

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

J-ADNI2プレクリニカルAD研究

平成25年度 総括・分担 研究報告書

バイオテクノロジー開発技術研究組合

平成26(2014)年 5月

目 次

I . 総括研究報告	
J-ADNI2プレクリニカルAD研究	----- 2
プロジェクトリーダー・岩坪威	
バイオテクノロジー開発技術研究組合	
II . 分担研究報告	
1 . J-ADNI2プレクリニカルAD研究の研究計画立案・臨床体制樹立	----- 7
岩坪威、井原涼子、岩田淳	
(資料) データマネジメント業務手順書、データチェックに関する手順書	
2 . J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるMRI検査	----- 12
松田博史	
3 . J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるPET検査	----- 17
千田道雄、伊藤健吾、石井賢二	
4 . J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるバイオマーカー、遺伝子検査	----- 22
池内健、桑野良三	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 25
IV . 研究成果の刊行物・別刷	----- 28

J-ADNI2プレクリニカルAD研究

プロジェクトリーダー・岩坪威
東京大学大学院医学系研究科 神経病理学・医学部附属病院 早期・探索開発推進室 教授
バイオテクノロジー開発技術研究組合

研究要旨

本邦における認知症患者数は462万人を超え、その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy; DMT）の開発は急務となっている。ADのDMTの薬効評価基準の最適化を行うために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーが求められているが、最近のDMTの第III相試験の結果はいずれも症候エンドポイントを満たさず、不成功に終わっており、より早期の介入が求められている。そのため、バイオマーカーとしてもより早期の病態に即したものが必要となっている。

早期の病態としてはMCI以前に「アミロイドPET陽性もしくは脳脊髄液Aβ(1-42)により検出可能な、ADの病理変化はあるが認知機能は正常な時期（プレクリニカルAD）」が提唱されているため、本研究でもプレクリニカルADの実態を把握し、超早期のバイオマーカー確立のために研究を開始した。

今年度、プレクリニカルADを対象とした本邦における初めての縦断的研究の位置づけとして実現可能性を重視したプロトコルを立案し、手順書やワークシート策定を行った。また、データの精度の向上のためにデータマネジメントの人員配備・指揮体制を練った上で、データセンターを東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター内に設け、データマネジメントに関わる手順書・チェックリスト等の文書化を行い、プレクリニカルADスタディ内の2段階のスクリーニングに備え、遅滞ないデータQCの流れを作り上げた。また、MRI検査においては、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立した。PET検査では、アミロイドPETをプレクリニカルADのスクリーニングに用いるため、¹¹C-PiB、¹⁸F-Florbetapir、¹⁸F-Flutemetamolの3薬剤を用い、結果を迅速に報告する仕組みを構築した。また、ファントムを用いてPETカメラ毎に撮像条件を決定する基準を決め、PET画像の読影判定方法も定めた。アミロイド試薬の合成環境を整備し、PET画像の中央読影支援のための遠隔読影システムの導入、PET施設の施設認定も推進した。

さらに、生化学コアでは、被検者に対し血液・生化学検査、尿検査、脳脊髄液検査、ゲノムDNA解析、末梢血由来RNA解析、リンパ芽球セルライン作製を実施する。また、末梢血由来のRNAの採取、プレクリニカルADにおける網羅的な遺伝子発現解析も追加実施することとした。生体試料のロジスティックはJ-ADNIから継続した体制を維持し、新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センターにおいて生体試料の管理・維持を適切に行う体制を整えた。

加えて、全国共同研究の環境整備の一環として、J-ADNI1で構築したVPN専用回線網を拡張し、新たに参画した施設とのネットワークを構築した。

A. 研究目的

ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy; DMT）の開発は急務となっており、ADのDMTの薬効評価基準の最適化を行うために、

ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーが求められているが、最近のDMTの第III相試験の結果はいずれも症候エンドポイントを満たさず、不成功に終わっているため、より疾患早期の介入が求めら

れている。そのため、バイオマーカーとしてもより早期の病態に即したものが必要となっている。2011年に米国NIAにより制定された新しいADの診断ガイドラインにおいて、MCI due to ADに先行する時期としてpreclinical(プレクリニカル)ADが定義された。プレクリニカルADとは、アミロイドPET陽性、あるいは脳脊髄液Aβ(1-42)の低値から、AD病理が示唆されるが、無症候な段階をさす研究的診断区分であり、AD、MCI due to ADの発症前期を表す可能性が想定される。しかし、どのような特徴を有するプレクリニカルAD例が進行のリスクが高いかなどの重要な問題は未解決である。

このような理由から、J-ADNI2研究において、AD発症最初期過程と仮想されるプレクリニカルADの実態把握、ADの早期バイオマーカー探索等を目的としてプレクリニカルADの長期縦断観察研究を実行する。

B.研究方法

(1)臨床コア

プロトコルの策定並びに手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシート等を作成する。また、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターにデータセンターを立上げ、関係各機能との連携体制を整備する。

(2)MRIコア

標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制および幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等を確立する。

(3)PETコア

アミロイドPET薬剤並びにPET撮像施設を選定し、院内製造のセットアップを実施する。また、アミロイドPET薬剤毎に読影の基準を設定し、読影体制を構築する。

(4)生化学コア

プロトコルの策定並びに手順書作成、生体試料採取資材の準備を行う。また、生体試料の保管・管理体制の整備を実施する。

(倫理面への配慮)

J-ADNI2プロジェクトはまず主任研究者の機関(東京大学)にて倫理審査を受け、ついで参加

各施設にて倫理委員会の承認を得たところから研究を開始している。被験者からは、スクリーニング検査の前にインフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化されて扱われる。

C.研究結果

(1)臨床コア

プロトコルの策定

プレクリニカルADスタディにて最も重要なのは対象とする被験者の選択である。対象年齢は65~84歳とし、2割程度の終了前中止・脱落を見込んだ場合に統計的に意義のある研究とするためには、アミロイド陽性・陰性群とも150名程度の組み入れが望まれる。追跡期間は3年とし、1年毎の来院評価とした。

