

厚生労働科学研究委託費

認知症研究開発事業

家族性アルツハイマー病に関する  
縦断的観察コホート研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 森 啓

平成27(2015)年 3月

厚生労働科学研究委託費

認知症研究開発事業

家族性アルツハイマー病に関する  
縦断的観察コホート研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 森 啓

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の認知症研究開発事業による委託業務として、森啓が実施した平成26年度「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究-----	1
森 啓	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
a. プロジェクトの総合推進 -----	5
森 啓	
加藤 祐一	
福井 充	
武藤 香織	
関島 良樹	
（資料1）プロトコール	
（資料2）同意説明書	
b. データ管理に関わる技術開発 -----	113
嶋田 裕之	
井原 涼子	
千田 道雄	
松田 博史	
松原 悦朗	
c. 神経心理テストの邦訳版の整備 -----	115
森 悦朗	
井原 涼子	
池内 健	
布村 明彦	
川勝 忍	
岩田 淳（研究協力者）	
d. エントリー開始 -----	118
東海林 幹夫	
池内 健	
池田 学	
川勝 忍	
中澤 栄輔	
関島 良樹	
e. 臨床研究の開始 -----	120
東海林 幹夫	
嶋田 裕之	
池内 健	
池田 将樹	
池田 学	
布村 明彦	
川勝 忍	
III. 学会等発表実績 -----	122

## 1. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（認知症研究開発事業）

委託業務成果報告（総括）

家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究

業務主任者 森 啓 大阪市立大学大学院 医学研究科・教授

#### 研究要旨

本研究は、本邦で初めての若年性発症をする常染色体優先遺伝性の家族性アルツハイマー病（AD）の家系を対象とした観察臨床研究である。米国臨床研究 the Dominantly Inherited Alzheimer Network（米国 DIAN）との国際共同研究としての日本版 DIAN 研究（DIAN Japan/DIAN-J）としての位置付けがある。本研究を實現し、アルツハイマー病の病態の進行と予後の予測を具体的な年月で議論、考慮する医学的証拠の確立を目指し、適切な医学医療、とりわけ予防を含めた薬剤の選択と投与時期の有効性を高める臨床研究のための基盤整備を目的とする。米国 DIAN 研究と同一の厳密な邦訳版作成を進めることで、グローバル統一基準での検査施行とする。初年度は、主としてプロトコールの精査、神経心理テストの精査を実施した。

#### （研究分担者）

加藤 祐一	大阪市立大学医学部附属病院・特任教授
嶋田 裕之	大阪市立大学大学院医学研究科・准教授
福井 充	大阪市立大学大学院医学研究科・准教授
東海林 幹夫	弘前大学大学院医学研究科・教授
池内 健	新潟大学脳研究所・教授
池田 将樹	群馬大学医学系研究科・講師
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科・教授
千田 道雄	公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター研究所副所長
武藤 香織	東京大学医科学研究所・教授
中澤 栄輔	東京大学大学院医学系研究科・助教
関島 良樹	信州大学医学部・准教授
池田 学	熊本大学大学院生命科学研究部・教授
布村 明彦	山梨大学大学院医学工学総合研究部・准教授
松田 博史	国立精神・神経医療研究センター・センター長
松原 悦朗	大分大学医学部・教授
川勝 忍	福島県立医科大学会津医療センター・教授
井原 涼子	東京大学大学院医学系研究科・特任助教

## A. 研究目的

オレンジプラン、新オレンジプランでの重点施策として若年性認知症への対応推進がある。本研究は、本邦で初めての若年性発症を真正面から医療面から捉える研究である。主たる研究対象者は、常染色体優先遺伝性の家族性アルツハイマー病 (AD) の家系構成者であり、薬剤介入のない観察臨床研究である。米国臨床研究 the Dominantly Inherited Alzheimer Network (米国 DIAN) との国際共同研究としての日本版 DIAN 研究 (DIAN Japan/DIAN-J) としての位置付けがある。本研究を実現し、アルツハイマー病の病態の進行と予後の予測を具体的な年月で議論、考慮する医学的証拠の確立を目指し、適切な医学医療、とりわけ予防を含めた薬剤の選択と投与時期の有効性を高める臨床研究のための基盤整備を目的とする。とりわけ、欧米人とは遺伝背景や生活様式の異なる日本人、アジア人での初めての解析が可能となり、グローバル治験参加への遅れをなくし、歩調を整えることとで、日本国民への最新の認知症医療を届けることを計画している。本研究では、各種神経心理テスト、脳画像、血液・髄液バイオマーカーを検査することにより初期変化、順序を、発症予防を中心課題として実施する。

