

ある患者が1つ以上のバイオマーカーと1つ以上の危険因子を有する場合、CAA関連脳出血やCAAに関連する他の脳血管障害を将来発症することについて十分注意する必要があり、血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法などの薬物療法、高血圧など、回避しうる危険因子（表1）を避けるべきである。

D. 考察

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におけるCAAの合併は認知機能（MMSE）への影響は明らかではなかったが、灰白質容積、脳糖代謝に影響していることが示唆された。CAA+AD群でBMBが多い側頭葉に灰白質容量、糖代謝低下を認めたことは、それを支持するものと考えられる。CAA+AD群でみられた灰白質容量や糖代謝の低下は、BMBの直接的な影響とは考えにくく、広汎に分布するCAA及びCAA関連血管変化に伴う循環障害が関係しているものと推定される。

BMBとPIB集積との間で明らかな関連を認めなかった。その要因として、ADでは脳実質に顕著な老人斑アミロイド沈着があるため、ADに伴ってみられるCAAでは、CAAの血管アミロイド沈着を検出しにくいものと考えられる。

2. ADにおけるCAA脳血管障害予測法の検討：ADはCAAの危険因子であり、AD患者が1つ以上のバイオマーカー陽性所見を有し、さらに抗アミロイド療法などの付加的なリスクが加わった場合、その患者はCAA関連脳出血等に関して、より高いリスクを伴っているものと考えられる。しかし、ADにおけるCAAについて報告されてきたデータのほとんどは、横断的あるいは後方視的研究にもとづくものである。今後、ADにおいてCAA関連脳血管障害を予測する方法を確立するために、多数のAD患者におけるCAA関連脳血管障害の前向き研究が必要である。

E. 結論

ADにおけるCAAの合併は脳灰白質容積、脳糖代謝に影響していることが示唆された。CAAおよびCAA関連脳血管障害の発症予測法を検討した。

今後のJ-ADNI研究においては、従来の評価法に加え、高感度MRI等を用い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、CAA関連脳血管障害のリスクの定量的に評価する方法を確立していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirohata M, Ono K, Takasaki JI, Takahashi R, Ikeda T, Morinaga A, Yamada M: Anti-amyloidogenic effects of soybean isoflavones in vitro: fluorescence spectroscopy demonstrating direct binding to A β monomers, oligomers and fibrils. *Biochim Biophys Acta (Molecular Basis of Disease)* 1822:1316-1324, 2012.
- 2) Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiie Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M: Phenolic compounds prevent amyloid β -Protein oligomerization and synaptic dysfunction by site specific binding. *J Biol Chem* 287:14631-14643, 2012.
- 3) Ono K, Mochizuki H, Ikeda T, Nihira T, Takasaki JI, Teplow DB, Yamada M: Effect of melatonin on α -synuclein self-assembly and cytotoxicity. *Neurobiol Aging* 33: 2172-2185, 2012.
- 4) Ono K, Yamada M: Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 12:180-188, 2012.
- 5) Ono K, Takahashi R, Ikeda T, Yamada M: Cross-seeding effects of amyloid β -protein and α -synuclein. *J Neurochem* 122:883-890, 2012.
- 6) Sakai K, Ono K, Harada H, Shima K, Notoya M, Yamada M: Parkinson's disease showing progressive conduction aphasia. *Neurol Sci* 33:399-402, 2012.
- 7) Sakai K, Hayashi S, Sanpei K, Yamada M, Takahashi H: Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 32:551-556, 2012.
- 8) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K,

Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M: Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ε4 positive normal subjects. *Neurobiol Aging* 31:2321-2323, 2012.

9) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M: Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33:2006-2017, 2012.

10) Sugano K, Yokogawa M, Yuki S, Dohmoto C, Yoshita M, Hamaguchi T, Yanase D, Iwasa K, Komai K, Yamada M: Effect of cognitive and aerobic training intervention on older adults with mild or no cognitive impairment: a derivative study of the nakajima project. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2:69-80, 2012.

11) Yamada M: Predicting cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhages and other cerebrovascular disorders in Alzheimer's disease. *Front Neurol* 3:64, 2012.

12) Yamada M, Naiki H: Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 107:41-78, 2012.

13) 小野賢二郎, 山田正仁: 認知症の阻止を狙った治療薬開発研究「Aβ凝集機構解明から予防・治療薬開発へ」*日本認知症学会誌* 26:1-6, 2012.

14) 佐村木美晴, 小野賢二郎, 山田正仁: 認知症診断に役立つ臨床検査: PET. *認知症の最新医療* 2:22-26, 2012.

15) 佐村木美晴, 山田正仁: アルツハイマー型認知症. *Suzuken Medical* 15:4-6, 2012.

16) 佐村木美晴, 山田正仁: 疾患 SUMMARY: アルツハイマー型認知症. *Suzuken Pharma* 15:6, 2012.

17) 篠原もえ子, 山田正仁: どう診断する? — 認知症の診断. *内科* 109:757-762, 2012.

18) 篠原もえ子, 山田正仁: 認知症の問題とは? *臨床検査* 56:8-12, 2012.

19) 篠原もえ子, 山田正仁: 薬剤による認知機能障害. *Brain and Nerve* 64:1405-1410, 2012.

20) 島 啓介, 松成一朗, 佐村木美晴, 陳 偉萍, 柳瀬大亮, 篠原もえ子, 竹田のぞみ, 小野賢二郎, 吉田光宏, 宮崎吉春, 松田博史, 山田正仁: 早期アルツハイマー病における後部帯状回萎縮と代謝低

下. *金沢大学十全医学会雑誌* 121:70-71, 2012.

- 21) 浜口 毅, 山田正仁: βアミロイドの propagation による進展. *Current Therapy* 30: 336-340, 2012.
- 22) 山田正仁: アミロイドーシスの臨床. *画像診断* 32:1100-1110, 2012.
- 23) 山田正仁: アルツハイマー病の病態と診断. *日本医師会雑誌* 141:534-538, 2012.
- 24) 佐村木美晴, 山田正仁: 認知症診断のアルゴリズム. 辻 省次 (編) *アクチュアル脳・神経疾患の臨床 認知症 神経心理学的アプローチ*, 中山書店, 東京, pp20-25, 2012.
- 25) 山田正仁, 吉田光宏, 篠原もえ子: DLB の画像診断 MIBG 心筋シンチグラフィと他の診断ツールとの比較. レビー小体型認知症研究会 (編) *レビー小体型認知症の最前線 5th Anniversary*. 株式会社 harunosora, 東京, pp18-23, 2012.
- 26) 吉田光宏, 山田正仁: DLB における MIBG 心筋シンチグラフィの診断的価値の確立に向けて. レビー小体型認知症研究会 (編) *レビー小体型認知症の最前線 5th Anniversary*, 株式会社 harunosora, 東京, pp103-106, 2012.
- 27) 山田正仁: Lewy 小体型認知症の臨床的特徴とその診断基準は? 中島健二, 和田健二 (編) *認知症診療 Q&A92*. 中外医学社, 東京, pp67-69, 2012.
- 28) 山田正仁: 「Lewy 小体型認知症」と「認知症を伴う Parkinson 病」は同じ病気ですか? 症状の違いはあるのでしょうか? 中島健二, 和田健二 (編) *認知症診療 Q&A92*, 中外医学社, 東京, pp70-71, 2012.
- 29) 浜口 毅, 山田正仁: 脳βアミロイドーシスの伝播. *Dementia Japan*, 27:38-44, 2013.
- 30) 浜口 毅, 山田正仁: 認知症の中核症状に着目した治療薬の使用法と注意点. *Geriatric Medicine* 51:39-45, 2013.

