

WAIS-R Digit Symbol (Wechsler, 1981)

WAIS-Rのこの下位検査は、100個の小さい四角の空欄（7横列に提示）からなり、それぞれがすぐ上に印刷された9つの数字（1～9）のうちの1つとランダムに対になっている。UDSでは、標準的なWAIS-Rの9.5 x 13 cmサイズでなく、15 x 24 cmの拡大したDigit Symbol フォームを使用する。標準的な方法を用い、90秒内に正しく記入された欄の数がスコアとなる（最大スコア93、見本はカウントしない）。このテストは、注意力、精神運動速度、複雑なスキヤニング、視覚追跡、及び即時記憶といった複数の認知能力を要する。

DIAN 単語リスト即時及び遅延再生* これは Dr. David Balota によって DIAN 専用開発された単語リストテストで、古典的なリスト学習フォーマットを利用した言語エピソード記憶テストである。1秒間隔で16の無関係な単語を被験者に大きな声で読み聞かせる。その後、被験者にできるだけ多くの単語を順序に関係なく思い出して言ってもらおう（即時再生）。約30分後、被験者に再度できるだけ多くの単語を思い出して言ってもらおう（遅延再生）。即時再生及び遅延再生の2種類のスコアを得る（それぞれの最大スコアは16）。

（*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、単語リスト即時及び遅延再生は中止する予定である。）

International Personality Item Pool (IPIP; Goldberg, 1999)

被験者の自己報告及び副次情報提供者による被験者パーソナリティーの説明によって、5つのパーソナリティー因子を評価する。120の設問のそれぞれについて、どの程度その人をよく説明するかによって1（非常に不的確）から5（非常に的確）までの5段階で評価する。5因子それぞれに6面があり、各面のスコアは0～20である。

コンピュータを利用した認知機能検査バッテリー

作業記憶スパンは、試行間で別の課題に集中している間に記憶してられる項目数である。リーディングスパン課題では、被験者に文の内容が正しいか誤っているかを判定してもらいながら、その文の最後の単語を記憶してもらおう。課題を通じて文を長くしていく。（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、コンピュータを利用したリーディングスパンテストは中止する予定である。）計算スパン課題では、足し算又は引き算の問題を示す。足される数又は引かれる数は一桁で、答えがすでに提示されている。被験者にその答えが正しいか誤っているかを言ってもらいながら、各問題の2番目の数字を記憶してもらおう。

注意力。 Simon (1969) 課題は、競合情報がある中である次元の刺激を選択する能力を調べる。被験者に左又は右を示す大きな矢印を見せ、右向きの矢印のときはあるボタンを押し、左向きの矢印のときは別のボタンを押しってもらう。表示装置上で矢印の位置を左、中央又は右と移動させて葛藤を引き起こす。矢印の向きとスクリーン上での矢印の位置が合っていない試行が incongruent 条件、スクリーン上での位置と矢印の向きが合っている試行が congruent 条件である。位置が中央の場合が neutral 条件である。正確性及び潜時の両方を記録する。重要な測定項目は、干渉効果（incongruent 条件と congruent 条件との成績の差）である。子音-母音、奇数-偶数（切換え）課題では、(a) 文字-数字ペア (N14 など) が母音を含むか子音を含むか、又は (b) 奇数を含むか偶数を含むかで各種試行を交互に切り替える。

エピソード記憶。 ペア連結*課題 (Naveh-Benjamin, 2000) では、被験者にまず24の

無関係な単語ペアのリストを一度に1ペアずつ見せる。ペアになっていた単語が後で言えるように各ペアを覚えてもらう。次に以前に見せたままの12ペア、以前に見せたが単語の順序を変えている12ペア、まったく新しい単語の12ペアを提示する。ここで最も調べたい項目は、以前に見せたが単語の順序を変えているペアと比べた以前に見せたままのペアの識別能力である。(＊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時に、ペア連結は中止する予定である。)

視覚空間処理。折り紙*課題は Salthouse によって開発され、その後彼の研究で利用された (Salthouse, Mitchell, Skovronek, & Babcock, 1989 など)。この課題は精神視覚操作を必要とし、回答は多項選択式である。1枚の四角い紙を1～4回折り、その折った紙に1つ孔をあけたところと、開いた紙にあいた孔の位置を丸で示したいいくつかのパターンを連続的に示す。被験者は、折りとパンチの位置から予想される孔のパターンを選ぶ。(＊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時に、ペア連結折り紙は中止する予定である。)

意味分類。被験者は、試行ごとにカテゴリーラベル (果物など) を読んで、品目 (リンゴなど) がラベルどおりか、そうでないか分類する。そのカテゴリーに関係する品目 (レタスなど) もありうる。反応の潜時及び正確さに基づいてスコア化する。

Cogstate バッテリー。上述したように、本助成研究では7～8年のうちにコンピュータを利用した測定を HTML5 プラットフォームに切り替える予定である。その際に、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測定を Cogstate バッテリーの一部のテストに置き換える。コンピュータを利用した HTML5 バッテリーに、単純反応時間及び選択反応時間についての2つの測定を新たに追加する。

International Shopping List Test (ISLT)。Cogstate International Shopping List Test は、言語エピソード記憶を評価する古典的なリスト学習テストである。検査者が一般的な12の買物品目リストを読み上げたのち、被験者にできるだけ多く思い出して言ってもらふ。提示及び再生の3試行があり、その後約20分間別のテストを実施する。その20分が終わったところで、被験者にリストの品目を思い出して言ってもらふ。買物リストの品目は、被験者の言語及び文化に合わせるができる。このテストのリストは何種類かあり、各被験者を疑似ランダムな順に割り当てる。

Cogstate Identification Task は、視覚的注意及び実行速度を評価する選択反応時間測定である。被験者は「このカードは赤ですか？」という質問に、できるだけ早く「イエス」又は「ノー」ボタンをクリックして答える。赤と黒でジョーカーが描かれたトランプのカードが交互に出る。

Cogstate One Card Learning Task は、短期視覚エピソード記憶のテストである。連続してトランプのカードを見せられた被験者が、前のカードと同じかどうか「イエス」又は「ノー」で答える。

Cogstate One Back Task は、基礎的な注意力と作業記憶能力のテストである。トランプのカード1枚がスクリーンの中央に提示される。被験者は、提示されたカードが直前のカードと同じかどうか「イエス」又は「ノー」ボタンをクリックして答える。

Cogstate Detection Task は、精神運動機能及び情報処理速度を評価する単純反応時間測定テストである。スクリーン上で被験者に「カードはひっくり返されましたか？」と尋ねる。カードがひっくり返ったらすぐに「イエス」ボタンをクリックするように被験者に指示する。

Cogstate Chase Test では、反応時間を測定するとともに、この Chase Test の直後に行う Groton Maze Learning Test に必要な反応機能に被験者に慣れてもらう。被験者は、標的を「追いかけて」できるだけ早く隣接した四角をクリックする。

Cogstate Groton Maze Learning Test は、実行機能及び視覚空間能力のテストである。被験者は、四角をクリックしてできるだけ早く 28 ステップからなる抜け道を探す。一度通り抜けたら、被験者に再度同じ抜け道を探すよう求める。この課題を 5 回繰り返す。約 20 分間他のテストを実施したのち、被験者に同じ抜け道を探させる。最後に、その抜け道を逆にたどるように求める。この課題の迷路は 20 種類あり、各被験者を疑似ランダムな順に割り当てる。

9.0 イメージング

被験者は、各評価時に MRI、FDG PET 及び PIB PET のイメージング検査を受ける。一部の DIAN 実施施設の被験者に対し、任意の florbetapir F18 PET サブスタディを受けるよう依頼する。妊娠可能な女性は、PET イメージング前 7 日以内の妊娠検査が陰性でなければならない。（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。）PET イメージングでは、それぞれ代謝及び A β 蓄積を評価するために FDG、PIB 及び florbetapir F18（承認された実施施設において）を使用する。実施施設でイメージングを担当する技師又はコーディネーターは、画像取得直後に安全なコンピュータ接続を介して中央ニューロイメージングデータアーカイブ（以下「CNDA」）に画像ファイルをアップロードし、スキャン情報をウェブベースの CNDA データ登録システムに登録する。DIAN イメージングコアが画像の品質管理、点検及び前処理を担当し、インフォマテックスコアが画像の保存及びデータベース管理を担当する。

