

201218006A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

J-ADNI コアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 岩坪 威

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
J-ADNIコアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立	3
岩坪 威	
II. 分担研究報告	
1. 臨床研究の実施、臨床データ解析	6
朝田 隆	
2. J-ADNIにおける規範的臨床研究	12
荒井啓行	
3. Florbetapir を用いたアミロイド PET による AD 評価法の検討	17
寺山靖夫	
4. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチーの影響	19
山田正仁	
5. 健常高齢者における脳萎縮の進行に対するアポリポ蛋白E ε4の関与	24
松田博史	
6. J-ADNIコアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立 PETコア活動	29
伊藤健吾	
7. PETデータの解析と標準化	36
千田道雄	
8. J-ADNIにおける脳脊髄液バイオマーカー測定と国際標準化	40
桑野良三	
9. Pibアミロイド画像検査によるApoE4 statusの判別	45
佐藤元	
10. J-ADNI臨床研究の品質管理とデータマネジメント	51
佐藤典子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	54

研究要旨

J-ADNI コアスタディは、アルツハイマー病(AD)根本治療薬の創出を最終目標とし、その効果の客観的評価指標の確立を図る全国臨床研究「J-ADNI」の基盤を形成し、その成果の実用化を促進することを目的に(1)J-ADNI 研究で得られたデータの解析の推進、根治薬治験や臨床研究への応用促進 (2)米国をはじめとする世界 ADNI 研究成果との相互解析による世界 4 極統一基準の確立 (3)ADNI 水準の臨床研究・治験を可能とする全国基盤体制整備、を 3 主要目標とし、J-ADNI 研究の各専門コア主任が連携して遂行する基盤形成研究である。最終年度となる平成 24 年度は NEDO 橋渡し研究 J-ADNI グローバル研究との連携のもと、全国 38 臨床施設からなる臨床研究が 6 年間の初期予定期間を終了、平成 25 年 2 月現在 3124 ビジット（全目標の 90.1%）を達成した。本研究の分担研究者らは、J-ADNI を推進するとともに、その基盤となる臨床・画像研究について次の成果を得た。朝田らは臨床コア PI として荒井らとともに臨床判定を主導し、MCI 例の 12 ヶ月後の認知症へのコンバージョン率が 29%と米国 ADNI に比して一貫一貫して高いことを指摘した。荒井らは東北大学サイトにおいてフルスペクトラムの ADNI 研究を先導的に行い、東日本大震災後も都健康長寿医療センターと連携してアミロイド PET 追跡を完遂した。寺山、山田らはそれぞれ臨床画像研究の基盤を進展させた。松田らは健常高齢者における脳萎縮の進行にアポリポ蛋白 E ϵ 4 が関与するか否かを検討し、 ϵ 4 およびアミロイド蓄積は内側側頭部よりも後部帯状回から楔前部の萎縮の進行により関与する可能性を示した。伊藤らは FDG およびアミロイド PET 検査を推進し、検査実施数の増加（2012 年 12 月 14 日現在 FDG-PET 1301 例、アミロイド PET 556 例）に対応して PET データの画像解析および関連解析などを進めた。千田らは PET 検査の品質管理の実際を担当し、種々の補正を行い、ブラインド中央読影ののち、保存管理して研究利用に供する仕組みを構築した。桑野らはバイオマーカー測定を実行、脳脊髄液アミロイド β 、タウ、リン酸化タウの測定値の国際標準化研究に参加、遂行した。佐藤元らは Pib アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値を基に、これらを規定する因子の検索を行い、さらに各被験者のこれら因子得点による ApoE4 の予測・判別可能性を検討した。佐藤典子らは種解析に向けたデータマネジメントを検討し、日々登録されるデータのチェック、被験者状態の経時的な把握・整理の推進を行った。これらの研究により J-ADNI 臨床研究が円滑に推進され、解析促進、国際協力、そして将来の根本治療薬治験への道筋が示された。

分担研究者氏名・所属機関名と所属機関における職名

朝田 隆	筑波大学教授
荒井啓行	東北大学教授
寺山靖夫	岩手医科大学教授
山田正仁	金沢大学教授
杉下守弘	脳血管研究所教授
松田博史	埼玉医科大学教授
伊藤健吾	国立長寿医療センター部長
千田道雄	先端医療センター部門長
桑野良三	新潟大学教授
佐藤 元	国立保健医療科学院部長
佐藤典子	国立精神神経センター部長

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)に対する根本的治療薬(疾患修飾薬)の開発が進み、グローバルなヒト臨床試験が本邦でも開始されている。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(1)従来のAD症候改善薬の治験で用いられてきた認知機能検査や臨床的観察結果に基づいた方法による結果のばらつきや効果判定の不確実さ(2)早期段階、即ち軽度認知障害(MCI)や軽症ADにおける進行経過の緩徐さと軽微さを克服する評価法の確立(3)疾患(病態)の本質的進行に直結したサロゲートマーカーの開発、などの問題を解決することが必要となる。

米国で開始された大規模縦断的臨床観察研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI)と歩調を合わせ、本邦においてJ-ADNIが開始され、過去5年間に厚生労働科学研究と経産省NEDO橋渡し研究が連携し、さらに企業からのパブリックな支援も受け、順調な発展を遂げている。本研究は、J-ADNI研究で得られたデータの解析の推進、治験や臨床研究への応用促進、世界ADNI研究成果との連携による世界4極統一基準の確立、ADNI水準の臨床研究・治験を可能とする全国臨床ネットワークの整備を目標とし、J-ADNI研究の各専門コア主任が連携して遂行するものである。本年度はJ-ADNI臨床研究が6年目に入り、3124例にのぼる追跡ビジットが完了した。また研究遂行のための臨床、神経放射線学、バイオマーカー、統計解析について研究が進展し、J-ADNI第一期のデータ集積がおおむね終了、所期の目的を達成しえた。