## B. 研究方法

### B. 1. プロトコールの作成

米国 DIAN 観察研究は、平成25年度に第1期を終了し、第2期目の実施となって居るが、平成26年度から始まった日本での DIAN 研究 (DIAN Japan) の実施には、米国の第2期 DIAN 研究と統一したプロトコールを採用するように要請されている。このために、新プロトコールを日本での研究プロトコールとするために、たたき案となる邦訳版を作成し、本研究組織内で国内医療基準に合致するように検討精査した。最終版プロトコールは、3月末のワシントン大学担当者との確認を以て完了することになる。

#### B. 1. 1. 神経心理テスト

C D R、M M S E、N P I-Q、Hachinski Ischemic Score、GDS (Geriatric depression scale)、FAQ (Functional activities questionnaire)、UPDRS-motor、AD8 アルツハイマー病スクリーニング質問

票、Logical Memory Story A、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、動物および野菜のカテゴリー流暢性、トレイルメイキングテスト (TMT) A、B、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) Digit Symbol、Boston Naming Test (BNT) の奇数項目、単語リスト再生、文字流暢性 (FAS)、International Personality Item Pool (IPIP)、業記憶 (計算スパン、リーディングスパン)、注意力 (Simon 課題、子音-母音、奇数-偶数課題)、エピソード記憶 (ペア連結)、視覚空間処理 (折り紙)、意味分類 (Semantic Categorization)、Cogstage バッテリー (iPad 活用) について準備を整える。

### B. 2. 本研究協力される被験者の同意書

### B. 3. 遺伝カウンセリングの検討

#### (倫理面への配慮)

本研究は、認知症という苦しみから国民を守ることを主たる目的として計画実施される。認知症の中でも、若年性疾患タイプは、通常の孤発性疾患タイプ以上の大きな苦しみがあり、若年発症が故に、介護制度の適用外にもなりうること、あるいは一家を支える仕事の中断による収入源の損失、育児・子育て・家事困難から来る家庭崩壊の重篤な局面を迎える。さらに、本研究の対象となるのは、これらの若年性認知症に加えて、家族性疾患タイプという遺伝性に深い課題が横たわることとを協調しておかなければならない。従来治験対象にもならず、あらゆる医療の対処外として放置されてきた家族性アルツハイマー病患者、家族に医療の支援を提供することは、1つの重要な研究ゴールでもある。このように本研究の対象者である未発症、発症患者、家族に対する倫理面での配慮は、本研究の最も重要な根幹をなすものである。B. 2.、B. 3. において、米国でのプロトコールと完全に一致しない点として、対象者を18歳から20歳以上とすること、全症例対象者に対して遺伝カウンセリングの視点からの説明を丁寧に実施することは、日本国内での独自の配慮として、実施することとした。いうまでもなく、これらの変更を含む研究内容についての患者、家族への丁寧な説明は、その基礎となるようにしている、本報告書作成段階では、最終プロトコール完成直前にあるが、新しい倫理指針に合致するように、倫理面での配慮、ヒトゲノム・遺

伝子解析研究に関する倫理委指針、疫学研究に関する倫理指針に合致する内容を研究開始前の諸手続を踏む計画である。

## C. 研究結果

### C. 1. プロトコールの作成

米国D I A N観察研究は、平成25年度に第1期を終了し、第2期目の実施となって居るが、平成26年度から始まった日本でのD I A N研究 (DIAN Japan) の実施には、米国の第2期D I A N研究と統一したプロトコールを採用するように要請されている。このために、新プロトコールを入手し、日本での研究プロトコールとするために、たたき案となる邦訳版を作成し、本研究組織内で国内医療奇人に合致するように検討精査を実施した。最終版プロトコールは、3月末のワシントン大学担当者との確認を以て完了することになる。