DIAN 実施施設は、承認された別の DIAN 実施施設の被験者のイメージング実施スケジュールを組むことができる。そうした手配はすべて、現地 IRB/IEC 及び RDRC の方針に従うものとする。

9.1 MRI

MRI イメージングを実施する施設は、DIAN 被験者のイメージングに適切な MRI スキャナーを使用しなければならない（後記参照）。CNDA にアップロードされた画像は、メイヨークリニックのイメージングコアチームによる品質管理を受け、ワシントン大学のイメージングコアチームによって処理される (dian-mri@dian-info.org)。MRI データの収集には、適格性確認手続き時にメイヨークリニックチームから実施施設に提供されるスキャンシーケンスを使用しなければならない。

スキャナー適格性確認：

MRI イメージングを実施する施設は、イメージング実施前にメイヨークリニック (dian-mri@dian-info.org) からスキャナーの適格性確認を得なければならない。パルスシーケンス、コイル、スキャン環境の地域ごとの違いによる MRI 画像収集のばらつきは MRI の質に大きく影響しうるため、適格性確認は必須である。実施施設における適格性確認の詳細は、DIAN MRI 手順マニュアルに書かれているが、以下のように要約できる：現地サービスエンジニアがロードした DIAN 提供シーケンスで、特別にデザインさ

れた DIAN ファントムを最初にスキャンする。DIAN イメージングコアから提供される DIAN ファントムは、158 の 1.0 cm 球形介在物、2 つの 1.5 cm 球形介在物、4 つの 3.0 cm 球形介在物及び 1 つの 6.0 cm 球形介在物のすべてを既知の位置に据えて水を満たした直径 20 cm のシェルである。1.0 cm 及び 1.5 cm の球体は、空間歪みの測定に使用する。その後、将来の使用のために実施施設で DIAN ファントムを保管しておく。また、各施設は適格性確認プロセスの一環として、志願者のスキャンも実施しなければならない。志願者には、DIAN の特異的案 MRI フォームへの署名を依頼する。適格性確認用スキャンを CNDA にアップロードし、審査を受ける。問題が見つかった場合は、メイヨークリニックから直接その施設に連絡し、問題を検討して特異的な変更を提案する。その施設の適格性が確認されるまで、適格性確認スキャン及び審査を繰り返す。

画像取得：

すべての MRI 画像取得を LP の前に予定する。LP 後に MRI を実施しなければならない場合、LP から MRI まで 24 時間以上あけるものとし、MRI 実施時点で被験者に CSF 量減少症状（頭痛、浮動性めまい）があってはならない。被験者全員を対象に、MRI 直前に標準的な MRI 禁忌についてのスクリーニングを実施する。MRI 被験者スキャンの詳細を DIAN MRI 手順マニュアルに記す。被験者の右こめかみに定位マーカーを置き、コイル内での頭部位置決め後にスキャンを開始する。1 回の MRI セッションの所要時間は約 90 分である。すべてのスキャンデータを CNDA にアップロードする。

被験者で取得した画像に加え、DIAN ファントムを使って各 DIAN 適格 MRI スキャナーで定期的に品質管理用画像を取得する。DIAN ファントムのスキャンには約 20 分を要する。被験者データと同様に、定期的なファントムデータを CNDA にアップロードする。具体的な指示については、MRI 手順マニュアルを参照する。

メイヨークリニックのイメージングコアチームがすべての MRI 画像（被験者及びファントムで取得した画像）を 2 就業日以内に審査する。問題が見つかった場合、研究実施施設責任者（又はその被指名人）に連絡する。

MRI 画像解析：

MRI データを PET データの処理前に処理する。MRI 画像で最初に総頭蓋内腔を求める。次に FreeSurfer (Fischl et al., 2002) を使って MPRAGE 画像を処理し、全脳及び局所における灰白質の厚さ及び容積の推定値を得る。PET 処理に備え、FreeSurfer 処理を用いて関心領域（以下「ROI」）の多くについてデータを得る。各領域のすべてのデータ（無補正の容積及び頭蓋内容積で補正した容積の両方）を CNDA に送る。PET 処理のルーチンで使用するために、ROI 画像マップも CNDA にアップロードする。6 以上の既知の脳神経ネットワーク内にあるシード領域を利用して安静時 BOLD fMRI データを処理し、機能的結合マップを得る。

9.2 PET イメージング

PET イメージングを実施する施設は、DIAN 被験者のイメージングに適格な PET スキャナーを使用しなければならない（後記参照）。CNDA にアップロードされた FDG PET 及び PIB PET の画像は、ミシガン大学のイメージングコアチームによる品質管理を受け、

ワシントン大学のイメージングコアチームによって処理される (dian-pet@dian-info.org)。指定された DIAN 実施施設で取得された florbetapir F18 PET 画像も CNDA にアップロードされ、ミシガン大学が FDG 及び PIB 用に開発された品質管理（以下「QC」）ワークフローに従って品質管理を行う。

スキャナー適格性確認：

PET イメージングを実施する施設は、イメージング実施前にミシガン大学

(dian-pet@dian-info.org) からスキャナーの適格性確認を得なければならない。この手順は DIAN PET 手順マニュアルに詳述するが、特異的な DIAN PET プロトコールを使い、放射性 (18F 1 mCi 未満) Hoffman 3-D 脳ファントムを間をあけた 2 日間にスキャンする必要がある。このファントムは、DIAN イメージングコアから実施施設に一時的に提供される。PET スキャナー及びモデルに特異的な PET プロトコールが実施施設に提供される。その後の被験者スキャンでは、(PIB PET 及び FDG PET の両方の画像取得に特異的なスキャンを伴う) ファントムスキャンと同じ取得パラメータ及び再構成を使用しなければならない。処理及び解析時のフレキシビリティを最大にするため、再構成解像は ramp フィルタと同等の (そのスキャナー固有の解像度に近い) ものを使用する。

画像取得と再構成後、ファントム画像データを CNDA にアップロードする。これをミシガン大学チームが読み出して審査する。ファントム画像で問題が見つかった場合は、ミシガン大学イメージングチームから直接その施設に連絡し、問題を検討して特異的な変更を提案する。その施設の適格性が確認されるまで、適格性確認スキャン及び審査を繰り返す。適格性が確認された施設は、ミシガン大学が管理するイメージングコアに Hoffman 3-D 脳ファントムを返却する。

PIB PET :

PIB ($[^{11}\text{C}]2-(4\text{'-methylamino-phenyl})-6\text{-hydroxy-benzothiazole}$) 適格性確認。PIB PET 検査の実施前に、各実施施設は DIAN イメージングコアの被指名人から PIB 作成についての適格性確認を受ける。その施設がまだヒト用 PIB を作成していない場合、DIAN イメージングコアが前臨床毒性データ、ヒトにおける薬理活性がないことを示す証拠、及び PIB ドラッグマスターファイル (以下「DMF」) の見本を提供する。現地環境に応じて各施設がその DMF を改める必要があるだろう。この時期には DIAN イメージングコアの被指名人が相談に乗る。ルーチンの PIB 作成が始まったら、PIB PET 実施施設は 2 つ以上の合成ロットについて最低限の品質管理規格 (DMF 記載) に適合するという証拠を提出しなければならない。DIAN イメージングコアの被指名人がこの情報を審査し、問題がなければ、DIAN 調整センター及びその実施施設に施設の適格性が確認されたことを連絡する。DIAN イメージングコアの被指名人が疑問又は懸念を抱いた場合、その施設の責任者 (又は被指名人) に連絡して協議する。懸念の内容によっては、追加のロット生産及び/又は追加の文書証拠が要求される可能性がある。