B. 研究方法

臨床コアの朝田は荒井とともに臨床評価、とくにMCIから認知症(AD)へのコンバージョンを評価した。同・荒井は東北大学をモデル臨床施設とし、規範的臨床研究を実行した。高橋は18FアミロイドPETプローブの臨床応用を行った。山田はADにおいて、脳灰白質容量、脳糖代謝に対する脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の影響を検討した。松田は健康高齢者における脳萎縮の進行にアポリポ蛋白E ϵ 4が関与するか否かをMRIで検討した。伊藤は多施設PET研究における標準化撮像体制を推進、千田はPET画像の品質管理を行った。桑野は髄液測定を施行するとともに、脳脊髄液バイオマーカーの標準化にむけた国際共同研究に参加した。佐藤元はPibアミロイド画像PETの部位別SUVR値を基に、これらを規定する因子の検索を行い、さらに各被験者のこれら因子得点によるApoE4の予測・判別可能性を検討した。これらの基盤活動に支えられ、岩坪が統括する形でJ-ADNI臨床研究を全国38施設で統一プロトコルに沿って施行した。

C. 研究結果

朝田らは、J-ADNIの進捗状況を臨床コアとして点検し、今後の課題とその対応について呈示した。

H20年8月に被験者エントリーを開始、H25.2月1日現在3124ビジット(全目標の90.1%)を達成し、健康高齢者154名中106名、健忘型MCI239例中86名、早期AD152例中84例が研究終了に至っている。ドロップアウト率は、AD群とMCI群では年間10%余の成績が示された。背景には、主として当事者における認知症の進行と、主たる介護者における心身機能の低下がみられた。コンバートの判定委員会における判定保留の理由は大別すると6種類あることが判明した。また初年度のMCIのコンバート率は29%であった。荒井らは東北大学サイトにおいて髄液検査、アミロイドPETを含むフルスペクトラムのADNI研究を先導的に行い、東日本大震災の後も研究を継続、都健康長寿医療センターの石井らの協力を得て、BF-227による継続研究を完遂した。寺山らは18F-AV45(Florbetapir)を用いて、PETを用いた脳アミロイドイメージングを行い、ADにおいてはSUVRsは、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、被殻、視床、橋において、正常対照者に比較して高値であり、視覚的にも明確にアミロイドの集積パターンの違いを確認し、その半減期の長さから、多数例、あるいは多施設での実施に応用できる可能性を実証した。山田らは、CAA+AD群は、BMB-AD群と比較して、頭部MRIで両側側頭葉、右島皮質などの灰白質容積が低下し、FDG PETで両側島皮質、帯状回、右基底核などで代謝が低下していることを実証した。CAA/CAA関連脳血管障害のバイオマーカーが1つ以上陽性で、危険因子を1つ以上有する場合、将来CAA関連脳血管障害が起こる可能性が高いことを示した。松田らは健康高齢者のFreeSurferによる検討を行い、 ϵ 4保因者において1年での萎縮率が左海馬で平均1.6%、右海馬で1.4%、右嗅内皮質で3.6%、左嗅内皮質で4.4%、全灰白質容積で1.1%であった。一方、非保因者は、それぞれ、平均0.7%、1.0%、-0.3%、-2.2%、0.3%であった。 ϵ 4保因者において萎縮が加速している傾向がみられたが両群での統計学的な有意差は全脳灰白質容積のみに認められた。VBMでは、保因者は非保因者に比べ灰白質、白質とも容積が低下しており、縦断的萎縮の主効果と両群の交互作用の有意な領域として後部帯状回が検出された。さらに、PiB PET陽性例では、後部帯状回から楔前部での萎縮進行が陰性例よりも顕著であった。伊藤らはPETコア活動を推進し、FDG PETの関心領域解析で得られる数値データ(PET score)を、根本治療薬の薬効判定の基礎データとして検討し、US-ADNIと比較してもより少数の症例で治療効果の判定が可能であることを示した。千田らは健康者、軽度認知障害患者およびアルツハイマー病患者あわせて342症例、FDGとPiBのベースラインと追跡検査あわせて1900件を超えるPET画像について品質チェックと補正を行い、研究に供した。桑野らはバイオマーカー測定を実行、また国際QCプログラム推進本部から提供される検体を指定された年3回の期間内に測定して結果を

報告し、J-ADNI バイオマーカーコアの測定値は、平均と比較してとくに外れた値ではないことを実証した。佐藤元らは PiB アミロイド PET SUVR 値の ROC 曲線の解析 (AUC 比較) では MCI 群、次いで正常群で判別能が大きいことを実証、Pib アミロイド画像 SUVR 値の因子得点化により、効率的な ApoE4 判別さらには AD 発症リスクの予想可能性を示した。これらの成果に基づき、主任研究者の岩坪は J-ADNI グローバルスタディ研究と連携し、全国研究体制を組織し、本年度に全 545 例 (正常 154 例、MCI 239 例、AD 152 例) のリクルートを達成し、3142 例の縦断的フォローアップを主導した。

D. 考察

J-ADNI 研究は全国 38 施設で順調に進行、MRI による脳容積測定、PET による機能画像評価、体液バイオマーカー測定を併用しつつ、MCI から AD への進展過程が縦断的に追跡され、3142 ビジットの縦断データにつき検討が行われた。特に臨床的には、年あたりのコンバート成績が米国 ADNI のほぼ 1.5 倍となっている点について、被験者の特徴や臨床医の判定行動の差異につきさらに検討が必要と考えられた。髄液バイオマーカーの標準化につき、国際連携が推進され、測定絶対値の研究室間較差が示された。画像、生化学バイオマーカー、臨床心理検査を駆使した ADNI 研究は、日米を基軸に AD 根本治療薬治験の評価方法、基本データとして活用可能な状況に達した。今後データ固定をさらに促進し、全データの比較検討を加速することが必須である。

E. 結論

画像・体液バイオマーカーを駆使した AD の進行度マーカーを確立する J-ADNI 研究は J-ADNI コアスタディの支援により、順調に展開した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

(論文)

- 1) Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 11:27-34, 2012
- 2) Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging

Initiative: Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean Journal of Radiology* 13:391-402, 2012