### C. 1. 神経心理テスト

検査項目の中でも、重要なテストであり、新しい国際基準に合致した最適邦訳版を作成した。一部、ライセンス契約について回答がまだのものがあるが、開けでミック利用であるために、大きな障害はないと考えている。

C. 2. 本研究協力される被験者の同意書を、日本国内で使用できるように米国D I A N研究邦訳版を作成した。

### C. 3 遺伝カウンセリングの全面的導入

米国D I A N研究では、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施することに決められているが、日本での堂研究を実施する場合、国内医療事情と患者、家族の利益を最優先することに重点を置き、前症例に対して、遺伝カウンセリングの紹介をするように決定した。この修正は、米国プロトコールと矛盾する物でも、プロトコール変更でも無く、医療現場での適切な対応と言うことで対処することにした。

## D. 考察

プロトコール、手順書の完成が初年度末において、なお完成の状態には至っていない。エントリー条件として米国プロトコールでは、18才以上となっているが、本邦での嗜好では成人という基準などを鑑み 20才以上とすること、さらにデータ入力の手順など詳細を確認しておくことをD I A N研究旧責任差hであるモリス教授からの了承を以て確定する予定である。

一方、手順書については、米国での修正版すら未だ完成していない状況であるが、本研究としても、速やかな入手と、邦訳版の完成を待つ準備を終える計画である。さらに新しい倫理指針に合致するように、倫理面での配慮をした研究申請をすることが、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理委指針、疫学研究に関する倫理指針に準拠した申請を進める計画であり、速やかに各医療機関での倫理委員会での承認をこぎ着ける計画である。このように研究の遅れが目立つが、国際共同研究の円滑かつ正確な遂行実現する為に、拙速な進行を戒め、丁寧かつ慎重な配慮を心がけた上で、患者、家族の期待に応えるように計画遂行が重要である。

## E. 結論

米国D I A N研究との国際共同研究としての位置づけにある本邦のD I A N研究を実施する為に、米国と同一の基準を遵守した準備を整備しつつある。国内医療事情などに合致するように、元プロトコールの変更なしに微修正を加えた。

## F. 健康危険情報

研究準備段階であり、危険情報は無い。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

森啓 (2014) アルツハイマー病研究 update2014. 第5回日本血管性認知障害研究会 (メルパルク京都)

H. Mori (2014) Efficient prevention of dementia based on medical evidence and an financial view. Global Dementia Legacy Event Japan (六本木アカデミーヒルズ)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許出願・取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

特記すべき項目なし

3. その他

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（認知症研究開発事業）

委託業務成果報告（業務報告）

### プロジェクトの総合推進

森 啓 大阪市立大学大学院 医学研究科・教授  
加藤 祐一 大阪市立大学医学部附属病院・特任教授  
福井 充 大阪市立大学大学院医学研究科・准教授  
武藤 香織 東京大学医科学研究所・教授  
関島 良樹 信州大学医学部・准教授

#### 研究要旨

本研究は、本邦で初めての若年性発症をする常染色体優先遺伝性の家族性アルツハイマー病（AD）の家系を対象とした観察臨床研究である。米国臨床研究 the Dominantly Inherited Alzheimer Network（米国 DIAN）との国際共同研究としての日本版 DIAN 研究（DIAN Japan/DIAN-J）としての位置付けがある。邦訳版作成を基礎に、国内医療に矛盾しないように全体を配慮するように、検討した。

#### A. 研究目的

本邦で初めての若年性発症を医療面から捉える臨床研究である。主たる研究対象者は、常染色体優先遺伝性の家族性アルツハイマー病（AD）の家系構成員であり、薬剤介入のない観察臨床研究である。米国臨床研究 the Dominantly Inherited Alzheimer Network（米国 DIAN）との国際共同研究としての日本版 DIAN 研究（DIAN Japan/DIAN-J）としての位置付けでの研究実施であるために、買う方面からの検討を慎重に進めた。井原涼子を中心に、米国 DIAN 研究プロトコルの邦訳版のたたき案を検討した。また、嶋田裕之が中心となってインフォームドコンセント説明文の検討を実施した。さらに研究本態の骨子とも言うべき、プロトコルの作製に当たっては、各領域（臨床、生化学、MRI、PET）に中心研究者を配置し、責任を持って精査して頂くこととし、個別会議、およびメール通信をベースに細部を詰めた上で、最終的には全体会議での承認を基本として推進することにした。

