

一般に ADAD は臨床的に LOAD と類似するが、ミオクロウナス、痙攣、パーキンソンニズム、ジストニア、並びに行動及び精神症状などを合併することもある (Larner & Doran, 2006; Ringman, 2005; Rossor, Fox, Freeborough, & Harvey, 1996)。ADAD 及び LOAD の病理はどちらもアミロイドβ (Aβ) 斑及び神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) であるが、ADAD の方が Aβ42 の組成割合が高い (Gomez-Isla et al., 1999)。

ADAD の発症年齢 (AAO) はさまざま (PSEN1 突然変異の場合 26~60 歳) (Lleo et al., 2004; Snider et al., 2005)、一般に ADAD の家系内では一貫している (Kumar-Singh et al., 2006)。しかし 80 代に発症するまれな PSEN1 突然変異もあるため、すべての ADAD が早期に発症するとは限らない (Kauwe et al., 2007)。ADAD 家系における発症年齢は、Aβ42 の蓄積の多さと Aβ40 の蓄積の少なさに相関する (Kumar-Singh et al., 2006)。さらに、同一家系内では ApoE4 や低学歴といった他の要因が早期発症に関係することが明らかになっている (Pastor et al., 2003)。おそらく ADAD 家系は、AD の経過並びに遺伝、病因、病態生理、バイオマーカー、イメージング及び臨床マーカー間の関係についての重要な情報をもたらすであろう (表 1)。

疑問	病因	病態生理	病理	バイオマーカー	臨床変化
分析法	遺伝子検査	CSF Aβ代謝	PIB を使用した PET 及び MRI	CSF ELISA	CDR 及び精神測定
結果	PSEN1、PSEN2 又は APP 突然変異	Aβ42 の過剰産生及び/又は過少クリアランスの可能性	脳のアミロイド蓄積; 萎縮; 接続性	Aβ42 の減少、タウ蛋白質の増加など	記憶、注意力、実行機能及び/又は他のドメインにおける日常機能の低下

ADAD 家系の 50%超では APP、PSEN1、PSEN2 の 3 遺伝子のいずれかに病因性突然変異がある (Behrens et al., 2007; Lleo et al., 2002; Lopera et al., 1997; Raux et al., 2005)。これらの 3 遺伝子及び APP の重複 (Rovelet-Lecrux et al., 2006) (21 トリソミーを含む) だけが、DAT を引き起こす必要かつ十分な ADAD の病因として特定されている。

最初に決定因子として特定された突然変異は、21 番染色体上の APP 遺伝子であった (Goate 1991)。名前から予想されるように、APP は AD の脳に蓄積する Aβペプチドの前駆体をコードする (Haass et al., 1993; Johnson-Wood et al., 1997)。蛋白質分解処理試験は、Aβが APP の正常な代謝産物であり、ニューロンにおいて高レベルで産生される。Aβはアミノ酸 38~43 個からなるさまざまな長さの複数のペプチドである。ADAD を引き起こす APP の突然変異はどれも APP 処理を変化させ、患者の血漿及び培養細胞では Aβ42 の Aβ40 に対する比が増加する (Hecimovic et al., 2004; Scheuner et al., 1996)。14 番染色体上のプレセニリン 1 をコードする遺伝子 (PSEN1) 及び 1 番染色体上のプレセニリン 2 をコードする遺伝子 (PSEN2) で 160 を超える突然変異が報告されている

(Levy-Lahad et al., 1995; Sherrington et al., 1995) (<http://www.alzforum.org>; <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>)。これらのプレセニリン突然変異は Aβ42/40 比

を高め、その比が認知症の平均発症年齢を予測する (Kumar-Singh et al., 2006)。PSEN1 の遺伝子欠失は、培養細胞及びマウスにおいて A β 分泌量を劇的に減らす (De Strooper et al. 1998; Nyabi et al. 2002)。A β 42/40 比の増加は、変異 APP コンストラクト又は変異 PSEN1 コンストラクトを導入した細胞の培養上清及び *in vivo* マウスモデルにおいて検出可能である (Scheuner et al. 1996; Jankowsky et al. 2004)。さらに ADAD の 30 家系における A β 蓄積の生化学は、いずれも A β 40 に比べて A β 42 が多く蓄積していることを示した

(Borchelt et al. 1996)。おそらくこれに最も関連する知見として、これらの突然変異がある人では血漿中の A β 42/40 比が大きい (Gomez-Isla et al. 1999)。ADAD はまれな疾患であるが、3 種類の遺伝子における突然変異が A β に同様の変化を引き起こすという事実は、共通する最終発病経路の存在を示唆し、A β (特に A β 42 及び A β 40 の産生) が AD の経過に中心的役割を果たすという仮説を裏付けている。

十分に特性が解明された ADAD 家系における A β 蓄積の時期は、これらの家系における AD 発症に関連する A β 蓄積についての重要な情報をもたらす可能性がある。同一家系内では似たような年齢で DAT が発症することから、まず横断的にバイオマーカー及び臨床検査における変化の順序を推定し、DIAN 参加者を対象にした長期試験においてそれをさらに検証する。また、PIB を使用した PET (PIB PET) で評価される A β 斑の分布は、おそらく ADAD を老年性 AD と比較する際の重要なパラメータになるであろう。

JL Price 及び JC Morris が指導した一連の入念な臨床病理研究の結果から、AD には長い前発症 (プレクリニカル) 期があり、脳の変化が徐々に蓄積して最終的に DAT に至ると考えられている。このプレクリニカル AD 仮説は、75 歳以上で認知症がない人の最大 40% に神経病理学的 AD があるという観察知見に基づいている (Price & Morris, 1999)。こうした人々には従来の方法で評価される認知機能の障害や低下がなく (Goldman et al., 2001)、AD で侵されやすい嗅内皮質といった脳領域にニューロン脱落がほとんどないか、まったくない (Gomez-Isla et al., 1996; Price et al., 2001)。AD の最初期症状が現れる時期、しばしば「軽度認知障害 (以下「MCI」)」とされる段階では、すでに嗅内皮質の II 層及び海馬の CA1 にすでに大規模なニューロン脱落が存在する (Price et al., 2001)。ワシントン大学などの研究者は、これらの所見を発症の何年も前の脳に損傷が現れる AD のプレクリニカル期に一致すると解釈した。アミロイド斑及び神経原線維変化がある閾値密度に到達するか、それらが十分な時間にわたって影響するか、未知の要因による誘発があるか、又はそれらが組み合わさると、ニューロン変性 (Price et al., 2001) 又はシナプス変性 (Masliah et al., 2001) が生じ、AD の最初期症状が現れる (Morris & Price, 2001)。この仮説で重要なのは、たとえ症状が非常に軽度であっても (Storandt, Grant, Miller, & Morris, 2006)、DAT を発見できるときにはすでに大規模なニューロン損傷が存在するということである。現在開発中の潜在的「疾患修飾」薬を真に有効なものとするには、ニューロンの大規模な脱落前、DAT、MCI、又はさらにプレ MCI の診断が可能になる前の超早期に投与を始めなければならないと考えられる。この AD のプレクリニカル期を特定するには、バイオマーカーが必要である。