- 3) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A phantom-based geometrical distortion correction method in MRI images for longitudinal and cross-sectional analysis with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Medical Physics* in press
- 4) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med* in press
- 5) Doody RS, Raman R, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R for the Semagacestat Study Group, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee: A phase three trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* in press
- 6) Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. DARTel provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects. *Neuroradiology* in press
- 7) 舞草伯秀、山下典生、田中健一郎、佐藤典子、岩坪威：多施設臨床研究管理システムの開発と有効性—J-ADNI 臨床研究における事例— *Medical Imaging Technology* 30: 92-102, 2012
- 8) Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ, Crain BJ, Davies P, Tredici KD, Duyckaerts C, Frosch MP, Haroutunian V, Hof PR, Hulette CM, Hyman BT, Iwatsubo T, Jellinger KA, Jicha GA, Kövari E, Kukull WA, Leverenz JB, Love S, Mackenzie IR, Mann DM, Masliah E, McKee AC, Montine TJ, Morris JC, Schneider JA, Sonnen JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Wisniewski T, Woltjer RL, Beach TG: Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: A review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 71:362-381, 2012
- 9) 岩坪威：アルツハイマー病の新しい治療薬 *Physicians' Therapy Manual* 8(2) 2012
- 10) Iwata A, Iwatsubo T: Disease-modifying therapy for Alzheimer's disease - Challenges and Hopes. *Neurology and Clinical Neuroscience* in press

分担研究報告書

サブタイトル：「臨床研究の実施、臨床データ解析」

研究分担者 朝田 隆（所属名）筑波大学精神医学

研究課題名 J-ADNI 臨床研究の進捗と課題

研究要旨 今日に至るまでの J-ADNI の進捗状況を臨床面から点検し、今後の課題とその対応について呈示した。H20 年 8 月に被験者エントリーを開始、H25.2 月 1 日現在 3124 ビジット（全目標の 90.1%）を達成し、健常高齢者 154 名中 106 名、健忘型 MCI 239 例中 86 名、早期 AD 152 例中 84 例が研究終了に至っている。このように研究の進捗概要はほぼ満足できる。ドロップアウト率は、AD 群と MCI 群では年間 10% 余の成績が示されている。背景には、主として当事者における認知症の進行と、主たる介護者における心身機能の低下がみられる。コンバートの判定委員会における判定保留の理由は大別すると 6 種類あることが判明している。データ全体の品質管理においてデータの入力状態に誤りがないと確認されたものはまだごく僅かに過ぎないだけに、これまでに入力が終了したデータについてチェックを行う必要がある。今後は、検査終了に至っていない参加者の残り 10% の追跡検査を全て終了させなければならない。また MCI から AD への conversion の判定においては、判定保留例が存在するが、こうした症例について精査する必要がある。

A. 研究目的

臨床コアとして、臨床データの収集を正確かつ効率的に行うことで J-ADNI 研究を進行させる。優れた成果をあげるための基盤となるデータ管理システムを運営し、論文作成の準備体制を構築する。

B. 研究方法

J-ADNI がスタートして今日に至るまでの進捗状況を明らかにする。次に、コンバート率、ドロップアウト率を検討する。またこれまでに経験した臨床判定上の問題点を整理する。さらに全体データの品質管理について問題点をまとめる。

- ① 進捗状況
- ② コンバート率
- ③ ドロップアウト率
- ④ 判定上の問題点
- ⑤ データの品質管理

（倫理面への配慮）

個人情報の保護厳守はもとより、J-ADNI が発信するデータの厳密性および参加サイトの学問および成果発表上の平等性には十分な配慮をする。

C. 結果

① 進捗状況

最終目標とした健忘型 MCI 300 例に対して 239 例の参加が得られたが、健常高齢者 150 例、早期 AD 150 例という目標は完全に達成した。

H20 年 8 月に被験者エントリーを開始、H25.2 月 1 日現在 3124 ビジット（全目標の 90.1%）を達成、健常高齢者 154 名中 106 名、健忘型 MCI 239 例中 86 名、早期 AD 152 例中 84 例が研究終了に至った。

平成 25 年 2 月現在の 3 グループにおける進捗状況を図-1、2、3 に示した。このように堅調に推移している。

② コンバート率

MCI グループにおけるコンバートとは、認知症に進展したことを意味する。すなわち認知機能障害により生活機能障害の進行により、日常生活を自立して営めなくなった状態に至ったのである。次に知的正常グループからのコンバートは一定のクライテリアで示される MCI に至ったことを意味する。このようなコンバートは、まず各サイトの医師が判定し、その結果を中央判定委員会が認定する。

MCI から認知症へのコンバートを図 4 に示したが、これまではほぼ安定して年当たり 20 数%の率で推移してきた。この結果はアメリカ ADNI が報告している成績の 1.5 倍程度と高いものである。一方で、知的正常から MCI へのコンバート率は年間 1~2%程度で推移している（図 5）。

③ ドロップアウト率

これを図 6 に示したが、AD 群と MCI 群では年間 10% 余の脱落率が示されている。こうした背景には、主として当事者における認知症の進行と、主たる介護者における心身機能の低下がみられる。一方で正常群では 1 年後に 10% 余でプラトーに達していてさらなる脱落は少なくなっている。

④ 判定上の問題

判定員会でとくに注目してきたケースはまずサイトからコンバート、リポートしたと判定された例で

ある。次にサイトからは上がってこないが、最終来院の時点において、MMSE=24 点未満、CDR1 以上、ADAS-cog-J=29 点以上、FAQ=10 点以上をカットオフ値として少なくとも1つ以上が該当する例である。これらは今回登録された AD 患者さんのエントリー時の成績を基に参照値としている。

判定保留になっている例には次のものがある。合併症による認知機能への影響が考えられるもの、併用薬による認知機能への影響が無視し得ないもの、リバート診断に対する処方変更の関連が無視し得ないもの、検査スコアと主治医の所見との間に乖離がみられるもの、スコアの推移に一貫性がないもの、そしてコンバージョンとリバージョンを繰り返すものである。