PIB PET 画像取得：被験者準備として、静脈内にカテーテルを挿入し、PIB (8 mCi 以上 18 mCi 以下) を (10~60 秒かけて) ボーラス注射する。許容される PIB PET 画像取得方法は 2 種類ある。一方の方法では、注射後約 30 分間被験者を安静にさせてから、スキャナー内で位置決めを行い、注射から 40 分後にスキャンを開始する。この方法での画像取得時間は 30 分である。もう一方の方法では、注射時にスキャナー内で被験者の位置

ADC-034

決めを行い、注射時から70分間スキヤニングを実施する。最初の方法では解析に必要な最小限のデータセットが得られるのに対し、2つ目の方法ではもっと複雑なデータ解析及びトレーサーのキネティック特性のモデル化が可能である。各 PIB PET スキヤニングセッションで使用する方法の選択は、その実施施設に一任する。

具体的に言うと、最初の方法では PIB 注射の 40 分 (+/-30 秒) 後から 30 分間 (5 分 x 6 フレーム)、ダイナミック 3D イメージングモードで PET 画像を取得する。2つ目の方法では PIB 注射時から 70 分間 (15 秒 x 4 フレーム、30 秒 x 8 フレーム、60 秒 x 9 フレーム、180 秒 x 2 フレーム、300 秒 x 10 フレーム)、ダイナミック 3D イメージングモードで PET 画像を取得する。PIB PET 検査で採血は行わない。エミッションデータ取得後、コンピュータ断層 (以下 CT) 透過画像取得の場合はエミッション前に減衰補正用の標準的な脳透過スキヤン画像 (PET/CT スキヤナーについては CT 透過画像) を取得し、総スキヤン時間を使用するプロトコールに応じて約 40 分又は 80 分にする。透過スキヤン完了後、被験者をスキヤナーから出す。

FDG PET :

画像取得：午前中に FDG PET 検査を受ける被験者には、FDG PET 検査 (又は FDG PET と PIB PET を同日に行う場合、その両方の検査) の前夜午前 0 時からこのイメージング完了後まで、絶食するよう依頼する (水を除く飲食を絶つ)。午後に検査を受ける被験者には、FDG 注射前 4 時間以上飲食を絶つよう依頼する (水を除く)。イメージング実施施設到着時に、絶食要件に対するコンプライアンスを確認し、血糖値をチェックする。血糖値が 140 mg/dL (7.8 mmol/L) 未満であることが望ましい。血糖値が 140 mg/dL (7.8 mmol/L) 以上の場合、FDG PET 検査のスケジュールを立て直す。スケジュールを立て直すことができない場合、検査を続行する。

一般に、PIB スキヤンのすぐあとの同日中に FDG スキヤンを行う。ただしこれは被験者及びコーディネーターの利便性に配慮した配列であり、要件ではない (図 1 参照)。PIB スキヤニング完了後、照明を暗くした静かな部屋に被験者を移し、そこで FDG 5 ± 0.5 mCi をボラス注射する。約 20 分後、再び PET スキヤナー内で被験者の位置決めを行い、FDG 注射の 30 分 (+/-30 秒) 後から 30 分間 (5 分 x 6 フレーム)、ダイナミック 3D モードで FDG PET 画像を取得する。エミッションデータ取得後、CT 透過画像取得の場合はエミッション前に減衰補正用の標準的な脳透過スキヤン画像 (PET/CT スキヤナーについては CT 透過画像) を取得し、総スキヤン時間を約 40 分にする。(PIB スキヤンの透過スキヤンを FDG PET スキヤンに使用することはできない)。透過スキヤン完了後、被験者をスキヤナーから出す。

注：PIB の注射から FDG スキヤン開始までが 120 分 (C-11 の半減期の約 6 倍) 以上になるように FDG 注射を行う。これは、PIB 注射と FDG 注射との間を 90 分以上にして、C-11 をほぼ完全に崩壊させることを意味する。被験者は PIB スキヤンから FDG スキヤンまでに水は (適度に) 飲んでよいが、食事の摂取はできない (FDG スキヤン前 4 時間の絶食に従う)。

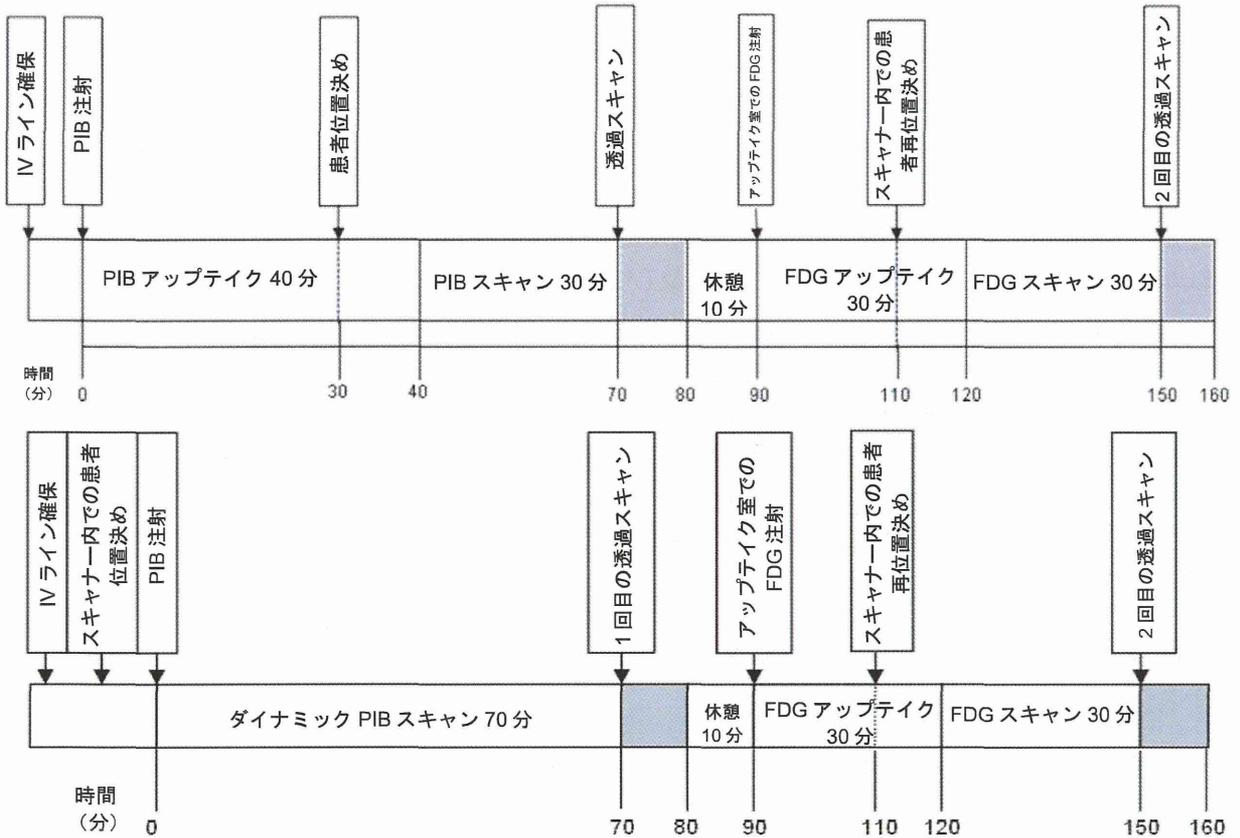


図 1. PIB PET 及び FDG PET 画像を 1 日で取得する手順

florbetapir F18 サブスタディ (任意)：指定 DIAN 実施施設の被験者最大 60 名に対し、1 回以上の直接来院時に florbetapir F18 (蛋白質アミロイドβに結合する放射性医薬品) を使用した PET イメージングを受けるよう依頼する。

スキャン適格性確認：PET florbetapir F18 検査を実施する実施施設は、DIAN-TU Clinical Trial 又は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」) のどちらかにも参加しなければならない。DIAN についての適格性確認は、施設のこれらのいずれかの研究についての事前適格性確認及び florbetapir F18 の継続使用に基づく。