現在検討されている潜在的先行バイオマーカーには、連続的に実施する神経心理学的検査における学習効果の欠如 (Galvin et al., 2005)、注意制御の度合 (Castel, et al., 2007; Duchek & Balota, 2005)、磁気共鳴画像法 (以下「MRI」) で調べられる全脳、内側側頭葉、及び他の脳構造における容積及び形状の変化 (Csernansky et al., 2000; Csernansky et al., 2005; Fotenos, Snyder, Girton, Morris J.C., & Buckner, 2005; Miller et al., 2003)、脳アミロイド蓄

ADC-034

積の PIB PET 所見 (Mintun et al., 2006)、並びに A β 及びタウ蛋白質といった関連蛋白質の脳脊髄液 (以下「CSF」) 中の濃度変化 (Fagan et al., 2000; Fagan et al., 2006) がある。予備的な研究は、これらのバイオマーカーのいくつかが数年以内に DAT を発症する認知機能が正常な高齢者を特定するらしいことを明らかにした (Csernansky et al., 2005; Fagan et al., 2007; Fotenos et al., 2005)。これらのバイオマーカーが一生のどの時期にどのような順序で検出できるのかは不明である。これらが判明すれば、AD の最初期の病因並びにその結果として生じる分子レベル、細胞レベル及び生化学的な異常の時間経過に関する理解が大きく進むであろう。

2.2 優性遺伝アルツハイマーネットワークの根拠

ADAD は AD 例全体の 1% に満たないが、責任突然変異のもたらす生化学的影響がこの疾患の病理学的基礎にあると考えられることから、研究対象として興味深いモデルである。AD 発症が避けられない発症前の変異キャリアに起こるイメージング及びバイオマーカー変化の順序を調べることで、発症に至る病理生物学的カスケードに関する極めて重要な情報が得られる可能性がある。優性遺伝性 AD はそれよりもずっと一般的な老年性の「散発性」AD と臨床的病理学的表現型が似ているため、若年性 AD における脳変化の特性及び順序が老年性 AD にもあてはまるかもしれない。しかし ADAD の変異キャリアは少なく、世界中に分散している。この集団の研究はごく一部の学術拠点に限られており、それぞれが独自のプロトコールで少数の変異キャリアを調べている。標準化されたツールを用いた統一的な評価に向けて優性遺伝性 AD の変異キャリアを特定し、複数の施設で利用できる大規模な患者登録システムを開発しようという体系的な努力がなされなかったために、彼らから得られる臨床データ、認知機能データ、イメージングデータ、生物学的データ及び試料を集中的に保存する中央レポジトリーは存在しない。本プロトコールでは、この集団を評価し、そのデータを利用して世界的な患者登録システムを構築するための体系的な方法を説明する。

2.3 イメージング検査の根拠

老年性 AD に関する数多くの研究が、臨床診断の時点で存在する脳の容積、代謝、最近では A β 斑における異常を調べている。一般に、こうした研究のイメージングでは、同一被験者でこれら 3 種類の評価項目すべてを評価しておらず、ほとんどの場合、時間を追った変化の順序説明ができていない (ただし ADNI では現在これが行われている)。

ADAD は一般に早期に発症し (60 歳未満)、発症年齢の予測が可能である (Pastor and Goate, 2004)。発症年齢の予測が容易であるために、ADAD は発症前の包括的長期イメージング検査の対象として理想的である。

非常に限定的ではあるが、ADAD を対象にした最新の研究は、イメージングでプレクリニカル期の変化が検出できることを確認している。複数の長期 MRI 試験が、複数の発症前 ADAD コホートにおいて脳全体及び脳の一部の萎縮を表す測定値の増加を明らかにした (Fox et al., 1999; Fox et al., 2001; Scahill et al., 2002; Schott et al., 2003; Chan et al., 2003)。例えば Mosconi et al (Mosconi et al., 2006) は、FDG を利用した PET (FDG PET) 及び MRI で無症候の ADAD 変異キャリア 7 名のイメージングを実施し、LOAD と同様の多数の代謝低下領域を見出した。しかし容積変化は限定的で、ADAD では容積変化に先立って代謝機能が低下する可能性があるとした。これらの ADAD 変異キャリアのイメージン

グは、この家系における認知症 AAO の 1~27 年前に行われた。

FDG PET は、遺伝的素因 (ApoE4 アレル) のために老年性 AD のリスクが高い被験者における集団としての差の検出にも利用された。Small et al. (2000) 及び Reiman et al. (1996) の報告によると、「高リスク」集団の一部の脳構造における FDG 取込み量領域平均値のわずかな低下は、プレクリニカル状態が発症に先立つ機能的変化の時期であるという考えを支持する。

ADAD における PIB PET では、 $A\beta$ 蓄積が報告されている。Klunk et al. (2007) は、*PSEN1* 変異を有する無症候者 5 名及び認知症発症者 5 名のすべてに $A\beta$ 斑があると報告した。しかし $A\beta$ 斑の分布は一般的な AD 患者と異なっており、線条体 (具体的には尾状核) における沈着がかなり多かった。我々も複数の *PSEN1* 変異キャリアで同様のパターンを認めたが、彼らの家系における認知症平均 AAO まで 15 年ある 1 名では PIB の取り込みがなかった。最近、凝集タウ蛋白質 (ミスフォールドによって神経原線維変化を引き起こす蛋白質) に結合する複数の実験的な化合物が LOAD 患者で試験されており、将来バイオマーカー及び診断薬として有望であることが明らかになっている。以上を総合すると、これまでの報告は ADAD におけるイメージングの実行可能性を示しているが、被験者数が少なく、長期のデータセットがないことから、ADAD における発症の特性が十分明らかになったとは言えない。

2.4 遺伝子検査の根拠

一般的な疾患における遺伝的リスク因子の重要性への認識が高まったことで、老年性アルツハイマー病になりやすくする環境リスク因子に加え、遺伝的リスク因子の役割も評価されるようになってきた。1993 年、アポリポ蛋白 E 遺伝子 (*APOE*) におけるある多型が、AD の (決定因子ではなく) 遺伝的リスク因子として初めて同定された (11)。調べた集団間でリスク規模に差はあったが、いずれの集団においても *APOE4* アレルの用量依存的効果が認められた (12)。*APOE4* の効果は 40 歳から 90 歳までのすべての年齢で明らかであるが、70 歳をすぎると減少する。任意の *APOE* 遺伝子型に付随する AD のリスクは、性によっても異なる。最近我々は、生存分析を利用して、ある *PSEN1* 突然変異を持つ大規模家系における AAO に *APOE* 遺伝子型が影響することを明らかにした (13)。*APOE4* アレルキャリアでは予想どおり発症が早かった一方で、*APOE2* アレルキャリアでは発症が遅かった。いまや *APOE* 遺伝子型は、AD の臨床及び病理試験における重要な変数になっている。

LOAD 例の約 50%は *APOE4* アレルを持たないため、遺伝的リスク因子がほかにも存在することは間違いないであろう。残りの遺伝的リスクに関与する他の遺伝子が特定されはじめており、いくつかは *APOE* と同程度の効果量を持つ可能性がある (14)。この分野では、こうした他の遺伝的リスク因子を特定する研究が盛んに行われている。本研究中に新たな遺伝的リスク因子が特定され、検討されることが予想される。

2.5 バイオマーカー検査の根拠

最近のある試験は、発症前の *PSEN1* 変異キャリアにおいて CSF 中の $A\beta_{42}$ 濃度が確実に低下していることを明らかにした (Moonis et al., 2005)。彼らは予想される認知症 AAO まで 10 年以内であった。これらの知見は、認知症発症前の APP 変異又は *PSEN1* 変異キ