⑤ データの品質管理

エントリーしたのは目標 600 名の 90% 余りである。しかし脱落、不適切なエントリー、欠損などを考慮すると 460 名程度(目標の 75% 余り)が実際に使える人数と考えられる。ここでいう固定には 2 種類ある。まず見かけ上の固定とは、データ記入上のしかるべき処が埋まっているか? ということである。次に質的固定とは、内容的にも適切なデータになっているか? を意味する。現時点では、MRI グループからの要望例に応じて行った固定は 330 ポイントのデータに過ぎない。今後はこれをいかに正確かつ迅速に進めるかが大きな課題になる。

データ全体の品質管理上の注目点としては以下が上げられる。まず記入する欄の誤りである。診断基準に照らして不適切な症例もエントリーされていることがある。また **baseline** の診断の誤りもみられる。例えば最近初診したケースなどは認知機能の実態が十分には把握されいないことがある。数か月後はみないと分からないのが実情かとも思われる。あるいは介護者(患者)の虚偽申告もある。PET などを取りたいという理由でそのような事態に至った例がある。さらに **Cross-sectional** のデータ入力状況については、誤りがないが、時系列でデータを並べみると矛盾が露呈するような例もある。これらは全期間が終了しないと最終的な判断ができない。なお AD の症例とはいえわが国のとくに 75 歳以降の患者では血管性の要因を無視し得ない。しかし従来は、これについて一部サイトだけが報告してきている。

⑥ 今後の展開

臨床コアは、まず検査終了に至っていない参加者の残る 10% の追跡検査を全て終了に至らせることを目標とする。次にこれまでに入力が終了したデータについて、品質管理を行う。とくに注目するのは、記入欄の誤り、エントリー時点での診断の誤りである。途中で診断変更となったケースについてはとくに入念に吟味する。また MCI から AD への **conversion** の判定においては、既に 6 例で判定保留

になっているが、こうした症例について精査する。

D. 考察

研究の進捗概要はほぼ満足できるものである。しかし第一の課題として、登録済のデータの固定を正確かつ迅速に進めることがある。次に年あたりの MCI から AD のコンバート率がアメリカに比べて一貫して高い理由を精査する必要がある。

MCI から AD への進展率については、今後開発が進む根本治療薬の効果判定の重要な基準となるが、J-ADNI における結果はその基盤となるであろう。また知的正常から MCI へと進展する症例は、近未来に実施される **preclinical AD** を対象とする治験を立案・計画する上で貴重なデータを提供する。

E. 結論

優れた研究実績を出すために、臨床コアとしては、研究経過の着実な遂行体制と内容と効率に優れた論文作成のシステム作りが不可欠である。今後は既存データの固定、および作成者へのサービス機能も含めた戦略的な論文作成のシステム構築が求められる。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for Apolipoprotein E genotype. *Am J Geriatr Psychiatry, Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 ;20:574-83.

2) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Hidaka S, Mizukami K, Asada T. Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2633-40

3) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Asada T. Combination of antioxidant supplements improved cognitive function in the elderly. *J Alzheimers Dis*. 2012;32:895-903.

4) Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakuma T, Tanaka S, Asada T. Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:271-279.

5) Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F,

Asada T. ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28:155-63.

