

3 FDG-PET による診断

FDG-PET による MCI の段階での早期診断も、MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる。可能であれば3年以上の追跡期間が望ましいが、これまでの報告では1~2年程度である^{2,3,9)}。3論文^{2,3,9)}計115例を集計すると感度79%、特異度89%、正診率89%である。また、FDG-PET による評価に加えて、アポリポタンパク E (apolipoprotein E ; APOE) 遺伝子型 (genotype) を併用するとさらに精度が上がるといふ報告がある^{3,9)}。脳血流 SPECT と同様に追跡期間が短いと特異度が低くなる可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。

FDG-PET による AD の早期診断についての科学的根拠を確立するため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学総合研究事業の一環として「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan ; SEAD-Japan)」(主任研究者：伊藤健吾) が2005年度から開始された。

研究は J-COSMIC 同様の前向きコホート研究であり、全国9施設が参加し、114例の健忘型 MCI を登録して FDG-PET, MRI, 神経心理検査を実施するとともに、3年間の追跡調査を行った。3年間で AD converter と non-converter を確定し、登録時の FDG-PET 所見 (AD を疑う脳糖代謝の低下の有無), MRI 所見, 神経心理検査成績などと臨床経過との関連を検討した。

3年間の追跡結果が得られた91人 (3年間の AD へのコンバート率は45%であった) の解析において、FDG-PET の予測診断能は、視察では感度95%、特異度47%、正診率71%で SPECT より感度が高く、全体の診断能は高かったが、やはり特異度は低い傾向であった。このため、数値評価法として AD t-sum 法⁴⁾を適用して、定量評価を試みた (図3)。AD t-sum 値が11,080 以上の場合を AD と判定した場合、2年間での診断能が最も高く、感度73%、特異度88%、正診率83% (3

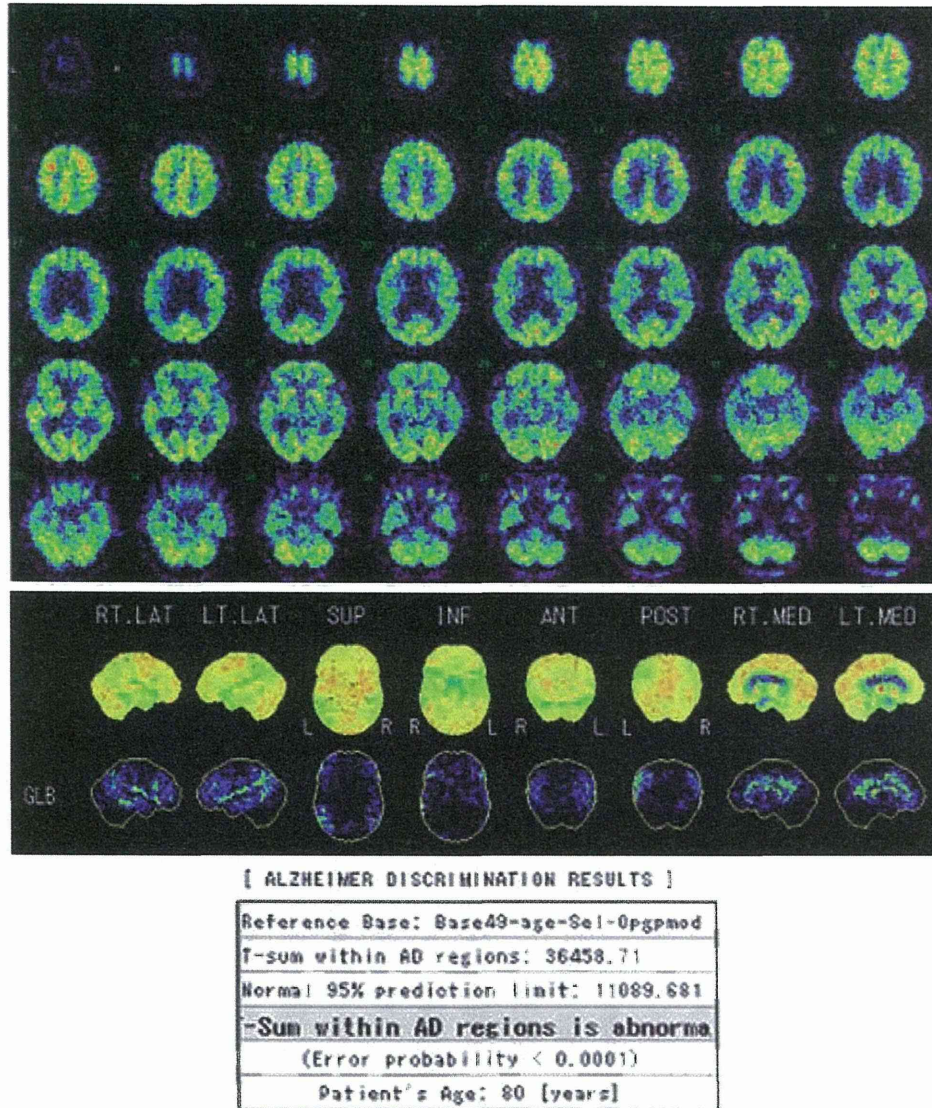
年間では、感度55%、特異度91%、正診率73%) であった。

FDG-PET の結果からは、PET の感度が高いので視察で AD を疑う脳糖代謝の低下がなければ MCI から AD へコンバートする可能性は小さいといえる。また、数値評価法として AD t-sum 法を導入して AD 的な糖代謝の低下がよりはっきりした症例を選択することで2年目までの rapid converter を選択することが可能になる。視察で AD を疑うが、数値評価法では閾値以下の場合、3年目以降にコンバートする症例が予想されるので、より長期にわたる追跡が必要であると考えられる。

4 ADNI による画像バイオマーカーの研究

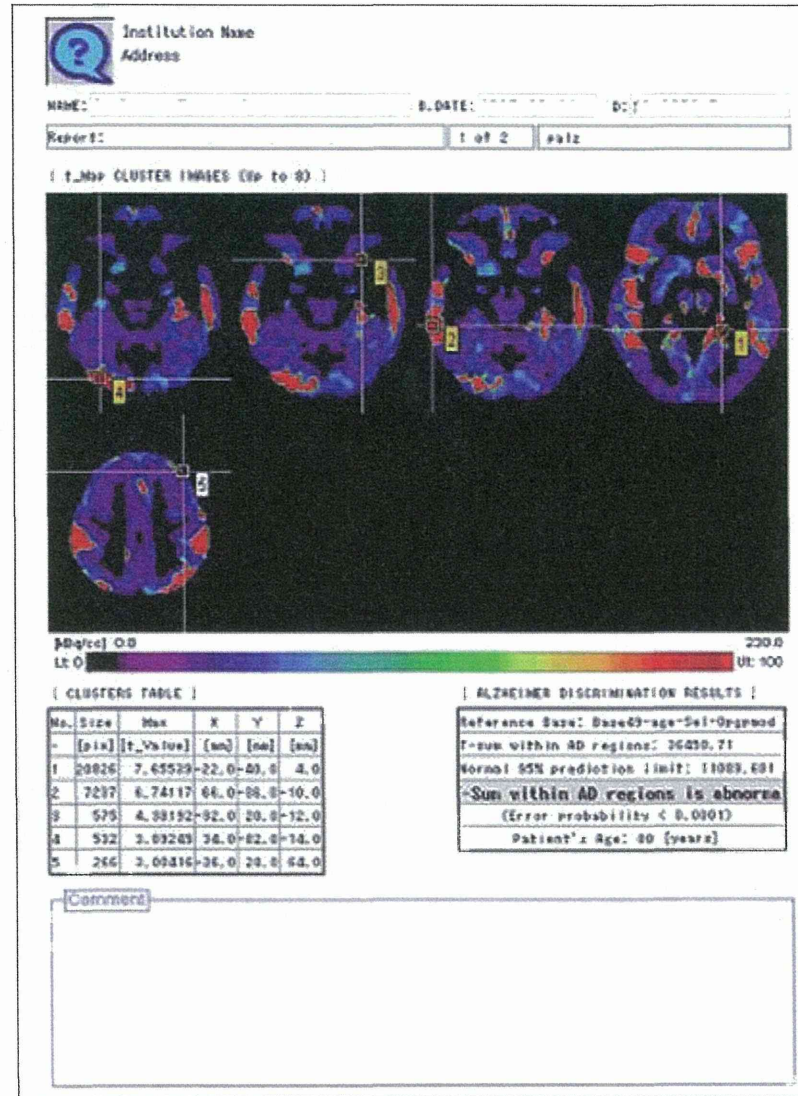
アメリカでは、2005年から北米57施設が参加して、大規模で包括的な前向き臨床研究 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, <http://www.Loni.ucla.edu/ADNI>) が開始された。この研究は、健常高齢者 (NC) 200例、MCI 400例、AD 200例という多数の症例集積を行って、MRI による脳容積測定、PET による脳糖代謝画像とアミロイドイメージング、髄液の A β , タウタンパクなどのバイオマーカーを繰り返し縦断的 (NC と MCI については3年、AD については2年) に検討し、臨床・認知機能評価とともに、AD の早期診断のみならず、進行評価における有用性を検証し、AD の標準的な評価体系を確立することが目的である。

ADNI では AD を評価するバイオマーカーを世界標準として確立することを目指しており、そのために、日本でも、「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究 (J-ADNI)」(主任研究者：岩坪威) が2007年から開始されて進行中である (<http://www.j-adni.org/>)。同時にヨーロッパ、オーストラリアなどでも平行して ADNI に類似した研究が実施され、順次参加国が増加している (World-wide ADNI)。



