

別紙1

総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

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22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 岩坪 威

平成25（2013）年 5月

総合研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告		
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	1 1
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	2 7

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
総合研究報告書

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

主任研究者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科・薬学系研究科・教授

研究要旨

J-ADNIコアスタディは、アルツハイマー病(AD)のdisease-modifying drug(根本治療薬)の臨床試験において必須な、画像・バイオマーカーによる評価基準を確定することにより、効率的な試験や承認審査を可能とし、ADの根本的治療・予防の早期実現を目指すものである。今後J-ADNIグローバルスタディから得られる大量のデータを効率的に整理・解析し、2010年に第一期の完了した米国ADNIのデータを参照しつつ、ADの発症と進行を正確に反映する世界共通指標を確立、根本治療薬の臨床試験プロトコルのデザインや、治療薬承認審査におけるサロゲートエンドポイントの適用に役立てることを目的とする。J-ADNI研究で得られたデータの解析の推進、根治薬試験や臨床研究への応用促進、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、ADNI水準の臨床研究・試験を可能とする全国基盤体制整備、をJ-ADNI研究の各専門コア主任が連携して遂行する。究期間の平成22-24年度には、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、545例を組み入れ、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研究を先導的に行った。高橋、寺山らはflorbetapirアミロイドPETをヒト臨床で実用化し、山田はアミロイドアンギオパチー、白質病変を中心に臨床画像研究の基盤を進展させた。松田らはMRI脳容積測定法を標準化、健常高齢者における脳萎縮の進行にアポリポ蛋白E_ε4が関与するか否かを検討した。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SUV_R値を規定する因子の検索を行い、さらに各被験者の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ージメントを検討し、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試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
高橋智(22,23年度) 寺山靖夫(24年度)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かさ (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。

B. 研究方法

22 年度、臨床コアの朝田は ADNI において BPSD 評価に用いられる NPI のバリデーションを行った。同・荒井は東北大学をモデル臨床施設とし、臨床研究を実行した。高橋は MRI 解析を大脳のみならず脳幹青斑核に応用した。山田は AD の MRI による評価における後部帯状回の意義を検討した。杉下は MMSE の妥当性について検証した。松田は MRI による脳撮像の補正法の効果について検証した。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 FDG-PET 画像の経時変化の解析を行った。桑野は

X-MAP 法における髄液測定 of 技術的問題点を米国 ADNI と連携して解析した。佐藤元はアミロイド PET 計測の国際比較を行った。佐藤典子らはデータマネージメントと検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法の検討を行った。23 年度、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開始した。山田は J-ADNI と並行した金沢のコホートで apoE ϵ 4 アレルの画像変化への影響を検討した。松田は MRI による脳容積測定 of 縦断研究を行った。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 FDG-PET 画像における体動補正を行った。桑野は髄液測定を施行するとともに、測定値の相違に関する技術的問題点を米国 ADNI と連携して解析した。佐藤元はアミロイド PET 計測の国際比較を特に apoE ϵ 4 に着目して行った。佐藤典子らは効率的なデータクリーニングの手法の確立、解析へのデータ供与の効率化、およびデータマネージメントの推進を行った。最終年度には、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継続的に評価した。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・寺山は 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 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、3 年度にわたって、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

初年度の成果として、朝田らは、ADNI において BPSD を評価する手段として用いられる Neuropsychiatric Inventory (以下 NPI) につき、12 項目を有する欧米版 NPI-D の邦訳を行い、NPI-D-J を作成、その信頼性と妥当性の検討を行った。まず、test-retest 信頼性を確認し、次に内的整合性の検討として、NPI、Zarit についてクロンバックの α 係数を求めた。NPI の α -係数は .851 であり、Zarit の α 係数は .909 であり、内的整合性が確認された。妥当性については、まず表面妥当性を確認し、負担感と Zarit と相関が認められたこと、また、頻度×重症度においても相関が認められたことから、BPSD 症状の頻度・重症度が高くなることによって負担感があがることが示唆され、予測的妥当性を確認した。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、19 例の被験者の縦断的データ取得を進めるとともに、J-ADNI 初の剖検例を取得した。高橋らは J-ADNI で精密な脳容積計測を可能とする 3T MRI を応用し、脳幹青斑核の微細容積測定を試み、MCI の段階から同核の脱落、萎縮が生じている可能性を示唆した。山田らは、内側側頭葉萎縮のみならず、後部帯状回・頭頂側頭葉のみに萎縮をきたす AD のサブグループに注目し、頭部 MRI による Voxel Based Morphometry を用いた AD 診断において、関心領域として側頭葉内側部以外に後部帯状回を加えることにより、診断精度が向上することを実証した。