2. 学会発表

- 1) Yamada M. Protein aggregation as a therapeutic target of cerebral amyloidosis. *Clinical Neuroscience Seminar*, Southampton, May 8, 2012.
- 2) Hirohata M, Ono K, Takasaki J, Yamada M. Anti-amyloidogenic effects of isoflavones *in vitro*: fluorescence spectroscopy demonstrating direct

interactions between isoflavones and A β s. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2012, Vancouver, July 14-19, 2012.

3) Ono K, Takasaki J, Yoshiike Y, Hirohata M, Ikeda T, Morinaga A, Takashima A, Yamada M. Vitamin A has anti-oligomerization effects on amyloid- β *in vitro*. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2012, Vancouver, July 14-19, 2012.

4) Matsunari I, Samuraki M, Shima K, Wei-Ping Chen, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M. Hippocampal glucose metabolism is reduced in some, but not all patients with Alzheimer's disease: the Ishikawa brain imaging study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Milan, October 27-31, 2012.

5) 赤木明生, 岩佐和夫, 坂井健二, 本崎裕子, 小野賢二郎, 杉山 有, 山田正仁: 新規トランスサイレチン遺伝子変異 (TTR Leu58arg) を有する家族性アミロイドポリニューロパチー家系の臨床的検討. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 5.22-25, 2012.

6) 小野賢二郎, 高崎純一, 吉池裕二, 廣畑美枝, 池田篤平, 森永章義, 高島明彦, 山田正仁: ビタミンAによるA β オリゴマー形成抑制効果. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 5.22-25, 2012.

7) 廣畑美枝, 小野賢二郎, 高崎純一, 森永章義, 池田篤平, 山田正仁: NSAIDsは β アミロイド蛋白オリゴマー形成抑制作用およびシーディング抑制作用を有する. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 5.22-25, 2012.

8) Ono K, Takasaki J, Yoshiike Y, Hirohata M, Ikeda T, Morinaga A, Takashima A, Yamada M: Vitamin A inhibits A β oligomerization *in vitro*. 第35回日本神経科学大会 Neuroscience 2012, 名古屋, 9.18-21, 2012.

9) 小野賢二郎, Lei Li, 高村雄策, 吉池裕二, 池田篤平, 西条寿夫, 高島明彦, David B. Teplow, Michael G. Zagorski, 山田正仁: フェノール化合物は特異的結合によってA β オリゴマー形成及びシナプス毒性を抑制する. 第31回日本認知症学会学術集会, 筑波, 10.26-28, 2012.

10) 廣畑美枝, 小野賢二郎, 高崎純一, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 山田正仁: イソフラボンの β

アミロイド蛋白モノマー・オリゴマー・線維への作用の検討. 第31回日本認知症学会学術集会, 筑波, 10.26-28, 2012.

11) 山田正仁: DLB診断のためのMIBG心筋シンチグラフィ. 第6回レビー小体型認知症研究会, 横浜, 11.10, 2012.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 (申請中を含む)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

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 ϵ 4 の関与

分担研究者 松田博史

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター・センター長

研究要旨

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た。J-ADNI に健常高齢者として登録された ϵ 4 をヘテロで有する 23 人（平均 67 歳、男 10、女 13）、 ϵ 4 を有さない 74 人（平均 67 歳、男 40、女 34）の計 97 人の Baseline と 1 年後の 3D T1 強調の脳 MRI 画像を用いて 1 年における萎縮率を評価した。MRI 画像は信号値不均一性とファントムを用いた歪み補正を行った。MRI 解析には FreeSurfer ver. 5.0 による脳容積の絶対値測定と SPM8+DARTEL による Voxel-based morphometry (VBM) を用いた。さらにこれらの症例の中で PiB PET 陽性の 9 例と陰性の 23 例において VBM による検討を行った。FreeSurfer による検討では、 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。健常高齢者において 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が示唆された。

A. 研究目的

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)の組織が世界の4極で運営されている。この組織では、健常高齢者、MCIの高齢者、アルツハイマー病(AD)の高齢者の脳を1.5テスラのMRIで継続的に6ヶ月毎に撮像する。3.0テスラのMRIも一部で撮像する。そしてこの結果を今後のADに対する根治療法薬の治験における基準値として用いる。本研究では、MRIを用いた多施設共同研究のために、撮像法および画像処理法の標準化を行った上で、個々の画像データの品質管理を行う。さらに、その後の画像解析のための前処理として信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正を行い高精度の画像解析を行うことを目的とする。

本年度は、妥当性が確認された信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正後の画像に対して、FreeSurferによる容積の絶対値測定及びVoxel-based morphometry (VBM)を健常者の縦断的画像に応用した。この際、健常者を強力なアルツハイマー病の遺伝的危険因子であるアポリポ蛋白 E ε4 の保因者と非保因者に分けて検討した。さらに、アポリポ蛋白 E ε4 の保因者はアミロイドPET陽性率が高いことから、アミロイドPET陽性例と陰性例に分類して検討した。

B. 研究方法

J-ADNIに健常高齢者として登録された、ε4をヘテロで有する23人(平均67歳、男10、女13)、ε4を有さない74人(平均67歳、男40、女34)の計97人のBaselineと1年後の3D T1強調の3次元脳MRI画像を用いて1年における萎縮率を評価した。MRI画像は信号値不均一性とファントムを用いた歪み補正を行った。MRI解析にはFreeSurfer ver. 5.0による脳容積の絶対値測定とSPM8+DARTELによるVBMを用い灰白質と白質の萎縮を2群で縦断的に評価した。さらにこれらの症例の中でPiB PET陽性の9例と陰性の23例においてVBMによる検討を行った。