右側に全体の出力結果，左上段がFDG-PET断層像，中段がその3D-SSP結果，下段がAD t-sumの出力の拡大表示である．本例のAD t-sum値は36,458で， $p < 0.0001$ の危険率でADパターンと示されている．

図3 アルツハイマー病（AD）症例でのAD t-sum算出例



□特集

ADNIでは、画像検査(MRI, PET)は異なる装置により、また多くの施設で撮像が行われるため、可能な限り施設間差を少なくするべく厳密な品質管理と標準化が図られている。

被験者の組み入れは、2005年9月より開始され、約2年後の2007年夏にNC 229例、MCI 398例、AD 192例、総計819例で完了した¹⁰⁾。この間、2007年春にはアミロイドPETがプロトコルに追加され、103例に¹¹C-PiB PETが施行された。

ADNIでは、取得されたすべてのデータは、品質チェックなどが終了次第、データベースに登録され公開されるのが原則となっており、研究者は登録さえすれば、ADNIのデータを使用して解析を行い、その結果を発表できる。このため、すでに数多くの論文が公表されており、それらをまとめた総説¹²⁾もある。

MRIの関連では、多くの方法論的開発が行われ、画像処理についてはこれまでのROI解析、VBMに加えて、FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)による容積測定、TBM (tensor-based morphometry) やDBM (deformation-based morphometry) などが検討されている。また、画像データから、個々の症例を分類する方法として、SVM (support vector machine) などを応用した手法も検討されている。多くの方法論を組み合わせた多様な解析結果が報告されているが、ADと健常高齢者の間では80%以上の識別率となるものの、MCIと健常高齢者の間では識別率は70%台に低下、AD converterとnon-converterの間ではさらに低下する。一方、進行度の指標としてはMRIによる脳容積測定が最も統計学的検出力に優れており、疾患修飾薬の治験における必要被験者数のシミュレーションでは、他のモダリティと比較して最も少ない被験者で治療効果の判定が可能であることが示されている。MCIを対象とするときにより縮減効果が大きい。

FDG-PETについても多様な方法を使用して解析が行われている。MCIを対象とした検討はまだ少ないが、MCIからADへの進行を予測する因子

としては、MRIや他のバイオマーカーよりも強力であると報告されている。また、他のバイオマーカーとの組合せが有用で、筆者らがADNIのデータを独自に解析した結果でも、MCIの3年間のコンバート率は、PiB陽性FDG陽性群65.2%、PiB陽性FDG陰性群37.5%、PiB陰性FDG陽性群40%、PiB陰性FDG陰性群12.5%となり、バイオマーカーを組み合わせることでADにコンバートするリスクが層別化できることを示している。

今後は、このような複数のバイオマーカーを組み合わせて早期診断と進行評価の精度を高める研究がさらに進められるとともに、まだ解析が本格的に行われていないpreclinicalにおけるバイオマーカーの意義と有用性の検討が本格化すると思われる。

■ ま と め

MRI、脳血流SPECT、FDG-PETは、ADへの早期介入を行う場合に、症例選択(早期診断)および治療効果の判定のためのバイオマーカーとして有用性が報告されているが、それぞれの有用性、他検査との組合せについてなど、まだ検討の余地があり、ADNIなど臨床研究による成果が期待される。

J-COSMIC、SEAD-Japanの関係者の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 270-279 (2011).
- 2) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, et al.: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **62** : 1728-1733 (2005).
- 3) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M,

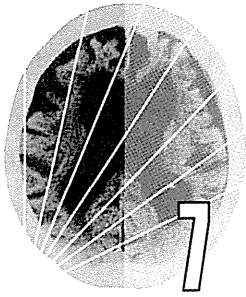
-
- Lautenschlager N, et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, **46** : 1625-1632 (2005).
- 4) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, et al.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, **17** : 302-316 (2002).
- 5) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, et al.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 257-262 (2011).
- 6) J-COSMIC 実行委員会 : J-COSMIC 最終報告書. 長寿科学振興財団, 愛知 (2010).
- 7) 松田博史 : 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD について. 日本放射線技術学会雑誌, **62** : 1066-1072 (2005).
- 8) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 263-269 (2011).
- 9) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, et al.: MCI conversion to dementia and the APOE genotype ; A prediction study with FDG-PET. *Neurology*, **63** : 2332-2340 (2004).
- 10) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ; Clinical characterization, *Neurology*, **74** : 201-209 (2010).
- 11) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al.: 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).
- 12) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, et al.: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, **8** [1 Suppl.] : S1-68 (2012).
- 13) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS : Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment ; A meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, **30** : 404-410 (2009).

基礎講座

老年精神医学と Brain Imaging ⑦

アルツハイマー病の画像診断

伊藤健吾・加藤隆司・文堂昌彦・中村昭範



アルツハイマー病の画像診断

伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範

老年精神医学雑誌 24 : 707-714, 2013

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の診断では, CT と MRI が正常圧水頭症, 慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきたが, 脳血流 SPECT と糖代謝 FDG-PET (以下, FDG-PET) などの機能的診断法は, 補助診断法と位置づけられてきた。しかし, 患者数が飛躍的に増加するなかで, より精度の高い診断が求められるとともに, アミロイド PET など画像診断技術の進歩により, AD の診断における画像診断の位置づけは大きく変化した。

2011年, 27年ぶりに AD の臨床診断基準 NINCDS-ADRDA が改訂されたが, これまでの AD の診断基準に加えて, 軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) の段階と発症前 (pre-clinical) の段階での診断基準 (preclinical の段階については臨床研究専用) が提案された。いずれの段階においても MRI, FDG-PET, アミロイド PET が髄液のアミロイド β タンパク ($A\beta$), タウ (τ) とともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられた^{1,9,13,19)}。

改訂された AD の診断基準においても, 画像バイオマーカーの情報なしでの臨床診断は可能であるが, より確信度の高い診断を必要とする場合に

は, MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, アミロイド PET を積極的に活用していくことになる。ただし, 前述の新診断基準の解説でも述べられているように, 診断基準に新たに導入されたバイオマーカーそれぞれのあるいはそれらを組み合わせた場合の有用性についてはまだ検討の余地があることも事実である。そのために ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) などの臨床研究が進められている。

本稿では, AD の診断における画像バイオマーカーとしての MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, アミロイド PET の最近の進歩を踏まえて, AD の診断におけるこれらの画像バイオマーカーの有用性と位置づけについて述べる。

I. もの忘れセンターにおける画像診断

筆者らの所属する施設は認知症疾患医療センターに認定されているが, その中核として「もの忘れセンター」が設置されている。「もの忘れセンター」では月曜日から金曜日までの連日, 午前と午後外来診療が行われ, 初診患者は年間1,000例以上を超えるため, 数多くの画像診断が実施されている。MRI が禁忌の場合を除き, 全例で MRI が実施され, 側頭葉内側部の萎縮を含めて脳の形態学的な評価が行われる。海馬および海馬近傍の萎縮の客観的評価のためには, VSRAD[®] (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) による画像統計解析が全例で実施されている。MRI の評価により, 認知症の

Kengo Ito, Takashi Kato, Masahiko Bundo, Akinori Nakamura : 国立長寿医療研究センター病院放射線診療部 / 認知症先進医療センター脳機能画像診断開発部
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 35

診断に関する多くの情報が得られるが、鑑別診断を含む基本的な評価に加えて、ADを疑う場合には、側頭葉内側部の萎縮が他部位の萎縮に比べて目立つこと、65歳以下の若年発症であれば側頭葉内側部の萎縮が比較的目立たないこと、重複する病態（脳血管障害、特発性正常圧水頭症など）の存在などに注意して診断を進める。

MRIでADが疑われた場合、進行したADで検査を追加する臨床的意義が乏しい場合や、検査の実施が困難な場合を除き、脳血流SPECTが実施される。脳血流SPECTよりもFDG-PETのほうが診断能が高いことは証明されているが、日本ではFDG-PETは認知症を対象とした場合には保険適用外となるため、原則的に脳血流SPECTが選択される。FDG-PETおよびアミロイドPETは、主に臨床研究の枠内で実施されている。

高齢者では、ADを示唆する脳血流SPECTの所見が若年者に比べて出にくいことに留意すべきであるが、脳血流SPECTでADに典型的な所見が得られれば、ADの確信度は高くなる。もし、レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies ; DLB）を示唆する後頭葉内側部の血流低下のように他の認知症を示唆する所見が得られた場合には、改めて病歴、臨床所見、神経心理検査、MRIを再検討するとともに必要に応じて¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーなどの検査を追加することになる。