杉下は Mini Mental State Examination (MMSE) 日本版の妥当性を検証し、MMSE-J が認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示した。松田らは MRI 画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立、これを voxel-based morphometry, tensor-based morphometry, 海馬および嗅内皮質容積、全脳灰白質容積に適用、1 週間間隔で撮像した画像に基づく脳容積測定の実現性が向上することを示した。伊藤らは FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理を全 26 PET 施行施設に対して実施し、画像解析および関連解析を推進した。千田らは FDG-PET により AD, MCI において脳の糖代謝の経年変化を評価できることを示した。桑野らはバイオマーカー測定を実行、脳脊髄液の保存法、凍結融解の影響、測定条件の検討並びに J-ADNI 脳脊髄液検体のアミロイド β 、タウ、リン酸化タウを測定した。特に、米国 ADNI バイオマーカーコアの Shaw 教授と 20 例のサンプルを交換し、同じ X-MAP 法による脳脊髄液 A β (1-42)、リン酸化タウ、総タウ測定値は日米間で極めて高い相関を示すが、その絶対値は 1.5-3 倍の相違を示すことを実証した。佐藤元らは各国 ADNI における Pib アミロイド PET 測定結果を比較し、相違の要因として被験者、診断分類、PET 撮影および SUVR 値の算出、Pib 判定、ApoE 遺伝子型の違い、などを指摘した。佐藤典子らはデータセンターにおける臨床、画像データの収納を行うとともに、各種解析に向けたデータマネージメントと被験者状態や検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法について検討を行った。これらの成果に基づき、主任研究者の岩坪は J-ADNI グローバルスタディ研究と連携し、全国研究体制を組織し、全 484 例 (正常 152 例、MCI 230 例、AD 102 例) のリクルートを達成した。また縦断的フォローアップは 6 ヶ月 : 383 例、12 ヶ月 : 278 例、18 ヶ月 : 180 例、24 ヶ月 : 65 例に達した。

第2年度になる平成23年に、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主として臨床面から問題提起を行った。コンバート・リバートについて2回にわたり臨床判定委員会を開催して検討した結果、MCIからADへのコンバートが56名ある一方で、ADからMCIへのリバートを4例見出した。臨床判定に関して、うつ病の判定、Clinical Dementia Rating (CDR)の使用法に関して、さらに標準的な使用法を徹底することが必要であることを指摘した。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、J-ADNI初の剖検例を取得、村山繁雄部長らの協力を得て解析し、BF-227PETで陽性像を示しかつ神経原線維変化を伴っているため病理学的にはアルツハイマー病であるが、同時にシヌクレインやTDP-43も陽性の複合病理像を呈することを明らかにした。高橋らは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、アミロイドへの親和性も高く、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、ApoE ϵ 4を有する正常認知機能健常者において、AD様の脳ブドウ糖代謝および形態変化が認められる割合を検討した。ApoE ϵ 4を有する健常者45名および有さない健常者45名に対し、18F-FDG PETとMRIを施行、計90名の健常者に対する正常データベースを個別に作成し、AD特異的領域を関心領域(ROI)に設定し、ROI中の平均Z値を算出した。FDG PETにてAD特異的領域のZ値が高値を示し、AD様の脳ブドウ糖代謝低下を呈した健常者は ϵ 4陽性群で8.9%、陰性群で8.9%と同程度であった。MRIではAD特異的領域のZ値が高値を示し、AD様の脳萎縮を呈した健常者は ϵ 4陽性群で17.7%、陰性群で8.9%であったが、統計学的有意差はなかった。ApoE ϵ 4を有する健常者の多くにおいて、脳ブ