キャリアの小規模コホートを非キャリアと比較した先行試験の結果に一致する (Almkvist et al., 2003)。これに対し、発症前の ADAD 変異キャリアでは血漿中 A β 42 濃度の上昇が報告されている (Scheuner et al., 1996)。ADAD の CSF 又は血漿において、A β 42 又は他の被試料の濃度が (疾患の進行に伴い) 経時的に変化するか否かはよくわかっていない。複数の長期 MRI 試験が、複数の発症前 ADAD コホートにおいて脳全体及び脳の一部の萎縮を表す測定値の増加を明らかにしており (Fox et al., 1999; Fox et al., 2001; Scahill et al., 2002; Schott et al., 2003; Chan et al., 2003)、発症の 3~5 年前から萎縮が加速しはじめると推定された。これらのデータは、AD のプレクリニカル期にすでに A β 代謝の異常及び軸索/シナプス/ニューロンの喪失が明らかであり、これらが先行バイオマーカーとして役立つ可能性を示唆している。データが示唆するように、ここまでの知見はより一般的な LOAD にも外挿可能であり (総説については、Blennow and Hampel, 2003 参照)、ADAD の体液及びイメージングにおけるバイオマーカーの解析は、AD 全体の診断及び治療に大きな影響を及ぼすことが見込める。

2.6 予備的な試験

プレクリニカル変化の推移及び順序を把握するため、ワシントン大学は 2005 年、Adult Children Study (ACS) プログラムプロジェクトに着手した。この試験では、一方の親が AD (AAO 80 歳前) の子供及びどちらの親 (70 歳以上生存) も AD でない子供で認知機能が正常な 45~74 歳の 2 群の被験者において、臨床、認知機能、遺伝子、イメージング及び生化学の観点から潜在的 AD 指標を調べる。この評価は長期に及び、すべての被験者において構造的ニューロイメージング、PIB PET、及び CSF 採取が行われる。既存のワシントン大学アルツハイマー病研究センター (以下「ADRC」) 及び Healthy Aging and Senile Dementia プログラムプロジェクト (以下「HASD」) が持つインフラとリーダーシップが、この ACS の実施を容易にした。いずれも同じ主任研究者の指導下にあつて構造化された管理、臨床、データの管理及び生物統計、並びに神経病理学の構成要素が類似しているため、プログラム全体を通じた一貫性と確実性が保証される。さらに、これら 3 つの助成試験ではすべての被験者がまったく同じプロトコールに基づいて評価され、統一的に管理されるため、異なるコホートから得られたデータの比較が容易である。Adult Children Study プログラムプロジェクト (以下「ACS」) は、異なるいくつかのバイオマーカー測定用モダリティーで得られる長期的なデータを相互に関連づけている。認知機能が正常であっても、大脳皮質 PIB 結合陽性 (Mintun et al., 2006) は CSF 中の低い A β 42 濃度に非常によく相関し、この CSF バイオマーカーが脳内アミロイド沈着の存在に関する感度の高い特異的マーカーであることを示した (Fagan et al., 2006)。長期追跡した認知機能正常被験者において、CSF バイオマーカーは DAT の発症を予測する (Fagan et al., 2007)。ACS 被験者は、AD の新たなバイオマーカー候補を特定するためのプロテオーム解析 (Hu et al., 2007) や、AD の新たな遺伝的リスク因子を特定するための CSF バイオマーカー利用 (Kauwe et al., 2007) に寄与している。

ACS への追加助成により、Familial Adult Children Study (以下「FACS」) が行われることになった。これは、1) 原因突然変異が既知である ADAD 家系に属する者を選択的に募集登録する、及び 2) ヒトにおける A β 42 (及び他の CSF 中蛋白質) の合成及びクリアランスの個々の速度を評価する革新的な解析を追加する、という 2 つの重要な点で ACS を拡大するものであった (Bateman et al., 2006)。

PSEN1 変異家系及び *PSEN2* 変異家系に属する発症前の 28 名がこの FACS に参加した。28 名全員が臨床及び認知機能評価、DNA 検査用血液採取、MRI、PIB PET、CSF 分析用腰椎穿刺 (LP) を受け (1 名が二分脊椎を理由に LP から除外された)、DIAN でも提案する包括的な評価プロトコールを完了した。FDG PET は行われなかったが、LP 適格者 26 名で 36 時間にわたって 1 時間ごとに CSF (腰椎留置カテーテルを利用) と血液の採取が実施され、中枢神経系における A β の産生とクリアランスが調べられた (Potter et al., 2012)。これらの被験者は 4 日を要するワシントン大学でのすべての評価に快く応じてくれたが、我々の経験上、ADAD 家系の方々にこうしたことはめずらしくない。別の ADAD 家系を対象に臨床及び認知機能評価、MRI 及び CSF 分析用 LP を実施したワシントン大学 ADRC での先行試験における参加率は 96%であった (適格者 28 名中 27 名が完了)。

2.7 具体的な目標

我々は今回、3つの重要な仮説を検証する予定である。まず、認知症発症が避けられない人 (変異キャリア) には AD 発症前に認知症にならない人 (非キャリア) とは異なる体液中バイオマーカー及びニューロイメージングバイオマーカーの変化が検出できるプレクリニカル期が存在するという仮説を立てた。次に、特定されているどの AD 原因突然変異も APP の正常なプロセッシングを障害し、脳内の A β 42 濃度を高めることから、我々はプレクリニカル期の最初の変化は CSF 中 A β 42 濃度の低下 (CSF 分析)、脳内 A β 42 蓄積 (アミロイドイメージング)、脳内代謝活性の変化 (機能イメージング)、局所萎縮 (構造イメージング) の順に進むという仮説を立てた。臨床及び認知機能変化も起こる可能性がある。そして最後に、症候性 ADAD の表現型は老年性の「散発性」AD のそれに類似するという仮説を立てた。

これらの仮説を検証するため、我々は以下の具体的な目標を提案する。

1. AD を引き起こす *APP*、*PSEN1* 又は *PSEN2* 突然変異を有する AD の親を持つ成人した実子 (変異キャリアか非キャリアか、症候性か無症候性かを問わない) の国際的な DIAN 登録システムを維持し、統一的な DIAN プロトコールに従って 2 年ごとに被験者を評価する。
2. 統合 DIAN データベース及び統合生体試料レポジトリを維持し、適格研究者 (DIAN の内外を問わない) がデータや組織試料を入手しやすいようにして、以下の各種データドメイン内ドメイン間の比較解析を可能にする。
 - a. 無症候変異キャリアにおいて (非キャリアを対照とする)、推定発症年齢前の AD の臨床的、認知的、行動的、イメージング上、及び体液中のバイオマーカーにおける個人内変化の順序及び速度を調べる。
 - b. 発症変異キャリアにおいて、ADNI などのデータセットを利用し、ADAD の臨床的神経病理学的表現型を LOAD の表現型と比較する。
3. DIAN コホート並びにそのデータベース及び試料レポジトリを活用し、発症を遅らせる可能性のある薬剤の検討におけるエクソームチップ (exome chip) 技術の利用; 新しいバイオマーカー候補、イメージングモダリティ及び技術の探索研究; ゲノムワイド関連解析や老年性 AD 例のシークエンシングによって特定された新規 AD 遺伝子も家族性 AD 家系におけるバイオマーカー中間形質の変化発現年齢の変動に影響する