II. MRIによる診断

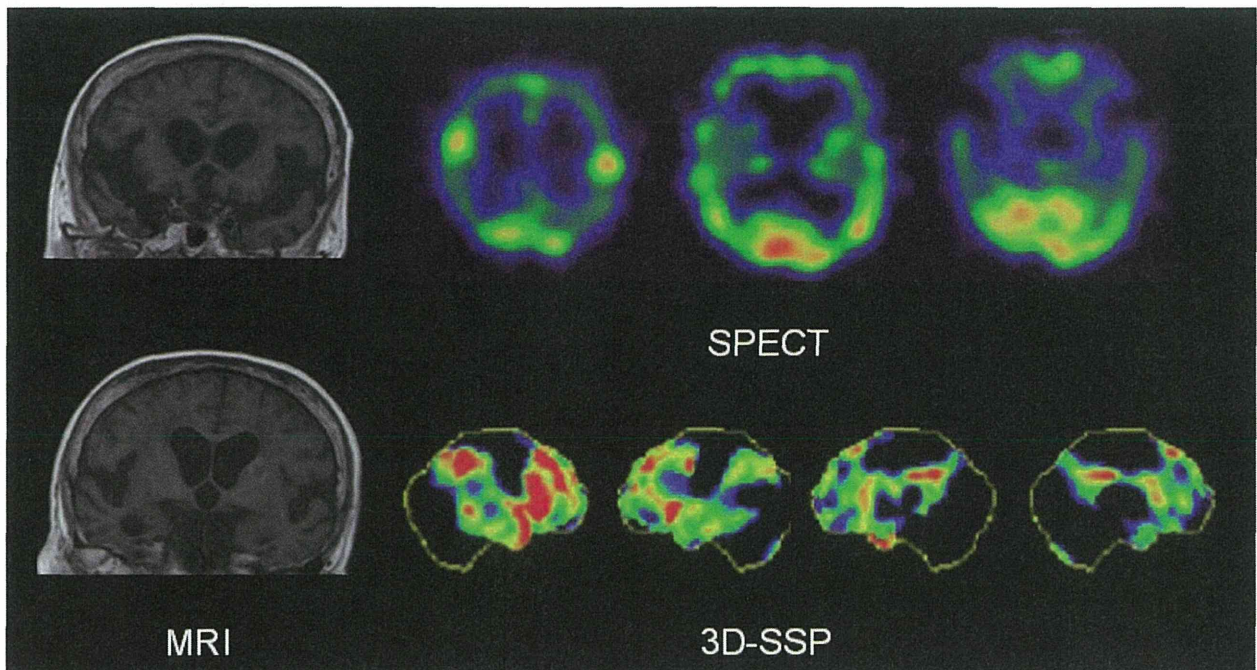
MRIにより、ADとAD以外の認知症（non-AD）を鑑別する場合に、non-ADの特徴的な萎縮を見逃さない必要があるが、ADを検出する感度の観点からは、側頭葉内側部の萎縮の評価が主体となる。最近のレビュー²⁰では、MRIによるADとnon-ADの診断能は、MCI段階の早期を含めても、感度84%、特異度74%と報告されている。しかし、評価に用いられた論文で使用されている萎縮の評価法には、目視での輪郭設定による容積測定など、日常臨床で実施することが困難な

ものが含まれている。また、側頭葉内側部の萎縮がADに特異的なものではないことを常に考慮する必要がある。VSRAD[®]を使用すると、内側側頭部（海馬・扁桃・嗅内野の大部分）の萎縮の程度がZ-scoreという数値で示されるのみでなく、脳全体の萎縮の程度、内側側頭部の萎縮の特異性などを評価できる。VSRAD[®]は早期ADにおいて健常高齢者との比較では80%以上の識別率（正診率）となることが確認されているが¹¹、その使用にあたっては、VSRAD[®]の処理過程でエラーを生じる可能性もゼロではないことに十分に注意して使用する必要がある。

後述するADNIでは、MRIの画像処理、解析について多くの方法論的開発が行われ、これまでの関心領域（ROI）解析、VBM（voxel-based morphometry）に加えて、FreeSurfer（<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>）による容積測定、TBM（tensor-based morphometry）やDBM（deformation-based morphometry）などが検討されている。また、画像データから、個々の症例を分類する方法として、SVM（support vector machine）などを応用した手法も使用されている。多くの方法論を組み合わせた多様な解析結果が報告されているが、ADと健常高齢者の間では80%以上の識別率となるものの、MCIと健常高齢者の間では識別率は70%台に低下、MCIからADへの進行予測ではさらに60%台に低下する²¹。一方、進行度の指標としてはMRIによる脳容積測定が最も統計学的検出力に優れており、疾患修飾薬（disease modifying-therapy ; DMT）の治験における必要被験者数のシミュレーションでは、他のモダリティと比較して最も少ない被験者で治療効果の判定が可能であることが示されている²¹。とくにMCIを対象とするときにより縮減効果が大きい。

III. 脳血流SPECTによる診断

ADとnon-ADの鑑別は実際の臨床では困難である場合も多い。またnon-ADには、前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia ; FTD）、レビ



3D-SSP ; three-dimensional stereotactic surface projection

MRIでは側脳室の拡大が目立ち (Evans index : 0.33), シルビウス裂・脳底槽の拡大を認める。一方, 高位円蓋部脳溝・クモ膜下腔は相対的に狭い。脳血流 SPECT では両側側頭・頭頂連合野, 楔前部~後部帯状回, 前頭葉外側と内側で血流低下を認める。本症例はタップテストも行われ, 特発性正常圧水頭症と診断された。ただし, 脳血流 SPECT では AD パターンの血流低下も明らかであり, 両疾患の合併症例と考えられた。腰椎-腹腔シャント手術を施行したが, 認知機能の改善効果は限定的であった。

図1 特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病 (AD) の合併と診断された症例

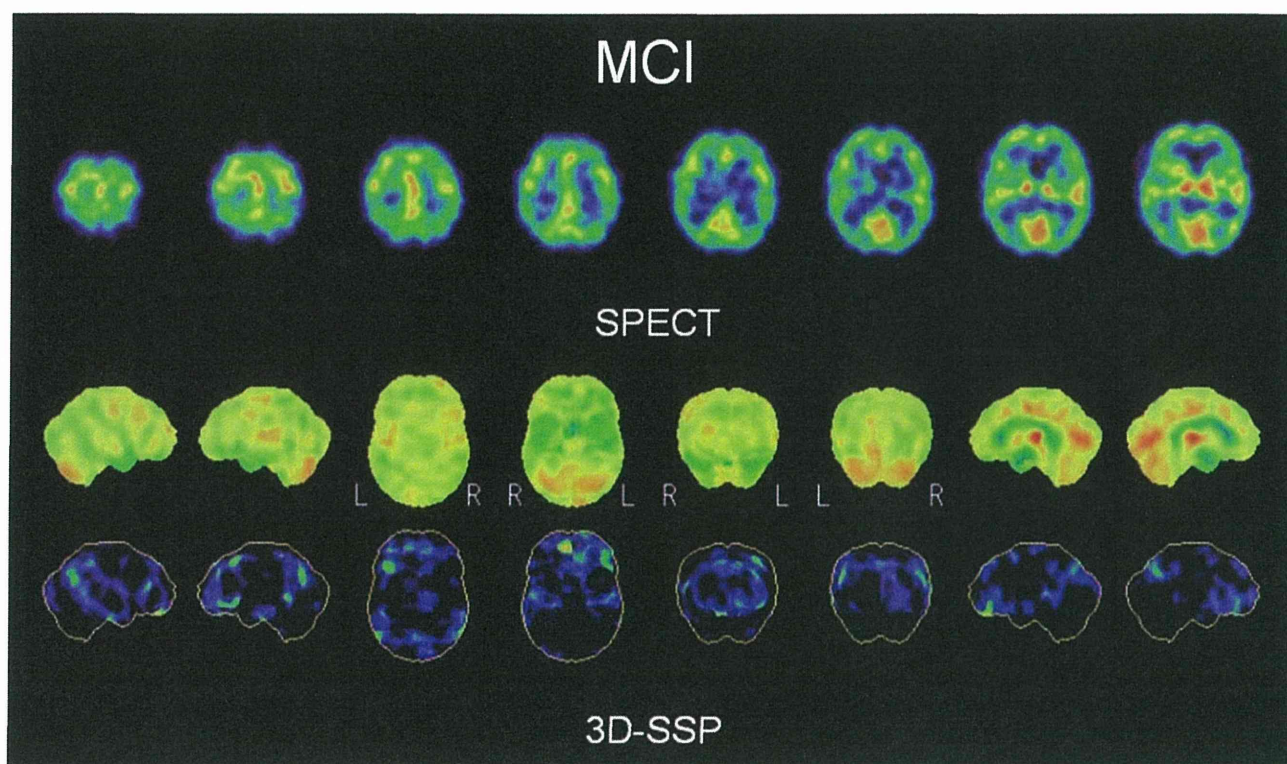
一小型認知症 (DLB), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) など多くの疾患が含まれ, それらの中での鑑別も必要となる。SPECT で典型的な画像所見を示す症例では鑑別診断における確信度が増加する。それぞれの疾患における SPECT 所見の特徴については成書^{5, 12, 20)}を参考にされたい。複数の病態が重複する症例が存在することにも注意をはらうべきである。図1に示す症例は特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus ; iNPH) に AD を合併していると考えられた症例である。このような場合も脳血流 SPECT の有用性は高い。

^{99m}Tc-HM-PAO SPECT による研究のメタ解析によると, AD と FTD の鑑別では感度 71.5%, 特異度 78.2% である。また, AD と血管性認知症 (vascular dementia ; VaD) の鑑別では, 感度 71.3%, 特異度 73% と報告されている³⁾。¹²³I-IMP SPECT

と 3D-SSP を用いた研究では, あらかじめ設定した ROI をベースにした自動解析で, AD/DLB と non-AD/DLB の鑑別において感度 97%, 特異度 90% という高い診断能が報告されている⁷⁾。先述の ^{99m}Tc-HM-PAO SPECT による研究のメタ解析において, 変性性認知症として頻度が高く, 臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似している AD と DLB の鑑別では, 感度 68%, 特異度 75% と報告され³⁾, 感度がやや低い。この検討では DLB における後頭葉での集積低下の有無を鑑別の指標としている。

MCI の段階は今後 DMT が開発された場合には治療を開始するのにより適切な時期とも考えられることから, MCI の段階で早期診断をする必要性はとくに高い。

脳血流 SPECT による MCI の段階での早期診断は, MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる。図2は MCI から AD