VBMにおいてはSPM8により繰り返しのある二元配置分散分析を行い、ε4の存在と撮像時期の交互作用も解析した。

C. 研究結果

1) FreeSurferによる検討結果

アポリポ蛋白 E ε4 非保因者と保因者の左海馬容積は、baselineでそれぞれ 3.752 ± 0.478 ml,

3.815 ± 0.416 ml, 1年後でそれぞれ 3.725 ± 0.490 ml, 3.751 ± 0.369 ml、萎縮率がそれぞれ $0.65 \pm 4.17\%$ 、 $1.53 \pm 3.95\%$ となった。右海馬容積は、baselineでそれぞれ 3.797 ± 0.470 ml, 3.840 ± 0.437 ml, 1年後でそれぞれ 3.760 ± 0.455 ml, 3.778 ± 0.401 ml、萎縮率がそれぞれ $0.79 \pm 5.60\%$ 、 $1.46 \pm 3.79\%$ となった。同様に、アポリポ蛋白 E ε4 非保因者と保因者の左嗅内皮質容積は、baselineでそれぞれ 1.184 ± 0.184 ml, 1.241 ± 0.100 ml, 1年後でそれぞれ 1.186 ± 0.161 ml, 1.189 ± 0.132 ml、萎縮率がそれぞれ $-0.71 \pm 11.70\%$ 、 $4.04 \pm 8.68\%$ となった。右嗅内皮質は、baselineでそれぞれ 0.967 ± 0.172 ml, 1.022 ± 0.134 ml, 1年後でそれぞれ 0.965 ± 0.167 ml, 0.977 ± 0.160 ml、萎縮率がそれぞれ $-1.23 \pm 16.87\%$ 、 $4.36 \pm 9.75\%$ となった。同様に、アポリポ蛋白 E ε4 非保因者と保因者の全脳灰白質容積は、baselineでそれぞれ 561.3 ± 49.1 ml, 551.3 ± 46.0 ml, 1年後でそれぞれ 559.5 ± 47.4 ml, 544.7 ± 42.5 ml、萎縮率がそれぞれ $0.29 \pm 1.56\%$ 、 $1.11 \pm 1.45\%$ となった。

海馬および嗅内皮質では、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($P < 0.05$)は全灰白質容積のみに認められた。

2) VBMによる検討結果

VBMでは、アポリポ蛋白 E ε4 保因者と非保因者の主効果において前頭葉を中心に広範囲に保因者は非保因者に比べて灰白質、白質とも容積が低下したものの内側側頭部の容積低下はみられなかった。Baselineと1年後の主効果において、灰白質、白質とも後部帯状回の萎縮が1年後にみられた。縦断的萎縮における両群の交互作用の有意な領域として灰白質、白質とも後部帯状回が検出され、保因者におけるこの部位の萎縮の進行が早いことがわかった。

VBMでは、PiB PET陽性者と陰性者との主効果において中心溝周囲および側頭葉外側皮質において保因者は非保因者に比べて灰白質容積が低下したものの内側側頭部の容積低下はみられなかった。Baselineと1年後の主効果において、灰白質萎縮が楔前部と前脳基底部で1年後にみられた。縦断的萎縮における両群の交互作用の有意な領域として後部帯状回から楔前部皮質が検出され、保因者におけるこの部位の萎縮の進行が早いことがわかった。

D. 考察

2011年に米国立老化研究所とアルツハイマー病協会(NIA-AA)により新しいアルツハイマー病の診断基準が提唱された。この基準では、従来のアルツハイマー病による認知症(AD

dementia)に加え、認知症のみられない軽度認知障害 (MCI due to AD)、さらには認知障害のない発症前の段階(Preclinical AD)が新たな診断分類として呈示された。これは、最近、発展の著しい画像診断技術や脳脊髄液検査により、アルツハイマー病に特徴的な病理のバイオマーカーを認知症の発症前から検出できるようになったことによる。しかし、これらのバイオマーカーが検出されても、必ずしも認知症に進展するとは限らず、バイオマーカーを含めた診断基準は研究用の位置づけにとどまっている。

アミロイドカスケード仮説は、アミロイドβ蛋白(Aβ)の沈着が原因となり神経原線維変化と神経細胞脱落を惹起するというものである。Aβはアルツハイマー病において認知症が発症する15年ぐらい前から大脳皮質に集積するとされており、アルツハイマー病根治治療を目指す上で、Preclinical ADの診断が重要となってきた。

Preclinical ADの研究基準は3段階に分けられる。第1段階は、Aβ沈着がアミロイドPETでみられ、髄液Aβ₁₋₄₂が低下しているものの無症候の時期である。第2段階は、Aβ沈着がアミロイドPET画像でみられ、髄液のタウ・リン酸化タウ蛋白の上昇がみられる。さらに嗅内皮質の菲薄化と海馬萎縮がみられるとともに糖代謝PETや機能的MRIで機能低下が検出され、神経変性が始まっていると考えられるものの認知機能は正常に保たれる時期である。第3段階は、神経変性がさらに進行しているものの、認知機能は軽度の低下にとどまり軽度認知障害の診断基準を満たさない時期である。いずれの段階でもAβ沈着を示すバイオマーカー陽性が必須条件である。

Braakらは多数の剖検例の観察からアルツハイマー病における神経原性線維変化のステージ分類を発表している。海馬傍回の前部部である移行嗅内野よりはじまり(ステージI)、嗅内野に及び(ステージII)、海馬に達し(ステージIII)、海馬を充満し(ステージIV)、新皮質連合野に達し(ステージV)、新皮質連合野に充満する(ステージVI)とした。ただし、ステージVIにおいて、大脳では中心溝周囲皮質、後頭葉皮質において変化は乏しい。ステージI+IIを嗅内野ステージ、ステージIII+IVを辺縁系ステージ、ステージV+VIを新皮質ステージとする。嗅内野ステージでは認知機能正常、辺縁系ステージでは記憶障害を主とする軽度認知障害、新皮質ステージでは認知症がみられるとしている。神経原線維変化が生じている部位では、シナプス脱落および神経細胞脱落がみられる。嗅内野から海馬の神経原線維変化は加齢によ

てもおこり、アミロイド沈着により加速化し、新皮質にも進展するものと考えられる。

アルツハイマー病による萎縮と正常な加齢による萎縮を鑑別することも重要である。3次元のT1強調のMRIを用いた加齢研究において灰白質は中年からびまん性に減少しはじめ、特に中心溝周囲皮質、島、および前部帯状回での低下がめだつ。アルツハイマー病では軽度の左右差がみられることが特徴であるが、正常加齢では萎縮の左右差は乏しいとされている。また、正常加齢では内側側頭部構造である扁桃、海馬、嗅内皮質の容積は他の大脳皮質に比べ相対的に保たれる。

構造的MRIは上記の病理変化での嗅内野ステージに相当するNIA-AAの研究診断基準であるPreclinical ADの第2段階から異常を検出しようとする検査として大いに期待される。ただし、その異常は軽微であり、視覚評価で診断することは不可能に近い。最近では、研究用の脳画像解析ソフトウェアが有償または無償で提供されており、コンピュータによる自動解析手法がこの軽微な異常の検出に役立っている。最も汎用されているソフトウェアに、今回用いたFreeSurferがある。このソフトウェアを用いれば自動的に嗅内皮質や海馬容積および皮質厚が算出されるのに加え、全脳領域の詳細な測定値を得ることができる。また、海馬においては用手的な測定結果と0.9を超える相関係数が得られており、用手的な測定に代わりつつある。ただし、問題は1症例の測定結果を得るためには通常のコンピュータでは16時間ぐらい要すること、脳実質の抽出が不良の場合には測定値の信頼性が落ちるので用手的な修正を加えなければならないこと、Linuxベースのソフトウェアでありハンドリングが難解なことなど、日常臨床で用いられていくためには未だ多くのハードルがある。この解析時間の短縮のために、現在Graphics Processing Unit (GPU)を用いた高速化が検討されている。FreeSurferの最新バージョン5.2では、このGPUを用いることができ、1症例の処理時間が6~7時間に短縮されているが、対応する