-
- かを調べる探索的遺伝子解析；パイロット試験用のゲノムワイド DNA メチル化データ生成；DIAN 被験者から長期にわたって採取した試料における DNA メチル化の変化を調べる探索的解析、といった新たな科学研究を支持する。
4. 自分の突然変異の状態を知りたいと希望するすべての DIAN 被験者に遺伝子カウンセリングを提供し、カウンセリング後に自分の状態を聞くと決めた被験者に対し、臨床検査改善修正法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments : 以下「CLIA」) に基づいて承認された臨床検査施設 (DIAN 外) による遺伝子検査の結果を提供する。

3.0 研究デザイン

DIANでは、診断が確かな被験者(変異キャリア)における優性遺伝性ADを、自然発症対照群としての非キャリアの兄弟姉妹と比較検討する。臨床評価、認知機能評価、遺伝子検査、イメージング、バイオマーカー評価のための包括的な最新のプロトコールに従ってDIAN被験者全員の長期的な評価を実施し、標準的統一的な方法ですべてのデータを収集し、1ヵ所の中央レポジトリに保存する。この研究用データベースは、DIANと同様の方法及びプロトコールを利用している他のデータベース(アルツハイマー病ニューロイメージングイニシアチブ[以下「ADNI」];米国アルツハイマー調整センター[以下「NACC」])と似た構造にし、DIAN内外でのデータ共有を容易にする。

DIANは既存のプログラム、資源及びインフラを活用し、目標をできるだけうまく達成できるようにする。我々はAD先行バイオマーカーを調べるため、認知機能が正常な若年及び中高年の人々の登録、評価及び追跡に成功しているACS/FACSプログラムプロジェクト(これは我々のADRC及びHASDプログラムプロジェクトに支持されている)に基づいてDIANをモデル化した。

実施施設は01年から11年にかけて、被験者総数が600名に達するまでADAD家系に属する人を募集、登録し、追跡する。DIANコホートの内訳は無症候者約80%、発症者20%になると予想している。常染色体優性遺伝であることから、無症候者の約50%が変異キャリア、約50%が非キャリアになると思われる。ADAD突然変異は実質的にすべて完全浸透性である(まれなPSEN2突然変異における浸透度は完全でない可能性がある)。DAT表現型に似た非AD疾患による汚染を避けるため、PSEN1、PSEN2又はAPP突然変異(又は発見されるかもしれない他のADAD原因突然変異)の確認が必要である(Doran et al., 2007)。

すべてのDIAN被験者が2年ごとに直接来院することになる。2:

親の発症年齢を、認知機能又は行動における*最初の進行性変化*が認められた時の年齢と定義する(この判定を容易にする研究ワークシートを開発した)。医師は、信頼できる副次情報提供者、被験者本人又は発症年齢判断に役立つそれ以外の情報源(医療記録、他の親族など)からの情報を入念に考察して親の発症年齢を判断する。評価に利用できる質問は、例えば「初めて変化に気づいたのはいつでしたか?それらの変化はそれから進行し続けましたか?」などである。時間と手間を惜しまず、発症及び診断時のできるだけ正確な年齢を求める。親の発症年齢判断に役立つように、初回来院セットに発症年齢評価票を含める。

直接来院の間の年にすべての被験者に対し、遠隔インタビューを1回行う。このインタビューは、最初のDIANの来院においてその被験者が初回来院手続きを終えた日と定義される来院応当日の約6週間前とする。

初回来院前に、被験者に説明同意文書を郵送し、目を通してもらう。進行した障害がない限り、すべての被験者がすべての直接来院時に臨床及び認知機能評価、採血、MRI及びPETイメージング及びCSF採取のすべての評価手続きを終えることが期待される。被験者がDIANにとどまるためには、3種類のバイオマーカー検査(MRI、PETイメージング、及びCSF分析)のうち常に2つ以上を受けなければならない。プロジェクト責任者

又は臨床コア責任者が認めれば、参加継続の例外もありうる。臨床評価、MRI、PIB PET、FDG PET、精神測定、CSF 採取を含む本研究のすべての手続きを、何日かに分けて、又は12週以内の何回かの来院に分けて実施することができる。

各実施施設で尿妊娠検査結果を入手する。妊娠可能なすべての女性を対象に、DIAN PET イメージング前7日以内に尿妊娠検査を実施する。(実施施設は現地規則に従わなければならないが、妊娠検査はPET イメージング前7日以内に行う必要がある。florbetapir F 18 サブスタディに登録されている被験者については、PET イメージングセッション前4日以内に妊娠検査を行わなければならない)。妊娠検査陽性被験者には、すべての年間の評価予定を妊娠終了後期に組みなおすよう依頼する。これは、その被験者と胎児を必要以上のリスクに曝すことなく、すべての測定を時間に関連づけられるようにするための措置である。

被験者には、本研究の枠外で無料の遺伝子カウンセリングが提供される。これは、早期発症 AD リスクが50%というデリケートで複雑な事情を考慮しての措置である。すべての実施施設が独立した臨床遺伝子カウンセリング及び検査を提供するだけの資源を備えている(カウンセリング及び検査の費用はDIANが負担)。いかなる事情があっても、DIAN 評価を実施する医師や実施施設スタッフが本研究実施中に被験者の突然変異の状態を知ることはない。

被験者ごとに、副次情報提供者を2名特定しなければならない。臨床評価時には副次情報提供者1名が電話で応対できる状態にあるか(被験者が一人で出かけられる場合)、実施施設に同行してもらうかなければならない。両親が同じ兄弟姉妹は本研究の被験者としても適格であると考えられる(DAT 発症の可能性もある)ため、彼らを副次情報提供者として利用しないことが望ましい。DIAN 臨床コア責任者が承認した場合に限り、両親が同じ兄弟姉妹を副次情報提供者とすることができる。

4.0 被験者集団

DIAN は、被験者約600名の登録を目標とする多施設共同国際研究である。必要に応じて、又は最終的にこの人数以上に拡大する場合には、ADAD 家系に属する人々の追加募集を行う。

20歳以上のDIAN 被験者に対し、臨床評価、精神測定、遺伝子検査及びバイオマーカー分析用採血、LP、並びにMRI、FDG PET 及びPIB PET イメージングを長期にわたって実施する。指定実施施設において、新規イメージング法(タウPETなど)及び組織採取(皮膚線維芽細胞など)の任意のサブスタディに参加できる。被験者は既知のADAD 突然変異を有する家系に属し、一方の親がADでなければならない。その突然変異(現時点ではAPP、PSEN1、PSEN2の3遺伝子のいずれかにおける変異)は血縁者で特定されたものでもよい。被験者の50%が変異キャリアと見込まれ(常染色体優性遺伝のため)、残る50%が兄弟姉妹対照になる。

DIAN 調整センターが登録をモニターし、有症のDIAN 被験者が20%を超えないようにする。無症候の被験者候補の中から、親の発症年齢まで3年以内及び3~10年の者をそれぞれ50%及び30%の割合で登録することを目標とする(現在推定29%)。