3D-SSP ; three-dimensional stereotactic surface projection

本症例は MCI と診断された時点で、両側側頭・頭頂連合野、楔前部～後部帯状回に血流低下が認められたが、その程度は軽度である。脳血流 SPECT の 3D-SSP 上でも全体としては AD 的な血流低下であるが、個々の領域での変化はわずかである。

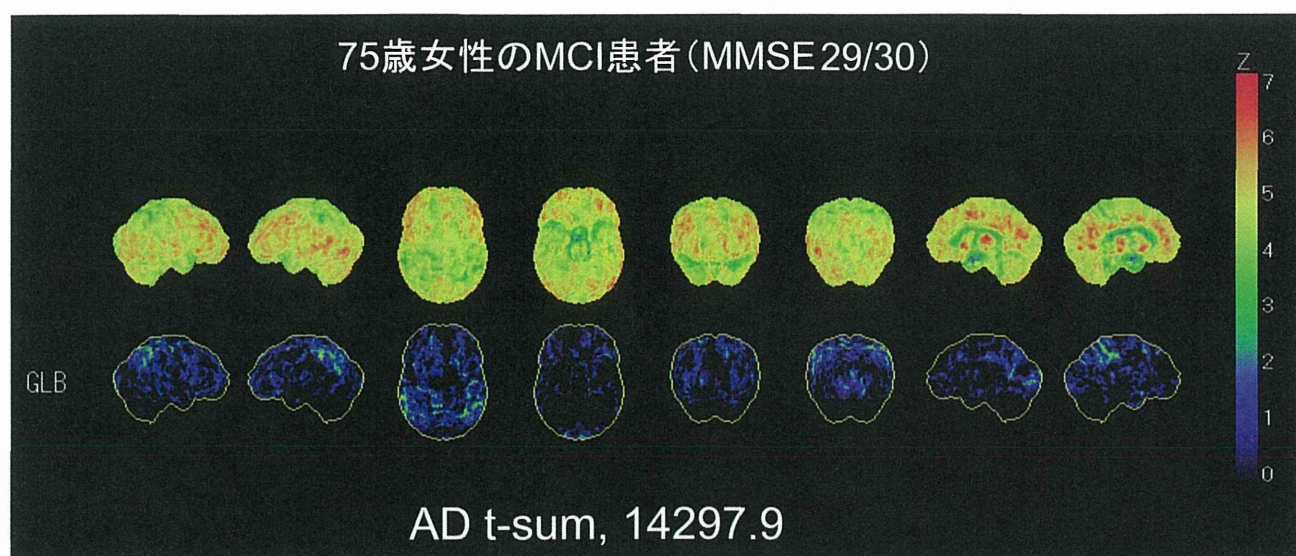
図 2 初診後 3 年目に軽度認知障害 (MCI) からアルツハイマー病 (AD) へ進行した症例

への進行例を示す。Yuan ら²²⁾のレビューによれば、脳血流 SPECT による MCI から AD への進行予測について、これまでの論文をまとめた結果では、感度 84%、特異度 70% と報告されている。ところが、近年日本で行われた多施設共同研究「MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究 (Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function ; J-COSMIC)」(主任研究者：米倉義晴)では、感度 76%、特異度 39% と報告されており、これまでの成績に比べて特異度がかなり低く、乖離がある。評価法の違いなどを考慮する必要があるが、MCI を対象とする場合には、疑陽性の存在を常に念頭におく必要があると思われる¹⁰⁾。

IV. FDG-PET による診断

FDG-PET は脳血流 SPECT より全般的に診断

能が高いとされている。変性性認知症として頻度が高く、臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似している AD と DLB の鑑別では、それぞれの臨床診断基準により診断された症例を対象として評価した論文をまとめると感度 96%、特異度 77% となり、特異度がやや低いが高感度は高い⁸⁾。また、アメリカでは AD と FTD の鑑別において臨床診断で鑑別が困難な症例という条件付きながら、FDG-PET が Medicare で保険収載となっている。AD と FTD の鑑別について論文をまとめると感度 99%、特異度 66% となり、やはり特異度が低い⁸⁾。実際の臨床の状況により則していると判断される AD と VaD, DLB, FTD, その他の種々の認知機能障害を生じる疾患が混在した患者群での検討において、論文をまとめると感度 93%、特異度 65% である⁸⁾。種々の認知症が混在する状態でも感度は高いが、やはり疑陽性と



75歳女性のMCI患者 (MMSE 29/30) の脳糖代謝PET画像を3D-SSP処理を行うとともに、AD t-sum値を計算した症例。脳糖代謝は、後部帯状回～楔前部、下部頭頂葉に非常に微弱ではあるが低下が認められる。しかし、視察では、確信度は高くはないと考えられる。本例のAD t-sumは14297.9で、危険率0.05をクリアして、AD的变化があることが数値上でも示され、ADへの進行が予測された。

図3 AD t-sum算出によりADへの進行が予測された症例

してADと診断される場合がまれではないことに注意する必要がある。

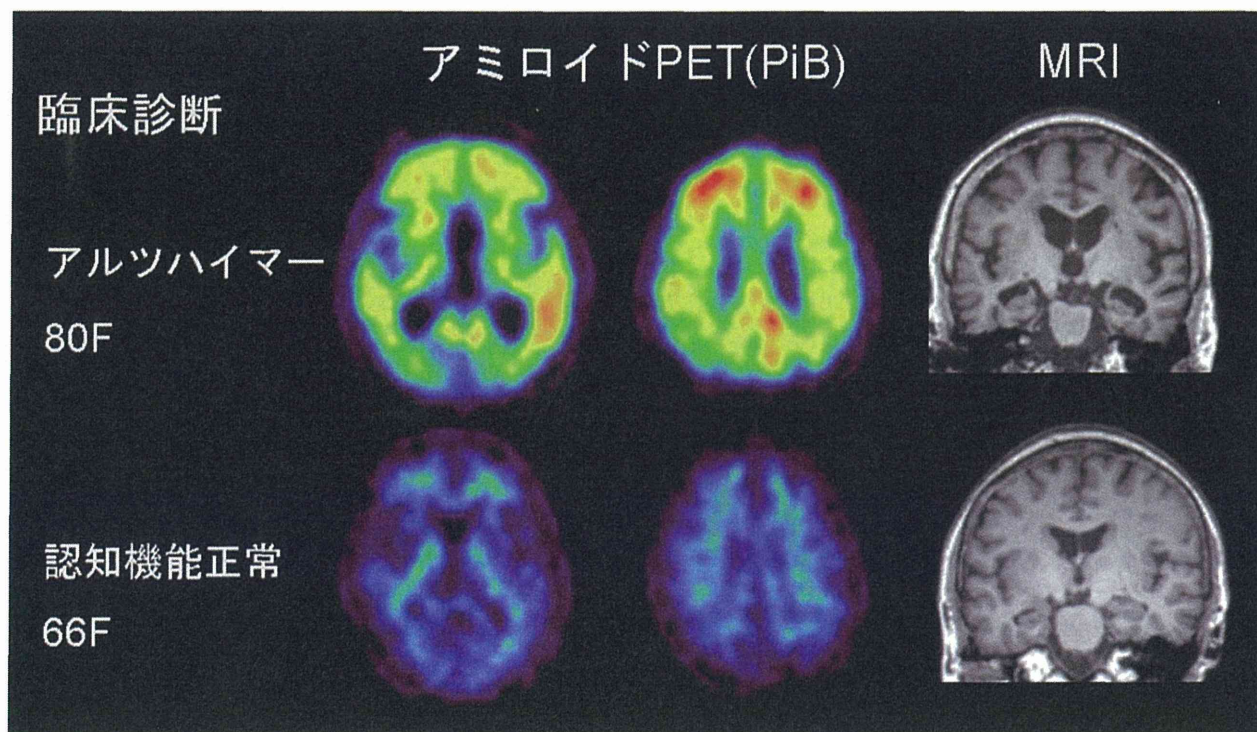
FDG-PETによるMCIの段階での早期診断も、MCIからADへの進行を確実に予測できるかどうかということになる。これまでの論文をまとめると感度79%、特異度89%である⁸⁾。また、FDG-PETによる評価に加えて、アポリポタンパクE (apolipoprotein E; APOE) 遺伝子型 (genotype) を併用するとさらに精度が上がるという報告がある^{4,14)}。脳血流SPECTと同様に追跡期間が短いと特異度が低くなる可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。日本で行われた多施設共同研究「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan; SEAD-Japan)」(主任研究者:伊藤健吾)では、FDG-PETの予測診断能は、視察では感度95%、特異度47%で、全体の診断能は脳血流SPECTより高かったが、特異度は低い傾向であった。このため、数値評価法としてAD t-sum法⁶⁾を適用して、定量評価を試みた(図3)。AD t-sum値が11,080以上の場合をADと判定した場合、比較的短い2年

間での診断能が最も高く、感度73%、特異度88%となり、これまでの報告に近い成績であった。

FDG-PETの結果からは、数値評価法としてAD t-sum法を導入してAD的な糖代謝の低下がよりはっきりした症例を選択することで2年目までの早期に進行する症例を選択することが可能になる。視察でADを疑うが、数値評価法では閾値以下の場合、3年目以降にコンバートする症例が予想されるので、より長期にわたる追跡が必要であると考えられる。

V. アミロイドPETによる診断

アミロイドPETに使用する放射性薬剤としては、¹¹C-PiB (Pittsburgh Compound-B)が代表的であるが、PiBは¹¹C標識なので半減期が20分であり、院内製剤としてのみ使用可能で、広く普及することは期待できない。このため、¹⁸F標識の薬剤が望まれており、¹⁸F-AV-45、¹⁸F-AV-1、¹⁸F-PiBなどの¹⁸F標識の薬剤の開発が進んでいる。¹⁸F-AV-45のように臨床試験が終了してアメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を得た製剤もあり、今後の保険収載が期待されている。