#### B. 研究方法

##### B. 1. プロトコルの作成

主として池内、東海林、嶋田による総合的検討の元で、米国 DIAN プロトコル改訂版の日本での DIAN 研究（DIAN Japan）の実施のための邦訳版作成をして頂くこととした。

B. 2. 本研究協力される被験者の同意書  
嶋田による邦訳確認を実施した。

#### C. 研究結果

##### C. 1. プロトコルの作成

DIAN Japan プロトコル原案を作成した（資料参照）。

##### C. 2. 神経心理テストの準備

ボストンネーミングテストの使用権利関係が解決していないが、現在交渉中である。

Cogstage バッテリーは、iPad を使用し、初めての紙ベース以外のテストであり、国内では未経験の状態であるが、アクチベーション直前の一括契約段階までこぎ着けた。

C. 3. 本研究協力される被験者の同意書を、日本国内で使用できるように米国 DIAN 研究邦訳版を作成した（資料参照）。

#### D. 考察

プロトコールについては、平成 27 年 3 月末にワシントン大学での合同会議で直接議論する事で、最終合意を得ることとした。また、手順書についても、速やかな入手を得るように、ワシントン大学との連絡を密にするようにした。

#### E. 結論

各領域からの意見集約を終え、全体会議を 3 月 15 日に開催し、現状進捗状況の報告と意見交換を実施することで、平成 27 年度の課題を明確にした。

#### F. 健康危険情報

研究準備段階であり、危険情報は無い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

森啓（2014）アルツハイマー病研究 update2014. 第 5 回日本血管性認知障害研究会（メルパルク京都）

H. Mori (2014) Efficient prevention of dementia based on medical evidence and an financial view. Global Dementia Legacy Event Japan（六本木アカデミーヒルズ）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

##### 1. 特許出願・取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記すべき項目なし

資料 1

プロトコール

## 目次

1.0	用語解説	4
2.0	諸言	7
2.1	背景及び意義	7
2.2	優性遺伝アルツハイマーネットワークの根拠	10
2.3	イメージング検査の根拠	10
2.4	遺伝子検査の根拠	11
2.5	バイオマーカー検査の根拠	11
2.6	予備的な試験	12
2.7	具体的な目標	13
3.0	研究デザイン	15
4.0	被験者集団	16
4.1	被験者組入れ基準	17
4.2	被験者除外基準	17
5.0	禁止薬剤	18
6.0	研究手順	18
6.1	プレスクリーニング	18
6.2	初回来院	18
6.3	フォローアップ直接来院	19
6.4	年1回の遠隔フォローアップ	21
6.5	コンプライアンス	21
7.0	研究中止	21
8.0	評価項目	22
8.1	臨床評価	22
	適格性判定スクリーニング/適格性継続判定フォーム	22
	予定する来院頻度	22
	妊娠検査用の採尿(妊娠可能な女性のみ)	23
	臨床評価	23
	Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993)	24
	CDR 補足質問	24
	Geriatric Depression Scale (GDS) (Sheikh & Yesavage, 1986)	24
	Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (Kaufser, Cummings, Ketchel, Smith, MacMillan, Shelley, Lopez, & DeKosky, 2000)	24
	Functional Activities Questionnaire (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982)	24
	Hollingshead Index of Social Position (SES) (Hollingshead, 1975)	25
	United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) -Motor Exam (Fahn, Elton, & UPDRS Development Committee, 1987)	25
	発症年齢評価	25
	被験者家系図	25
	被験者家族歴フォーム	25
	運動質問票	25
	臨床評価フィードバック及び剖検の考察	25
	被験者フォローアップ質問票(任意)	26
8.2	精神測定	26