新規の認知機能検査として、プレクリニカルADで見られる可能性がある軽微な認知機能障害の検出のためにFree and Cued Selective Recall Testを、主観的な認知機能障害を測るために注目されている自己認知機能評価Everyday Cognitionを取り入れた。

J-ADNIの被験者への結果開示については、APOE遺伝子型を除く特殊な解析を必要としない全ての検査結果については希望者に開示する方針とした。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

手順書は臨床施設における各ビジットの実際の流れを重視して作成した。

認知機能検査はJ-ADNI内で使用されたものを含め、既に出版されているWAIS、WMS-Rを除き翻訳の精度を高め、ワークシートを作成した。

データセンターの体制・連携体制の整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと契約を締結し、データセンターを立ち上げた。データセンターではデータのQCに関する手順書やマニュアルを作成し、記録の保管を徹底するようにした。また、重篤な有害事象の取扱いや例外申請など主任研究者との速やかな連携も必要であり、臨床コア幹事がITコアPI補佐を兼任してデータセンターを監督することで、情報共有しやすい体制を整えた。

(2) MRIコア

標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

構造的撮像法に関しては、GEがIRSPGR, その他のベンダーはMPRAGEシーケンスを用いることで標準化した。機能的撮像法に関しては、SiemensがResting state functional MRI(rs-fMRI), GEがArterial Spin Labeling (ASL), PhilipsがDiffusion Tensor Imaging (DTI)とし、それぞれに撮像法を標準化した。また、全国12施設で施設認定を実施した。

幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

1.5Tesla MRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が強い3 Tesla MRI装置により得られた画像に対して、既に確立したファントムを用いた補正を行い、測定精度の再現性を検証した。その結果、補正により1.5T MRIと同程度の再現性を確保できた。ファントムによる歪み補正法は世界に先駆けて開発したものであり、論文発表を行った。

根治治療薬の効果によりアルツハイマー病において海馬萎縮を1年間で25%改善する場合の最低限のサンプルサイズを求めた場合、幾何学的歪み補正により255人から148人に減らせることを確認した。歪み補正がサンプルサイズの縮小に貢献することを世界に先駆けて証明した。

rs-fMRIにはField Map撮像の追加を行い、Echo Planar Imagingによる歪みを補正することとした。

ASLに関しては、Post Label Delay時間を2種類設定し、高齢者での通過時間の遅延に対処することとした。

DTIに関しては、2mmスライス厚での30から32軸撮像とし、テンソル測定精度を向上させることとした。

(3) PETコア

アミロイドPET薬剤の選定

J-ADNI2で用いるPET薬剤として、 ^{11}C -PiB(半減期20分), ^{18}F -Florbetapir(半減期110分), ^{18}F -Flutemetamol(半減期110分)の3薬剤を用いる方針を決めた。

PET撮像施設の選定とセットアップ

全国のJ-ADNI2被験者登録臨床機関の被験者

すべてに対して実施できる体制の構築を図った。そのために、「アミロイドPET空白地域」であった北海道、中国、九州地方にアミロイド実施可能PET施設を整備し、沖縄を除くすべての地方に最低1つのアミロイドPET実施施設を整備できる見通しとなった。

GEヘルスケア・ジャパン社製のPET検査用薬剤合成装置「FAST lab」を全国6医療施設に導入し、検査機器を必要とする施設には検査機器も導入し、 ^{18}F -Flutemetamol合成の基盤を構築した。

PETマニュアルを作成した。また、PET施設の施設認定を全国の8施設において実施した。

撮像方法と読影方法の決定

各薬剤に関して、放射能投与量、待機時間、撮像時間を決めた： ^{11}C -PiBは555MBq投与後50分から20分間撮像、 ^{18}F -Florbetapirは370MBq投与後50分から20分間撮像、 ^{18}F -Flutemetamolは185MBq投与後90分から30分間撮像とした。

画像再構成条件は、Hoffman 3D脳ファントムを用いて分解能がFWHM 8mm相当以上かつ灰白質と白質の%コントラストが55%以上になるように、撮像条件をカメラ毎に決めることにした。

またアミロイドPET薬剤毎に読影の方法と判定(陽性が陰性)の基準を決めた。

読影システムの構築

プレクリニカルAD被験者のスクリーニングに必要なため、撮像されたPET画像をアップロードし、素早くQCチェックを行った後、読影委員2名が独立に読影判定して、責任者(アミロイドPETコア)が確認し(2名の判定が分かれた場合は最終判定を行い)結果を返す仕組みを構築した。

(4) 生化学コア

プロトコルの策定

血液検査は、スクリーニング、ベースライン、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月に実施する。脳脊髄液検査はベースライン、12ヶ月、36ヶ月で実施する。ゲノムDNA採取および不死化細胞株作製のための採血はベースラインに実施する。末梢血RNAの採取はベースライン、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月に実施する。

脳脊髄液を用いたバイオマーカー解析はLuminex technologyによるAβ42, 総タウ, リン

酸化タウの測定を新潟大学において実施する。

ゲノムDNA解析については、APOE多型および公開データベース(ALZGene)に登録されている遺伝子のタイピングを実施する。必要に応じて新規一塩基置換(SNP)による網羅的解析(GWAS)または次世代シーケンサーを用いた全ゲノム網羅的遺伝子配列解析を行う体制を整えた。

末梢血RNA採取に用いる採血管はPAXgene RNA用採血管を用いることとした。

手順書および生体試料採取資材の準備

プロトコルの従い各臨床施設で適切に生体試料の採取が行えるように手順書を作成した。

生体試料の保管・管理体制の整備

J-ADNI2プレクリニカル研究で採取された生体試料を保管・管理する体制を整えた。

(5) 環境整備

専用回線網等の拡充

研究施設のデータはVPN専用回線にてクラウド上のサーバに送られる。送信にはJ-ADNI1で構築した専用回線を引き続き使用するがJ-ADNI2で新たに参加する施設には追加して専用回線を施設する。今期、施設側の準備が進んでいる下記新規施設へ専用回線を施設した。