2. 学会発表 該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

以上、いずれもなし

図-1 Normalの進捗状況

n=150

NL群

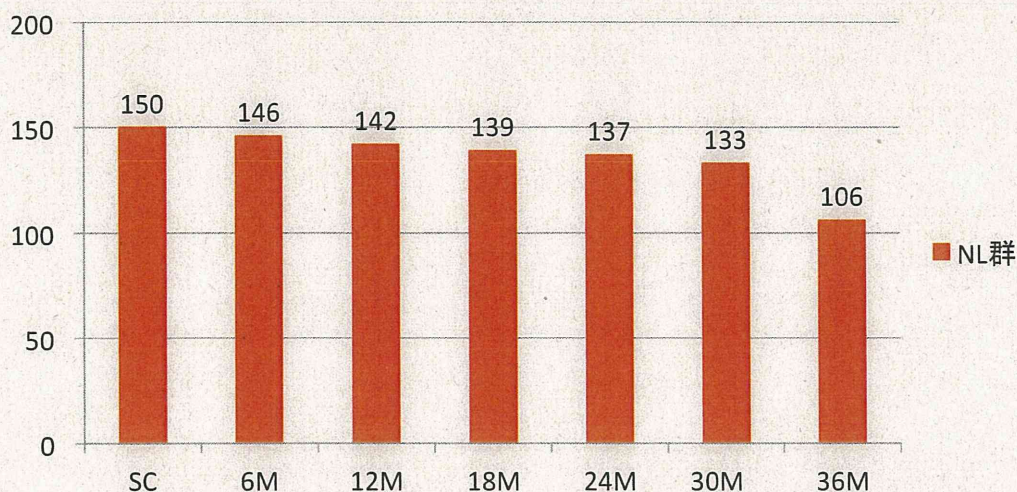


図-2 MCIの進捗状況

n=238

MCI群

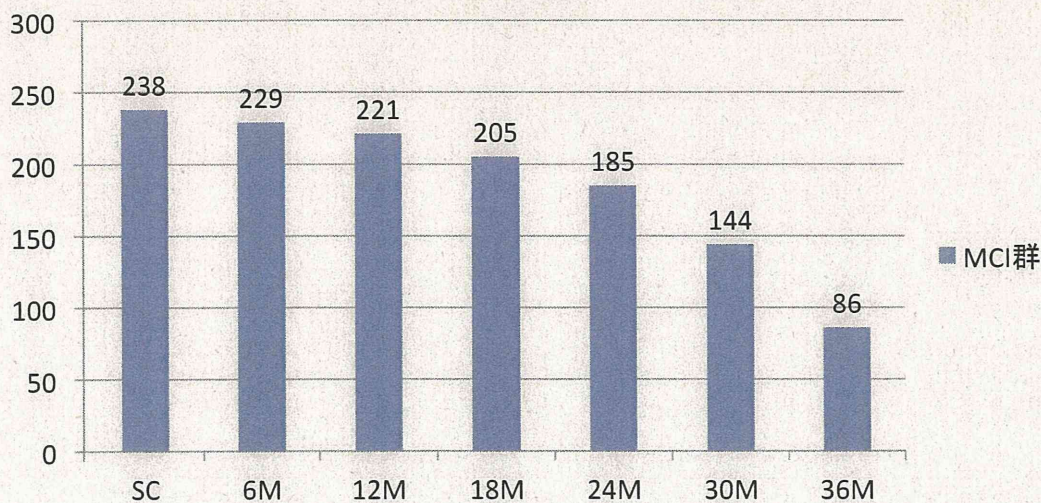


図-3 ADの進捗状況

n=152

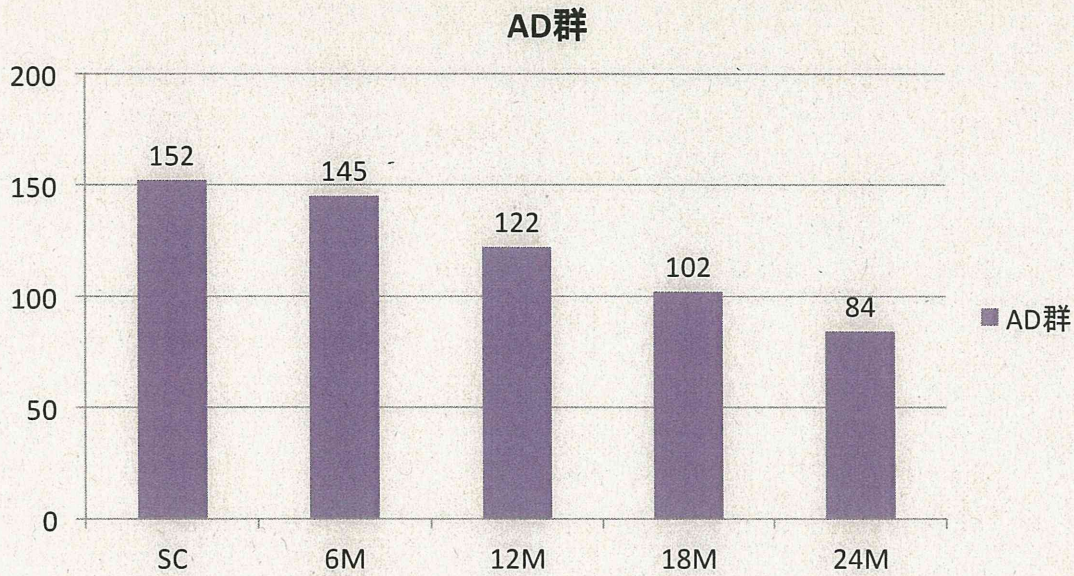


図-4 MCIのコンバート率

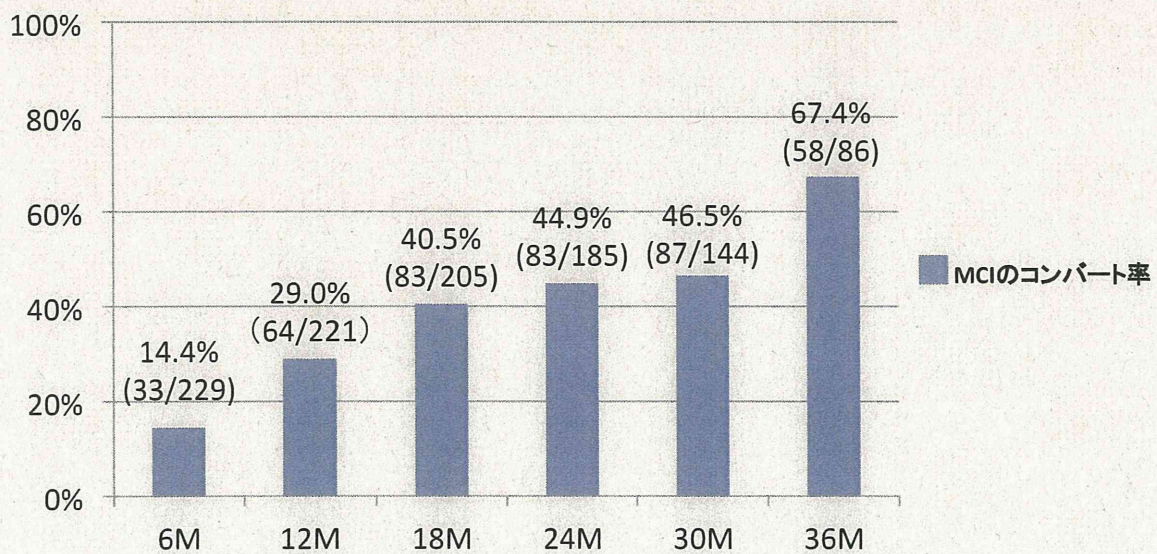


図-5 NormalからMCIへのコンバート率

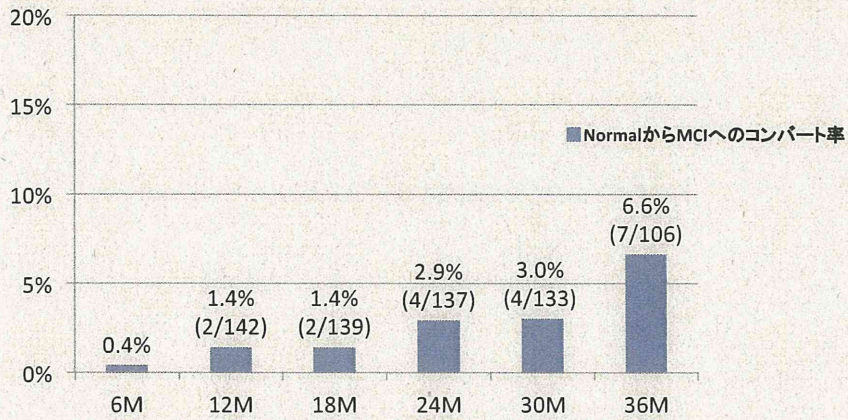
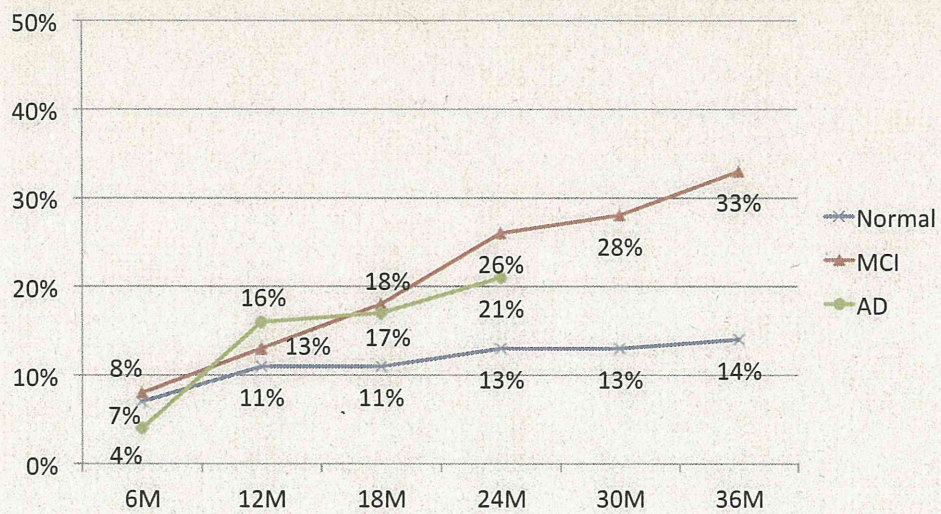


図-6 ドロップアウト率



厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

J-ADNI コアスタディー
平成 24 年度分担研究報告書

J-ADNI における規範的臨床研究

分担研究者 荒井啓行（東北大学加齢医学研究所 教授）

研究要旨:平成 24 年 4 月 1 日から平成 25 年 3 月 31 日までに 6 ヶ月フォローアップを終了した被験者は 1 名 (AD)、12 ヶ月フォローアップを終了した被験者は 2 名 (AD 1 名、MCI 1 名) 18 ヶ月フォローアップを終了した被験者は 2 名 (MCI)、24 ヶ月フォローアップを終了した被験者は 3 名 (すべて MCI)、36 ヶ月フォローアップを終了した被験者は 7 名 (すべて MCI) であった。

A. 研究目的

1) 現在アルツハイマー病 (AD) の根本的分子標的治療の開発が米国企業を中心に飛躍的に進んでいる。今日市場化されている symptomatic treatment の臨床治験は概ね 6 ヶ月程度で終了できるものであったが、今後開発が予定されている AD の進行を遅らせるための Disease-modifying drugs の臨床治験では、十分な薬効を確認するには少なくとも 1 年或いはそれ以上の治験期間が必要になると予想される。疾患の病理像を反映し、その進行を追えるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待

される。このような考えに立って米国で 2005 年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である。研究の目的は、1) AD、Mild Cognitive Impairment (MCI)、正常高齢者において、MRI や PET などの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること；2) 画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること；3) AD 根本治療薬 (Disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立することの 3 点である。平成 24 年 3 月までに新規患者の組み入

れはすべて終了しているため、24年度の目標は、組み入れられた被験者の6, 12, 18, 24カ月時点でのVisitを完遂することである。

B. 研究方法

「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト (J-ADNI) 全国臨床研究」プロトコルに従って AD、MCI、正常高齢者のフォローアップを行った。

C. 研究結果