8.3	精神測定項目	26
	Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein and McHugh, 1975)	26
	Logical Memory Test IA, IIA (パラグラフの即時及び遅延再生) (Wechsler, 1987)	26
	数列の同順及び逆順復唱 (Wechsler, 1987)	27
	カテゴリー流暢性テスト (Butters, Granholm, Salmon, Grant, & Wolfe, 1987)	27
	トレイルメイキングテスト: Part A 及び B (Armitage, 1946)	27
	Boston Naming Test (BNT) (Goodglass & Kaplan, 1983 a, b)	27
	WAIS-R Digit Symbol (Wechsler, 1981)	28
	International Personality Item Pool (IPIP; Goldberg, 1999)	28
	コンピュータを利用した認知機能検査バッテリー	28
9.0	イメージング	30
9.1	MRI	30
	スキャナー適格性確認:	30
	画像取得:	31
	MRI 画像解析:	31
9.2	PET イメージング	31
10.0	体液採取手順	38
10.1	遺伝子材料の秘密性維持方法	40
10.2	採取すべき空腹時脳脊髄液及び血液	40
10.3	空腹時試料の採取、採取量、及び保存	41
10.4	空腹時バイオマーカー評価用試料の発送	41
10.5	空腹時体液の保存、目録及び追跡	42
10.6	体液分析	42
10.7	試料及びデータの共有	43
11.0	神経病理試験	43
12.0	安全性モニタリング	44
13.0	研究の実施: 倫理上及び規制上の配慮	45
14.0	施設内審査委員会 (IRB) / 施設内倫理委員会 (IEC)	46
15.0	十分な説明に基づく同意及び HIPAA コンプライアンス	46
15.1	遺伝子材料についての同意	47
16.0	被験者へのリスク	47
16.1	被験者の関与及び特性	47
16.2	情報・材料源	47
16.3	潜在的リスク	47
17.0	対リスク防御の妥当性	50
17.1	被験者募集及び十分な説明に基づく同意	50
17.2	対リスク防御	50
18.0	女性及びマイノリティの組入れ	52
19.0	データ管理	53
	データ収集及びデータアクセス	53
	MRI 及び PET	53
	臨床、人口統計学、遺伝、筆記精神測定のデータ	54
	臨床及び精神測定評価の品質保証	55

---

19.1 臨床モニタリング .....	55
<b>20.0 被験者募集 .....</b>	<b>55</b>
<b>21.0 統計的考察 .....</b>	<b>55</b>
21.1 検出力分析 .....	56
<b>22.0 方針及び手順に関する小委員会 .....</b>	<b>57</b>
<b>23.0 資源の共有 .....</b>	<b>57</b>
23.1 知的財産及びデータの共有 .....	57
23.2 資源共有計画 .....	58
<b>24.0 付録 .....</b>	<b>59</b>
24.1 直接評価のスケジュール .....	59
24.2 来院スケジュール見本 .....	59
24.3 変更のリスト .....	61