Graphic Boardが未だ少ないなどさらなる開発が必要である。

健常高齢者における脳萎縮の進行にアポリポ蛋白E_ε4が関与するか否かは議論の分かれるところである。今までの報告では、ε4のヘテロ保因者では、非保因者と比べて横断的にも縦断的にも海馬を中心とした脳萎縮はみられないとする報告が多い。今回の検討では、ε4保因者では、内側側頭部ではなく、後部帯状回の1年間での萎縮が非保因者に比べて強いことがわ

かった。この部位は、楔前部とともにアミロイドβ蛋白が沈着しやすい部位であり、保因者で糖代謝低下が報告されている部位でもある。また、PiB 陽性者は陰性者に比べて後部帯状回～楔前部で萎縮の進行が早いことも検出された。今後は、Preclinical AD の検出に、内側側頭部のみでなく、この部位の萎縮の進行を精度良く検出することが重要と考えられる。

E. 結論

ADNI ファントムを用いた幾何学的歪み補正と信号値不均一補正の組み合わせは、MRI による容積測定の精度と再現性を向上させる。補正後データを FreeSurfer および VBM を用いて縦断的に解析することにより、健常高齢者においてアポリポ蛋白 Eε4 および Aβ 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が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, Sakakibara R, Inaoka T, Terada H. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. *Neuroradiology*. 2013 Jan 16. [Epub ahead of print]
- 2) Matsuda H. Voxel-based Morphometry of Brain MRI in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Aging Dis* 2013;4:29-37
- 3) Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, Matsuda H, Takahashi M, Maruno H, Yamamoto A, Koshino K, Enmi J, Iguchi S, Moriguchi T, Kawashima H, Zeniya T. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med* 2013;27:25-36
- 4) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada K. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus DARTEL improves the diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol* AJNR 2012;33:1109-1114
- 5) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M. Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ε4 positive normal subjects. *Neurobiol Aging* 2012;33: 2321-2323
- 6) 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, 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 J Radiol* 2012;13:391-402

7) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M. Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:2006-2017

8) Niida A, Niida R, Matsuda H, Inada T, Motomura M, Uechi A. Identification of atrophy of the subgenual anterior cingulate cortex, in particular the subcallosal area, as an effective auxiliary means of diagnosis for major depressive disorder. *Int J Gen Med* 2012;5:667-674

9) 松田博史. 脳血流・代謝画像 (PET/SPECT) の基礎. *老年精神医学雑誌* 2013;24:189-194

10) 松田博史. 画像所見からみた認知症性疾患の自然史. *Cognition and Dementia* 2013;12:27-33

11) 松田博史. 視床—総論. 機能画像の基礎. *Clinical Neuroscience* 2013;31:31-33

12) 松田博史. 画像診断はどこまで応用できるか. *Voxel-based morphometry. Clinician Angels in Psychiatry* 2013;6:3

13) 松田博史. アルツハイマー病の画像診断. *日本老年医学会雑誌* 2012;49:425-430

14) 松田博史. MRI 統計学的解析と preclinical stage の診断. *老年精神医学雑誌* 2012;23:686-692

15) 松田博史. 認知症における MRI. *映像情報 Medical* 2012;44:644-649

16) 松田博史. 高齢者の認知機能低下を規定するもの、脳形態画像所見、脳血流量と認知機能低下. *老年精神医学雑誌* 2012;23:413-419

2. 学会発表

- 1) Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Seto A, Shimano Y. Application of CT-based partial volume correction to ¹¹C-PIB PET SUVR images with subtraction of nonspecific bindings in the white matter and comparison with MRI-based partial volume correction. The 25th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Oct. 30, 2012, Milan
- 2) Matsunari I, Samuraki M, Shima K, Chen W, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Miyazaki H, Matsuda H, Yamada M. Hippocampal Glucose Metabolism is Reduced in Some, but not All Patients with Alzheimer's Disease: The Ishikawa Brain Imaging Study. The 25th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Oct. 29, 2012, Milan
- 3) Matsuda H, Tanaka K, Maikusa N, Yamashita F, Imabayashi E, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's

Disease Neuroimaging Initiative. Comparison of performance of early diagnostics of Alzheimer's disease between volume and thickness measurements of medial temporal structures using structural MRI

AAIC12, July 16, 2012, Vancouver

4) Matsuda H, Souma T, Imabayashi E, Kuji I, Seto A, Shimano Y, Fujishima M. Application of diffeomorphic anatomical registration through an exponentiated Lie algebra to statistical analysis of brain perfusion SPECT. The 59th Society of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting, Miami, Florida, June 12, 2012

5) 大沢愛子、前島伸一郎、松田博史、山根文孝、石原正一郎、棚橋紀夫. 前頭葉機能と局所脳血流：内頸動脈狭窄症における検討、第 31 回日本認知症学会、2012 年 10 月 27 日、つくば

6) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、田中健一郎、千田哲子、桑野良三、岩坪 威. 健常者での APOE ε 4 保因者と非保因者の MRI による縦断的評価；J-ADNI 研究. 第 31 回日本認知症学会、2012 年 10 月 26 日、つくば

7) 角 弘諭、松田博史、相馬 努. 新フュージョン画像における部分容積効果の検討. 第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 11 日、札幌

8) 松田博史、相馬 努、今林悦子、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正、藤島基宣. 脳血流 SPECT の統計解析における DARTEL 手法の応用. 第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 13 日、札幌

9) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正、藤島基宣. Alzheimer 病における糖代謝分布の経時的変化について. 第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 12 日、札幌

10) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正、藤島基. ¹¹C-PiB PET SUVR 画像における部分容積効果補正の有用性について-CT と MRI による部分容積補正との比較. 第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 12 日、札幌

11) 坂田宗之、石井賢二、織田圭一、豊原 潤、石渡喜一、松田博史、千田道雄、伊藤健吾. 多施設共同研究 J-ADNI における関心領域自動設定を用いた ¹¹C-PiB 解析. 第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 12 日、札幌

12) 中塚智也、今林悦子、松田博史、榊原隆次、稲岡 努、寺田一志. レビー小体型認知症と Alzheimer 病の鑑別における VSRAD advance による白質 VBM の有用性. 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会、2012 年 9 月 7 日、京都

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

J-ADNI 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

研究分担者 伊藤健吾 （独）国立長寿医療研究センター部長

研究要旨

PET コア活動の目的は PET の規範的な研究体制を構築し、J-ADNI PET 研究を遂行することである。本年度は PET コア活動の研究 6 年目として、1) FDG-PET コア、2) PET QC コア、3) アミロイドコアがそれぞれの担当領域を分担して J-ADNI PET 研究を推進した。その結果、FDG およびアミロイド PET 検査のデータが着実に集積されるとともに、検査実施数の増加（2012 年 12 月 14 日現在、ベースラインと追跡調査併せて、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が着実に進捗し、多くの成果が得られた。