4.1 被験者組入れ基準

- あらゆる研究関連手続きの前に、被験者本人及び副次情報提供者が書面で本研究への参加に同意していること。
- ADADの既知の突然変異を持つ有症者（臨床的に又は検査で発症を確認）を親に持つ20歳以上の子供である。
- 正常な認知機能を有する。07年から11年にかけて、推定発症年齢まで15年超の成人した無症候の子供を中心に登録する。非常に軽度、軽度、又は中等度の認知障害を有する新規被験者の登録は、DIAN調整センターの事前承認を得なければならない。両親が同じ兄弟姉妹でなく、本研究の副次情報提供者になりうる者2名を被験者が特定する。
- 被験者はDIAN調整センターが認めた言語を6年生（国際的に同等）以上のレベルで流暢に話せる。

安全上の潜在的な問題（放射線）、被験者の負担（反復LP）、及び科学的な完全性（重複する精神測定）の問題を管理するため、DIAN被験者の他の調査研究における登録を事前にDIAN管理コア及び臨床コアまで連絡しなければならない。

4.2 被験者除外基準

- 初回評価及びフォローアップ評価の支障になるとと思われる内科的疾患又は精神疾患がある。
- 介護施設レベルのケアを要する進行した認知障害がある。認知障害を有する被験者の登録には、DIAN調整センターによる事前の承認が必要である。

直接来院除外基準

妊婦には直接来院評価を実施しない。妊娠が終了したら、それらの評価を実施する。認知症が進んで意味のある評価を安全に実施できないと臨床的に判断された検査手続きについて、被験者ごとにその実施から除外できる。

腰椎穿刺除外基準：

- ワルファリンなどの抗凝血薬の投与
- 凝固異常 - 既知の凝血異常又は血小板数 $100,000 / \mu\text{L}$ 未満
- スクリーニング前6ヵ月以内の腰椎手術、すなわち椎間構造にかかわるあらゆる腰椎手術
- 過去のLP後の慢性又は反復CSF漏出歴
- 活動性感染

PET除外基準：

- 放射性医薬品を使用する調査研究に参加している又は最近（スクリーニング前12ヵ月以内）参加し、その被験者における研究関連の総被ばく量が米国連邦規則集（CFR）Title 21 Section 361.1.の定める上限を超えている (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=361.1>)。各研究実施施設の責任で、直近のPETスキャン実施日を確認し、イメージング実施間隔に関する現地放射性医薬品研究委員会（Radioactive Drug Research Committee：RDRC）ガイドラインを順守する。

授乳婦はPET検査に参加できるが、DIAN手順マニュアルに書かれている授乳上の注意をみる必要がある。

MRI 除外基準：

- ペースメーカー／除細動器
- 電子的、磁氣的及び機械的に作動する埋め込み機器
- 眼内の金属片
- 中枢神経系における強磁性止血クリップ
- 追加的な除外因子については、イメージング手順マニュアル参照。

5.0 禁止薬剤

DIANに禁止薬剤はない。

6.0 研究手順

[付録の表3(手続きの簡潔なリスト)及び表4(来院スケジュール見本)参照]

6.1 プレスクリーニング

DIAN被験者候補に電話をかける。組入れ基準及び除外基準が書かれている適格性判定スクリーニングフォームに記入する。被験者候補が不参加を選択した場合には、適格被験者候補が参加を辞退した理由を追跡するための不参加／スクリーニング不合格記録に記入する。

6.2 初回来院

被験者候補及びその副次情報提供者は、あらゆる本研究関連手続きの前にこの来院で説明同意文書に署名する。被験者及び副次情報提供者から、使用中の薬剤、病歴、家族歴及び家系についての情報を聴取する。

被験者に対する本研究の説明

適格性判定スクリーニングフォームへの記入

同意取得

発症年齢評価

運動質問票

尿妊娠検査(妊娠可能な女性に対し、PETイメージング前7日以内に実施)

Hollingshead Index of Social Position を利用した学歴調査(初回来院時のみ。フォローアップ直接来院時に実施施設に職業又は学歴の変更が報告された場合には、実施施設が Hollingshead Index を修正し、電子データ収集システムに登録する。)

被験者家系図(DIAN 遺伝学コアにファクス送信)

非空腹時採血(NCRAD 及び遺伝学コアに送付)

空腹時採血（血漿中バイオマーカー評価用及び遺伝子発現試験用の血液）
皮膚線維芽細胞採取サブスタディ（承認された実施施設において）
被験者からの人口統計学的特性聴取
情報提供者からの人口統計学的特性聴取
被験者の家族歴（フォーム及び更新家系図の写しを DIAN 遺伝学コアにファクス送信）
病歴
身体診察
神経学的診察
United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Motor Examination を利用したパーキンソン病評価
Hachinski Ischemic Score を利用した虚血評価／脳血管系リスク因子
バイタルサイン
使用中の薬剤
有害事象／重篤な有害事象（該当する場合）
Clinical Dementia Rating（以下「CDR」）を利用した臨床的認知症評価（自由回答式の副次情報提供者インタビュー及び被験者への補足的な質問を含む）
Geriatric Depression Scale (GDS) を利用した老年期うつ病評価（気分に関する追加的な質問を伴う）
Functional Assessment Questionnaire (FAQ) を利用した機能評価
Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) を利用した神経精神医学的評価
* 精神測定バッテリー
剖検の考察
臨床評価フィードバック
MRI (LP の前又は LP から 24 時間以上後に実施)
FDG PET
PIB PET
florbetapir F18 PET サブスタディ（承認された実施施設において）
腰椎穿刺（MRI 後又は MRI の 24 時間以上前に実施）
腰椎穿刺フォローアップ電話連絡（LP に参加した場合）
来院不履行／評価不履行ワークシート（該当する場合）
不参加／スクリーニング不合格記録（該当する場合）
被験者フォローアップ質問票（任意）

* 精神測定法の完全なリストについては、評価項目の精神測定法参照。

6.3 フォローアップ直接来院

推定発症年齢を5年以上すぎた無症候者を除くすべての DIAN 被験者が、2年ごとの直接来院を行う。推定発症年齢を5年以上すぎた無症候被験者は直接来院をやめ、研究終了まで年1回の遠隔来院（電話連絡）に移行する。ただし、臨床検査で何らかの ADAD 突然変異が陽性であることを自覚している場合はこの限りでない。遠隔来院で認知機能低下が明らかになった被験者には、直接来院を勧める。変異陽性を知っている無症候被験者は、通常の2年間隔で直接来院を継続する。フォローアップ直接来院を1回抜かした被験者には、翌年に直接来院の予定を組む。有用なデータが得られ、被験者本人の負担

が最小限で済む限り、有症者も本研究を継続する。その判断は主任研究者及び／又は臨床コア責任者が行う。研究中止を判断するのは主任研究者である。

フォローアップ直接来院では、以下の評価を実施する。

適格性継続判定フォーム

Hollingshead Index of Social Position を利用した学歴調査

運動質問票

尿妊娠検査（妊娠可能な女性に対し、イメージング前7日以内に実施）

被験者の家族歴更新（フォーム及び更新家系図の写しを DIAN 遺伝学コアにファクス送信）

家系図更新（ワシントン大学遺伝学コアにファクス送信）

空腹時採血（血漿中バイオマーカー評価用及び遺伝子発現試験用の血液）

被験者からの人口統計学的特性聴取

情報提供者からの人口統計学的特性聴取

病歴

身体診察

神経学的診察

United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Motor Examination を利用したパーキンソン病評価