PiB-PET の典型像を示す。上段はアルツハイマー病症例で前頭葉、側頭葉皮質などの高集積が明らかである。一方、下段の健常高齢者では白質に非特異的な軽度集積が認められるのみである。PiB-PET の画像では通常、陽性と陰性の判別が容易である。

図4 PiB 陽性と陰性の典型像

^{18}F -AV-45 の認可以前に、事実上の標準となっていたのは PiB である。PiB は、アミロイドプラークに対する高い親和性と特異性という優れた特徴をもち、多数の検査が各国で実施された。図4に PiB 陽性と陰性の典型像を示す。現在までに集積された *in vivo* アミロイド PET の知見の大半は、PiB-PET 検査によるものである。

AD は、最初の症状が記憶障害であるとは限らず FTD を含む前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) と紛らわしい場合がある。このように、非定型的な発症の認知症の鑑別診断に、病理特異性の高いアミロイド PET が期待される¹⁸⁾。

AD と FTLD の鑑別に関する FDG と PiB の診断成績の比較研究^{16,17)}によると、両者はほぼ同等の高い鑑別診断能をもつが、AD を検出する感度は PiB のほうが高く、特異度に関しては、同等ないし FDG のほうが高い。これらの研究は、臨床診断を基準としているためにさらに検証が必要で

あるが、アミロイド PET のほうが AD 病理を検出する感度の高いことは予想された結果である。PiB は有力な検査方法であるが、後述するように課題はあり、臨床症候と PiB 所見が対立する場合など、FDG が補完的役割を果たす可能性もある。

DLB では PiB の集積陽性者が多いが、陽性例と陰性例は、レビー小体病のそれぞれ common form (AD 病理を合併する) と pure form (AD 病理を合併しない) に対応すると考えることができる。アミロイド病理を併存することが多い DLB の鑑別には、アミロイド PET は有用ではない。

MCI は、AD 以外のさまざまな病因を含む可能性がある。Zhang ら²³⁾のメタ解析によると、AD 移行予測のプールされた感度と特異度は、PiB-PET がそれぞれ 93.5%, 56.2%, FDG-PET が 78.7%, 74.0% であった。PiB-PET は、FDG-PET と比較して、感度は高いが特異度は低い。PiB 陽性であることが、短期での AD 発症に結びつくわけではないことを示している。

VI. ADNIによる画像バイオマーカーの研究

アメリカでは、2005年から北米57施設が参加して、大規模で包括的な前向き臨床研究ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, <http://www.Loni.ucla.edu/ADNI>) が開始された。この研究は、健常高齢者 (NC) 200例, MCI 400例, AD 200例という多数の症例集積を行って、MRIによる脳容積測定, PETによる脳代謝画像, アミロイドPETなどの画像マーカーと脳脊髄液, 血液などの体液生化学マーカーを6~12か月ごとに縦断的に検討し、臨床・神経心理学評価を組み合わせ、ADの早期診断のみならず、進行評価における有用性を検証し、標準的な評価体系として確立することが目的である。ADNIではADを評価するサロゲートマーカーとしての脳画像, 体液生化学マーカーの確立とその標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのために、日本 (J-ADNI), ヨーロッパ, オーストラリアなどでも平行してADNIに類似した研究が実施され、順次参加国が増加している (World-wide ADNI)。

被験者の組み入れは、2005年9月より開始され、約2年後の2007年夏にNC 229例, MCI 398例, AD 192例, 総計819例で完了した¹⁵⁾。

2010年秋のADNI終了時に公表された解析結果では、アミロイド指標による臨床的進行の予測について重要な知見が得られた。アミロイドPETについてみると、MCIでは12か月間にPiB陽性群47例中21例 (44.7%) がADにコンバートしたのに対し、陰性群は18例中3例 (16.7%) にとどまり、高い進行予測能が示された。筆者らがADNIのデータを独自に解析した結果でも、MCIの3年間のコンバート率は、PiB陽性FDG陽性群65.2%, PiB陽性FDG陰性群37.5%, PiB陰性FDG陽性群40%, PiB陰性FDG陰性群12.5%となった。PiB陰性群でのコンバート例は実際にはAD以外の認知症の可能性がある。

このようにバイオマーカーを組み合わせることで

ADにコンバートするリスクが異なる群を分類できることは、2011年に発表されたADの新診断基準¹⁾の妥当性を示すものである。また、進行度の指標としてはMRIによる脳容積測定が最も統計学的検出力に優れ、FDG-PETはこれに次ぐことが確認された。これらの結果に基づき、MCI症例からアミロイド蓄積の指標 (髄液A β , アミロイドPET) により prodromal ADを抽出し、これに対して臨床指標とMRIを組み合わせ、薬効評価を行う治験も開始されている。

まとめ

ADの画像診断では、日常診療においてはMRI, 脳血流SPECTを疾患の病態を表現するバイオマーカーと位置づけて、その有用性と限界を理解したうえで、早期診断, 鑑別診断のために、適切な検査の実施とその結果を正しく評価して診療に活かすことが重要である。まだ認知症について保険適用外のFDG-PETと、現在導入されつつあるアミロイドPETは、ADの早期診断とともに鑑別診断にもきわめて有用であるが、画像バイオマーカーとしては相補的な意味合いをもっている。ただし、これらの画像バイオマーカーの診断成績は報告によりばらつきもあるので、大規模臨床研究ADNI, J-ADNIなどの最終結果が期待される。今後、画像バイオマーカーは薬物あるいは非薬物療法によるADへの早期介入を行う場合に、症例選択および介入による治療効果の判定においても大きな役割が期待される。

文 献

- 1) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 270-279 (2011).
- 2) Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD : Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's

- disease. *J Alzheimers Dis*, **26** : 627-645 (2011).
- 3) Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP : Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HM-PAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, **12** : 554-570 (2004).
 - 4) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. *J Nucl Med*, **46** : 1625-1632 (2005).
 - 5) 橋本 順 : 脳血流 SPECT による認知症の鑑別診断. *臨床放射線*, **55** : 1386-1407 (2010).
 - 6) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, et al.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, **17** : 302-316 (2002).
 - 7) Ishii K, Kanda T, Uemura T, Miyamoto N, et al.: Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **36** : 831-840 (2009).
 - 8) 伊藤健吾, 加藤隆司, 鳥塚莞爾 : 公表された文献による 18F-FDG PET のアルツハイマー病診断における有用性に関する報告. *核医学*, **47** : 1-8 (2010).
 - 9) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, et al.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 257-262 (2011).
 - 10) J-COSMIC 実行委員会 : J-COSMIC 最終報告書. 長寿科学振興財団, 愛知 (2010).
 - 11) 松田博史 : 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD について. *日本放射線技術学会雑誌*, **62** : 1066-1072 (2005).
 - 12) 松田博史, 朝田 隆 (編) : 見て診て学ぶ認知症の画像診断改訂第2版. 永井書店, 大阪 (2010).
 - 13) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 263-269 (2011).
 - 14) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, et al.: MCI conversion to dementia and the APOE genotype ; A prediction study with FDG-PET. *Neurology*, **63** : 2332-2340 (2004).
 - 15) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ; Clinical characterization. *Neurology*, **74** : 201-209 (2010).
 - 16) Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, et al.: Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLTD. *Neurology*, **77** : 2034-2042 (2011).
 - 17) Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, Jagust WJ : Early 11C-PIB frames and 18F-FDG PET measures are comparable ; A study validated in a cohort of AD and FTLTD patients. *J Nucl Med*, **52** : 173-179 (2011).
 - 18) Rowe C, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
 - 19) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al.: 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).
 - 20) 高橋美和子, 百瀬敏光 : SPECT ; 主に血流評価による早期診断と鑑別診断を中心に (心交感神経シンチグラフィを含む). *INNERVISION*, **26** : 21-24 (2011).
 - 21) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, et al.: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, **8** [1 Suppl.] : S1-68 (2012).
 - 22) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS : Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment ; A meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, **30** : 404-410 (2009).
 - 23) Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, et al.: Diagnostic accuracy of [F-18]FDG and [C-11]PiB PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract*, **66** : 185-198 (2012).