ドウ糖代謝および灰白質容積は保たれていると結論した。松田らはJ-ADNIのMRI画像データをFreeSurferおよびVoxel-based morphometryを自動的に行うVSRADで縦断的に解析した。健常高齢者、1年間で認知症に移行しなかった軽度認知機能障害患者、1年間で認知症に移行した軽度認知機能障害患者、アルツハイマー型認知症初期患者の海馬容積、嗅内皮質容積、嗅内皮質厚のFreeSurferによる測定では、これらの群の順に測定値が低下し、さらに1年間での萎縮率は年間で認知症に移行した軽度認知機能障害患者で最も高い値を示した。VSRADで得られた健常者データベースと比較したZスコアは、これらの群の順に増加し、さらにFreeSurferの測定値と高い有意の逆相関を内側側頭部で示した。これらの結果から、FreeSurferおよびVSRADは横断的および縦断的な容積変化の検討に有用であることを実証した。伊藤らはPETコア活動を推進し、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(2011年3月30日現在、ベースライン検査としてFDG-PET330例、アミロイドPET195例)に対応してPETデータの画像解析および関連解析が着実に進捗した。千田らはFDG画像の体動補正に関して有効性を検討し、脳のPET撮像における頭部の体動は不可避であり、アルツハイマー病患者のみならず健常者でも補正が必要となる例があることを指摘し、今回開発した体動補正法によって、体動による脳の放射能値のばらつきが減少し、PETデータの品質向上に役立つことを指摘した。桑野らはバイオマーカー測定を実行、脳脊髄液中のA β 42、tau、P-tau測定値は、NL、MCI、AD群間をよく反映するバイオマーカーとなることを示し、NL、ADを判定するカットオフ値を設定した。しかしカットオフ値がUS-ADNIと1.5~2.5倍も異なることを見出し、可能性のあるアッセイ手技、条件、測定機器の検討を行い、相関解析を行った。最

も低い相関係数でも $r=0.97$ 以上であったので、測定の手技、実験誤差、個人誤差では説明できないことを指摘した。さらに米国 ADNI と同じ検体、同じアッセイキット、同じ条件、で測定する比較検討を進めている。佐藤元らは ApoE4 検査結果により Pib アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値に差があるかを、各スタディー (J-ADNI, US-ADNI, AIBL) 別、診断分類 (NL, MCI, AD) 別に検討した。NL 群では、他部位に比して比較的高い SUVR 値 (>1.5) を呈する pons, cso 以外の部位 (皮質平均を含む) で ApoE4+群は ApoE4-群よりも高い SUVR 値を示した。MCI 群では、occipital, primary sensorymotor, postcentral gyrus, sensorymotor, thalamus の SUVR 値は他部位に比して低く、ADNI および AIBL ではこれらの部位で ApoE4 による有意差は見られなかった。他方 AD 群ではほとんどの項目で ApoE4 結果と SUVR 値との間には有意な関連を認めないという結果を得た。佐藤典子らはデータセンターにおける臨床、画像データの収納を行うとともに、診断群の移行 (コンバージョン、リバージョン) を含む縦断的な臨床・画像データを解析のニーズに沿って管理していくために、効率的なデータクリーニングの手法の確立、解析へのデータ供与の効率化、およびデータマネージメントの推進を行った。これらの成果に基づき、主任研究者の岩坪は J-ADNI グローバルスタディ研究と連携し、全国研究体制を進め、全 541 例 (正常 152 例、MCI 244 例、AD 145 例) のリクルートを達成した。また縦断的フォローアップは約 2150 例、全体目標の 80% に達した。

最終年度の研究成果として、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。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。松田らは健常高齢者の FreeSurfer による検討を行い、 $\epsilon 4$ 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。 $\epsilon 4$ 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 研究の 4-6 年目を本研究により支えることにより、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 研究が本邦において本格的に推進され、本コア研究による基盤整備が大きな役割を果たした。今後は治験も含めたデータ活用の基盤形成と、国内・国際ネットワークの樹立が重要課題である。