Hachinski Ischemic Score を利用した虚血評価／脳血管系リスク因子

バイタルサイン

使用中の薬剤

有害事象／重篤な有害事象（該当する場合）

Clinical Dementia Rating (CDR) を利用した臨床的認知症評価（自由回答式の副次情報提供者インタビュー及び被験者への補足的な質問を含む）

Geriatric Depression Scale (GDS) を利用した老年期うつ病評価（気分に関する追加的な質問を伴う）

Functional Assessment Questionnaire (FAQ) を利用した機能評価

Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) を利用した神経精神医学的評価

* 精神測定バッテリー

剖検の考察

臨床評価のフィードバック

MRI（LPの前又はLPから24時間以上後に実施）

FDG PET

PIB PET

florbetapir F18 PET サブスタディ（初回来院時に florbetapir スキャンデータが収集されなかった場合、承認された実施施設において1回のフォローアップ来院時に実施）

腰椎穿刺（MRI後又はMRIの24時間以上前に実施）

腰椎穿刺フォローアップ電話連絡（LPに参加した場合）

来院不履行／評価不履行ワークシート（該当する場合）

被験者フォローアップ質問票（任意）

* 精神測定法の完全なリストについては、評価項目の精神測定法参照。

6.4 年1回の遠隔フォローアップ

直接来院の間の年に、被験者及び副次情報提供者への電話によるフォローアップを実施し、認知機能の変化について尋ねる。推定発症年齢を5年以上すぎた無症候被験者は直接来院をやめ、研究終了まで年1回の遠隔来院（電話連絡）に移行する。ただし、臨床検査で何らかのADAD突然変異が陽性であることを知っている場合はこの限りでない。遠隔来院で認知機能低下（8項目からなるアルツハイマー病スクリーニング質問票〔AD-8〕の2項目以上が「はい」）が明らかになった被験者には、直接来院を勧める。促した直接来院では、12週のうちにすべての評価を実施しなければならない。年1回の遠隔フォローアップ来院の内容は次のとおりである。

被験者電話フォローアップ（AD-8を含む）

副次情報提供者電話フォローアップ（AD-8を含む）

家族歴ワークシートの更新（該当する場合）及びワシントン大学遺伝学コアへのファクス送信

家系図の更新（該当する場合）及びワシントン大学遺伝学コアへのファクス送信

6.5 コンプライアンス

被験者及び実施施設は、年1回のすべての評価を12週のうちに終えるものとする。直接来院のすべての評価も、同意日（初回来院）又は応当日（フォローアップ来院）から12週間以内に終えるものとする。応当日は、その被験者の初回DIAN来院における初回来院手続きの日によって決まる。年1回の電話による遠隔フォローアップの開始は、初回DIAN評価の応当日前6週間以内とする。応当日を過ぎての遠隔フォローアップは、その応当日から6週間以内に実施しなければならない（プロトコールで定める来院期間は応当日前後6週間ずつの計12週間）。

7.0 研究中止

研究中止の主要な原因を、以下のカテゴリーから選んで来院不履行／評価不履行フォームに記録する。

妊娠

有害事象

死亡

安全上のリスク：本研究中のいずれかの時点で安全上のリスクが生じた被験者。

プロトコール違反：被験者がプロトコールに定める登録基準を満たさなかった、又はプロトコール要件に従わなかった：プロジェクト責任者又は臨床コア責任者が認めれば、参加継続の例外もありうる。

プロトコール不順守

研究担当医師の判断

プロジェクト責任者による研究の終了（単独での決定又はデータデータ・安全性モニタリング委員会の勧告を受けての決定）

同意撤回：研究担当医師の認める研究中止の医学的必要性がない状況で、被験者が本研究参加の中止を希望した。

別の研究への登録を選択

被験者負担（中止時に実施施設で詳細に調査）

被験者転居（来院のための移動が不可能）

介護施設への入所、又は24時間の監視及びケアを要するまでの障害程度の悪化

不応答／追跡不能

調整センターからの要請

副次情報提供者の喪失

その他（中止時に実施施設で詳細に調査）

来院不履行／評価不履行フォームには、早期研究中止理由を文章でも記述する。プロジェクト責任者が被験者の研究中止を判断する。DIAN調整センターから中止が要請された場合は、実施施設の研究担当医師とその要請を検討し、現地ガイドラインに従って規制当局に報告する。本研究への限定的な科学的寄与（推定発症年齢を十分にすぎた無症候の被験者など）又は被験者の安全が中止理由として考えられる。

8.0 評価項目

臨床評価、認知機能評価、遺伝子検査、イメージング、バイオマーカー評価のための包括的な最新のプロトコールに従ってDIAN被験者全員の長期的な評価を実施し、標準的統一的な方法ですべてのデータを収集し、1ヵ所の中央レポジトリに保存する。DIANで行う評価はすべて実施施設を通じて入念に標準化されているため、被験者が同意すれば、必要に応じて（設備不具合、被験者転居など）その被験者を登録した実施施設と異なるDIAN実施施設で評価を受けることができる。該当するDIAN実施施設はその被験者に便宜を図り、現地IRB/IEC及びRDRCの方針に従って適切なDIAN手続きを引き受ける。DIANがその被験者に宿泊施設を手配、提供する。DIAN調整センター、その被験者を登録したDIAN実施施設及びその患者を受け入れるDIAN実施施設の間で宿泊施設及び旅費補償額を決める。

8.1 臨床評価

適格性判定スクリーニング／適格性継続判定フォーム

各来院時に、直接評価を安全に受けられるか被験者を評価する。

安全上の潜在的な問題（放射線）、被験者の負担（反復LP）、及び科学的な完全性（重複する精神測定）の問題を管理するため、DIAN被験者の他の調査研究における登録を事前にDIAN管理コア及び臨床コアまで連絡しなければならない。

予定する来院頻度

DIAN被験者は全員、2年ごとの直接来院及び直接来院の間の年の遠隔インタビューに応じる。推定発症年齢を5年以上すぎた無症候被験者は直接来院をやめ、研究終了まで年1回の遠隔来院（電話連絡）に移行する。ただし、臨床検査で何らかのADAD突然変異が陽性であることを自覚している場合はこの限りでない。遠隔来院で認知機能低下（AD-8の2項目以上が「はい」）が明らかになった被験者には、直接来院を勧める。推定発症年齢とは、家系データ及び変異特異的データに基づく予測値である。

妊娠検査用の採尿（妊娠可能な女性のみ）

妊娠可能なすべての女性で尿妊娠検査を実施する。これは、妊婦と胎児がPETに伴う放射線曝露を受けないようにするためである。すべての測定を時間に関連づけられるようにすることが重要であり、女性が妊娠していない時期に直接来院のすべての測定を実施する。連続した日に来院が行われない場合、妊娠検査はPETイメージング測定前7日以内に実施しなければならない。（実施施設は現地規則に従わなければならないが、妊娠検査はPETイメージング前7日以内に行う必要がある。florbetapir F 18 サブスタディに登録されている被験者については、PETイメージングセッション前4日以内に妊娠検査を行わなければならない）。一部の来院測定後に妊娠が判明した場合、12週間の来院期間内にイメージング以外の残りの測定を行う。

臨床評価

Uniform Data Set（以下「UDS」）は、臨床評価に利用を予定するツールの一部を含む。臨床評価は、若年、多様なDATの臨床症状及び精神測定成績といったADAD被験者特有の特性に合わせたものになっている。