1

ADNI と J-ADNI における PET 関連研究の概要と進捗

伊藤 健吾¹⁾、岩坪 威²⁾

1. 国立長寿医療研究センター放射線診療部 部長、J-ADNI PET コア、2. 東京大学大学院医学研究科 神経病理学分野 教授、J-ADNI 主任研究者

はじめに

高齢化社会の進展とともに認知症の増加は深刻な問題であり、その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の制圧は社会的要請である。病因研究の進歩に伴い、疾患メカニズムそのものを抑制する疾患修飾薬 (disease-modifying therapy; DMT) が次々と開発され、その臨床試験 (治験) も進んでいる。しかしながら、現在、最も開発の進んでいる抗 Aβ 療法についても、有効性の実証された薬剤はまだない。抗 Aβ 療法をはじめとするあらゆる DMT は、AD の病的カスケードの上流に作用するものであるため、十分な効果を得るためには、可能な限り早期に診断を行い、治療を開始することが必要と考えられている。

AD の治療は、最終的に発症の遅延、症状進行速度の低下を実現することが目的となる。この点で、いかに脳画像や体液生化学マーカーが発展しようとも症候学的評価は必須である。しかし認知機能検査などの臨床指標は、その本来の性質上もデータが大きな個人内・時点間変動を示すことにより、結果にばらつきが大きく効果判定が不確実なため、AD 初期に対応する軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) や軽症 AD を対象とする治験では、治療効果についての統計学的有意差を得るためには、多数例を対象として長期間におよぶ追跡が必要となり、治療薬開発の妨げとなっている。このため、DMT の効果判定には、疾患 (病態) の本質過程に直結し、かつ精度の高い代替指標 (サロゲートマーカー) となるバイオマーカーの確立が必須である。

ADNI による画像バイオマーカーの研究

米国では、2005 年から北米 57 施設が参加して、大規模で包括的な前向き臨床研究 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative、<http://www.Loni.ucla.edu/ADNI>) が開始された。この研究は、健常高齢者 (NC) 200 例、MCI 400 例、AD 200 例という多数の症例集積を行って、MRI による脳容積測定、PET による脳代謝画像、アミロイド PET などの画像

マーカーと脳脊髄液、血液などの体液生化学マーカーを 6-12 か月ごとに縦断的に検討し、臨床・神経心理学評価を組み合わせ、AD の早期診断のみならず、進行評価における有用性を検証し、標準的な評価体系として確立することが目的である。ADNI では AD を評価するサロゲートマーカーとしての脳画像、体液生化学マーカーの確立とその標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのために、日本、欧州、豪州などでも平行して ADNI に類似した研究が実施され、順次参加国が増加している (World-wide ADNI、図 1)。

NC と MCI については 3 年、AD については 2 年の追跡調査が 6-12 か月ごとに行われ、臨床・認知機能評価に加え、1.5T の MRI 検査が毎回施行される。ADNI では、画像検査 (MRI、PET) は異なる装置により、また多くの施設で撮像が行われるため、可能な限り施設間差を少なくするべく厳密な品質管理と標準化が図られている。FDG-PET は全体の 50% の被験者、脳脊髄液については、各群の 25% について採取することが目標とされた。

被験者の組み入れは、2005 年 9 月より開始され、約 2 年後の 2007 年夏に NC 229 例、MCI 398 例、AD 192 例、総計 819 例で完了した¹⁾。この間、2007 年春にはアミロイド PET がプロトコルに追加され、103

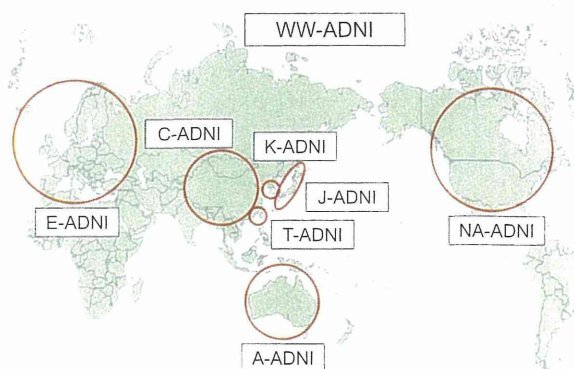


図 1 World-wide ADNI
米国 ADNI (NA-ADNI) から始まり、世界的規模に拡大した ADNI 研究の分布を示している。円の大きさは研究の規模を示すものではない。

例に ^{11}C -PiB PET が施行された。また、脳脊髄液については、目標に倍する 50% で腰椎穿刺が実行された²。

2010 年秋の ADNI 終了時に公表された解析結果では、健常群から MCI への移行率は、初年度は 1.4%、第 2 年度に 2.4%、MCI から AD への移行率は初年度 16.0%、第 2 年度 23.9%、第 3 年度に 9.1% であり、MCI の約半数が 3 年間の経過観察中に認知症状態に進行している。

アミロイド指標による臨床的進行の予測についても重要な知見が得られた。アミロイド PET についてみると、MCI では 12 か月間に PiB 陽性群 47 例中 21 例 (44.7%) が AD にコンバートしたのに対し、陰性群は 18 例中 3 例 (16.7%) にとどまり、高い進行予測能が示された。われわれが ADNI のデータを独自に解析した結果でも、MCI の 3 年間のコンバート率は、PiB 陽性 FDG 陽性群 65.2%、PiB 陽性 FDG 陰性群 37.5%、PiB 陰性 FDG 陽性群 40%、PiB 陰性 FDG 陰性群 12.5% となった。PiB 陰性群でのコンバート例は実際には AD 以外の認知症の可能性がある。このようにバイオマーカーを組み合わせることで AD にコンバートするリスク異なる群を分類できることは、2011 年に発表された AD の新診断基準³の妥当性を示すものである (図 2)。同様に、脳脊髄液 AB (1-42) 低値を示す MCI 例は、2.5 年で 60% がコンバートしたのに対し、正常値例では 20% 強にとどまり、高い進行予測能が示された。また、進行度の指標としては MRI による脳容積測定が最も統計学的検出力に優れ、FDG-PET はこれに次ぐことが確認された。これらの結果に基づき、MCI 症例からアミロイド蓄積の指標 (髄液、PET) により prodromal AD を抽出し、こ

れに対して臨床指標と MRI を組み合わせて薬効評価を行う DMT 治験のプロトコルも提案されている。またこれらの知見に基づき、MCI が治療の対象とすべき病態であるとのコンセンサスが確立されつつある。

J-ADNI の概要と進捗

わが国でも、ADNI 方式の画像・バイオマーカーを含めた臨床研究の施行は、DMT の治験の開始に先立って、必要不可欠と考えられた。そこで 2007 年、岩坪を主任研究者、井原康夫を顧問とし、臨床コア・朝田隆、荒井啓行、心理学コア・杉下守弘、MRI コア・松田博史、PET コア・伊藤、千田道雄、石井賢二、生化学マーカーコア・桑野良三、病理学コア・村山繁雄らがコア主任につく体制で J-ADNI が開始され、全国 38 臨床施設の参加を得て 2008 年に本格的に被験者組み入れがスタートした (<http://www.j-adni.org>)。J-ADNI 研究では、厚生労働省認知症対策総合研究「J-ADNI コアスタディ」の支援を受けてコア主任を中心に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とその応用研究が展開されている。また文部科学省・科学技術振興機構「統合化データベースプロジェクト」の支援により、データベース構築も進行している。

アカデミックメンバーとならんで製薬企業 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) も研究に参加し、サロゲートマーカー標準化のサポートを推進するとともに、成果ならびに体制を治験遂行に応用する体制が敷かれている、このように J-ADNI は、AD 疾患修飾薬の創出と先端診断方法開発を共通の目標に産・官・学が連携をとる、国家的臨床研究プロジェクトとして順調に発展している^{4,5}。

全体として ADNI に準拠したプロトコルではあるが、画像、体液生化学マーカーともに日本独自の研究成果が得られるよう追加、変更などが加えられている。目標症例数は MCI 300 例、AD 150 例、健常高齢者 150 例 (このうち FDG-PET は全体の 50%、アミロイド PET は全体の 30% で実施を予定) で ADNI の 75% となっている。画像では、PET、MRI とともに 6-12 か月ごとに繰り返し検査が行われる。また、J-ADNI では当初から PiB (一部 ^{11}C -BF227) によるア

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	AB (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG-PET, structural MRI)
MCI-core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/ indeterminant/ untested	Conflicting/ indeterminant/ untested
MCI due to AD-high likelihood	Highest	+	+
MCI due to AD-intermediate likelihood	Intermediate	+	untested
		untested	+
MCI-unlikely due to AD	Lowest	-	-

(Albert MS, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7:270-9 より改変引用)

図 2 MCI due to AD の診断基準 (2011 年 NIA/アルツハイマー協会 (AA) 診断ガイドライン)

AB と神経障害 (Neuronal injury) を反映するバイオマーカーの組み合わせにより、AD に起因する MCI であるかどうかの確からしさが異なる。

ミロイドPETが予定された。これによりMCIからADへの進行予測だけでなく、進行経過を正確かつ客観的に評価する方法を策定し、疾患修飾薬の治験に役立てることを目指している。2008年8月から症例登録が開始され、2012年3月末に登録が終了した。最終的にMCI 244例、AD 148例、健常高齢者152例、合計544例が登録された(図3)。このうち、FDG-PETは67%、アミロイドPETは42%で実施されている。追跡調査を含めた総visit数はすでに2,500件に及んでいる。

データ解析は現在進行中であり、成果は今後順次公表される予定であるが、MCI例のコンバート率は25-30%/年とADNIのそれに比して若干高いことが指摘されている。J-ADNIの進捗に伴い標準化と品質管理が徹底された画像データの蓄積が進んでおり、種々の画像解析が実施されている。MRIではFreeSurfer自動解析による脳容積測定が実現し、海馬等の年間萎縮率などにつき、ADNIのそれと同等の数値が得られ始めている。FDG-PET、アミロイドPETについてはADNIでは実施されていない中央読影を全例で実施し、定量的な評価と合わせた総合的な評価を可能としている。FDG-PET、アミロイドPETの中央読影で判定された所見をもとにMCI例を区分す

ると、ADNIのデータ解析で得られた結果に対応して、MCIは異なる病理学的背景を持つヘテロなグループであることを示している(図4)。また、FDG-PETの集積低下の縦断的な評価においてADNIよりもバラツキの少ないデータが得られ、進行度評価のマーカーとしての検討が進んでいる。PiBによるアミロイドPETでは、MCI 71%、AD 89%、健常高齢者21%がアミロイド陽性と判定され、健常高齢者では差があるものの、MCI、ADでは欧米からの報告^{6,7}とよく一致していて検査および評価法の標準化によるデータ互換性の向上が確認されている。