- ・医療法人 仁泉会 MIクリニック
- ・大分大学医学部
- ・白山石川医療企業団 公立松任石川中央病院
- ・近畿大学高度先端総合医療センター
- ・慶応義塾大学病院

考察

超早期発見・予防的治療介入に向けて、プレクリニカルADを対象とした全国共同の縦断的観察研究を施行する準備が整ったことは非常に大きな前進である。特にプレクリニカルADのスクリーニングにアミロイドPETを用いることから、PETの実施体制を構築することが非常に重要となっている。データセンターも立ち上がり、MRI、PETの検査体制も順調に稼働している。生化学検査においてもプロトコル作成等準備が整っており、今後、被験者のスクリーニング・組入れを進めていく。

結論

プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究における研究基盤を構築することができた。

D.健康危惧情報

なし

E.研究発表

1. 論文発表
別添4 参照
2. 学会発表
別添3の各分担研究者の報告書参照

F.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
（分担）平成25年度 研究報告書

J-ADNI2プレクリニカルAD研究：研究計画の立案と臨床体制樹立

分担研究者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科 神経病理学・医学部附属病院 早期・探索開発推進室 教授

研究協力者 井原 涼子*、岩田 淳* 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学*

研究要旨

高齢化に伴い、本邦における認知症患者数は462万人、65歳以上の4人に1人が認知症またはその前段階の軽度認知障害（MCI）と増加の一途をたどっている。その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy、DMT）の開発は急務である。しかしながらADのDMTの治験は悉く不成功に終わっている。その原因としてDMTそのものの問題だけでなく、正しい評価方法で薬効を評価しているか、薬効が得られるタイミングで介入できているかといった、治験のプロトコル設計における課題も浮上している。前者を解決するために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーを探索する縦断的研究として、本邦では2008年より国際的に標準化された方法で、健常高齢者、軽度認知障害（MCI）及びADを対象としたJ-ADNI研究が実施され、目下の治療対象と想定される後期MCI、ADのデータが集積された。

一方、米国ADNIやその他の縦断的臨床研究によってバイオマーカープロファイルが明らかになるにつれて、臨床症状のあるMCIより前に「ADの病理学的特徴であるアミロイドの蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が15年程度もの長期間存在することが明らかになり、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。従来行われてきた治験よりもさらに早期のプレクリニカルADを対象として治療介入を行うことで、前述した課題の後者を解決できるのではないかと期待の聲が高まっている。

その流れを受け、プレクリニカルADの自然経過を明らかにすべく、J-ADNI2プロジェクトの一部としてJ-ADNIでは対象としなかったプレクリニカルADに目を向け、プレクリニカルADに相当するアミロイド陽性高齢者およびアミロイド陰性健常高齢者を対象としたプレクリニカルADスタディを立案した。評価項目・スケジュールは、米国で予定されているプレクリニカルADを対象とした介入研究Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer's Disease（A4）と連携しながら決定し、J-ADNIのデータから必要スクリーニング数を割り出し、プレクリニカルADを対象とした本邦における初めての縦断的研究の位置づけとして実現可能性を重視したプロトコルを立案し、手順書やワークシート策定を行った。また、この規模として精神神経領域では初めての多施設共同研究であったJ-ADNIから得られた経験を踏まえ、データの精度の向上のためにデータマネジメントの人員配備・指揮体制を練った上で、データセンターを東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター内に設け、データマネジメントに関わる手順書・チェックリスト等の文書化を行い、プレクリニカルADスタディ内の2段階のスクリーニングに備え、遅滞ないデータQCの流れを作り上げた。今年度中にプレクリニカルAD被験者の組み入れが開始し、正常に機能することを確認するとともに、また実際に被験者の組み入れを通じて見えてくる課題に対処できる指揮体制を確立した。

A. 研究目的

高齢化に伴い、本邦における認知症患者数は462万人、65歳以上の4人に1人が認知症またはその前段階の軽度認知障害（MCI）と増加の一途を

たどっている。その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy）の開発は急務である。しかしながらADのDMTの治験は

悉く不成功に終わっている。その原因として、DMTそのものの問題だけでなく、正しい評価方法で薬効を評価しているか、薬効が得られるタイミングで介入できているかといった、治験のプロトコル設計における課題も浮上している。前者を解決するために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーを探索する縦断的研究として、本邦では2008年より国際的に標準化された方法で、健常高齢者、軽度認知障害（MCI）及びADを対象としたJ-ADNI研究が実施され、目下の治療対象と目される後期MCI、ADのデータが集積された。

一方、米国ADNIやその他の縦断的臨床研究によってバイオマーカープロファイルが明らかになるにつれ、臨床症状のあるMCIより前に「アルツハイマー病の病理学的特徴であるアミロイドの蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が、15年程度もの長期間にわたることが明らかになり、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。従来治験で対象としてきたMCIやADではなく、さらに早期のプレクリニカルADを対象として予防的治療介入を行うことで、前述した課題を解決できるのではないかと期待の聲が高まっている。

米国ではプレクリニカルADを対象とした大規模介入研究A4が開始され始めており、常染色体優性遺伝家族性アルツハイマー病の未発症保因者を対象とした介入研究DIAN（Dominantly Inherited Alzheimer Network）も既に開始されている。今後DMTの国際共同臨床開発の可能性を考えた場合に、国際情勢に乗り遅れることは許容されず、本邦でもプレクリニカルADの自然経過を明らかにし、海外データと比較検討可能な質の高い臨床研究を行う必要性が高まっている。また、孤発性プレクリニカルADの被験者を積極的に集めた縦断的観察研究は全世界でもまだ開始されておらず、世界的にも新規性が高く、科学的関心も高い。臨床的には、どのような認知機能ドメインが最も初期に障害されるのか、どのような背景因子が認知機能障害の出現までの期間に影響を及ぼすかを明らかにすることが、早期診断・予防の観点から重要である。プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究で得られた臨床データのみならず、プレクリニカルADを診断することの倫理的な問題等、研究遂行上の課題を共有することは、国際的にも意義があると考え、本研究を立案するに