A. 研究目的

PET コア活動の目的は J-ADNI で行われる PET 検査 (FDG-PET とアミロイド PET) についてその研究実施体制を整備して、多施設共同研究における PET 検査の標準化と厳密な品質管理を実現し、AD 発症と進行評価の客観指標として PET データの取得を可能にするとともに、得られた PET データの解析を MRI、神経心理検査、生化学マーカーなど他のサロゲートマーカー (surrogate marker) とも関連付けて解析し、画像・生化学診断を融合した総合診断体系を世界に先駆けて実用化することである。

B. 研究方法

PET コアとしては伊藤 (国立長寿医療研究センター) が PET コア全体と FDG-PET、千田 (先端医療センター) が PET QC コアとして PET 検査の品質管理と標準化、石井 (都立老人研) がアミロイドコアをそれぞれ担当し、研究を推進している。

今年度は PET コアとして以下のような活動を行った。

1) PET (FDG-PET) コア活動

PET-QC 活動、アミロイド-PET 活動と連携して PET コア活動を統括し、J-ADNI における PET 研究の円滑な遂行を図る。また、臨床コア、MRI コアとの連携により、各コア間の調整を行う。PET-QC コア、アミロイド PET コアの協力の下に中央読影の IT 基盤を整備して遠隔中央読影を行う。J-ADNI の PET データの集積状況に応じて正常データベースを構築するとともに複数の研究者がそれぞれ異なった方法を用いて、画像解析を実施する。また、FDG-PET 単独に留まることなく、他モダリティ (アミロイド、MRI)、神経心理検査、遺伝子情報など画像間あるいは画像と

それ以外の情報との関連解析についても検討する。

2) PET-QC コア活動

全ての PET 撮像施設の施設認定作業が完了し、逐一アップロードされる臨床 PET (FDG, PiB, BF227) 画像に対して品質管理を行う。PET-QC コアで開発した補正ソフトウェアを用いて種々の補正画像を作成して解析研究に供する。アミロイド PET 実施施設では、ダイナミック検査時の視野外からの放射線による脳画像の定量性への影響が懸念されるため、ファントムを用いた実験を行い機種ごとの影響を推定して研究者への情報提供を行う。また、PET-QC の技術と方法に関する学術発表を行う。一方、PET 画像を読影評価するために、PET (FDG-PET) コアと協力してオンラインによる中央読影を行う仕組みを構築し、QC 済み画像に対して中央読影を実施する。

3) アミロイドコア活動

アミロイド PET の視覚読影法、定量解析法を確立して撮像されたアミロイド PET 画像の評価を行う。アミロイド PET の定量解析結果 (アミロイド集積量の指標) を研究者に提供する。J-ADNI アミロイド PET 施設間の互換性を検討するとともに、国際 ADNI 研究 (US-ADNI、AIBL) で撮像されたアミロイド PET 画像との国際的互換性を検討する。解析結果を他の検査所見と比較して、アミロイド PET の臨床的意義および病態生理学的意義について検討する。これらの研究成果の学術発表を行う。

C. 結果

FDG およびアミロイド PET 検査のデータが着実に集積され、検査総数は 2012 年 12 月 14 日現在、ベースラインと追跡調査併せて、FDG-PET 1301 例、アミロイド PET 556 例となった。各 PET コア活動の結果は以下のとおりである。

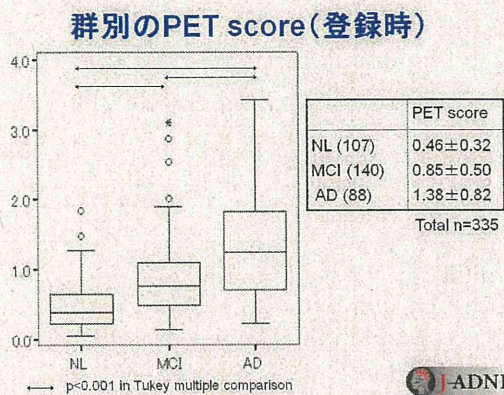
1) PET (FDG-PET) コア活動

① FDG-PET 画像解析法の検討

FDG-PET 画像解析法については登録時データに加えて追跡データにも画像統計解析、関心領域解析を適用して縦断的な検討し、健常高齢者、軽

度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) それぞれの病態の違いを明らかにした (図1)。また、関心領域解析で得られる数値データ (PET score) については、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。また、PET scoreは研究者のリクエストに応じて提供できる体制を整備した。

中央読影のシステムについては、PET-QC コアと協力して、システムの改良を進めた結果、PET画像の中央読影と合意形成を遠隔で実施することが可能になった。



③他モダリティ (アミロイド、MRI) との関連解析

FDG-PETとアミロイドPETの所見の組み合わせることにより、健常高齢者、軽度認MCI、ADそれぞれをサブグループに分類した (図2)。



このうち、MCIについてはこのように分類されたサブグループによってADへ進行するリスクが

異なることが、US-ADNIのデータを利用して確認され、PiBとFDGがともに陽性のグループは他のグループに比してADへ進行するリスクが最も高いと予想された。

2) PET-QCコア

①撮像法・画像作成方法による画像差の補正方法の開発

アミロイド PET 撮像施設の3社8機種については、ダイナミック検査時の視野外放射線による脳画像の定量値への影響を PET カメラごとに推定するため、施設認定とは別に追加でファントム実験を行った。ダイナミック検査時の視野外放射線による脳画像の定量値への影響については、機種の違いによって大きく異なることが分かった。

②本研究 PET 画像の品質保証

QC済み画像は脳PETの専門家によるブラインド中央読影を行い、視覚評価を行った。本研究における PET 画像の品質保証に関して、施設認定やデータの品質管理、さらには中央読影に関する部分までの QC 手法を記載した文書を作成した。

③本研究 PET 撮像データベースの構築

QC後のPETデータをQCコメントと合わせてデータベース化し研究者の利用に供するシステムを開発した。またこのデータベースには中央読影の判定結果も蓄積しており、研究者の要望に応じて適宜必要なデータを提供できる。

3)アミロイド PET コア

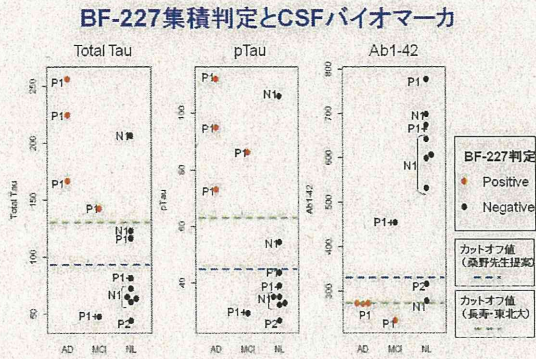
①アミロイド PET 検査薬の基準化、合成・撮像プロトコルの策定、品質保証

2012年12月28日現在で447件のPiB検査(合成)が実施されたが、薬剤品質に関してプロトコル逸脱があったのは5件(1.1%)であり、いずれも検査画質に影響はなかった。