1) 平成24年4月1日から平成25年3月31日までの期間に6カ月フォローアップを終了した被験者は1名 (AD)、12カ月フォローアップを終了した被験者は2名 (AD 1名、MCI 1名) 18カ月フォローアップを終了した被験者は2名 (MCI)、24カ月フォローアップを終了した被験者は3名 (すべてMCI)、36カ月フォローアップを終了した被験者は7名 (すべてMCI) であった。

2) 平成23年3月11日午後発生した東日本大震災のため、東北大学サイクロトロンRIセンター内のサイクロトロンが被災し運転停止した。そのため、68歳MCI患者において24カ月目のFDG及びBF-227撮像を、また70歳正常者において36カ月目のFDG及びBF-227撮像を、71歳正常者において36カ月

目のBF-227撮像をそれぞれの被験者の希望に沿って東京都健康長寿センター内のPET診療センターにて代替撮像を施行した。

D. 考察

東北大学サイクロトロンRIセンターが被災し、放射性核種が合成できなくなったことは東北大学におけるJ-ADNIコア研究の遂行に大きな痛手であった。平成24年10月に試験的運転を再開したが、平成25年8月には再びPETセンターの改修工事のため運転を再停止することが予告されている。運転の再々開は平成26年4月頃を予定しているが、J-ADNI-2では、正常者 (Preclinical AD) のスクリーニング検査としてアミロイドPETを施行する計画であるため、可能な限り早期の運転の再々開がJ-ADNI-2スタートアップのために必須とされる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in

- familial transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation* 125:556-557, 2012.
2. Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirotani K, Honda T, Tohyama Y, Hoshi K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imamaki R, Furukawa K, Tasaki K, Arai H, Yuasa T, Abe M, Arai H, Narimatsu H, Hashimoto Y. A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. *Neurobiol Aging*. 33:1807-1815, 2012.
 3. Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2012;4: 344-352.
 4. Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, Suzuki T, Arai H, Miyazawa T. Significance of lutein in red blood cells of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:593-600.
 5. Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*. 2012 Jun 10.
 6. Vellas B, Hampel H, Rougé-Bugat ME, Grundman M, Andrieu S, Abu-Shakra S, Bateman R, Berman R, Black R, Carrillo M, Donohue M, Mintun M, Morris J, Petersen R, Thomas RG, Suhy J, Schneider