## 1.0 用語解説

<b>AAO</b>	発症年齢
<b>A<math>\beta</math></b>	アミロイド $\beta$ 蛋白質:アミロイド前駆蛋白質から作られるアミノ酸 38 ~43 個の蛋白質
<b>ACS</b>	アルツハイマー病の先行バイオマーカーを調べる Adult Children Study プログラムプロジェクト (P01 AG026276 ; 主任研究者 : JC Morris)
<b>AD</b>	アルツハイマー病 : 組織病理学的疾患
<b>ADAD</b>	常染色体優性アルツハイマー病 : 家族歴によって規定され、AD の既知の原因突然変異の存在によって確認される
<b>ADCS</b>	Alzheimer Disease Cooperative Study (U01 AG10483 ; 主任研究者 : PS Aisen) : アルツハイマー病治療試験進展のためのコンソーシアムで、ADNI (次項参照) の臨床コアとなり、DIAN データ収集の支援も行う
<b>ADNI</b>	アルツハイマー病ニューロイメージングイニシアチブ (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative) (U01 AG24904 ; 主任研究者 : MW Weiner) : アルツハイマー病におけるイメージング及びバイオマーカー変化を評価するためのコンソーシアム。DIAN は ADNI プロトコールを一部利用する。
<b>ADNI-NPC</b>	ADNI 神経病理学コア (U01 AG24904S1) : 2007 年設置で、JC Morris 及び NJ Cairns が指導
<b>ADRC</b>	ワシントン大学アルツハイマー病研究センター (Alzheimer Disease Research Center) (P50 AG05681 ; 主任研究者 : JC Morris)
<b>AlzForum</b>	アルツハイマー研究フォーラム (Alzheimer Research Forum) ウェブサイト ( <a href="http://www.alzforum.org">www.alzforum.org</a> )
<b>APOE/ApoE</b>	それぞれ遺伝子及び蛋白質 : $\epsilon$ 4 アレル多型は AD リスクを高める
<b>APP</b>	アミロイド前駆蛋白質の遺伝子で、ADAD を引き起こす約 28 の病理性突然変異がある
<b>BIRN</b>	生物医学インフォマティクス研究ネットワーク (Biomedical Informatics Research Network)
<b>BP</b>	アミロイドイメージングにおける結合能
<b>CDR</b>	Clinical Dementia Rating : 認知症重症度の評価ツール
<b>CFR</b>	(米) 連邦規則集
<b>CNDA</b>	中央ニューロイメージングデータアーカイブ (Central Neuroimaging Data Archive)
<b>CSF</b>	脳脊髄液
<b>CTC</b>	臨床試験委員会
<b>DAT</b>	アルツハイマー型認知症 : 臨床的に診断される AD 症候群
<b>DIAN</b>	優性遺伝アルツハイマーネットワーク (Dominantly Inherited Alzheimer Network) (本件) : このネットワークのデータベースは、DIAN CNDA である
<b>DNA</b>	デオキシリボ核酸

<b>DSMB</b>	データ・安全性モニタリング委員会
<b>DVR</b>	分布容積比
<b>EAO</b>	推定発症年齢：家系データ及び変異特異的データに基づく予測値
<b>ELISA</b>	固相酵素結合免疫測定法
<b>ELSMEM</b>	実行能力、言語能力、空間認識能力及び記憶能力を評価するコンピュータ化された検査バッテリー
<b>FACS</b>	Familial Adult Children Study (P01 AG026276-S1)：アルツハイマー病の原因突然変異を持つ親の無症候の子供を登録するための、ACSを補完する研究 (R. Bateman 指導)
<b>FDG</b>	[ <sup>18</sup> F]フルオロデオキシグルコース
<b>IEC</b>	施設内倫理委員会
<b>IRB</b>	施設内審査委員会
<b>HASD</b>	Healthy Aging and Senile Dementia プログラムプロジェクト (P01 AG03991；主任研究者：JC Morris)
<b>HIPAA</b>	医療保険の携行性と責任に関する法律 (Health Insurance Portability and Accountability Act)
<b>LP</b>	腰椎穿刺
<b>MAPT</b>	微小管結合蛋白質タウ
<b>MRI</b>	磁気共鳴画像法
<b>NACC</b>	米国アルツハイマー調整センター (National Alzheimer's Coordinating Center) (U01 AG016976；主任研究者：W Kukull)：連邦政府資金によるアルツハイマー病センター (Alzheimer's Disease Center, ADC) のデータレポジトリ
<b>NIAGADS</b>	米国立老化研究所 (National Institute on Aging) のアルツハイマー病遺伝学データストレージサイト ( <a href="https://www.niagads.org/">https://www.niagads.org/</a> )
<b>NCRAD</b>	米国アルツハイマー病細胞レポジトリ (National Cell Repository for Alzheimer's Disease) ( <a href="http://ncrad.iu.edu/">http://ncrad.iu.edu/</a> )
<b>PCR</b>	ポリメラーゼ連鎖反応
<b>PET</b>	陽電子放射型断層撮影法
<b>PIB</b>	Pittsburgh Compound B：[ <sup>11</sup> C]ベンゾチアゾールアミロイドイメージング剤
<b>プレクリニカル AD</b>	前発症期の認知機能正常者における [すなわち軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) さえない] 組織病理学的 AD
<b>PSEN1</b>	プレセニリン1：ADADにおいて最も突然変異の多い遺伝子で、ADADを引き起こす約164の病理性突然変異がある
<b>PSEN2</b>	プレセニリン2：PSEN1のホモログで、ADADを引き起こす約10の病理性突然変異がある
<b>QC</b>	品質管理
<b>RFA</b>	Request for Applications
<b>ROI</b>	関心領域
<b>UDS</b>	Uniform Data Set：連邦政府資金によるアルツハイマー病センター (ADC) が認知症のない人並びに MCI 及び DAT のある人を標準的かつ統一的に長期間評価するために使用している臨床及び認知機能