至った。

B.研究方法

プロトコルの策定

被験者の年齢は過去の横断的研究を基に定めた。プレクリニカルADスタディにはアミロイドPETによるスクリーニングが必須であり、J-ADNI研究からプレクリニカルADの割合を算出し、検査費用や参加臨床施設の負担を加味して実施可能な被験者数を割り出した。J-ADNI及び米国ADNI2との互換性を持たせたJ-ADNI2 MCIスタディとの連結可能性、海外の臨床研究で最も近いコンセプトの孤発性ADを対象としたA4を参考に、プレクリニカルADスタディの評価項目・ビジットスケジュールを組み立てた。また、被験者に結果を開示することは発症前診断に相当するという倫理的問題を含み、米国ADNIでは結果の開示は行っていないが、希望者に結果を開示していたJ-ADNI研究では参加臨床施設にてどのような問題が生じたかJ-ADNI参加臨床施設の研究責任医師を対象にアンケート調査を行い、本研究における結果開示の方針を検討した。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

従来のJ-ADNIと異なり、プレクリニカルADスタディのスクリーニングには高額な費用のかかるアミロイドPETが必須であること、さらに前述する倫理的問題への配慮から、被験者の参加適格性の検証は極めて重要である。その点を踏まえながら、スクリーニングの手順を定めた。その他、臨床評価や認知機能評価においてJ-ADNIでデータの誤りが多かった項目について、記載のしやすさや記載時の注意事項を盛り込んだ症例報告書、手順書の作成を目指した。

認知機能検査に関しては、海外のオリジナル版との難易度が同一となるように、ワークシート・手順書の作成を行った。

データセンターの体制・連携体制の整備

認知機能検査・全般機能尺度を含めて膨大な臨床データを扱う研究であり、データセンターの役割は重要である。また前述のように、スクリーニング時にデータセンターにおける適格性検証は不可欠である。その他にもデータセンターが実質上

中央コア組織との連絡の窓口になる可能性があり、問題が生じた際に速やかに連絡を取れるような体制作りを目指した。

臨床・心理コア、その他のコアとの連携

各コアが連携しやすいような体制作りを行った。

C. 研究結果

プロトコルの策定

プレクリニカルADスタディにて最も重要なのは対象とする被験者の選択である。オーストラリアの Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) データでは年齢と共にアミロイド陽性率が上昇することが示されている一方、年齢と共に合併病理が多くなることが知られていることを踏まえ、対象年齢は65～84歳とした。J-ADNIの60～84歳の健常被験者におけるアミロイド陽性率は23.8% (19/80)、アミロイドPETにおける陽性率は23.1% (15/65) であり、アミロイド陽性の被験者を選ぶためには4倍強の数のアミロイドPETスクリーニングが必要と考えられる。A4等ではアミロイドPET施行前にアミロイド陽性率を上昇させるため、ADの強力なリスク遺伝子APOE ε4保因者を対象とする試みが検討されているが、本研究ではあくまで母集団として一般高齢者を想定し、その集団に成果を還元することを考慮してAPOEを選択基準に取り入れなかった。一方、J-ADNIや他の研究同様に2割程度の終了前の中止・脱落を見込んだ場合に統計的に意義のある研究とするためには、アミロイド陽性・陰性群とも150名程度の組み入れが望まれる。アミロイド陽性150例のスクリーニングのために700～750例のスクリーニングが必要と算出されるが、41臨床施設の分担によりなんとか実現可能な数と考えられ、目標被験者数は各群150例とした。追跡期間は3年としたが、今後のプロジェクトの進捗状況次第で延長も検討される。

プレクリニカルADのステージでは、既存の認知機能検査・全般機能評価尺度のみならず、画像やバイオマーカーの変化量も小さいことを踏まえ、1年毎に来院評価、ビジット間に有害事象や併用薬を電話で確認することとし、臨床評価（診断サマリー）はSC、BL、12M、24M、36M、認知機能検査や全般機能評価の多くはSCまたはBL、12M、24M、36M、病前IQを推測するためのWAIS

下位項目はBL、36Mとした。病態・臨床症状と平行した変化が期待されるMRIとFDG-PETは1年毎、既存のデータから変化量が少ないと推測されるアミロイドPETはSCと36M、腰椎穿刺はBL、12M、36M、未知のバイオマーカーの探索を目的とした血液・尿採取は負担も少ないため1年毎に施行することとした。新規の認知機能検査として、プレクリニカルADで見られる可能性がある軽微な認知機能障害の検出のためにFree and Cued Selective Recall Testを、主観的な認知機能障害を測るために注目されている自己認知機能評価Everyday Cognitionを取り入れた。

J-ADNIの被験者への結果開示に関する臨床施設へのアンケート調査では、38施設中32施設から回答を得、アミロイドPETの結果は15施設中倫理委員会からの勧告があった1施設以外の14施設で希望者に開示、脳脊髄液バイオマーカーは全22施設で希望者に開示、APOE遺伝子型は32施設中30施設で希望者に開示、コンバージョン（臨床診断区分の進行）は全施設で希望者に開示したとの結果を得た。J-ADNIにおいて被験者への情報開示に関するトラブルはなく、多くの被験者が自分の受けた検査の結果を知りたいと望んでいるという回答が多く寄せられた。その結果を踏まえて、被験者の知る権利を重視し、APOE遺伝子型を除く特殊な解析を必要としない全ての検査結果については希望者に開示する方針とした。APOE遺伝子型はゲノム情報を扱う生化学コアとも協議の上、個人にとどまる問題ではないこと、リスク遺伝子の意義を十分に理解されにくいことからJ-ADNI2では開示しない方針とした。被験者に結果開示する際に、誤った説明や誤った理解を防ぐために定型文を用いることとした。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