- L, Seely L, Tariot P, Touchon J, Weiner M, Sampaio C, Aisen P; Task Force Participants. Alzheimer's disease therapeutic trials: EU/US Task Force report on recruitment, retention, and methodology. *J Nutr Health Aging.* 2012 ;16:339-45.
7. Kitazume S, Yoshihisa A, Yamaki T, Oikawa M, Tachida Y, Ogawa K, Imamaki R, Hagiwara Y, Kinoshita N, Takeishi Y, Furukawa K, Tomita N, Arai H, Iwata N, Saido TC, Yamamoto N, Taniguchi N. Soluble amyloid precursor protein 770 is released from inflamed endothelial cells and activated platelets: a novel biomarker for acute coronary syndrome. *J. Biol. Chem.* 2012 Oct 2. [Epub ahead of print]
8. Uwano C, Suzuki M, Aikawa T, Ebihara T, Une K, Tomita N, Kosaka Y, Okinaga S, Furukawa K, Arai H, Ohru T. Rivastigmine dermal patch solves eating problems in an individual with advanced Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 60:1979-80, 2012.
9. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K Comparison of the binding characteristics of [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Oct 26. [Epub ahead of print]
10. Kiko T, Nakagawa K, Satoh A, Tsuduki T, Furukawa K, Arai H, Miyazawa T Amyloid β Levels in Human Red Blood Cells. *PLoS One.* 2012;7(11):e49620. doi: 10.1371/journal.pone.0049620. Epub 2012 Nov 15.

11. 荒井啓行 特集 長寿社会と認知
症—アルツハイマー病から脳を守
る— まなびの杜 2012 夏号 3-4

12. 荒井啓行 特集 超高齢社会にお
ける人口動態と疾患構造の変化
JOHNS Vol. 28 No. 9 1263-1267

13. 荒井啓行、古川勝敏 脳脊髄液タ
ウ蛋白測定 of 認知症診断への適応
と保険収載 医学のあゆみ
Vol. 243 No. 3 247-248

14. 荒井啓行 アルツハイマー病を背
景にした軽度認知障害の診断—米
国国立老化研究所/アルツハイマ
ー病協会合同作業グループからの
提言 Cognition and Dementia
Vol. 11 No. 3 19-27

2. Arai H. Recent topics in Diagnostic
and Therapeutic Approach in
Alzheimer' s dementia. The 8th
International Symposium on Geriatrics
and Gerontology. [Dementia and
Sarcopenia] Feb. 16, 2013, Ohbu, Aichi

2. 学会発表

1. Arai H. Plenary Lecture: Biomarker
development and re-defining dementia
and Alzheimer' s disease.
International program of neuroimaging
educational course of Tohoku
University. Oct 4, 2012, Sendai

Florbetapir を用いたアミロイド PET による AD 評価法の検討

研究分担者 寺山靖夫 岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野 教授

研究要旨： 18F 核種である 18F-AV45（Florbetapir）を用いて、Positron Emission Tomography（PET）を用いた脳アミロイドイメージングを行った。アミロイドへの親和性も高く、その半減期が長さから、多数例、あるいは多施設での実施に応用できる可能性がある。

A. 研究目的

近年、Positron Emission Tomography（PET）を用いた脳アミロイドイメージングが可能になり、わが国では、11C-PIB が優れた核種として主に用いられている。一方、11C より半減期の長い 18F 核種を用いることで、多数例、あるいは多施設での実施が可能となる。アミロイドに親和性が高く、よりアルツハイマー病(AD)に対する特異性が高いと期待されている 18F-AV45（Florbetapir）をトレーサーとしたアミロイドイメージングを行い、その評価法を検討した。

B. 研究方法

対象は DSM-IV および NINDAS-ADRD で probable AD と診断された 20 例および正常対照者 1 例である。PET 検査は 18F-AV45 を 370mBq 静注し、90 分間 dynamic scan を行った。脳内各部位に関心領域を設定し、Time activity curve を作成し、脳内各部位の集積を検討し、Standardized uptake value (SUV) を算出し、解剖学的にアミロイドの沈着が少ないとされる小脳に対する比を用いて、Standard Uptake Value Ratio (SUVR) を計算した。

C. 研究結果

Time activity curve では、既報の通り、小脳

の集積が最も低く、半定量法として小脳を対照とした SUVRs の利用が妥当と考えられた。SUVRs の指標には、50～60 分値を用いた。今回の検討でも AD においては SUVRs は、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、被殻、視床、橋において、正常対照者に比較して高値であり、視覚的にも明確にアミロイドの集積パターンの違いを確認することが可能であった。

D. E. 考察および結果

18F-AV45 を用いることで、優れたアミロイドイメージングが可能であり、小脳を対照とした SUVR を用いたカラーバー表示でも、視覚的に評価が可能であった。18F-AV45 の画像上の特徴として、白質の集積がやや高い傾向があり、正確な皮質白質の区別、関心領域の設定に注意を要し、脳萎縮の高度な症例では、白質の集積と皮質へのアミロイドの沈着を区別することが困難になる可能性も指摘された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Zou K, Liu J, Watanabe A, Hiraga S, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Michikawa M, Komano H: Aβ43 Is the Earliest-Depositing Aβ Species in APP Transgenic Mouse Brain and Is Converted to

A β 41 by Two Active Domains of ACE. Am J Pathol 182:2322-2331, 2013.

