative	Negative
Stage 2	Asymptomatic amyloidosis + "downstream" neurodegeneration	Positive	Positive	Negative
Stage 3	Amyloidosis + neuronal injury + subtle cognitive/behavioral decline	Positive	Positive	Positive

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose (18F); sMRI, structural magnetic resonance imaging.

accurately predict those individuals who are at a higher risk of progression to AD-C, it is important to note several potential confounding issues in the majority of these studies. It is likely that many of these studies suffer from cohort biases. In particular, the biomarker and cognitive studies likely are not representative of the general older population because they are typically “samples of convenience,” that is, volunteer cohorts who tend to come from highly educated and socioeconomic status backgrounds. These individuals may also be less likely to harbor typical age-related comorbidities that may influence the rate of cognitive decline. Older individuals who are willing to participate in such intensive studies may also represent the “volunteer gene,” and may be more actively engaged than the typical aging population. Conversely, these cohorts may include individuals who self-select for this research because of subjective concerns about their own memory function or positive family history, as reflected by the high rate of *APOE* ϵ 4 carriers in some of these cohorts.

It is also important to note that although these biomarkers have revolutionized the field of early AD, these markers are merely “proxies” for the underlying disease and may not fully reflect the biological processes in the living brain. For example, both CSF and PET amyloid imaging markers seem to be estimates of the deposition of fibrillar forms of A β , and may not provide information about oligomeric forms, which may be the relevant species for synaptic toxicity. Similarly, our proxy measurements for synaptic dysfunction, such as fMRI or FDG-PET, are indirect measurements of neural function. Other markers of neurodegeneration such as CSF tau and volumetric MRI are not specific to the AD process. Finally, it is important to acknowledge that the relationship between biomarkers and cognition may vary significantly across age and genetic cohorts. In particular, the dissociation between the presence or absence of AD-P and clinical symptomatology in the oldest-old needs to be better understood.

Finally, it is important to re-emphasize that although A β deposition and neuritic plaque formation are required for the diagnosis of definite AD, and that current evidence suggests that A β accumulation is an early detectable stage of the pathological-clinical continuum of AD, the role of A β as the etiologic agent in sporadic late-onset AD remains to be proven. There may be pathophysiological events that are “upstream” of A β accumulation yet to be discovered, and the relationship between A β and neurodegeneration is not yet clear. In particular, the failure of biologically active A β -lowering therapies to demonstrate clinical benefit thus far is of concern. Thus, it is important to continue research in alternative pathophysiological pathways and therapeutic avenues.

9. Draft operational research framework for staging preclinical AD

To facilitate future studies, we propose draft operational research criteria to define study cohorts at risk for developing AD dementia for use in (1) longitudinal natural history

studies to determine whether the presence of A β markers, either in isolation or in combination with additional markers of neurodegeneration, is predictive of cognitive decline in clinically normal older individuals, and (2) clinical trials of potential disease-modifying agents to investigate effects on biomarker progression and/or the emergence of clinical symptoms.

We emphasize again that this framework is not intended to serve as diagnostic criteria for clinical purposes. Use of these biomarkers in the clinical setting is currently unwarranted because many individuals who satisfy the proposed research criteria may not develop the clinical features of AD in their lifetime. Inappropriate use of this information in this context could be associated with unwarranted concern because there is currently insufficient information to relate preclinical biomarker evidence of AD to subsequent rates of clinical progression with any certainty.

These research criteria are based on the postulate that AD is characterized by a sequence of biological events that begins far in advance of clinical dementia. On the basis of current evidence from both genetic at-risk and older cohort studies, we put forth the hypothesis that A β accumulation, or the stage of cerebral amyloidosis, is currently one of the earliest measurable stages of AD, and occurs before any other evidence of cognitive symptomatology. We postulate that the presence of biomarker “positivity” for A β in clinically normal older individuals, particularly in combination with evidence of abnormality on other biomarkers of AD-P, may have implications for the subsequent course of AD-C and the responsiveness to treatments targeting AD-P.

Recognizing that the preclinical stages of AD represent a continuum, including individuals who may never progress beyond the stage of A β accumulation, we further suggest the following staging schema (see Table 1), which may prove useful in defining research cohorts to test specific hypotheses. Research cohorts could be selected on the basis of these staging criteria, to optimize the ability to ascertain the specific outcomes important for a given type (e.g., natural history or treatment trial) and duration of the study. Evidence of “downstream” biomarkers or subtle cognitive symptoms in addition to evidence of A β accumulation may increase the likelihood of rapid emergence of cognitive symptomatology and clinical decline to MCI within several years. The presence of one or more of these additional biomarkers would indicate that individuals are already experiencing early neurodegeneration, and as such, it is possible that amyloid-modifying therapies may be less efficacious after the downstream pathological process is set in motion. There are specific circumstances, however, such as pharmaceutical industry trials that may require a cognitive or clinical endpoint, rather than relying solely on biomarker outcomes. In these cases, it may be advantageous to enrich the study population with individuals in late preclinical stages of AD with evidence of very subtle cognitive change, who would be most likely to rapidly decline and manifest MCI within a short period (see Fig. 5). We recognize that these stages