画像取得：被験者準備として、静脈内にカテーテルを挿入し、florbetapir F 18 10 mCi をボラス注射する。許容される florbetapir F18 PET 画像取得方法は 2 種類ある。一方の方法では、注射後約 40 分間被験者を安静にさせてから、スキャナー内で位置決めを行い、注射から 50 分後にスキニングを開始する (PIB との時間的な違いに注意する)。総取得時間 20 分間で 5 分 x 4 フレームの画像を取得する。もう一方の方法では、注射時にスキャナー内で被験者の位置決めを行い、注射時から 70 分間スキニングを実施する。最初の方法では解析に必要な最低限のデータセットが得られる。2 つ目の方法ではもっと複雑なデータ解析及びトレーサーのキネティック特性のモデル化が可能である。各 florbetapir F 18 スキニングセッションで使用する方法の選択は、その施設の研究責任医師に一任する。

具体的に言うと、最初の方法では florbetapir F 18 注射の 50 分 (+/-30 秒) 後から 20 分間 (5 分 x 4 フレーム)、ダイナミック 3D イメージングモードで PET 画像を取得する。2 つ目の方法では注射時から 70 分間 (15 秒 x 4 フレーム、30 秒 x 8 フレーム、60 秒 x 9 フレーム、180 秒 x 2 フレーム、300 秒 x 10 フレーム)、ダイナミック 3D イメージングモードで PET 画像を取得する。florbetapir F 18 PET 検査で採血は行わない。エミッションデータ取得後、CT 透過画像取得の場合は取得前に減衰補正用の標準的な脳透過スキャン画像 (PET/CT スキャナーについては CT 透過画像) を取得する。(PET イメージングプロトコールの項参照)。

スケジュール：florbetapir F 18 の注射は、PIB 注射の 2 時間以上後及び FDG 注射の 12 時間以上後、又は PIB もしくは FDG のどちらかの注射より 12 時間以上前でなければならない (すべてにおいて半減期の 6 倍)。

授乳婦に PET を行う場合の安全上の注意

FDG PET：FDG トレーサーは乳汁中に移行しないが、トレーサー投与を受けた人からはその注射から約 4 時間にわたって少量の放射線が放出される。したがって、女性は FDG トレーサー注射後少なくとも 4 時間は授乳のために乳児と長時間皮膚接触しない。安全な搾乳は可能であり、FDG トレーサー投与後いつでも別の人間が乳児に乳汁を与えることができる。

PIB PET：PIB トレーサーの半減期は 20 分である。したがって、PIB 注射後少なくとも 2.5 時間は乳児に乳汁を与えない。

florbetapir F 18 PET : florbetapir F 18 がヒト乳汁中に移行するかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行すること、及び florbetapir F 18 によって乳児が被ばくするおそれのあることから、授乳婦へのこのトレーサーの使用を避けるか、florbetapir F 18 曝露後 24 時間 (F18 アイソトープの放射性崩壊半減期の 10 倍超) 授乳を一時的に中断する。授乳を中断する場合、トレーサー投与から 24 時間は搾乳してその乳汁を廃棄し、代替の乳児用栄養源を使用する (あらかじめ搾乳しておいた乳汁又は乳児用調製粉乳など)。

PET 解析

PIB PET 解析 :

頭部の動きについて PIB スキャンを補正し、動き補正フレームを合計し、勾配の相互相関最大化 (Rowland et al., 2005) に基づく施設内クロスモーダル法を使用して被験者の MRI に重ね合わせる。関心領域法を使い、アミロイド斑密度を解析する。同時期 MRI を利用して、被験者及び来院ごとに 主要 ROI セット を作成する。MRI が実施できない被験者でも、PET スキャンは可能である。こうした ROI は、PIB 処理用にすでに発表されている ROI の拡大セット (Mintun et al, 2006 参照) になり、前頭前皮質、外側側頭皮質、楔前部、後頭葉、尾状核頭、被殻後部、前帯状回及び直回からなる。さらに PIB の特異的結合が非常に少ない領域として小脳及び脳幹を選び、参照領域とする。こうした ROI 構築のルールは詳細に記述されている (Mintun et al, 2006)。ROI が CNDA にアップロードされたら、ぼやけのない (ramp フィルタ処理した) PET 画像を使って標準的なパイプライン処理を行い、PIB 活性プロファイルを得る。局所 PIB の結果を、ROI / 小脳比に相当する分布容積比 (以下「DVR」) (Lopresti et al; 2006) 及び結合能 ($BP = DVR - 1$) として表し、既存の文献報告との比較を可能にする。

PIB 処理用の副次セットを FreeSurfer アウトプットから構築する。灰白質のこれらの分割により、他のイメージモダリティの解析に利用できる約 32 の皮質 ROI、6 つの皮質下 ROI、並びに小脳灰白質及び脳幹 ROI ができる。

FDG PET 解析 :

PIB スキャンと類似する方法で FDG スキャン解析を進める。頭部動き補正 FDG フレームを合計し、被験者の同時期 MRI MPRAGE スキャンに重ね合わせる。全脳による正規化も行う。手書きの ROI 及び FreeSurfer ROI の両方で、ぼやけのある画像セットとぼやけのない画像セットの両方について ROI 解析を実施する。これで局所における代謝を相対的に評価する。全脳 FDG 取込みを利用した正規化の選択が、後の特定領域 (小脳など) を利用した全データの正規化を阻むものではないことに注意する。

florbetapir F 18 PET 解析 :

F18 化合物及び PIB の両方のスキャンで評価されるアミロイド取込みを横断的に比較するため、まず各脳領域で 2 種類の測定値間の相関係数と 95% 信頼区間 (CI) を推定する。2 種類の測定値は尺度が異なる可能性があるため、サンプル全体の平均値及び標準偏差を利用して原測定値を z 得点に変換して一致相関係数 (CCC) と 95% CI を推定する (18, 19)。DIAN の PIB スキャンを F18 を利用したスキャンに切り替えるべきか判断できるように、これらの結果を DIAN 運営委員会に報告する。委員会が切り替えを勧告した場合、別の解析セットで 2 種類の測定値のキャリブレーションを行い、既存の PIB データと将来の F18 データを一緒に解析できるようにする。PIB アミロイド取込みを利用した F18 アミロ

イド取込みの最小平均自乗誤差予測因子は F18 剤アミロイド取込みの条件付き期待値であるため、PIB 測定を前提に (20)、各領域の F18 アミロイド取込み及び PIB アミロイド取込みの 2 変量分布を調べ、最適な方法でこの条件付き期待値を推定する。この 2 変量分布がほぼ正規分布する場合には、標準的な回帰分析を利用して PIB アミロイド取込みから F18 アミロイド取込みを予測する。既存の PIB データでの経験に基づくと、アミロイド取込みの分布は年齢や APOE4 といった他の重要なリスク因子に依存することから、2 種類のアミロイド測定値の 2 変量分布をこれらのリスク因子の関数として吟味し、必要であれば、PIB スキャンによる結果を前提に、F18 剤スキャンによるアミロイド取込みの年齢及び E4 特異的な条件付き期待値を推定する。最後に、標準的な因子分析によってさまざまな脳領域を通じたアミロイド取込みの複合測定値を求め、F18 スキャンと PIB スキャンとでそれらと比較する。

F18 化合物スキャン及び PIB スキャンの両方で評価されるアミロイド取込みについての長期的な変化率を比較するため、F18 剤スキャン及び PIB スキャンを反復して受けた被験者ごとに年間の変化率を求める。上述した解析方法と類似した方法で、反復実施された 2 回のスキャンからアミロイド取込みの年間変化率を調べる。同様の解析方法 (前記参照) で検討を予定しているもう 1 つの問題は、アミロイド取込みのベースラインレベルが PIB 測定値及び F18 剤測定値の年間変化率に関する 2 変量分布にどう影響するかである。

ハードウェア/ソフトウェアアップグレードの予想：

本研究中にすべての施設でソフトウェアのアップグレードが行われ、一部の施設でハードウェアのアップグレードが行われると予想される。各施設はアップグレード前に DIAN イメージングコアコーディネーター (dian-pet@dian-info.org) に連絡する。コーディネーターは、イメージングコア内の適切なチームと連携してそのアップグレードがデータの品質に悪影響を与えないか判断する。(チームメンバー連絡先情報については DIAN PET 手順マニュアル参照)。本研究で説明が必要な重大な影響とは、スキャナー操作システムのアップデートバージョンでプロトコールにおける MRI シーケンスが再コンパイルされる際に、シーケンスパラメータの一部にわずかな変化が生じる可能性である。たとえば、新しいシーケンスの再コンパイルによってエコー時間や帯域幅などの予期せぬ変化が生じるおそれがある。同様に一部の PET 再構成ソフトウェアのアップグレードでは、散乱補正、偶発同時計数減算又は最終画像解像度の変化のために、PET スキャナーの適格性再確認が必要になる可能性がある。