プレクリニカルADスタディにおけるスクリーニングは、アミロイドPET以外の検査による参加適格性の確認、アミロイドPET検査による群分けと被験者への結果の開示、参加意思の再確認の2ステップに分け、双方のステップとも、臨床施設にて確認・入力→データセンターにてクオリティチェック（QC）・確認のダブルチェックを許容された日数内に行ってから、組み入れに進むよう流れを定めた。また、アミロイドPETの結果の

説明は倫理面の配慮から必ず医師が対面で行うように求め、参加継続の意思を再確認するようにした。このような複雑スクリーニング手順をわかりやすいよう、またJ-ADNIデータセンターに取材し記載ミスが多かった項目についてデータが入力しやすいよう症例報告書を作成し、QCを担当するデータセンターともすり合せを行った。手順書は臨床施設における各ビジットの実際の流れを重視して作成した。

認知機能検査はJ-ADNI内で使用されたものを含め、既に出版されているWAIS、WMS-Rを除き翻訳の精度を高め、ワークシートを作成した。J-ADNI手順書に記載のなかった認知機能検査の施行手順について、手順書に盛り込んだ。

データセンターの体制・連携体制の整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと契約し、データセンターを立ち上げた。データセンターには経験豊富なオペレーターを中心に数名のデータマネージャーを配置し、データのQCに関する手順書やマニュアルを作成し（用紙QC用マニュアル、クエリ対応マニュアル、データマネジメントおよびコーディングに関する手順書、データ定義書、データマネジメント計画書、データチェックに関する手順書）記録の保管を徹底するようにした。また、重篤な有害事象の取扱いや例外申請など主任研究者との速やかな連携も必要であり、臨床コア幹事がITコアPI補佐を兼任してデータセンターを監督することで、情報共有しやすい体制を整えた。これまでに1例の被験者をスクリーニング、適格性の確認、組み入れまで手順書に則って行い、スクリーニングの流れに問題ないことを確認した。

臨床・心理コア、その他のコアとの連携

各コア間の連携を強化するために、臨床コア幹事がそのマネジメントを行う体制とした。

考察

超早期発見・予防的治療介入に向けて、プレクリニカルADの自然経過に注目が集まる中、プレクリニカルADを対象とした観察研究を施行する準備が整ったことは非常に大きな前進である。また、臨床研究に対する考え方などに国民意識の差があり、J-ADNIでの実情を考慮してプロトコルを立

案したことは、実現可能性を高めると考えられる。ただし、世界に先駆けての取り組みであり、“スクリーニング時に濃縮しない条件では組み入れ可能な被験者が集まりにくい”、“設定した評価項目には差が見られない”、“本研究で集めない情報が将来有用であると判明した”等、予定外の問題が生じる可能性がある。そのような問題は今後の研究や治験につなげる上で非常に重要であり、問題を蓄積し検討できる体制を作り、海外へ発信して本研究分野にて情報を共有することは、科学の発展のために重要である。特に、アミロイドPETが発症前診断に相当することに関して、被験者への結果開示が被験者の心理に及ぼす影響は量り知れず、このような倫理的問題に取り組む研究組織内の倫理検討委員会の設立が今後の課題である。被験者への結果開示については国際的にも関心が高く、情報発信と同時に海外の情報を収集しつつ、足並みをそろえた対応を取り入れていきたい。

結論

プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究を立案し、開始することができた。今後被験者のスクリーニング・組み入れを進め、得られたデータやデータ以外の情報を発信していく。

D.健康危険情報

特になし

E.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Iwatsubo T: Japanese ADNI update. World-wide ADNI symposium. July 12, 2013, Boston

岩坪 威：J-ADNIの総括とJ-ADNI2の展望
シンポジウム J-ADNI 2013 第32回日本認知症学会学術集会 2013年11月8日 松本

F.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他
なし

(資料)

J-ADNI2 臨床研究

データマネジメント業務手順書

(J-ADNI2-01-01)

第 1.0 版

作成日：2013 年 11 月 7 日

発効日：最終承認日

東京大学医学部附属病院
臨床研究支援センター

責任者

飯島 聡

承認日付：2013 年 11 月 7 日

AC メディカル株式会社

データ管理責任者

吉岡 誠

承認日付：2013 年 11 月 7 日

システム責任者

大里 浩司

承認日付：2013 年 11 月 7 日

用語の定義

使用する用語を以下のように定義する。

用語	説明/内容
EDC (Electronic Data Capture)	電子機器/ソフトウェアを利用し、臨床試験における被験者データを実施医療機関、臨床検査受託機関等から電子的に収集する仕組み。
EDC システム	CS スクエア
DM システム	SAS 9.3 を利用して作成し、コーディング、ロジカルチェックを行うシステム。
コーディング仕様書	DM システムにおけるコーディング機能の仕様を明記したもの。
ロジカルチェック仕様書	ロジカルチェックをする項目をリストにし、抽出条件を明記したもの。
コーディング手順書	コーディングに関する手順を明記したもの。
環境チェックリスト	設定環境にシステムが正しく動作するために必要な環境が構築されているかをチェックするリスト。

用語の定義

使用する用語を以下のように定義する。

用語	説明/内容
EDC (Electronic Data Capture)	電子機器/ソフトウェアを利用し、臨床試験における被験者データを実施医療機関、臨床検査受託機関等から電子的に収集する仕組み。
EDC システム	CS スクエア
DM システム	SAS 9.3 を利用して作成し、コーディング、ロジカルチェックを行うシステム。
コーディング仕様書	DM システムにおけるコーディング機能の仕様を明記したもの。
ロジカルチェック仕様書	ロジカルチェックをする項目をリストにし、抽出条件を明記したもの。
コーディング手順書	コーディングに関する手順を明記したもの。
環境チェックリスト	設定環境にシステムが正しく動作するために必要な環境が構築されているかをチェックするリスト。