②アミロイド PET 画像の解析法、診断法、施設間差の補正法の検討と確立

PiB-PET の個々の症例におけるアミロイド集積量を、計測法の詳細と共に研究者に提供し、他の臨床指標との比較研究が円滑に行えるようにした。また、米豪の世界ADNI研究相応のプロトコルで収集されたデータとJ-ADNIデータを本研究で開発した定量計測法を用いて比較検討したところ、同一のカットオフ値で解析可能であり、

画像の国際互換性があることが確認された。BF-227 の視覚判定法も確立し、これにもとづいた評価と髄液バイオマーカーを比較した結果、良好な対応が確認された (図 3)。



③アミロイド PET 画像と AD バイオマーカーとの関連性の検討と意義の明確化

PiB 定量解析によるアミロイド集積量 (皮質平均値) と髄液 AB1-42 の結果は良く対応しており、この両者が脳アミロイド集積を検出するバイオマーカーとして同様の意義を有していることを確認した。APOE ε4 保有者は NL、MCI、AD いずれの群でもアミロイド陽性率、アミロイド集積量ともに高く、gene dose effect があることが分かった。アミロイド陽性者の集積量は NL < MCI ≒ AD であり、健常者 (無症候) の内にアミロイド集積が増加し、MCI 発症時にはアミロイド集積はほぼプラトーに達していることがわかった。また、経時的な変化量としては、アミロイド陰性群ではアミロイド集積量の皮質平均値に 1 年間で有意な増加を認めないが、陽性群では平均 2.3% の増加を認め、アミロイド集積の変化は非常に緩やかであることが分かった。

D. 考察

FDG-PET コアの画像の検討は、登録時データと追跡データを対象として予定通り進んでいる。PET score の導入により、縦断的な解析や PiB との対比が容易になるだけでなく、PET データを J-ADNI 全体としても、また将来的に公開されるデータベースの一部としても研究で広く利用されることが想定される。

治療薬治験の必要被験者数の検討では FDG-PET が被験者数の減少に有効であることが

示唆されたが、今後はバイオマーカーで分類されるサブグループでの検討、MRI との対比などを進めていく必要がある。

MCI を FDG と PiB の所見で区分すると、PiB と FDG がともに陽性のグループは他のグループに比して AD のリスクが高いことが予想され、今後治療薬治験において被験者選択を行う場合、あるいは効果判定をする際に考慮すべき要素と考えられる。また、アミロイド陽性の高齢健常者への介入を考慮する場合にも同様の解析が必要と考えられる。

PET QC コアの研究成果により、多施設 PET 臨床研究や治験を行う際に、機種や施設による差を補正し、質のそろったデータを得ることができ、QC 手法の明文化によって、研究者に提供されるデータがどのように撮像されて品質管理が行なわれたのか、またこれらのデータが中央読影でどのように評価されたか等について、研究者が理解し適切にデータを活用できる。

アミロイドコアの活動において、薬剤品質に関してプロトコル逸脱はわずか 1.1% であった。これらの施設を視察し技術的アドバイスをを行い問題点の解決を図ることで、今後世界的に求められている院内製造薬剤の GMP 化に向けて、わが国の PET 施設における薬剤合成レベルの改善に貢献している。また、アミロイド PET の解析から、APOE ε4 のアミロイド蓄積に与える効果、髄液バイオマーカーとの相関、アミロイド集積量の経時的変化など重要な基本的データが得られた。また、日米豪の PiB データに共通の評価法を適用できることを利用して、日米豪のデータを統合して多数の症例で検討が可能になった。世界標準の評価系の策定という ADNI 本来の目的に照らして意義が大きいと考える。

E. 結論

PET コア活動の研究 6 年目として、1) FDG-PET コア、2) PET QC コア、3) アミロイドコアがそれぞれの担当領域を分担して J-ADNI PET 研究を推進した。その結果、FDG およびアミロイド PET 検査のデータが着実に集積されるとともに、検査実施数の増加に対応して PET データの画像解析および関連解析などが着実に進捗し、多くの成果が得られた。

共同研究者、研究協力者

先端医療センター: 千田道雄 (PET QC コア 責任者)、
西尾知之、井狩彌彦、宮ゆかり、真喜志瑤子、長
井英仁、山根登茂彦、大西章仁、佐々木將博、河
内崇、入倉潔、安達和彦、上田亮輔

東京都健康長寿医療センター研究所: 石井賢二
(アミロイドコア 責任者)、石渡喜一、織田圭一、
坂田宗之、羽田栄輔、豊原潤、大西愛鈴、田中美
香

近畿大学: 石井一成

西播磨リハビリテーション病院: 高橋竜一

先端医学薬学研究センター: 松成一朗

筑波大学: 根本清貴

神戸大学大学院: 安達和彦、中川祐介

国立長寿医療研究センター: 加藤隆司、中村昭範、
藤原謙

(株)マイクロン: 北田孝幸、能勢直子、吉岡由里子

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文

1. Ikari Y, Nishio T, Makishi Y, Miya Y, Ito K, Koeppe RA, Senda M. Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study. *Ann Nucl Med.* 2012 Aug;26(7):535-44. Epub 2012 Jul 5.
2. 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.* 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]
3. 大西英雄, 畑澤 順, 中川原讓二, 伊藤健吾, 河 相吉, 増田安彦, 杉林慶一, 高橋正昭,

菊池 敬, 勝田 昇. 3D-SSP法における SPECT装置別のノーマルデータベースの有用性. *日本放射線技術学会雑誌*, 2012 Dec. vol 68, No.12, pp.1608-1616.

4. 伊藤健吾, 加藤隆司. 脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか. *老年精神医学雑誌* 23: 701-707, 2012.
 5. 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. *PET ジャーナル Autumn(19):16-18*, 2012.
 6. 加藤隆司, 篠野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ~最先端の技術を学ぶ. *映像情報Medical* 44(11): 890-895, 2012.
 7. 伊藤健吾, 加藤隆司. 形態MRI, 脳血流 SPECTおよび糖代謝FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. *老年精神医学雑誌*, 24: 155-162, 2013.
 8. 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾. FDG-PETによる認知症の診断 In 第3版 最新脳SPECT/PETの臨床 脳機能検査法を究める. (西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p146-153, 2012.
 9. 伊藤健吾. EBMツールとしての脳SPECT/PETの役割 ②認知症 (J-COSMIC, J-ADNIなど) In 第3版 最新脳SPECT/PETの臨床 脳機能検査法を究める. (西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p181-185, 2012.
- ### 2) 学会発表
1. Ikari Y, Nishio T, Miya Y, Makishi Y, Senda M, Ito K, Koeppe R, J-ADNI project. Mode of head motion and its quantitative effect in 18F-FDG PET scans in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multi-center study. 59th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2012), Miami Beach, Florida, June 12(9-13), 2012