ADNI 後継プロジェクト-ANDI-2

ADNIで得られた結果から、ADのバイオマーカーとして最も初期に変化するのは、脳アミロイド蓄積を反映するアミロイドPETと髄液Aβ(1-42)低下、次いでおそらくFDG-PETの代謝変化、MRIでの海馬萎縮、広範な神経細胞死を反映する脳脊髄液タウ上昇などが動き、そして最終的にさまざまな認知機能検査の変化が現れ、ADに至って生活機能障害(認知症)が生じる、との進行過程が推定されている⁸(図5)。

米国では、記憶障害がより軽度な“early MCI

- ・ 5年間の研究
- ・ 38臨床施設
- ・ 600例を検討
- ・ 1.5テスラMRI
- ・ PET
 - …FDG PET
 - …アミロイドPET
- ・ 血液・アポE遺伝子型
- ・ 脳脊髄液検査
- ・ 臨床・心理検査(14種の国際互換バージョン)

検討群 (60-84歳)	症例数	フォローアップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年

全国38臨床研究施設の参加 →J-ADNI認定施設

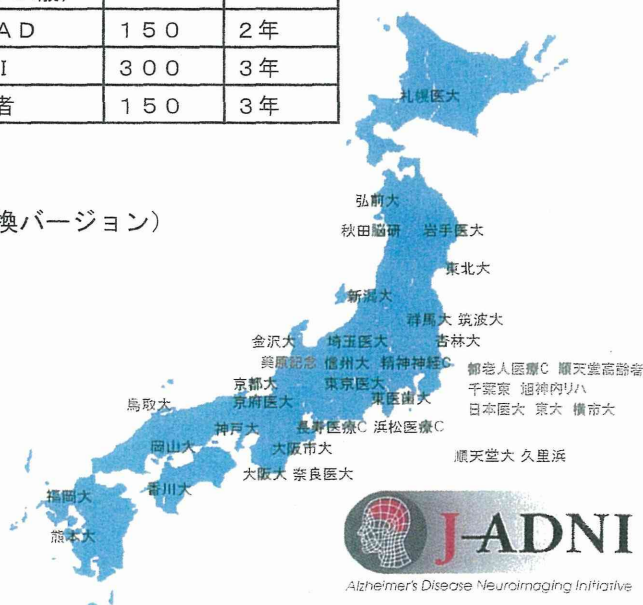


図3 J-ADNIの概要

J-ADNIでは、全国38臨床施設で早期AD、MCI、健常高齢者を登録し、MRI、PET(FDG、アミロイド)、血液・ApoE遺伝子型検査、脳脊髄液検査、臨床・心理検査を6-12ヶ月の間隔で繰り返し実施する。

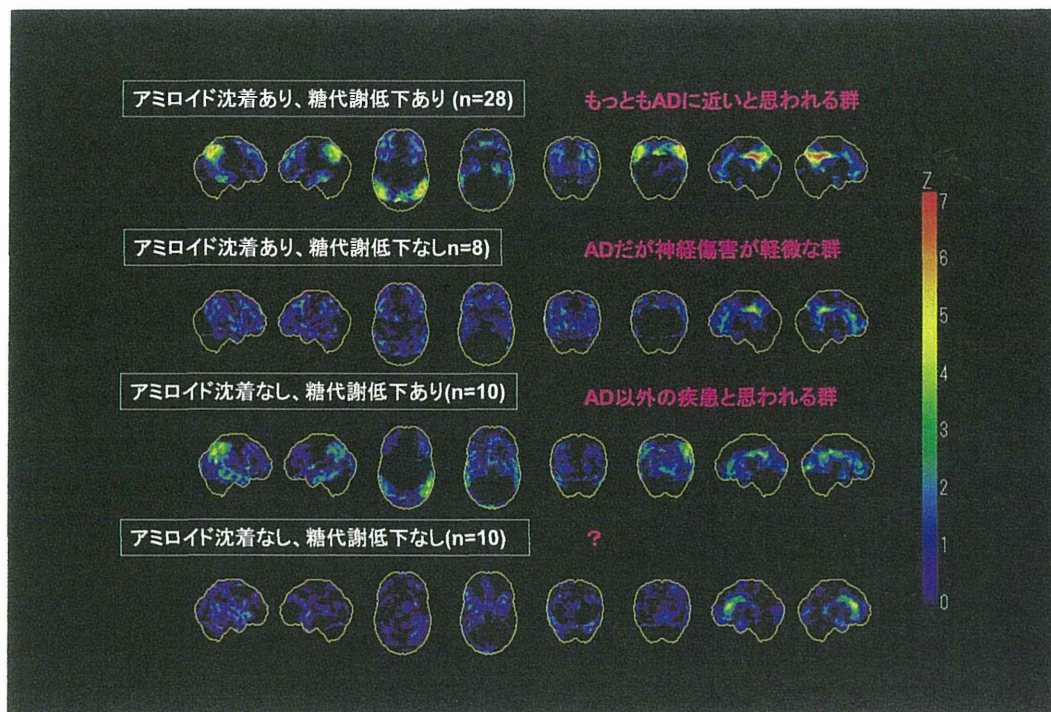


図4 MCIのFDG-PET所見

J-ADNIで登録されたMCIのベースラインFDG-PETの所見を3D-SSP解析を用いて示す。

画像は正常高齢者群との群間比較を示している。最下段のFDGとPiBがともに陽性所見を示す群はFDG-PETの所見がもっともAD的であり、3年間でもっとも高率にコンバートすることが予想される群である。

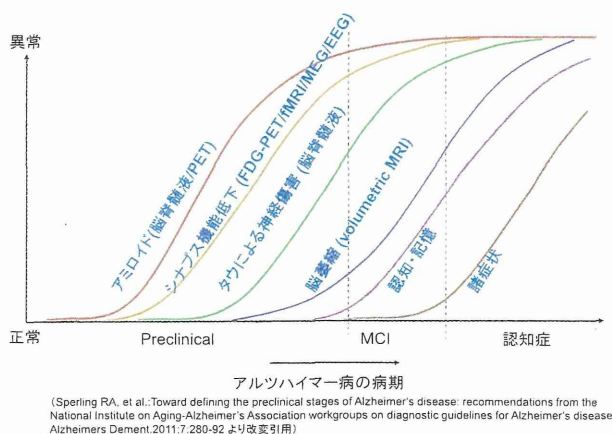


図5 アルツハイマー病の臨床経過とバイオマーカー
正常から、preclinical AD、MCI-prodromal AD、clinical ADと進行するに従ってそれぞれのバイオマーカーが順次異常を示すようになって考えられる。

(EMCI) (これに対応して、従来のMCIはlate MCI (LMCI) と称される) を新たに被験者群に加え、ADNIで培われた画像・臨床技術によりプロトコルを発展させた”ADNI-2”プロジェクトが5年計画で認可され、2011年4月にスタートした。2012年4月に公表されたその最新状況は次のとおりである。

2010年6月—2011年3月まで、EMCIのみのリク

ルート、2011年4月より健常者、EMCI、LMCI、早期ADのリクルートが行われている。684例がスクリーンされ、168例が除外、506例が組み入れられた。内訳はNC147例(目標150例)、EMCI 220例(同300例)、LMCI 84例(同150例)、AD 35例(同150例)であり、多数のEMCIが初めて集積された。MRIではaccelerated MPRAGE、IR-SPGRなどの高速化撮像法により、従来と同等の質の画像が得られることが確認された。アミロイドPETはF-18標識(半減期約110分)でより汎用性の高いflorbetapir (AV-45) が用いられ、NC 29%、EMCI 42%、LMCI 63%、AD 80%が陽性を示した。ApoE遺伝子のε4アレル陽性率は、全体ではNC 28%、EMCI 39%、LMCI 58%、AD 55%であった。さわめて興味深い結果であるが、EMCI群とLMCI群間でのApoE ε4アレル、アミロイド陽性率の差異から考えると、エピソード記憶障害の程度がより軽度であるという基準で横断的に診断したEMCIが、LMCIの早期段階に完全に一致するわけではなく、AD以外の背景病理を有する症例をより多く含む群である可能性も考えられる。

J-ADNI 後継プロジェクト-J-ANDI-2

わが国でも今後、MCI、preclinical AD などのより早期段階に焦点をあて、新規評価計測技術の確立を目指す J-ADNI 後継プロジェクトを遂行していくことが、きわめて重要と考えられる。このため、2012 年、岩坪を主任研究者として J-ADNI とほぼ同じコアメンバーの体制で J-ADNI-2 の開始が決定され、全国 40 臨床施設（予定）の参加を得て 2013 年に本格的に被験者組み入れがスタートする予定である。J-ADNI-2 研究では、厚生労働省認知症対策総合研究「J-ADNI2 プレクリニカル AD 研究」、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）「IT 融合」委託研究費「脳画像・臨床・IT の融合によるアルツハイマー病超早期診断と先制医療の実現」の他、文部科学省、企業コンソーシアムの支援も得て、J-ADNI と同様の枠組みで研究が進められる。

J-ADNI に比べて対象がより早期の AD にシフトするのが特徴で、アミロイド PET によるスクリーニングでアミロイド陽性の Preclinical AD（150 例）と、J-ADNI と同じ late MCI（100 例）、記憶障害がより軽度の early MCI（100 例）をアミロイド陰性の健常高齢者（150 例）とともに対象とする。

J-ADNI-2 では、preclinical AD のスクリーニング用のアミロイド PET（ ^{11}C -PiB, ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol を使用予定）を含めて、全例で MRI とともにアミロイド PET と FDG-PET が実施される計画であり、将来の介入研究を視野に入れて、より早期の段階におけるバイオマーカーとして MRI、PET の有用性、役割が検討される。