データマネジメント業務手順書

目次

1. 目的	4
2. 本手順書の作成及び改訂	4
3. 各種仕様書類の作成及び改訂	4
4. III 業務概要	5
5. 業務実施体制	7
6. 連絡体制	7
7. 業務内容と業務分担	8
8. 事前準備の作業手順	11
9. III 業務の作業手順	12
10. 通常依頼分以外の対応	13
11. 障害対応	13
12. 納品資料及び納品期限	14
13. 資料の保存及び管理	15
改訂記録	16

1. 目的

本手順書は、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター (以下、CresCent) が RDC を用いて実施する「I-ADNT2 臨床研究」におけるデータマネジメント業務 (以下、DM 業務) を AC メディカル株式会社 (以下、ACM) が受託するにあたり、両者の業務範囲及び業務手順について規定するものであり、CresCent 及び ACM 相互の協議ならびに合意の上、定めるものとする。

2. 本手順書の作成及び改訂

- (1) 本手順書の作成にあたっては、CresCent 責任者、ACM データ管理責任者及び ACM システム責任者が本手順書の表紙に承認日付を記入し、署名を行う。
- (2) 改訂する場合は、変更内容及び変更理由等を改訂記録に明記し、CresCent 責任者、ACM データ管理責任者及び ACM システム責任者の承認を受ける。
- (3) 本手順書は 2 部作成し、両者で保管する。
ただし、「データマネジメント業務手順書 [別添資料]」に定めた資料については、本手順書の改訂に含めず別途管理する。
- (4) 本手順書の版数管理は、表紙に「第 a.b 版」という形式で記載する。初回発行時は「第 1.0 版」、改訂を行った場合は、「a」を改訂回数に応じて「2」より順次変更する。誤記修正等軽微な改訂を行った場合は、「b」を改訂回数に応じて「1」より順次変更し、「a」が変更された時は、「0」から始める。

3. 各種仕様書類の作成及び改訂

- (1) 本手順書に従って作成する各種仕様書類は、原則 CresCent 及び ACM の各責任者が各種仕様書類の表紙に承認日付を記入し、署名を行う。
- (2) 改訂する場合は、変更内容及び変更理由等を改訂記録に明記し、両者の承認を受ける。
- (3) 各種仕様書類は原本を CresCent で保存し、写しを ACM で保存する。詳細は「12. 納品資料及び納品制限」参照。
- (4) 各種仕様書類の版数管理は、「2. 本手順書の作成及び改訂 (4)」の手順に従う。
- (5) 各種仕様書類の発効日は、最終承認日又は最終確認日とする。

4. DN 業務概要

4.1. 臨床研究概要

研究課題名	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2)
被験者数	570 例 (I) preclinical AD study アミロイド PET 陰性健常高齢者:150 例 アミロイド PET 陽性健常高齢者 (preclinical AD) : 150 例 J-ADNI 継続者 : 20 例 (II) MCI study 早期軽度認知障害患者 (early MCI/EMCI) : 100 例 後期軽度認知障害患者 (late MCI/LMCI) : 100 例 J-ADNI 継続者 : 50 例
研究実施予定期間	2013 年 4 月 1 日 ~ 2018 年 3 月 31 日

4.2. DM システムの構築

項 目	内 容
DMシステム 設計関連資料	・ロジカルチェック仕様書 ・コーディング仕様書
設置環境	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 中央管理ユニット
使用アプリケーション	SAS 9.3 Excel 2010

4.3. データクリーニング

項 目	内 容
コーディング	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 [有害事象名] [合併症および既往歴] [合併症(継続中もしくは前回来院以降に発症したもの)] 使用辞書(開始時のバージョン) ・MedDRA/J 16.1
ロジカルチェック	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有
マニュアルチェック	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有

5. 業務実施体制

業務委託者及び業務受託者の責任者・担当者の一覧は「データマネジメント業務手順書 [別添資料] (業務実施体制及びコミュニケーションプラン)」に記す。

5.1. 業務委託者

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目3番1号 医学部教育研究棟 13F

電話 03-5800-9763

FAX 03-5800-9763

5.2. 業務受託者

ACメディカル株式会社

〒161-0227 東京都新宿区西新宿2丁目6番1号 新宿住友ビル 27F

電話 03-6304-5497

FAX 03-6304-5498

6. 連絡体制

問合せその他の連絡には、原則電話又は電子メールを利用する。

6.1. 電子メールによる電子ファイルの送付

- (1) 電子メールを利用する場合、各種文書及び資料を電子メールに添付し送付する。添付する電子ファイルは、パスワード設定した Zip 圧縮ファイルとする。
- (2) 宛先については、「データマネジメント業務手順書 [別添資料] (業務実施体制及びコミュニケーションプラン)」に指定した通りとする。

6.2. 資料の送付

- (1) 原則、CresCent からの依頼物及び ACM の納品物が電子ファイル以外の資料 (紙、CD-R 等) の場合は、宅配便、FAX を利用する。
- (2) CresCent から資料を送付する場合、「送付書 兼 受領書<Form 4>」を用いる。
- (3) ACM から資料を送付する場合、「納品書 兼 納品物受領書<Form 5>」を用いる。

7. 業務内容と業務分担

本業務における DM 業務の内容と業務分担について、以下に示す。

※ 以下、凡例は次の通り。

▲：承認 △：確認 ○：メイン業務実施者

7.1. 事前準備

ACM は、CresCent と協議の上、事前準備として以下を実施する。

7.1.1. 手順書及び仕様書の作成

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当	承認			確認		
			責任者	担当 責任者	担当	責任者	担当 責任者	担当
本手順書の作成	▲	—	▲	△	○	▲	△	△
本手順書 [図/紙資料] の作成	△	—	△	△	○	△	△	△
コーディング手順書の作成	▲	—	—	▲	○	—	—	—
ロジカルチェック仕様書の作成	—	—	—	▲	△	—	▲	○
コーディング仕様書の作成	—	—	—	▲	△	—	▲	○