継続的な品質管理：

どの施設からアップロードされた画像データセットも、適切な画像 QC チームが認めるまで CNDA に隔離保存される。上述したように、画像審査は 2 就業日以内に行われ、検査が基準を満たさない場合はその実施施設に連絡される。

秘密性の保護：

インフォマティクスコアは、暗号化された安全なチャンネルを介して Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) 原画像ファイル (又はそれに相当するもの) 及び Emission Computer Assisted Tomography (ECAT) ファイルを受け取る。アップロード前にファイルのヘッダー部分が自動編集され、被験者識別情報欄 (被験者名、生年月日など) が削除される。品質管理サイト及び研究者に配付されるどの画像ファイルにも被験者情報はなく、ADCS 及び CNDA が生成する受入番号が表示される。MRI DICOM、PET DICOM 及び PET ECAT のどのファイルも、米国放射線医学会 (American College of Radiology : ACR) 及び全国電気製造業者協会 (National Electrical Manufacturers Association : NEMA) の DICOM 基準作業委員会の Supplement 142 に定められている基準を利用して、CNDA へのアップロード時に匿名化される。

10.0 体液採取手順

DIAN の遺伝学コアは、臨床評価、精神測定テスト、ニューロイメージング、及びバイオマーカー測定を含む統一的なプロトコールを使って特性が明らかになった ADAD 家系に属する認知機能正常者及び認知症発症者の遺伝情報及び有用な生体材料 (DNA、RNA 及び Epstein-Barr ウイルス [EBV] 感染リンパ芽球様細胞株) を、加齢及び認知症に関する長期研究の一環として提供することを目標にしている。これらのデータの収集によって認知症の病因に関する臨床研究及び基礎科学研究が促進されると予想される。

初回来院時にすべての被験者から血液試料を採取する。採血管 2 本分の血液 (各 7.5 mL) を常温で米国アルツハイマー病細胞レポジトリ (National Cell Repository for Alzheimer's Disease : 以下「NCRAD」) に送り、被験者全員分の EBV 感染リンパ芽球様細胞株を作成する。採血管 3 本分の血液 (計 17.5 mL) を常温で DIAN 遺伝学コアに発送する。採血管ごとに、採血日、被験者固有の ID コード、被験者の性別、家系 ID コード、家系突然変異、及び被験者の誕生年を表示する。発送に関する具体的な指示については、DIAN 手順マニュアルを参照する。

DIAN 遺伝学コアは各試料から DNA を抽出し、*APOE* 多型状態についての遺伝子型判定を行う。品質管理のため、試料ごとに DNA 指紋を生成する。遺伝学コアがこのデータをワシントン大学 Research Electronic Data Capture (REDCap) データベースに登録する。CNDA において突然変異状態と研究データをリンクさせることはない。実施施設は遺伝子検査結果の提供を受けず、突然変異の結果が保存されているデータベースにアクセスすることもできない。

DIAN 遺伝学コアは、各被験者が *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* 変異キャリアであるか、野生型配列を持っているかを判定する。被験者の約 50% が変異キャリアで、50% がその家系における原因遺伝子に関して正常な遺伝子配列を持つと予想される。遺伝学コアは、各家系の原因突然変異を含むことがわかっているエクソンの配列を決定する。配列に予想される変異が認められたら、それ以上の配列決定を行わない。配列が正常な場合には、その遺伝子の残りのエクソンすべての配列決定を行い、配列が正常で、試料取り違えのな

いことを確認する。

また遺伝学コアは、遺伝子発現を調べ、発症又は疾患進行に関係する変化がないか判定するため、各被験者から採取された血液を処理してRNAを抽出する。同様に、血液を処理してDIAN被験者における潜在的なエピジェネティック変化を調べる。エピジェネティクスは、DNA配列の変化が原因ではなく、DNAメチル化及びヒストン修飾のパターンによって引き起こされる遺伝形質についての学問である。DNAメチル化は、環境因子と遺伝リスクとの潜在的相互作用ポイントでもある。

ADの新たな遺伝的リスク因子が特定された場合、遺伝学コアはその試料全体の遺伝子型判定を行い、中央ニューロイメージングデータアーカイブにそのデータを保存する。実際の突然変異検査の結果は、CNDA外のアクセス制限がある安全なデータベースに保存される（他の研究者はこのデータベースにアクセスできない）。これにより、被験者の秘密性をさらに保護する。

皮膚線維芽細胞採取サブスタディ（任意）

培養細胞は、培養皿内でヒト疾患の発病機序をモデル化するための安全で貴重なツールとして広く利用されている。培養細胞は前臨床でヒト疾患の分子経路を直接研究したり、操作したりすることを容易にする強力なツールで、各皮膚線維芽細胞株は人工多能性幹（iPS）細胞への脱分化が可能である。現在培養細胞は、疾患モデルパラダイムにおいて新規治療薬の毒性及び有効性の試験に主に使用されている。

DIAN被験者に対し、突然変異の状態に関わりなく皮膚生検を受けるよう依頼する。ワシントン大学ゲノム工学・iPS細胞センター（Genome Engineering and iPSC Center）が被験者の生検試料を処理し、皮膚線維芽細胞を培養増殖させ、のちの実験、分析及び配付に備えた凍結ストックを作成する。忍容性に非常に優れるパンチ生検（3mm）法が広く利用されている。臀部や大腿上部などの日光に曝されない皮膚が理想的な生検部位である。深さ3~4mmの生検で、表皮及び真皮構造を採取する。アルコールで生検予定部位を消毒したのち、リドカインで麻酔する。医師／看護師が無菌の3mm生検トレパンを皮膚にあてて回し、円錐状の刃を表皮に刺し通す。芯の部分が無菌のメスで切り取る。保存液の入った無菌のバイアルに皮膚生検試料を入れ、培養の準備ができるまで4℃で保存する。生検実施部位を標準的な包帯で覆う。感染率は低く（生検800回で1例未満⁵）、縫合の必要はない。生検実施部位は肉芽形成プロセスによって治癒し、軽度の瘢痕化及び変色が生じることもあるが、多くの場合1年後には目立たなくなる。

皮膚生検試料を直接ワシントン大学ゲノム工学・iPS細胞センターに送り、皮膚線維芽細胞の培養を行う。被験者に番号を割り当て、線維芽細胞識別用の固有のIDとして使用する。被験者とそのDIAN IDをリンクさせるコードを記録したスプレッドシートを、パスワードで保護された文書（研究チームのメンバーだけが知る）上で維持し、ワシントン大学神経科のファイアウォールで守られた安全なファイルでその文書を保存する（研究チームの承認されたメンバーだけがアクセス可能）。皮膚生検試料を採取し、皮膚線維芽細胞を自施設で増殖して保存することを選んだ実施施設には、そのレポジトリリーに加えるためにDIAN用と合わせて2バイアルを要請する。

DIAN 線維芽細胞は再生可能な資源として入手可能で、DIAN 内外の研究者は他の DIAN データ及び試料と同じ管理機構を介して請求し、提供を受ける。

10.1 遺伝子材料の秘密性維持方法

血液試料を本研究用の外注臨床検査施設に発送する際に、どの被験者の試料かがわからないようにする。実施施設スタッフは採血管に施設 ID 番号、採血日、被験者の誕生日、性、家系突然変異及び家系 ID コードを表示する。しかしワシントン大学にも外注臨床検査施設にも被験者の氏名に関する情報は伝えられないため、DNA 解析結果を被験者とリンクさせることはできない。また、解析結果がその被験者を登録し、追跡している施設に伝えられることはないため、当該施設も結果を被験者とリンクさせることはできない。遺伝子材料及び生物学的マーカーに関する研究の実用性を最大化するため、ワシントン大学は各被験者で収集した臨床研究データをその被験者に由来する生物学的試料に関連づけて解析することができる。しかしその際、それらの試料を使って行われた研究から被験者名が明らかになることはない。