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

- 1) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers 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
- 2) Iwatsubo T: Japanese ADNI: present status and future. *Alzheimer's and Dementia* 6:297-299, 2010
- 3) 岩坪威、石井賢二: ADNI とアミロイド PET Cognition and Dementia 9:38-41, 2010
- 4) 岩坪威: J-ADNI の現状と世界的状況 *Mebio* 28: 127-132, 2011

- 5) 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
- 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, 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 岩坪威：アルツハイマー病の新しい治療薬 *Physicians' Therapy Manual* 8(2) 2012
- 14) 井原涼子、岩田淳、岩坪威 翻訳と解説 *アルツハイマー病の発症前段階の定義に向けて Cognition Dementia* 11:212-230, 2012
- 15) Iwata A, Iwatsubo T: Disease-modifying therapy for Alzheimer's disease - Challenges and Hopes. *Neurology and Clinical Neuroscience* in press

G. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

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
桑野良三,	アルツハイマー病関連遺伝子探索の進展と問題		Dementia Japan	日本臨床.		2012	145-154
桑野良三, 原範和	アルツハイマー病のパーソナルゲノム解析		BRAIN and NERVE	医学書院		2013	235-246
岩坪 威	認知症領域の大規模臨床研究 : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	川上浩司	事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方	メディカルドゥ	日本	2010	176-180

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
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.	<i>Magnetic Resonance in Medical Sciences</i>	11	27-34	2012
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

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	Medical Physics			in press
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	Ann Nucl Med			in press
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	N Engl J Med			in press
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.	Neuroradiol ogy			in press
Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mi izukami K, Mats uzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, As ada T.	ApoE4 is not assoc ia ted with depression when mild cognitive impairment is consid ered.	Int J Geriat r Psychiatr y.	28	155-63	2013

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
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
岩坪威	アルツハイマー病の新しい治療薬	Physicians' Therapy Manual	8	2	2012
Iwata A, Iwatsubo T	Disease-modifying therapy for Alzheimer's disease - Challenges and Hopes.	Neurology and Clinical Neuroscience			in press
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.	20	574-83	2012

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.	33	2633-40	2012
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 Alzheimer's Dis.	32	895-903	2012
Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakumada T, Tanaka S, Asada T.	Prevalence of depression and depressive symptoms among elderly Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression.	Int J Geriatr Psychiatry.	27	271-279	2012
Sato S, Hori T, Tsubutsumi K, Asada T.	Pramipexole-induced peripheral edema in a patient with bipolar depression.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci.	E20	23(4)	2011
Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido TC, Nakahata T, Asada T.	Yamanaka S, Iwata N, Inoue H. Anti-A- β drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease.	PLoS One	e25788	6(9)	2011

Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka E, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimotojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fijieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida Y, Saito H, Matsumoto K.	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. PLoS Genet	PLoS Genet	e1002170	7(7);	2011
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			2011 Mar 29 Epub ahead
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,			2011 Mar 14 Epub ahead
Mizukami K, Ishikawa M, Akatsu H, Abrahamson E, Ikonovic M, Asada T.	<u>An immunohistochemical study of the serotonin 1A receptor in the hippocampus of subjects with Alzheimer's disease</u>	Neuropathology,	31	503-509	2011
Nemoto K, Dan I, Rorden C, Ohnishi T, Tsuzuki D, Okamoto M, Yamashita F, Asada T.	Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis.	BMV Med Imaging	25	11:3	2011
Sato S, Asada T.	Sertraline-induced apathy syndrome.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci.	23(1)	E19	2011

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
Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirohara T, Honda T, Tohyama Y, Hoshino K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imamaki R, Furukawa K, Tasaki K, Arai H, Yuasa T, Abe M, Arai H, Narimatsu H, Hashimoto Y.	Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirohara T, Honda T, Tohyama Y, Hoshino 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	Neurobiol Aging	33	1807-1815	2012
Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hattori 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	4	344-352	2012
Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, Suzuki T, Arai H, Miyazawa T.	Significance of lutetium in red blood cells of Alzheimer's disease patients.	J Alzheimers Dis.	28	593-600	2012
Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Uemura 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.	10		2012