7.1.2. DR システムの構築及び検証

業務内容	CrestNet		DR					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
ロジカルチェックプログラムの作成	-	-	-	-	-	-	○	○
ロジカルチェックテスト計画書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
ロジカルチェックテストの実施	-	-	-	-	-	-	○	○
ロジカルチェックテスト報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
コーディングプログラムの作成	-	-	-	-	-	-	○	○
コーディングテスト計画書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
コーディングテストの実施	-	-	-	-	-	-	○	○
コーディングテスト報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
環境チェックリスト (DR) (受入れテスト環境) の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
受入れテスト環境 (DR) 設定	-	-	-	-	-	-	○	○
環境チェックリスト (DR) (受入れテスト環境) 報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
受入れテスト計画書 (DR) の作成	-	-	-	▲	○	-	-	-
受入れテスト (DR) の実施	-	-	-	○	○	-	-	-
受入れテスト報告書 (DR) の作成	-	-	-	▲	○	-	-	-
環境チェックリスト (DR) (本番環境) の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
本番環境 (DR) 設定	-	-	-	-	-	-	○	○
環境チェックリスト (DR) (本番環境) 報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○

7.2. 運用関連

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
作業実施日調整	○	○	—	—	○	—	—	—
EDC システムデータエクスポート	△	○	—	—	—	—	—	—
EDC システムデータインポート	△	○	—	—	○	—	—	—
コーディング	△	△	—	—	○	—	—	—
ロジカルチェック	△	○	—	—	○	—	—	—
システム変更	△	△	—	○	○	—	○	○

8. 事前準備の作業手順

8.1. 手順書及び仕様書の作成

ACM データ管理担当責任者及び ACM データ管理担当者 (以下、ACM データ管理担当者等) 及び ACM システム担当責任者及び ACM システム担当者 (以下、ACM システム担当者等) は、CresCent と協議の上、コーディング手順書、ロジカルチェック仕様書及びコーディング仕様書を作成する。

※本項の作業で作成する文書及び役割・責任については、「7. 業務内容と業務分担 (7.1.1. 手順書及び仕様書の作成)」参照

8.2. DM システムの構築及び検証

- (1) ACM システム担当者等は、ロジカルチェック仕様書及びコーディング仕様書に従い DM システムを構築する。
- (2) ACM システム担当者等は、ロジカルチェックテスト及びコーディングテストを実施する。
- (3) ACM システム担当者等は、受入れテスト環境 (DM) を設定する。
- (4) ACM データ管理担当者等は、受入れテストを実施する。
- (5) ACM システム担当者等は、本番環境 (DM) を設定する。

※本項の作業で作成する文書及び役割・責任については、「7. 業務内容と業務分担 (7.1.2. DM システムの構築及び検証)」参照

8.3. 事前準備完了

- (1) ACM データ管理担当者等は、事前準備完了後、「検収依頼書 兼 検収書<Form 7>」を CresCent へ送付する。
- (2) CresCent 責任者は、事前準備の成果物に問題が無いことを確認した後、「検収依頼書 兼 検収書<Form 7>」を ACM へ送付する。

9. DM 業務の作業手順

9.1. 作業実施日調整

ACM データ管理担当者は、CresCent と作業実施日について調整する。
なお、作業日については、原則週に一度とする。

9.2. EDC システムデータエクスポート

CresCent 担当者は、EDC システムよりデータをエクスポートする。

9.3. EDC システムデータインポート

CresCent 担当者、または ACM データ管理担当者は、エクスポートした EDC システムデータを DM システムにインポートする。

9.4. コーディング

コーディングについては別途「コーディング手順書」に記載する。

9.5. ロジカルチェック

- (1) ACM データ管理担当者は、原則週に一度、ロジカルチェックを実行する。
- (2) ACM データ管理担当者は、ロジカルチェック実行後、「ロジカルチェック結果<Form 2>」及び各種リストを作成し、CresCent 指定のフォルダに保存する。
なお、疑義又は確認事項がある場合は、「ACM コメント」欄にその内容を記載する。
- (3) CresCent 責任者及び担当者（以下、CresCent 担当者等）は、内容確認後、「ロジカルチェック結果<Form 2>」の「CresCent 確認結果」欄及び「クエリ発行要否」欄に記載する。
- (4) CresCent 担当者等は、クエリ発行要と判断したものについて、PDF ファイルに照会事項を記載し、必要に応じて、ACM データ管理担当者に照会事項の確認を依頼する。
- (5) ACM データ管理担当者は、照会事項の確認を行う。
- (6) ACM データ管理担当者は、「ロジカルチェック結果<Form 2>」（確認結果）を DM システムへインポートする。

9.6. システム変更

- (1) CresCent 担当者等及び ACM データ管理担当者は、システム変更が必要と判断した場合、ACM に対応を依頼する。
- (2) ACM システム担当者等は、影響範囲及び作業内容について確認後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に必要事項を記載し、CresCent へ電子メールで送付する。
- (3) CresCent 担当者等は、内容を確認後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に変更実施判断を記載し、ACM へ電子メールで送付する。
- (4) ACM システム担当者等は、「システム変更管理台帳<Form 3>」の内容に従い、変更対応を行う。
- (5) ACM システム担当者等は、変更対応完了後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に必要事項を記

載し、CresCent へ電子メールで送付する。

10. 通常依頼分以外の対応

緊急の対応を要する場合等、CresCent が ACM に本手順書以外の対応を依頼する場合は、事前に ACM と CresCent の間で、手順及び納品期限等を合意の上、決定する。

11. 障害対応

- (1) ACM データ管理担当責任者は、納品物の品質、納期等に手続書からの逸脱等を確認した場合には、ACM データ管理責任者に報告し速やかに CresCent に連絡する。
- (2) その後、CresCent 及び ACM は対応を協議し、ACM は CresCent に確認した上で迅速に対処する。
- (3) ACM データ管理担当責任者は、原因を究明し再発防止の対策をとり、「障害対応報告書<Form 6 >」を CresCent へ提出する。