被験者が自分の DNA 試料及び RNA 試料の廃棄を希望した場合、原則としてその研究実施施設の責任者又は DIAN 調整センターにその旨を通知することで提供同意を取り消すことができる。通知後、あらゆる努力を払って試料を廃棄する。CNDA において突然変異状態と研究データをリンクさせることはない。研究実施施設は遺伝子検査結果の提供を受けず、突然変異の結果が保存されているデータベースにアクセスすることもできない。したがって、解析目的で DNA 解析結果を臨床研究データにリンクさせることは可能であるが、DNA 解析結果を被験者の氏名にリンクさせる手段はない。

10.2 採取すべき空腹時脳脊髄液及び血液

A β などの一部の主要被試料はガラス及びポリスチレンに付着することがわかっているため、CSF 及び血液の採取及び保存にはポリプロピレン製の採取管を使用する。バイオマーカー評価用の血液試料及び CSF 試料すべてを一晚絶食後朝食前の同じ朝（できるだけ午前 8 時近く）のうちに採取する。採血と LP が終わるまでに摂取できるのは水（及び食事をせずに服用できる薬剤）だけである。最良の先行バイオマーカー／被試料を最も広い範囲で調べることができるように、血液（血漿とパフィコート＋赤血球に分ける）及び CSF を採取する。予備的な試験のところで論じたのと同じ方法をタウ及び A β 蛋白質種のアッセイに使用する。LP を拒否した被験者については、空腹（8 時間以上）条件下でできるだけ午前 8 時近くに臨床評価来院の一環としてバイオマーカー評価用血液を採取する。被験者に LP を受ける気があるか又は LP を安全に実施できるかがはっきりしない場合、研究ガイドラインに従って空腹時血液試料を採取する。後日 LP のために被験者が実施施設を訪れた場合には、CSF 採取時に空腹時血液（血漿のみ）も再度採取する。

10.3 空腹時試料の採取、採取量、及び保存

血漿分離用の血液を 10 mL EDTA バイアル (薄紫色の栓) 3 本に採取し、穏やかに倒立させて混和し、約 2000 G で 15 分間遠心する。(血液 10 mL から約 5 mL の血漿を得る。) ラベルを貼付した薄紫色のキャップのポリプロピレン製チューブ 1 本又は 2 本に血漿試料 (10 mL 以上) を移し、ドライアイス上で急速冷凍する。ラベルを貼付した透明キャップのポリプロピレン製チューブ 2 本又は 3 本 (必要な場合) に空腹時血漿試料の処理後に残った Buffy coat + 赤血球を移し、ドライアイス上で急速冷凍する。

すべての凍結試料を DIAN バイオマーカーコア及び遺伝学コアに発送する。血漿試料及び CSF 試料はバイオマーカーコアによって分析され、Buffy coat + 赤血球は DNA メチル化試験、品質保証試験及び将来の研究用に DIAN 遺伝学コアに送られる。発送に関する具体的な指示については、DIAN 手順マニュアルを参照する。

CSF アミロイド濃度は CSF 採取時刻によって大きく変動する可能性があるため、できるだけ午前 8 時近くにすべての LP を実施する。CSF 採取用の LP には、小口径の無傷針 (22 又は 24 ゲージの Sprotte 針など) を使用する。実施施設の医師の判断で 22 ゲージ Sprotte 針を使い自然落下にて、又は 24 ゲージ Sprotte 針を使い吸引にて CSF を採取する。プロジェクト責任者、臨床コア責任者及びバイオマーカーコア責任者による審査後に DIAN 調整センターが許可すれば、それ以外の代替 CSF 採取方法 (針サイズなど) の利用も可能である。別の方法の利用を開始する前に、そうした例外届を提出し、審査を受けなければならない。CSF 採取用のシリンジは、ポリプロピレン製でなければならない。追跡が可能のように、対応する来院ワークシート及び eCRF に採取に使用した方法を記録する。坐位の被験者から CSF を採取することが望ましい。針挿入後 CSF に血液が混じらなくなったら、現地臨床検査施設による安全性評価に必要な最小限の量 (約 1~2 mL) を採取し、そのあとで DIAN バイオマーカーコア用に約 15~23 mL を採取する。

1. 実施施設は CSF の最初の最大 2 mL を現地臨床検査施設に送り、赤血球数、白血球百分率、グルコース、及び総蛋白質について調べる。安全性評価目的で現地臨床検査施設に提出する CSF 量は必要最低限とする。
2. 次のバイオマーカー解析用 CSF 15~23 mL を採取し、手順マニュアルに書かれている要領で処理する。

腰椎穿刺が技術的に困難なことが明らかになった場合、蛍光透視下の LP を委託することができる。蛍光透視下で LP をやり直すと判断した実施施設は、DIAN 調整センターに連絡して事前承認を得る。(事前承認が不可能な場合、研究担当医師の判断で蛍光透視法を使用する。ただし、できるだけ速やかに DIAN 調整センターに連絡して追加被ばく量評価を受け、費用償還について話し合う)。

10.4 空腹時バイオマーカー評価用試料の発送

米国の血漿、Buffy coat + 赤血球、及び CSF 試料はすべて採取日 (月曜~木曜のみ) に Federal Express の翌日配達便でワシントン大学の DIAN バイオマーカーコアに送る。米国外の研究実施施設は、DIAN 調整センターが指定する業者を使い、四半期ごとに凍結サンプルをまとめて米国に発送する。

発送に備えて-80°Cで試料を保存する場合、冷凍庫に入れるまで試料をドライアイス上に置いておく。一度凍結させた試料を解凍してはならない。採取日にオンライン症例報告書 (eCRF) に入力し、受け取り臨床検査施設に入荷への注意を喚起する。入力済みの血液及びCSF採取オンライン報告書の写しを、発送する荷に添付する。発送に関する具体的な指示及びバイオマーカーコア連絡先情報については、DIAN 手順マニュアルを参照する。

10.5 空腹時体液の保存、目録及び追跡

バイオマーカーコアから凍結試料を受領したら、それらをデータベースに記録して-80°Cで保存する。のちに ADNI プロトコールにしたがって血漿及びCSFの凍結試料を氷上で解凍し、無菌のポリプロピレン製バイアルに分注する (0.5 mL ずつ)。その後すべての試料を-80°Cの冷凍庫 (電源及び液体 CO₂の両方のバックアップシステムを備えたもの) 内の指定された場所に置く。予備保存のため、各被験者の試料の一部 (CSF 6 アリコート、血漿 4 アリコート) を液体 N₂ 冷凍庫に別に保存する。市販のソフトウェアを利用してすべての試料の目録を作成し、追跡する。各試料バイアルに貼付されているラベルは、バイオマーカーコアデータベース内の以下の情報にリンクする: 採取部位、被験者番号、試料の種類 (CSF 及び血漿)、採取/処理日、当初の総採取量、アリコート数、アリコート量、及び保存冷凍庫内におけるアリコートの位置。バイオマーカーコア生成データ (後述) もデータベースに登録される。バイオマーカーコアによる分析用にとり出された、又は DIAN 組織委員会及び運営委員会の承認に基づいて外部研究者に送られた試料に対応する出庫バイアルの追跡にもこのデータベースを使用する (後記参照)。

10.6 体液分析

バイオマーカーコアは、所定の各種測定に CSF 試料及び血漿試料をそれぞれ約 1 mL 使用する。CSF では A β 1-40、A β 1-42、タウ及びリン酸化タウ (ptau₁₈₁) の量を測定する。血漿では A β 1-40、A β x-40、A β 1-42 及び A β x-42 の量を測定する。残りのアリコートは、将来の有望なバイオマーカー候補に関する検査用にこの分野の他の研究者が利用できる重要な資源として-80°Cで保存する。バイオマーカーコアは、科学的に必要になり、予算上可能になったところで追加の被試料測定を考慮する。Luminex を利用したマルチプレックス xMAP テクノロジーに基づく方法 (AlzBio3, Fujirebio [旧 Innogenetics]、Ghent, Belgium) で CSF 中の A β 1-42、タウ及び ptau₁₈₁ の濃度を測定する。現在我々のワシントン大学医学部バイオマーカーコアが使用しているプレートを利用した ELISA 法