UDSは米国内のすべてのアルツハイマー病センターによって使用されている統一的標準的評価であり、米国内のDIAN実施施設はすでにUDSでADを評価している。初開催のDIAN運営委員会ミーティング（2008年7月24～25日；シカゴ）でDIAN実施施設向けのUDS研修プロトコールが配布されており、研修及び認定目的でこれを利用することができる。UDSの利用には、すでにNACCに収集されているより一般的な老年性ADの臨床症状とADADの臨床症状とを比較できるというすぐれた利点がある。スペイン語を話すDIAN被験者用に、UDSのスペイン語版もある。UDSは個人内変化を測定し、情報提供者の情報に基づくという点で表面的に妥当である。以前の機能レベルからの変化及び日常活動への支障を高感度で検出するため、真に認知症でない人々及びDAT最初期症状の段階にある人々の特性を明らかにするという臨床コアの目標を達成する上で決定的に重要である。UDSにより、疾患の最初期症状の段階であっても高い精度（剖検時の確認率93%）でADを診断することができる（Storandt et al., 2006）。研修を受けた医師が被験者及び副次情報提供者（通常、血縁者又は親友）にインタビューする。被験者は完全な神経学的診察も受ける。記憶、判断／問題解決、見当識、地域活動、家事／趣味、身だしなみにおける変化に基づき、認知症なし（CDR=0）、非常に軽度の認知症（CDR=0.5）、軽度認知症（CDR=1）、中等度認知症（CDR=2）、重度認知症（CDR=3）で被験者を評価する。さらに、認められた認知症又は認知機能変化の原因について臨床診断を行う。

この若年集団における感度が高く、天井効果を防ぐと思われる複数の臨床評価でUDSを補完する。そうした補完評価には、パーソナリティ、社会的地位及び身体的活動の測定がある。UDSの補完として、精神測定のところで後述する追加的な認知機能測定も行う。ワシントン大学ACSは、UDS及びそうした補完評価を240名超のACS及びFACS被験者に実施しており、この若年集団においてDATで起こる臨床的变化及び精神測定上の変化を高い感度で正確に評価することができる。

DIAN調整センターはCDRスコア0超の診断及びCDRスコアの変化をモニターし、審査する。臨床コアはすべてのCDR変化を裁定し、DIAN実施施設と共に分類についてのUDS

データとの不一致を審査する。

Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993)

標準的な CDR では、認知機能の 6 カテゴリー（記憶、見当識、判断及び問題解決、地域活動、家事及び趣味、並びに身だしなみ）のそれぞれについて機能障害の程度を 5 段階で評価する。6 つの機能カテゴリーのそれぞれに関する機能障害程度の評価結果を合成し、CDR Sum of Boxes で得られる変化のより洗練された測定結果 (Berg et al., 1992) を利用して、認知症を総合的に評価する (0~3 のスコアで評価)。信頼性及び妥当性は確認されており、評価者間信頼性は高い。これを認知症重症度の世界的な尺度として使用する。

補完的な CDR は、2 つのカテゴリー（行動、態度及びパーソナリティ並びに言語）における能力障害を 5 段階で評価する。各カテゴリー評価は 0~3 のスコアで表される。

CDR 補足質問

被験者が認知機能の一貫した変化を認識しているかを評価し、副次情報提供者が認知機能変化に関するコメントを自由回答式に行えるようにする目的で、CDR インタビューに補足質問が追加されている。

Geriatric Depression Scale (GDS) (Sheikh & Yesavage, 1986)

Geriatric Depression Scale (簡易版) は、高齢者におけるうつ病症状を特定するためにデザインされたスケールである。被験者が過去 1 週間にどのように感じたかで答える 15 の質問が印刷されている。相対的に良性の項目が前半に来るように質問が 1 ページに提示されている。うつ病の症状を示す適切な回答ごとに 1 ポイントが与えられ、最大スコアは 15 ポイントである。総スコア 0~5 ポイントを正常、6~15 ポイントをうつとみなす。GDS 記入後、気分に関する追加質問を行い、自殺念慮について特異的に評価する。

Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (Kaufers, Cummings, Ketchel, Smith, MacMillan, Shelley, Lopez, & DeKosky, 2000)

NPI は、情報提供者へのインタビューに基づいて AD における精神病理を評価するための複数項目からなる妥当性が十分に確認された信頼性の高い評価ツールである。インタビュー時間は比較的短い (15 分未満)。こうした特性上、多施設共同研究に適している。NPI は、妄想、幻覚、うつ、不安、興奮、多幸、脱抑制、易怒性、無関心、及び異常行動の 10 種類の神経精神的特性の有無及び重症度の両方を評価する。

Functional Activities Questionnaire (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982)

情報提供者とのインタビューに基づき、1) 金銭を管理する、2) 書類に記入する、3) 買物をする、4) 技術を要するゲームや趣味を行う、5) 温かい飲み物を用意する、6) バランスのとれた食事を用意する、7) 最新の出来事を把握する、8) テレビ番組、本又は雑誌に関心を向ける、9) 約束を記憶している、10) 少し遠くまで出かける、という日常生活における 10 種類の複雑な活動をこなす能力について被験者を評価する。活動ごとに 0 (正常)、1 (困難はあるが一人でできる)、2 (助けを必要とする)、又は 3 (人に依存する) で評価する。各項目のスコアを合計し、総合的な機能障害スコアを求める (スコアが高いほど障害が大きい; 最大スコア 30)。発症前にまったく又はほとんど行われ

なかった活動については、8と評価する（該当なし）。

Hollingshead Index of Social Position (SES) (Hollingshead, 1975)

SESでは、世帯主の職業及び被験者の教育年数に基づく社会的地位を数値として推定する。初回直接来院時にすべての被験者にSESを実施する。フォローアップ来院で研究実施施設チームに職業の変化又は追加的な教育が報告された場合、SESフォームを更新し、電子データ収集システムに登録する。

United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) -Motor Exam (Fahn, Elton, & UPDRS Development Committee, 1987)

UPDRSのPart III（運動能力検査）は27の質問（運動機能低下を測定する14項目）からなり、0（正常）～4（最高重症度）ポイントで評価される。

発症年齢評価

この質問票は、被験者の親の発症年齢の判定を標準化する。また、認知症を発症した親の死因及び死亡時の認知症レベルに関する情報も収集する。この質問票の#2の結果、「最初の進行性症状が発現した年」を利用して発症年齢を判断し、被験者家族歴フォームに記入する。

被験者家系図

実施施設は、被験者登録後にその家系図を、個人を直接特定できる情報を消した上で、ワシントン大学にあるDIAN調整センターに評価用に提出する。DIAN調整センターは標準化された家系図を作成し、実施施設に送り返し、それをその後の被験者来院時に使用する。実施施設は、ADCSオンラインシステムを利用して家系図中の各人にID番号を割り当てる。本研究に参加中の人物が後にDIANに登録された場合でも、同じID番号を使用する。

被験者家族歴フォーム

被験者家族歴フォームを利用して、原データだけで家系図を描く際に必要な情報を収集する。このフォームをワシントン大学の遺伝学コアにファクス送信し、家系図と照合する。

運動質問票

運動質問票は、運動する時間(1週間あたりの分数)を調べるようにデザインされている。示された例に基づき、副次情報提供者からの情報も参考にして推定し、報告の正確性を高める。