おわりに

2005 年に米国で開始され、日本、欧州、豪州、中国、韓国、台湾など世界的規模で進行している ADNI 研究のうち、米国の ADNI と日本の J-ADNI およびそれぞれの後継プロジェクト、ADNI-2 と J-ADNI-2 の概要と進捗を紹介した。これらの研究で確立される AD の発症と進行度評価の標準的な手法を利用することで、MCI のなかで AD の病理学的背景を有する prodromal AD、さらに臨床症状の発現前段階の preclinical AD までを早期に診断して、DMT の治療対象とするとともに、治療開始後の効果判定も短期間に高い精度で行うことが可能となり、DMT の開発に多大な貢献をすると予想される。すでに米国では、ADNI の成果にもとづいて PS-1 などの遺伝子負荷、

あるいはアミロイド PET 陽性という背景因子を持っている 3 つのコホートを対象にした API（Alzheimer Prevention Initiative）、DIAN（Dominantly inherited Alzheimer Network）、A4（Anti-Amyloid Asymptomatic Alzheimer）という preclinical AD の段階での早期治療による介入研究が開始されていて、その成果が期待されている。

文献

1. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, Jack CR Jr, Jagust WJ, Shaw LM, Toga AW, Trojanowski JQ, Weiner MW. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74:201-9.
2. Trojanowski JQ, Vandeerstichele H, Korecka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter WZ, Weiner MW, Jack CR Jr, Jagust W, Toga AW, Lee VM, Shaw LM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Alzheimers Dement*. 2010;6:230-8.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-9.
4. Iwatsubo T. Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: present status and future. *Alzheimers Dement*. 2010;6:297-9.
5. 岩坪 威、老年精神医学雑誌、2012;23:708-713
6. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Någren K, Bullock R, Walker Z, Kennedy A, Fox NC, Rossor MN, Rinne JO, Brooks DJ. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an ^{11}C -PIB PET study. *Neurology*. 2009;73:754-60.
7. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, Aizenstein HJ, Cohen AD, Weissfeld LA, Mathis CA, Klunk WE, De-Kosky ST. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):557-68. Erratum in: *Ann Neurol*. 2009;65:557-68.
8. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132:1355-65.

SORL1 is Genetically Associated with Neuropathologically Characterized Late-Onset Alzheimer's Disease

Yanan Wen^a, Akinori Miyashita^{a,b}, Nobutaka Kitamura^c, Tamao Tsukie^d, Yuko Saito^e, Hiroyuki Hatsuta^f, Shigeo Murayama^f, Akiyoshi Kakita^g, Hitoshi Takahashi^g, Hiroyasu Akatsu^h, Takayuki Yamamoto^h, Kenji Kosakaⁱ, Haruyasu Yamaguchi^j, Kohei Akazawa^c, Yasuo Ihara^k, Ryozo Kuwano^{a,b,*} and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

^aDepartment of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

^bCenter for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata, Japan

^cDepartment of Medical Informatics, Niigata University, Niigata, Japan

^dResearch Association for Biotechnology, Minato-ku, Tokyo, Japan

^eDepartment of Pathology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan

^fDepartment of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

^gDepartments of Pathology and Pathological Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

^hChoju Medical Institute, Fukushima Hospital, Toyohashi, Japan

ⁱYokohama Hoya Hospital, Yokohama, Japan

^jGraduate School of Health Sciences, Gunma University, Maebashi, Japan

^kDepartment of Neuropathology, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kizugawa, Japan

Accepted 25 January 2013

Abstract. *SORL1* was shown to be genetically associated with late-onset Alzheimer's disease (LOAD) in a large-scale genome-wide association study (GWAS) involving clinically verified subjects. Here, we attempted to replicate the association of *SORL1* in Japanese neuropathologically characterized brain donor subjects (LOAD, 213; control, 370) through a single-nucleotide polymorphism (SNP)-based genetic study involving 19 SNPs: 11 SNPs were selected from the initial study reported by Rogaeva et al. (2007), and the other eight were from our GWAS. Among these SNPs, five exhibited a significant association with LOAD after multiple test correction ($p < 2.63E-03$ [$= 0.05/19$]), which was supported by means of multiple logistic regression analysis with adjustment for age, gender, and carrier status of the *APOE* $\epsilon 4$ allele. Three of these SNPs (rs985421, rs12364988 [Rogaeva's SNP 7], and rs4598682) were encompassed by a 5' linkage disequilibrium (LD) region, and the remaining two (rs3781834 and rs3781836) by a 3' LD region. Strong LD among SNPs was observed within each LD region, implying that there are two genomic regions showing association with LOAD in *SORL1*. Case-control haplotype analysis demonstrated that some haplotypes are associated with LOAD in both LD regions. Our replication study strongly supports the preceding evidence that *SORL1* is likely one of the genes associated with LOAD.

Keywords: Alzheimer's disease, association, neuropathology, single-nucleotide polymorphism, *SORL1*

Supplementary data available online: <http://www.j-alz.com/issues/35/vol35-2.html#supplementarydata04>

*Correspondence to: Ryozo Kuwano, 1-757 Asahimachi, Chuo-ku, Niigata 951-8585, Japan. Tel.: +81 25 227 2343; Fax: +81 25 227 0793; E-mail: ryosun@bri.niigata-u.ac.jp.

INTRODUCTION

Accumulation of the amyloid- β (A β) peptide in the extracellular space of the brain is thought to be an initial pathological process in the development of Alzheimer's disease (AD). A β is produced through sequential proteolytic cleavage of the amyloid- β protein precursor (A β PP). *SORL1*, also known as LR11 and SORLA, binds to A β PP via a retromer protein, VPS26, and these proteins are co-localized in the endosomal and Golgi compartments [1–4]. *SORL1* regulates the intracellular transport and processing of A β PP, resulting in a reduction of A β production [1–5].

In the brains of late-onset AD (LOAD) patients [3, 6, 7] as well as mild cognitive impairment subjects [8], the protein level of *SORL1* is decreased compared to normal controls, a reduction also observed in the cerebrospinal fluid (CSF) [9], although an inconsistent result has been reported [10]. *SORL1*, a neuronal sorting receptor gene on chromosome 11, was found to be genetically associated with LOAD in multiple sample sets [5]. There have been recent reports that *SORL1* variants might influence not only the expression of this gene [11–13] but also the CSF A β_{42} level in LOAD patients [14–16]. *SORL1* knockout mice carrying both the *PSENI* (exon 9 deletion) and *APP* (Swedish, K595M/N596L) pathogenic mutations exhibited increased production and accumulation of A β [17]. Together, these genetic and biological findings show that *SORL1* could be one of the susceptibility genes for LOAD.

After the initial study by Rogaeva et al. [5], subsequent replication studies were carried out on various cohorts, especially on Caucasians [18–30]. Concerning Asians, there have been five replication studies: two on Chinese [31, 32] and the others on Japanese [33–35]. Recently, the association of *SORL1* with LOAD in Japanese, Korean, and Caucasian clinically diagnosed subjects was first observed in a genome-wide association study (GWAS) [36]. Here, we examined whether or not *SORL1* could be reproducibly associated with LOAD in a neuropathologically validated cohort ($n=583$) of Japanese by means of a single-nucleotide polymorphism (SNP)-based genetic study.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

We utilized a total of 583 brain donor subjects: LOAD, 213; and control, 370 (Table 1). All cases were sporadic. It was clearly demonstrated that the

genotypic and allelic distributions of *APOE* were significantly different between LOAD and control subjects: $p_{\text{genotype}}=9.78\text{E-}25$ and $p_{\text{allele}}=1.60\text{E-}27$ with Fisher's exact test. The neuropathological features of the LOAD and control subjects were mainly verified by senile plaque and neurofibrillary tangle assessment [37]. Other neurodegenerative disorders, i.e., dementia with Lewy body disease, frontotemporal lobar degeneration, and Parkinson's disease, were not included. Control subjects were characterized by no manifestation of the typical neuropathological hallmarks of AD. Our sample set was estimated to be large enough to detect risk alleles with an odds ratio (OR) of 1.4–2.2 (range of risk allele frequency=0.1–0.9, $\alpha=0.05$, power=80%) [38].

This study was approved by the Institutional Review Board of Niigata University and by all participating institutes. All subjects were anonymously genotyped.

Selection and genotyping of *SORL1* SNPs

We examined 19 SNPs in this study (Supplementary Table 1; available online: <http://www.j-alz.com/issues/35/vol35-2.html#supplementarydata04>): 11 from among the 29 *SORL1* SNPs described in Rogaeva et al.'s study [5], and eight from our recent GWAS [36]. Genomic DNAs were prepared from postmortem brains (frontal or occipital cortices, or cerebellum) using a QIAamp[®] DNA Blood Maxi Kit (Qiagen), followed by fluorometric quantification of the DNAs with a PicoGreen[®] dsDNA Quantification Kit (Invitrogen). Genotyping based on the TaqMan[®] method was described in our previous paper [39].

Statistical analysis

Using the genotype data for the 19 SNPs of *SORL1*, we carried out: (1) a Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) test based on Fisher's exact test to detect genotyping errors; (2) a SNP case-control study using Cochran-Armitage trend test; (3) calculation of linkage disequilibrium (LD) measures ($|D'|$ and r^2); (4) the expectation of haplotype blocks based on Gabriel et al.'s and four gamete methods [40]; and (5) case-control haplotype analysis of each inferred haplotype block. Bonferroni correction was applied to correct for multiple testing (19 tests) for a SNP case-control study: p of $2.63\text{E-}03$ ($=0.05/19$) was set as the significant threshold. As the relative risk of disease, OR with a 95% confidence interval (CI) was calculated from a 2×2 contingency table. For all statistical analyses mentioned above, we used SNPalyze software