(Fujirebio [旧 Innogenetics]、Ghent, Belgium) で CSF 中の CSF A β 1-40 及び A β 1-42 の濃度を測定する (Fagan et al., 2006; Fagan et al., 2007)。A β 蛋白質種 (A β 1-40、A β 1-42、A β x-40、及び A β x-42) の血漿中濃度を xMAP (Fujirebio [旧 Innogenetics]、Ghent, Belgium) で測定する。すべてのアッセイで、測定のために品質管理目的で共通の参照試料を組み入れる。新たに特定される有望な被試料の測定に備え、過去に採取された血清試料も引き続き保存する。安全なウェブ登録を介してバイオマーカーのすべての値を中央ニューロイメージングデータアーカイブ (CNDA) に直接登録する。そうすることで、登録後すぐにバイオマーカーコアが (他のコアからの統合された測定結果と共に) そのデータを使ってデータ解析を実施できる (インフォマティクスコア参照)。

10.7 試料及びデータの共有

バイオマーカーコアは、DIAN 運営委員会、管理コア、臨床コア、インフォマティクスコア及び生物統計コアと協力して試料を追跡し、DIAN NIH ガイドラインに従って適格 AD 研究者との承認された共同研究用に試料を配付する。医療保険の携行性と責任に関する法律（以下「HIPAA」）に基づく規則に従い、NIH ガイドラインに基づいて試料に適切な関連データを添付する。管理コアのところで述べるウェブを利用した組織請求プロセスと DIAN 運営委員会による審査からなる既存の機構によって、体液試料に関するすべての請求を審査する。バイオマーカーコア責任者は、DIAN 運営委員会の委員を務める。評価は、科学的価値、実行可能性、利益相反問題、施設内審査委員会（IRB）／施設内倫理委員会（IEC）コンプライアンス、主任研究者適格性、試料及び／スタッフにかかる負担、並びに DIAN の目標及びテーマからみた適切性などの所定の基準に基づく。委員会の承認が得られたら、臨床コアとインフォマティクスコアが協力して試料を選択し、指定された臨床選択基準を確認する。バイオマーカーコアでは、バイオマーカーコア技術員とバイオマーカーコア責任者が協力して試料共有の責務を果たす。DIAN コアの資源、方針及び各種手続きをワシントン大学 ADRC ウェブサイトに提示し、発表事項がある場合は米国アルツハイマー調整センター（National Alzheimer Coordinating Center）、AlzForum ウェブサイト、アルツハイマー病協会（Alzheimer's Association）及び他の関連する組織及び施設にそれを送る。

11.0 神経病理試験

優性遺伝アルツハイマーネットワーク（Dominantly Inherited Alzheimer Network）-神経病理学コア（DIAN-NPC）が、剖検に供されたすべての DIAN 被験者の神経病理学的評価を担当する。DIAN で得られた臨床、遺伝学、神経心理学、生化学及びニューロイメージングのデータを、ADAD における最初期の変化と相互に関連づける。DIAN 調整センター責任者の承認を条件に、DIAN 家系の第一度近親者に剖検所見を提供できる。DIAN に参加している各研究実施施設がそれぞれに神経病理学的評価を行うが、その方法、固定及び染色プロトコール、並びに診断基準が施設によって異なる可能性がある。そこで組織を標準化された方法で統一的に評価するため、各施設が自施設の方法を用いた施設特異的評価を実施する他に、DIAN-NPC も DIAN のために並行して評価を実施する。各施設は剖検のたびに固定ブロック及び凍結組織の追加セットを **DIAN-NPC** に送る。ミスフォールド蛋白質を検出する免疫組織化学的方法を用い、コンピュータを利用した立体的解析法で病変の分布及び重症度を評価し、それらのデータを臨床、神経心理学、及びニューロイメージングのデータと相互に関連づける。凍結脳組織を使い、生化学的方法で蛋白質溶解性の変化を調べる。それによって新しい初期の治療標的が得られる可能性がある。免疫組織化学的方法及び立体的解析方法を利用して疾患に関連する初期の変化の適格性を評価し、ADAD の脳における最初期の変化に関するコンセンサス基準を策定する。したがって提案する **DIAN-NPC** による評価は、多施設共同 DIAN 試験を通じて集められ、長期に評価される症例をさらに価値あるものにする。疾患進行に関する信頼性の高いバイオマーカーの妥当性が確認されるまでは、剖検時の CNS 組織の神経病理学的評価が神経変性性疾患診断の黄金基準である。これらの目標達成のため、**DIAN-NPC** は以下を目指す。

ADC-034

- すべての DIAN 被験者から死亡時の脳組織を入手する。各研究実施施設は自施設の通常の方法に従って独立に脳評価を行うが、それに加えて DIAN-NPC に固定組織ブロック及び凍結組織の標準的なセットを送付する。
- 症例ごとに死後の CNS を徹底的に検査し、標準的な統一的神経病理学的診断を行う。
- 被験者から得られた未固定凍結組織及び固定組織を保存する組織バンクを維持し、DIAN 参加研究者に研究用としてこれらの試料を配付する。
- DIAN インフォマティクススコアと共同で、診断及び保存組織を含む人口統計学的神経病理学的データベースを維持する。
- 通常に加齢、ADAD 初期段階、DAT 及び関連疾患に関する安全で有益な研究を促進するため、DIAN 研究者に助言及びコアサポートを提供する。

12.0 安全性モニタリング

来院のたびに被験者及びその副次情報提供者に対し、被験者が使用している薬剤、病歴及び家族歴に変更がないか尋ねる。また被験者は、身体診察及び神経学的診察を受ける。

米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services : 以下「HHS」) の被験者保護局 (Office of Human Research Protections : 以下「OHRP」) が定めた被験者又はそれ以外の人へのリスク並びに有害事象を伴う予想外の問題の審査及び報告に関するガイダンス (Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events) (HHS ; 2007年1月15日) は、有害事象を「その研究への参加に時間的に関連して被験者に生じた、異常な徴候 (異常な身体診察所見又は臨床検査所見など)、症状又は疾患などの意図しない又は望ましくない医学的出来事で、被験者の研究への参加に関係すると考えられるか否かは問わない (医薬品規制調和国際会議が1996年に発表した医薬品の臨床試験の実施の基準に関する E-6 ガイドラインにおける有害事象の定義を一部修正)」と定義している。すべての有害事象を症例報告書に記録する。有害事象に含まれる徴候又は症状は、研究手順に関連するものもあれば、関連しないものもある。身体診察時に見つかった新たな異常 ; 臨床上重要な臨床検査値 ; 又は臨床評価、精神測定テスト、イメージング、処置、採血、もしくは腰椎穿刺の副作用が有害事象に含まれる。有害事象の重症度を評価し (軽度 : 通常の活動を制限しない ; 中等度 : 通常の活動をある程度制限する ; 重度 : 通常の活動が行えなくなる)、記録する。プロジェクト責任者が定期審査用に重篤な有害事象要約報告書を作成し、ADCS 医療業務 (Medical Operations) グループ、臨床コア及び管理コアに提出する。

予想外の問題

以下の基準をすべて満たす出来事、経験又は結果が予想外の問題に含まれる。

- 1) (a) IRB/IEC が承認した研究プロトコール及び説明・同意文書などのプロトコール関連文書に記載されている研究手順；及び (b) 対象被験者集団の特性から考えて (特性、重症度、又は頻度の点で) 予想外である
- 2) その研究に参加したことと関連性がある又は関連性を否定できない (その研究に伴う手順によってその出来事、経験又は結果が引き起こされたと考えられる合理的可能性がある)
- 3) その研究が被験者又はそれ以外の人における損害 (身体的、心理的、経済的又は社会的損害) リスクを以前に考えられていた又は認識されていたよりも高める可能性がある