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]
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
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]
Kiko T, Nakagawa K, Satoh A, Tsuchida T, Furukawa K, Arai H,	Miyazawa T Amyloid β Levels in Human Red Blood Cells.	PLoS One.	7 (11)	E49620	doi: 10.1371/journal.pone.0049620. Epub 2012 Nov 15.
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	夏号	3-4	2012
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	
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	
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	

Vellas B, Hampel H, Rougé-Bugnot ME, Grundman M, Andrieu S, Aibu-Shakra S, Bahteman 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.	16	339-45	2012
荒井啓行	アルツハイマー病予防のための探索的バイオマーカー開発研究	東北大学研究シーズ集			2012
荒井啓行、工藤幸司、古川勝敏、富田尚希	MC I の概念とPreclinical ADの提唱	Cognition & Dementia	10	8-12	2011
<u>Arai H.</u>	<i>A comprehensive strategy for dementia from primary prevention to end-stage management.</i>	<i>Psychogeriatrics</i>	11	131-134	2011
Shirotani K, Futakawa S, Nara K, Hoshi K, Saito T, Tohyama Y, Kitazume S, Yuasa T, Miyajima M, Arai H, Kuno A, Narimatsu H, Hashimoto Y.	High Throughput ELISAs to Measure a Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal Fluid: A Possible Extension toward Alzheimer's Disease Biomarker Development.	<u>Int J Alzheimers Dis.</u>		352787	2011
Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirotani K, Honda T, Tohyama Y, Hoshi K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imasaki 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.	Apr 1		2011

Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomomita 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	556-7	2012
Samuraki M, Matsunari I, Chen W-P, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M.	Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ε4 positive normal subjects. <i>Neurobiol Aging</i>	<i>Neurobiol Aging</i>			in press.
Chen W-P, Samuraki M, Shima K, Yanase D, Takeda N, Miyazaki Y, Ono K, Yoshita M, Nishimura S, Yamada M, Matsunari I.	Effect of age and sex mismatched normal database on diagnostic performance of ¹⁸ F-FDG PET for Alzheimer's disease The Ishikawa Brain Imaging Study.	<i>Nucl Med Commun</i>			in press.
Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen W-P, 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.	<i>Neurobiol Aging</i>			in press.
Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Sakai K, Yamada M.	Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.	Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.	258	1464-1468	2011
Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Takahashi S, Terayama Y.	Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia	An open-label trial. <i>Phytotherapy Research</i>			2012 in press
Zou K, Liu S, Liu, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Komano Hi.	Differential Appearance of Serum Aβ 43 and Aβ 42 in the Patients with Alzheimer's Disease.	<i>Translational Medicine</i>			2012 in press
Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Satoh N, Asada K.	Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus DARTEL improves the diagnosis of probable Alzheimer's disease.	<i>Am J Neuroradiol</i>			in press

Matsuda H, Imabayashi E.	Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease.	Neuroimag Clin N Am	22	57-65	2012
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. <u>Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry.</u>	Magn Reson Med Sci.	11	27-34	2012
Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M.	<u>Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein Eϵ4 positive normal subjects.</u>	Neurobiol Aging.	Dec 19.		2011
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.	<u>Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease.</u>	Neurobiol Aging.	Aug 18		2011
Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, Matsuda H.	<u>Differences in cerebral blood flow between misclassified and generalized seizures with electroconvulsive therapy: A positron emission tomographic study.</u>	Epilepsy Res	97	225-228	2011
Imabayashi E, Matsuda H, Yoshimaru K, Kuji I, Seto A, Shimano Y, Ito K, Kikuta D, Shimazu T, Arakii N.	<u>Pilot data on telmisartan short-term effects on glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease.</u>	Brain and Behavior	1	63-69	2011
Adachi Y, Sato N, Okamoto T, Sasasaki M, Komaki H, Yamashita F, Kida J, Takahashi T, Matsuda H.	<u>Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient.</u>	Neuroradiology	53	3-11	2011
松田博史	認知症の診断(2)ー認知症の画像診断、高齢者糖尿病と認知症ー糖尿病における問題点ー.	PRACTICE	29	47-53	2012