	に関する検査バッテリー
<b>UPDRS</b>	United Parkinson's Disease Rating Scale Motor Examination

## 2.0 諸言

### 2.1 背景及び意義

アルツハイマー病（以下「AD」）は認知症の最大原因であり、社会の高齢化が進む中、公衆衛生上の大きな問題になりつつある。現在、米国には500万人の患者がおり、2050年までに1300万人に増加すると予想される（Hebert et al. 2003）。ADになると記憶や認知機能が失われ、最終的には自立した生活がまったく送れなくなる。ADは患者及びその家族に重い人的金銭的負担をもたらす。この疾患の深刻さと高まりつつある有病率から、よりよい治療法の開発は急務である。

現在承認されている薬剤はAD症状を一時的にいくらか軽減するが、疾患そのものを標的とする疾患修飾薬（disease modifying treatment）はない。疾患修飾薬は、脳に永続的損傷が起こる前に投与するのが最も有効と考えられる。しかしADの場合、臨床診断が可能になるまでにすでに大規模なニューロン脱落が起こっている（Price et al., 2001）。AD発症前の病態生理学的変化の特定は、発症リスクのある人々を診断するための理想的なアプローチであり、疾患修飾薬の効果を調べる手段をもたらす可能性がある。ADを引き起こす疾患メカニズムに関する発症前の人々を対象にした研究は、おそらくADの病因、診断及び治療に関する新たな洞察をもたらすであろう。

常染色体優性AD（以下「ADAD」）：3つの遺伝子（*APP*、*PSEN1*、*PSEN2*）のいずれかにおける突然変異又は*APP*の重複だけが、AD発症を決定する因子として特定されている。原因となる遺伝的要因を支持する最も特筆すべき証拠は、完全浸透性の常染色体優性疾患としてADが遺伝する複数の家系の存在である（Janssen et al., 2003）。これらの家系に属する人々の約50%が、一般には早期（60歳未満）のアルツハイマー型認知症（以下「DAT」）発症を運命づける突然変異を持つ。ADADは、それよりもずっと一般的な老年性ADと臨床症状、病理学的変化及び生化学的変化の点で類似している。ADADの原因突然変異が発見されたことで、多くはADAD家系で見つかった突然変異に基づく分子生物学的研究や動物モデルを通じ、ADについてかなりのことがわかってきた。老年性ADについての理解も、代謝研究並びにバイオマーカー及びイメージング技術を利用したヒトADADの基礎にある病態生理に関する研究によってさらに進むであろう。

今のところ、ADの発症を遅らせたり進行を予防したりする効果の確認された薬剤はないが、その可能性のある有望な候補物質はいくつも存在する。そうした治療薬の開発及び最終的な導入時には、それらがヒトの脳の構造、機能及び生化学に及ぼす効果を測定するためのバイオマーカーが決定的に重要になるであろう。我々はDAT前発症期からDAT中期にかけてのADADの進行を特徴づける基礎的な長期データセットを確立するため、優性遺伝アルツハイマーネットワーク（Dominantly Inherited Alzheimer Network：以下「DIAN」）の設置を予定している。DIANは、十分に特性が解明され統一的に調査されたADAD患者集団において、発症及び進行に関連したイメージング、バイオマーカー及び精神測定の経時変化を調べるのに役立つであろう。

ADAD患者は一般に老年性AD（以下「LOAD」）と同様の記憶障害及び実行能力障害を示すが、若くして発症する（Snider et al., 2005）。ADADの発症年齢はアポリポ蛋白E（ApoE4）にも影響されるらしく（Pastor et al., 2003）、そのことはLOADでも明らかになっている。