2. Ishii K, Haneda E, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the AIBL Research Group. Influence of APOE Genotype on Global and Regional Amyloid Deposition: Results from Three WW-ADNI [C-11]PiB Data. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
3. Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M, Kuwano R, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
4. Ishii K, Takahashi R, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
5. 伊藤健吾. J-ADNI の進捗. 日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 2012年4月13日, 横浜.
6. 伊藤健吾. 認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望. 第19回九州PET研究会, 2012年7月28日, 福岡.
7. 伊藤健吾. 認知症の診断と治療に役立つ脳画像. 第2回うつ病・認知症コンソーシアムシンポジウム, 2012年12月9日, 東京.
8. 伊藤健吾. 認知症の診療における画像診断の活用～もの忘れセンターにおける画像診断と臨床研究～. 第16回Neurology SPECT定量研究会, 2012年11月3日, 東京.
9. 伊藤健吾 (脳機能画像診断開発部). アルツハイマー病のバイオマーカーの確立をめざして (J-ADNI). 第1回加齢画像医学研究会, 2012年11月24日, 仙台.
10. 伊藤健吾. 認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望. 第25回3NH2RC研究会, 2013年1月25日, 名古屋.
11. 中村昭範, 加藤隆司, 井狩彌彦, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, J-ADNI study group, 伊藤健吾. 認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発. 第31回日本認知症学会学術集会, 2012年10月26-28日, つくば市.
12. 伊藤健吾. シンポジウム5「J-ADNI: データの総決算」5. PET. 第31回日本認知症学会学術集会, 2012年10月26-28日, つくば市.
13. 藤原謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI. J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較. 第31回日本認知症学会学術集会, 2012年10月26-28日, つくば市.
14. 羽田栄介, 石井賢二, 坂田宗之, 石渡喜一, 千田通雄, 伊藤健吾, 桑野良三, J-ADNI, study group, US-ADNI study group, AIBL research group. 全脳及び脳局所のアミロイド蓄積におけるAPOE2の影響. 第31回日本認知症学会学術集会, 2012年10月26-28 (27)日, つくば市.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

PETデータの解析と標準化

研究分担者 千田道雄 先端医療センター映像医療研究開発部門長

研究要旨

多施設臨床研究である、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）において、全国24の参加PET施設にて収集されるFDGによる脳糖代謝PET画像およびPiBによるアミロイドPET画像データが普遍的価値を持つように、検査法を標準化し、PET装置の機種毎に撮像条件を決め、研究開始前に訪問とファントム試験によって施設認定を行った。被験者登録が始まってからは各施設で収集されたデータを逐一チェックして種々の補正を行い、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。データは、画像そのものの画像データベースと、品質チェックの結果と読影所見を入力したQCデータベースとに整理し、2013年3月の時点で、健常者、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件を超えた。

A. 研究目的

多施設臨床研究は、複数の医療機関で同一のプロトコールのもとに行われデータをデータセンターに集めてまとめて解析する臨床研究を行い、症例数を稼いで統計的有意性が得やすくなるほか、特定の医療機関に依存しない普遍的なデータが得られるというメリットがある。

PET（陽電子放出撮影）は、脳疾患の診断や治療効果、病態生理の研究にきわめて有用であるが、画像やその質が、用いるPET装置（PETカメラ）と撮像条件や検査の実施条件によって影響を受ける。したがって、多施設臨床研究にPETを用いる場合には、方法を標準化して、PETカメラやPET施設による差を最小限にする必要がある。また、PETはがんの診療には広く用いられているが、脳の診療や研究利用はそれほど普及していないので、PET施設によっては脳のPET検査の経験が乏しかったり、脳のPETに詳しい医師や技師が不在の施設も多い。したがって、すべてのPET施設で十分な質のデータが得られるように、検査と撮像の品質管理を行う必要がある。

本分担研究では、多施設臨床研究である「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）」において、全国の参加研究機関にて収集される脳PET画像データが普遍的価値を持つように撮像法を標準化し、データは品質チェックと種々の補正後にデータベースとして保存管理して研究利用に供する仕組みを構築した。

B. 研究方法

J-ADNIプロジェクトは、全国24か所のPET施設にて目標数300名の被験者（健常者（NL）、軽度認知障害（MCI）、軽度アルツハイマー病（AD））に対して6か月または1年毎に2-3年間、FDGによる糖代謝およびPiBまたはBF227によるアミロイドの脳PETイメージングを行う計画にて、2008年よりデータ収集が本格的にスタートした。われわれPET-QCコアは、施設差の解消をめざして、まずPET検査方法を標準化して詳細なマニュアルを作成した。脳のFDG-PET画像は被験者の安静状態や食事の影響を受けるので、絶食条件を決めて血糖を確認することを定めたほか、FDG投与時と投与後から撮像までの待機時間を通して安静が確保されるように定めるなど、検

査実施条件を統一した。次に、放射能投与量 (FDG は 185MBq、PiB は 555MBq) と撮像時間 (3D 収集で、FDG は 30 分後から 5 分×6 フレーム、PiB は投与時点から 70 分で、うち定性的読影には 50 分から 5 分×4 フレームを使用) などの撮像方法を標準化した。画像再構成方法は機種によらずほぼ同等の画像が得られるように、機種毎にパラメータを定めた。次に、各 PET 施設を訪問して、機器の点検と校正、検査室の安静環境、検査体制などを確認するとともに、ファントム試験によって PET カメラの性能を確認した。

被験者の登録開始後は、各施設にて収集されたデータセンターにアップロードされた PET データと撮像記録を逐一ダウンロードし、データクリーニングと、QC チェックおよび種々の補正を行った (Fig. 1)。

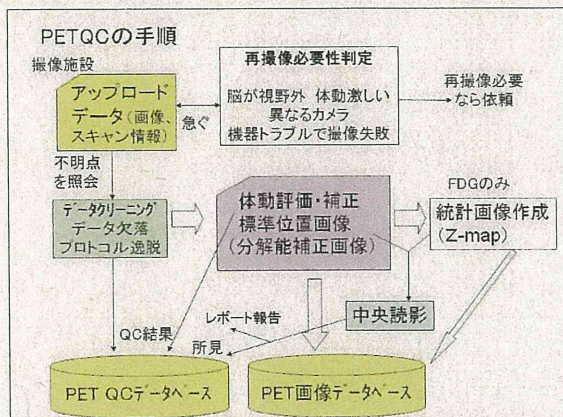


Fig.1. J-ADNIにおけるPET QC 作業の手順。

まず、再撮像の必要性を急いでチェックした後、データクリーニングとして、撮像記録の記載もれや PET 画像データファイルのヘッダ情報との矛盾をチェックし、PET 施設に必要な問い合わせを行った。QC チェックでは、プロトコル遵守状況と体動やアーチファクトなど PET データの質をチェックした。補正としては、フレーム間の体動補正の後、画像の位置を AC-PC に合わせかつ画素サイズを統一して、PET カメラや被験者によらず同様の位置と大きさで表示されるようにした。FDG は投与後 30-60 分の加算

画像と 3D-SSP 統計画像、PiB は投与後 50-70 分の加算画像をそれぞれ作成した。これらの画像データは画像データベースに保存した。

画像の評価は、3名の読影委員によるブラインド中央読影とコンセンサス読影を行った。中央読影では、年齢性別と MRI 画像を視覚的に参照する以外は臨床データを伏せ、FDG 画像は Silverman の 7 パターン分類、PiB は 3 段階評価 (陽性/疑い/陰性) を行った。3 人の読影委員の見解が合わない症例は、一同に会して統一見解を決めた。読影結果はレポートとして被験者登録臨床機関に報告した。これらの QC および中央読影の結果は QC データベースに保存した。