2. 学会発表

- ・ 鄒鶴, 劉俊俊, 渡邊淳, 劉しゅ余, 田邊千晶, 前田智司, 寺山靖夫, 高橋智, 道川誠, 駒野宏人 : Early deposition of A β 43 in APP transgenic mouse brain. 第 31 回日本認知症学会学術集会, つくば, 10 月, 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチーの影響

研究分担者 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)

共同研究者 佐村木美晴*、松成一朗**、吉田光宏*、島 啓介*、篠原もえ子*、小野賢二郎*

*金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)

**先端医学薬学研究センター

研究要旨 アルツハイマー病 (AD) は高率に脳アミロイドアンギオパチー (CAA) を随伴し、CAA の存在は AD の脳循環代謝に影響する可能性がある。また、AD に対するアミロイド免疫療法により、CAA に関連すると考えられる出血性病変や浮腫性病変が引き起こされることが報告されている。AD において、脳灰白質容量、脳糖代謝に対する CAA の影響を検討した。MRI T2*GE 法にて脳微小出血 (BMB) の有無を評価し、BMB 以外の脳血管障害を有さない AD 140 例 (男性 62 例、女性 78 例、平均年齢 70.2 歳) を対象とし、AD 群を BMB がいない群 (BMB-AD 群) 117 例と BMB がある群 (BMB+AD 群) 23 例に分け、さらに、BMB+AD 群から大脳皮質・皮質下のみに BMB を認める群 (ポストン診断基準の probable あるいは possible CAA) (CAA+AD 群) 11 例を抽出した。CAA+AD 群は、BMB-AD 群と比較して、頭部 MRI で両側側頭葉、右島皮質などの灰白質容積が低下し、FDG PET で両側島皮質、帯状回、右基底核などで代謝が低下していた。さらに、CAA 関連脳血管障害の予測法を確立するために、CAA/CAA 関連脳血管障害のバイオマーカーおよび危険因子のリストを作成した。バイオマーカーが 1 つ以上陽性で、危険因子を 1 つ以上有する場合、将来 CAA 関連脳血管障害が起こる可能性が高いものと考えられた。今後の J-ADNI 研究においては、従来の評価法に加え、BMB などの CAA 関連脳病変を経時的に評価することによって、脳灰白質容積、脳糖代謝、認知機能等に対する CAA の影響を明らかにし、さらに CAA 関連脳血管障害の発症リスクを定量的に評価する方法を確立していく必要がある。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の約 90% は脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) を随伴している。AD に高度の CAA が随伴した場合、症候性の脳葉型脳内出血などの明瞭な脳血管イベントを起こさなくても、CAA は脳の循環代謝に影響する可能性がある。大脳皮質・皮質下に分布する脳微小出血 (brain microbleed: BMB) は CAA に関連している。BMB をマーカーとして用い、AD における脳糖代謝、灰白質容量に対する CAA の影響を明らかにする。

また、AD に対するアミロイド免疫療法により、CAA 関連と考えられる出血性病変や血管原性浮腫

が出現することが報告されている。AD における CAA 関連脳血管障害の予測法を検討する。

B. 研究方法

1. AD における脳糖代謝と脳皮質容量に対する CAA の影響 : 脳 MRI T2*GE 法にて BMB の有無を評価しえた AD で、BMB 以外の脳血管障害を有さない 140 例 (男性 62 例、女性 78 例、平均年齢 70.2 ± 8.8 歳) を対象とした。AD 群を BMB を認めない群 (BMB-AD) と認める群 (BMB+AD) の 2 群に分け、さらに、BMB+AD 群から大脳皮質および大脳皮質下のみに BMB を認める AD 群 (ポストン診断基準の probable あるいは possible CAA)

(CAA+AD) を抽出した。認知機能は Mini-Mental State Examination (MMSE) にて評価した。BMB-AD と CAA+AD 間において、頭部 MRI、18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET)、11-C Pittsburgh compound-B PET (11C-PIB PET) を比較した。

2. AD における CAA 脳血管障害予測法の検討 : CAA および CAA 脳血管障害のバイオマーカー及び危険因子をレビューし、AD における CAA 脳血管障害の発症予測法を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学及び先端医学薬学研究センターの倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1. AD における脳糖代謝と脳皮質容量に対する CAA の影響 : AD において BMB は 23 例 (16%) に認められた。BMB+AD 23 例中、CAA+AD は 11 例 (7.8%) であった。CAA+AD 群で BMB が最も多く分布していたのは側頭葉であり、次いで後頭葉に多く分布していた。MMSE は、BMB-AD 群では 21.2 ± 3.6 、CAA+AD 群では 20.8 ± 4.1 であり、有意差はなかった。CAA+AD 群は、BMB-AD 群と較べて、頭部 MRI では両側側頭葉、右島皮質などの灰白質容積が低下し、FDG PET では、両側島皮質、帯状回、右基底核などで代謝低下を認めた。11C-PIB PET では、11C-PIB の Standardized Uptake Value Ratio (SUVR) は群間において差はなく、BMB と PIB 陽性部位との間に明らかな関連を認めなかった。

2. AD における CAA 脳血管障害予測法の検討 : CAA および CAA 関連脳血管障害のバイオマーカーと危険因子を表 1 に示す。

表 1. Biomarker findings and risk factors for cerebral amyloid angiopathy (CAA) and CAA-related intracerebral hemorrhages (ICH) and other cerebrovascular disorders (Yamada M. *Front Neurol* 2012)

[1] Biomarkers

a. Biomarkers suggestive of CAA:

- Amyloid imaging with greater occipital uptake
- Cerebrospinal fluid markers with a decrease of A β 40 levels

b. Biomarkers suggestive of CAA-related ICH and other cerebrovascular disorders:

- Symptomatic lobar intracerebral hemorrhages on CT/MRI
- Microhemorrhages in lobar cortical-subcortical regions on MRI*
- Convexal, non-aneurysmal subarachnoid hemorrhages or superficial siderosis on MRI*
- Cortical microinfarcts on MRI**
- Subacute leukoencephalopathy compatible with CAA-related inflammation or angiitis on MRI

[2] Risk factors

a. General factors:

- Old age
- Alzheimer's disease

b. Genetic factors:

- CAA-related gene mutations in familial cases***
- Apolipoprotein E gene in sporadic cases: $\epsilon 4$ for CAA and $\epsilon 2$ for hemorrhage.

c. Non-genetic factors to induce CAA-related hemorrhages:

- Thrombolytic, anti-coagulation, and anti-platelet therapies
- Hypertension
- Minor head trauma

d. Anti-amyloid therapies

Gradient echo T2 or susceptibility-weighted images are recommended to detect microhemorrhages or focal superficial siderosis.

**Future development of MRI scanners with a higher spatial resolution is necessary to detect cortical microinfarcts.

***Some mutations in the A β PP and presenilin genes are associated with severe CAA [see a review (Yamada M, Naiki H. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012)].