予想外の問題の定義にも該当する有害事象が判明したら、必ず臨床コア責任者及び報告施設の IRB/IEC にただちに連絡する。臨床コア責任者は適切な医学的介入を検討して報告書を作成し、すべての研究実施施設、それらの IRB/IEC 及び OHRP に配付する。有害事象を理由に研究を中止した被験者に対し、確立されている医療業務に基づいて治療を施し、経過を観察する。

予想外の問題の定義に該当するすべての有害事象を、以下の期限内に関係するすべての IRB/IEC に報告する：a) 死亡 - ただちに；b) 生命を脅かす事象 - 7 暦日以内；c) その他すべての重篤な有害事象 - 15 暦日以内。被験者へのリスクを高める予想外の問題が生じた場合には、以下の措置を講じる：IRB/IEC とのリスクの再評価及び検討が行われるまで研究を中断する。ほかに毎年要約報告書を作成する。それらを毎年 IRB/IEC に送る。

MRI 臨床所見

MRI 画像をざっと審査し、被験者の健康に深刻な影響を及ぼしかねない明白な病変がないか調べる。異常があれば、臨床コアからその施設の研究担当医師に報告する。その施設の研究担当医師は、その結果を被験者本人に知らせるべきか否か判断する。

データ・安全性モニタリング委員会

ADCS はデータ・安全性モニタリング委員会 (以下「DSMB」) を設置し、研究に登録されているすべての被験者の安全を継続的に審査している。薬剤の使用はなくても、本研究への参加に関連する有害事象は起こりうる。そこで DSMB が重篤な有害事象に重点を置いて収集された安全性データを定期的に審査する。出てきた安全性データの審査後、DSMB は本研究の実施／継続に関する勧告を行うことができる。DSMB ミーティングのスケジュール及びデータ伝達の頻度は、DSMB が決める。

13.0 研究の実施：倫理上及び規制上の配慮

本研究は、臨床試験の実施の基準、ヘルシンキ宣言、US 21CFR Part 50 - 被験者の保護 (Protection of Human Subjects) 及び Part 56 - 施設内審査委員会 (Institutional Review Boards) に基づき、連邦及び州の HIPAA 規則に従って実施される。本研究に特異的な手続きの実施前に、すべての被験者及び／又は授権された代理人から本研究への参加同意を書面で取得しなければならない。

14.0 施設内審査委員会 (IRB) / 施設内倫理委員会 (IEC)

施設内審査委員会/施設内倫理委員会は、参加地域に適用される連邦及び州の規則に従って構成されなければならない。本研究を開始するには、適切な IRB/IEC に本研究実施計画書を提出し、無条件の承認を証明する文書を入手して DIAN 調整センターに提出しなければならない。DIAN 臨床コア及び管理コアが研究担当医師に関連データを提供し、研究担当医師がそれをその施設の IRB/IEC に提出し、プロトコールの審査及び承認を受ける。プロトコール及び被験者及び/又は授権された代理人に渡される説明同意文書に対する IRB/IEC の無条件承認を証明する文書が DIAN 調整センターに提出されたところで、研究実施施設に研究資材を発送する。この承認書には、プロトコールの正確な標題及び番号、審査された文書、及び審査日が書かれていなければならない。研究担当医師は、その後のプロトコールのすべての改訂及び研究中に生じた被験者の安全又は研究の実施に影響すると思われる予想外の問題を IRB/IEC に報告しなければならない。そうした変更に対する IRB/IEC の承認を証明する文書を、DIAN 調整センターに提出しなければならない。

15.0 十分な説明に基づく同意及び HIPAA コンプライアンス

研究手順実施前に、ヘルシンキ宣言の最新版にある十分な説明に基づく同意の原則及び適用される HIPAA のプライバシー通知ルールの条件を満たす。US 21 CFR 50.25 に従って十分な説明に基づく同意を取得する。IRB/IEC が適当と認めた情報を、口頭及び書面の両方で提供する。被験者、その肉親、保護者又は授権された代理人及び研究パートナーに対し、研究の詳細について質問する機会を十分に提供しなければならない。研究担当医師は DIAN 調整センターの支援を受けて同意文書を作成し、その文書に対する DIAN 臨床コア及び管理コアの了承を得ると共に、プロトコール及び HIPAA プライバシー通知ルールと合わせてその文書に対する IRB/IEC の承認を得なければならない。同意文書は、被験者候補及び/又は授権された代理人が十分理解できる言葉で書かれていなければならない。IRB/IEC の承認した同意文書を使い、被験者及び/又は授権された代理人の署名をもって十分な説明に基づく同意を文書化する。同意文書にはヘルシンキ宣言に書かれている同意文書の記載項目を含め、その同意文書が現地規則にも適合するようにする。被験者及び/又は授権された代理人に同意文書を読み聞かせてもよいが、いずれにしても研究担当医師は被験者及び/又は授権された代理人に対し、署名前に同意文書を読むための十分な機会を提供する。被験者及び/又は授権された代理人の日付入り署名をもって同意を文書化しなければならない。署名は、その同意が理解された情報に基づくものであることを確認する。研究担当医師は、規制当局及び/又は DIAN 調整センター指定のモニターによる審査の可能性に備え、被験者が署名した同意文書及び/又は HIPAA 研究許可書をファイルに保存しなければならない。現地規則に従い、IRB/IEC の承認を受けた同意文書に要求される HIPAA の記述を含めるか、独立した HIPAA 研究許可書を作成することにより、HIPAA プライバシー要件を満たす。

15.1 遺伝子材料についての同意

この同意は、遺伝学的研究を含む試験が対象である。同意文書には、DNA、RNA 及びイメージングデータを含むその他のバイオマーカー評価用試料が研究目的に限るものであることを明記し、研究用の検査が診断のための検査ではなく、被験者には検査結果が知らされないことを明らかにする。DIAN 調整センター及び関連コアが研究データ及び試料を受け取ってそれらを保存すること、及び米国アルツハイマー病細胞レポジトリ（NCRAD）が試料を受け取ってそれらを保存することを同意文書及び／又は HIPAA 通知に明記する。

スキャンについての同意

同意文書には、MRI データがメイヨークリニック（Rochester）に、FDG 及び PIB PET データがミシガン大学に送られて品質管理チェックを受けた後、ワシントン大学の中央ニューロイメージングデータアーカイブで保存されることを明記する。

16.0 被験者へのリスク

16.1 被験者の関与及び特性

各 DIAN 実施施設において、すべての続きについてヒト試験審査委員会（Human Studies Review Board）による承認を得る。研究に伴うすべてのリスク及び各種手続きの目的を被験者に説明したのちに同意文書に署名してもらい、同意を得る。DIAN 被験者には 50% の割合で早期発症 AD リスクがあり、こうした被験者は研究結果及び遺伝情報の感度の点で特別な集団である。被験者の約 20% に認知症症状があると予想される。

16.2 情報・材料源

被験者及びその副次情報提供者とのインタビュー及び各種検査（イメージング、血液及び CSF の分析、認知機能評価など）を通じて被験者から得られるデータは、すべて研究だけを目的としている。

16.3 潜在的リスク

すべての手続き：

遺伝情報又は他の研究情報が被験者又はそれ以外の人に知られる潜在的リスクが存在する。これは被験者にとって特にデリケートな情報であることから、極秘扱いとする。このリスクを被験者に知らせる。被験者が主治医と研究参加について話し合った場合、まれに参加の事実がカルテに記録されることがある。日本においてはこの情報は通常外部にもれることはないが、データの取り扱いについては十分な注意が必要である。DIAN 被験者は既知の突然変異を持つ家系に属することから、そうしたリスクが血縁者にまで及ぶおそれがある。この研究は米国立老化研究所（National Institute on Aging：以下「NIA」）発行の機密保持証明書（Certificate of Confidentiality）の対象になる。

被験者／副次情報提供者インタビュー及び精神測定テスト

被験者及び副次情報提供者は質問に疲れたり、退屈したり、困惑したりする可能性がある。どの時点でも、質問に答えない又はテストを受けないという選択肢がある。医師がインタビューに関してフィードバックを提供する際、問題（うつ病）がみつかった