(倫理面への配慮)

J-ADNI プロジェクトは主任研究者および参加各施設の倫理委員会の承認を得て研究を開始し、被験者からは、本研究のような品質管理と解析にデータが用いられることも含めて、インフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化後に撮像施設からデータセンターへ提出される。

C. 研究結果

研究開始直後は、提出データに不足や記入漏れ、記載事項の矛盾など不備が目立ったが、データクリーニングにおいて頻繁に照会をかけた結果、照会を要する割合は徐々に低下した (Fig.2)。

データクリーニングにおいて見られた単純ミス以外の特記すべきこととしては、撮像医療機関の患者 ID など被験者個人情報 (医療機関の ID 番号は個人情報として扱われる) が残っている例が少なからずあり、指導徹底を行った。また、ごくまれではあるが、J-ADNI データセンターの被験者登録情報との照合の結果、被験者の生年月日や性別の誤りが発見された。これは、被験者を募集登録して追跡する医療機関と、PET 検査を行う医療機関が異なる場合に、PET

検査を予約し依頼する際に誤った情報が伝えられて PET 撮像機関内に登録され、PET 検査当日の来院時に確認と訂正がされなかったものと考えられた。

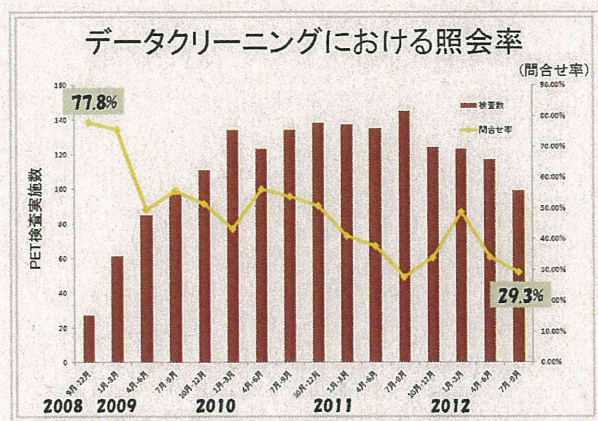


Fig.2. データクリーニングにおける照会率。

次に、QC チェックでは、詳細なマニュアルと施設認定、施設訪問の効果もあり、各施設にて収集される PET データの質はおおむね良好で、再撮像は撮像中にカメラが停止して撮像失敗となった 1 件だけであった。データ収集時のプロトコル違反は、投与量や待機時間の違反、機器の校正時期の違反など、2013 年 3 月末現在 1907 スキャン中 167 スキャンで見られたが、いずれも QC コメント付きで受理した。

体動は AD 群で多かったが NL 群でも見られた (重度の体動は AD 群 21%, NL 群 3%)。体動による影響と体動補正の効果を評価したところ、体動補正によってフレーム間の ROI 値変動が低下し、また体動補正の ROI 値への影響は体動が大きいほど顕著で、ROI の部位にもよるが最大で 11% の値の変化があった。

中央読影では、FDG にて NL 群の 78% が正常パターンであったが、AD パターンも 12% 見られ、また、AD 群の 85% が AD パターンであったが正常パターンも 7% 見られた。PiB では、NL 群の 76% が陰性であったが、陽性も 15% あり、また AD 群の 83% が陽性であったが、陰性も 6% あった。

QC と中央読影の結果をまとめ、市販のソフトウェア「ファイルメーカー」を用いて QC データベースを構築し、解析研究者に画像と QC 情報を提供している。また、PET データ収集と QC の方法を文書化し、合わせて解析を行う研究者に提供している (Fig 3)。

さらに、QC と種々の補正を経た PET データは、QC データベースとともに JST/NBDC による統合化推進プログラムにて一元管理を行っていく計画で、PET データおよび QC データは定期的に統合化推進プログラムに提供を行い管理・更新が行われている。

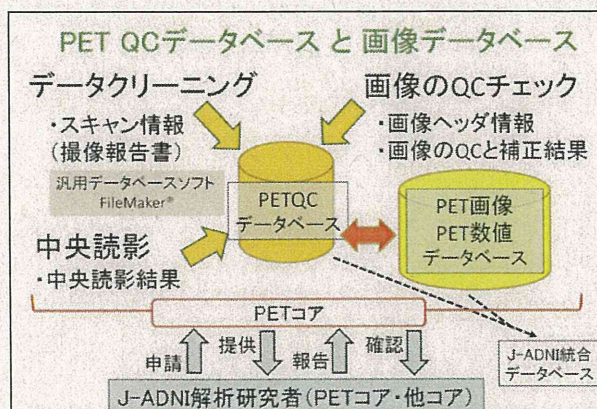


Fig3. J-ADNI における PET データベース

D. 考察

多施設 PET 臨床研究は、経験や体制の異なるさまざまな施設にて実施されることが多く、一定の質を確保するためには強力な組織による支援、指導と品質管理が必要である。PET はデータがカメラや撮像条件に依存するので、方法を標準化するとともに機種毎に画像再構成条件などを決める必要がある。さらに、運用上臨床研究実施機関と異なる医療機関で PET 検査が行われることもあるので、密接な情報交換が必要である。

J-ADNI では、PET QC コアがこのような多施設 PET 臨床研究の特質を十分考慮して、方法の標準化と施設認定を行い、データのクリーニ

ングと QC チェックを行った結果、解析に耐える質の高いデータが得られた。

収集したデータの利用にあたっては、解析を行う研究者に対して、収集した PET データとともに、QC と中央読影の情報をまとめた QC データベースを提供することで、解析研究が加速されている。

E. 結論

われわれの構築した脳多施設 PET 研究のための品質管理の仕組みは有効に機能し、データが着実に集積されて解析に利用されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Ikari Y et al. Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study. Ann Nucl Med. 2012; 26: 535-44

2. 学会発表

・ Ikari et al: Mode of head motion and its quantitative effect in 18F-FDG PET scans in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multi-center study. Society of Nuclear Medicine 2012 Annual Meeting (米国核医学会年次大会) Miami, 2012/6/9-13.

・ 井狩彌彦他：脳FDG-PET撮像中における頭部体動方向がROI解析に及ぼす影響。 J-ADNI FDG-PET検査における被験者の体動評価。第52

回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

・ 宮ゆかり他：アルツハイマー病多施設臨床研究(J-ADNI)における $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET検査でのプロトコル違反に関する検討。第52回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

・ 坂田宗之他：多施設共同研究J-ADNI における関心領域自動設定を用いた $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 解析。第52回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合 研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 桑野 良三 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

アルツハイマー病の早期診断と病气進行の客観的国際評価基準策定を目標としたバイオマーカーを確立する J-ADNI コアスタディとして、生化学バイオマーカー測定とゲノム解析を分担した。J-ADNI として脳脊髄液アミロイドβ、全タウ、リン酸化タウ測定の国際標準化研究に参加した。