臨床評価フィードバック及び剖検の考察

被験者に、臨床評価結果に関する一般化したフィードバックを提供する。フィードバックセッションに研究の具体的な検査結果を含めないことを条件に、実施施設はその通常診療に合わせてフィードバックをカスタマイズできる。フィードバックセッションでは、死後の脳組織分析の機会についても話し合う。

被験者フォローアップ質問票 (任意)

この任意の質問票の目的は、被験者の残留に悪影響を及ぼすおそれのある問題を発見し、それに対処することである。被験者にこの質問票のウェブアドレスを知らせる（インターネットアクセスのない環境にいる場合は印刷した質問票を提供する）。被験者が研究における経験についての率直なフィードバックを提供できるように、質問票は（実施施設ではなく）管理コアに直接送られるようにする。

8.2 精神測定

すべての被験者が直接来院時に UDS 精神測定バッテリーに由来する測定を受ける。米国内の DIAN 研究実施機関は、Mini Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)、Logical Memory Story A の即時及び遅延再生、Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler, 1987) に由来する数列の同順及び逆順復唱、動物及び野菜のカテゴリー流暢性* (Goodglass 1983 a,b)、トレイルメイキングテスト (TMT) A 及び B (Armitage, 1946)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (Wechsler, 1981) Digit Symbol、Boston Naming Test (Goodglass & Kaplan, 1983 a,b) の奇数項目を含む 30 分間の UDS バッテリーをすでに実施している。DIAN 用に特異的にデザインされた単語リスト再生* (即時及び遅延) ; F、A、S から始まる語を挙げる文字流暢性* ; International Personality Item Pool (IPIP) ; 及び DIAN 用に特異的に開発された数多くのコンピュータ利用課題で UDS 測定を補完する。これらは、作業記憶 (計算スパンテスト及びリーディングスパンテスト*)、注意力測定 (Simon 課題、子音-母音・奇数-偶数課題)、エピソード記憶 (ペア連結*)、視覚空間課題* (折り紙*)、及び常染色体優性 AD に存在することのある意味論上のアクセスのわずかな変化を検出するための意味分類を含む。

* 本研究では 7~8 年中に DIAN のコンピュータを利用した精神測定プロトコールを、コンピュータを利用した精神測定セッションから一部修正 Cogstate/ Executive, Linguistic, Spatial, and MEMory Abilities (ELSMEM) 複合プラットフォームに完全に移行させ、Cogstate バッテリーに由来するいくつかの測定を含める予定である。既存の測定と重複する又は概念上大きく重複すると判断された Cogstate バッテリー由来認知機能検査は中止し、総合的な被験者負担及び検査時間を減らす予定である。さらに Cogstate バッテリーに由来する応答時間についての 2 種類の測定 (以下で述べる) を追加する予定である。

8.3 精神測定項目

Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein and McHugh., 1975)

MMSE は、アルツハイマー病治療薬に関する研究で頻繁に使用されるスクリーニングツールである (Folstein and McHugh, 1975)。見当識、記憶、注意力、集中力、物品呼称、復唱、理解力、文章作成能力、及び重なった 2 つの五角形を描き移す能力を評価する。スコアは 0~30 ポイントの範囲である。

Logical Memory Test IA, IIA (パラグラフの即時及び遅延再生) (Wechsler, 1987)

使用を予定する Logical Memory test は、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (D Wechsler, 1987) のエピソード記憶測定を一部修正したものである。この修正版では、25 ビットの情報からなる 1 つの短いストーリー (Story A) を大きな声で被験者に読み聞かせ、直後及び 30 分経過後にヒントを与えずに再生を促す。ストーリー中の即時再生及び遅延再生された情報の総ビット (どちらも最高スコア 25) を記録する。遅延再生スコア

を即時再生スコアで除すことで、保持率又は「残存」スコアを算出することができる。

数列の同順及び逆順復唱 (Wechsler, 1987)

WMS-Rの一部である数列復唱テストでは、検査者が大きな声で数列をを1つ読み聞かせ、被験者に復唱させる。同順復唱では数列を同じ順序で、逆順復唱では反対の順序で復唱しなければならない。同順復唱では数列を3桁から8桁まで、逆順復唱では数列を2桁から7桁まで徐々に増やし、各桁について2回試行を行う。被験者が同じ桁の復唱に両方の試行とも失敗したところでテストを終了する。正しく復唱されるたびに1ポイントを与え、各条件の最高スコアは12ポイントである。

カテゴリー流暢性テスト (Butters, Granholm, Salmon, Grant, & Wolfe, 1987)

これは一種の言語流暢性測定であり、1分間の連続する試行で2つの意味カテゴリー（動物及び野菜*）のそれぞれから例を挙げてもらう。主要な成績として2つのカテゴリーで重複なく正しく挙げられた例の数を記録する。保続（正しい言葉の繰り返し）及び割り込み（カテゴリー外の言葉）のエラーを記録する。（*助成研究7～8年のうちの一部修正 Cogstate/ELSMEM 複合プラットフォームへの移行に伴い、野菜呼称の意味カテゴリーは中止する予定である。）

トレイルメイキングテスト : Part A 及び B (Armitage, 1946)

Part A は、1 から 25 まで番号をふった 25 個の丸が 8.5 インチ x 11 インチの紙全体にばらばらに描かれている。被験者ができるだけ早く昇順に丸を線でつないでいく。Part B も 25 個の丸からなるが、丸の中には数字（1 から 13 まで）か文字（A から L まで）が書かれている。被験者は数字と文字が交互に昇順になるように丸を線でつないでいかなければならない（1 から A ; A から 2、2 から B、B から 3 など）。各試行に要した時間（秒）、正しいつながりの数及び誤りの数で被験者の成績を判定する。Part A（制限時間 150 秒）及び B（制限時間 300 秒）の所要時間が主要な測定項目である（制限時間に達したらテストを打ち切る）。Part A 及び B はどちらも視覚運動スキル及び知覚-スキニングスキルに依存するが、Part B には時間的制約下で数字セットから文字セットに切り替える相当な認知的柔軟性が要求される。

Boston Naming Test (BNT) (Goodglass & Kaplan, 1983 a, b)

この視覚的対座による呼称テストでは、被験者に絵を見せて描かれている物の名前を言ってもらおう。BNT の UDS 版は、30 種類の絵を見せるだけである（60 種類の絵を見せる完全な検査の奇数番号の絵）。絵は難易度に差があり、最も簡単な絵を最初に提示する。被験者が呼称に難渋した場合、励ますか、音の手がかりを与える。自発的な正答の数（最高スコア 30）及び自発的な正答数 + 意味上の手がかりを得ての正答数（最高スコア 30）を記録する。知覚エラー、遠回しな表現、錯語エラー、及び保続の数で、被験者の言語能力を評価することもできる。

文字流暢性 (FAS) *カテゴリー流暢性に似ているが、意味記憶ではなく実行機能を測定すると考えられる。1分間の連続する試行で3つの文字 (F、A、S) のそれぞれから始まる単語例を被験者に挙げてもらう。主要な成績として3つの文字で重複なく正しく挙げられた例の数を記録する。（*助成研究7～8年のうちの一部修正 Cogstate/ELSMEM 複合プラットフォームへの移行に伴い、文字流暢性は中止する予定である。）