12. 納品資料及び納品期限

12.1. 事前準備

納品項目	品質保証		納品	納品時期
	証	品質管理		
データマネジメント業務手順書	○	△	文書固定後	CresCent /ACM
データマネジメント業務手順書 (別添資料)	○	△	文書固定後	CresCent /ACM
コーディング手順書	○	△	文書固定後	CresCent
ロジカルチェック仕様書	○	△	文書固定後	CresCent
ロジカルチェックテスト計画書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
ロジカルチェックテスト報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
コーディング仕様書	○	△	文書固定後	CresCent
コーディングテスト計画書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
コーディングテスト報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (受入れ テスト環境)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (受入れ テスト環境) 報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
受入れテスト計画書 DM	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
受入れテスト報告書 DM	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (本番環 境)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (本番環 境) 報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent

*納品形態：○(証)、△(提供)

12.2. 運用

納品項目	品質保証		納品
	証	品質管理	
コーディングリスト<Form 1>	—	○	作業着手から 2 営業日以内
ロジカルチェック結果<Form 2>	—	○	作業着手から 2 営業日以内
各種リスト	—	○	作業着手から 2 営業日以内

13. 資料の保存及び管理

ACM における資料の保存及び管理方法について、以下に示す。

13.1. 資料の保存及び管理

- (1) ACM における本 DM 業務に関わる書類、データの保存・管理及びデータ処理に関する記録については「13.2 保存の責任者及び保存場所」以降の手順に従う。
- (2) CresCent は ACM が本手順書に従い当該委託に関わる業務が適正かつ円滑に行われていることを確認するため、DM 業務に関わる全ての書類及びデータを調査することができる。

13.2. 保存の責任者及び保存場所

- (1) 資料の保存及び管理の責任者は、ACM 資料保存責任者とする。
- (2) DM 業務における保存対象資料 (電子データを除く) は、施設可能な保存室に保存する。
- (3) 電子データは、ACM ファイルサーバに保存する。

13.3. 保存期間

保存期間は DM 業務終了後までとし、DM 業務終了後は返却とする。

13.4. 保存対象資料

ACM は以下の資料を保存する。

資料	形態
本手順書	紙
CresCent より ACM に提供された資料	紙もしくは電子データ
本手順書に従って作成した資料	紙もしくは電子データ

改訂記録

版数	作成日	作成者	変更内容	変更理由等
第 1.0 版	2013/11/7	三島 直	初版	-

CresCent

「Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2 臨床研究)」

データチェックに関する手順書

版数 : 1.0

承認者 : 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
データ管理部門長 飯倉 聡

飯倉 聡 2014年1月30日

承認 : 東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室
臨床コア幹事兼 IT コア PI 補佐 井原 涼子

井原 涼子 2014年1月30日

- 別添資料 :
1. データマネジメント業務手順書 (J-ADNI2-01-01) 第 1.0 版
 2. 心理 QC チェックリスト第 1.1 版_140109
 3. 心理 QC_CDR - J 診断アルゴリズム第 1.0 版_131120
 4. クエリ発行方法、およびクエリ回答方法マニュアル
 5. クエリ通知用メール (CRFQC 用、心理 QC 用)
 6. 心理 QC 出力フォーマット (ファイル名: sinri_yyyyymmdd.xls)
- 参考資料 :
- J-ADNI2 研究管理システム(CS スクエア)操作マニュアル_用紙 QC 編
J-ADNI2 手順書 (Version 1.0, Nov 2013)

1. 目的

本手順書は、「Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2 臨床研究)」(以下、J-ADNI2)において、J-ADNI2 データセンターとして症例報告用紙および心理検査用紙のデータチェックを適切に行うための手順その他必要な事項を定めるものである。

2. 責任者および担当者

データチェック責任者：飯室 聡

症例報告用紙データチェック (以下、CRF QC) 担当者：吉澤 和世

心理検査用紙データチェック (以下、心理 QC) 担当者：佐藤 智子

研究管理システム (以下、CS スクエア) 管理者：小林 真記

3. データチェック実施手順

3.1 症例報告用紙

- 1) CRF QC 担当者は、CS スクエアの統合データベース画面より用紙検査結果データを出力する。
- 2) CRF QC 担当者は、不適格症例の被験者登録番号を「不適格一覧症例_yyyymmdd.xlsx」に記載し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 3) CRF QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面上の「状態」を「QC 依頼」から「クエリ中」に更新する。
- 4) CRF QC 担当者は、外部委託業者 (株式会社 AC メディカル) のデータ管理担当者 (以下、ACM 社 DM 担当者) に本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダを介して CS スクエアより出力したデータおよび「LB_id_visit.xlsx」を渡す。
- 5) ACM 社 DM 担当者は、[別添資料. 1]「データマネジメント業務手順書 (J-ADNI2-01-01) 第 1.0 版」に従ってロジカルチェックを実施し、「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」を本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 6) CRF QC 担当者は、「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」の「CresCent 確認結果」欄および「クエリ発行要否」欄に記載する。
- 7) CRF QC 担当者は、ファイル名を「J-ADNI2 ロジカルチェック結果回答_yyyymmdd.xlsx」として、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

3.2 心理検査用紙

- 1) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面より、状態が「QC 依頼」である症例の、最新版 PDF ファイルおよび最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面上の「状態」を「QC 依頼」から「クエリ中」に更新する。
- 3) 心理 QC 担当者は、[別添資料. 2]「心理 QC チェックリスト」の「チェック項目」に基づいてマニュアルチェックを実施し、その結果を同ファイルの「結果」欄に記載する。
- 4) 心理 QC 担当者は、[別添資料. 3]「CDR の診断アルゴリズム」に基づいて算出した結果を「tsuri_yyyymmdd.xls」内の「確からしい診断」欄に記載する。ただし、本手順書「4. 2

心理検査用紙のクエリ対象」2) もしくは3) に該当する場合は、算出前にワークシートを点検する。

- 5) 心理 QC 担当者は、クエリを発行した場合は日付を「心理 QC チェックリスト」の「その他」欄に記載する。
- 6) 心理 QC 担当者は、ファイル名を「sinri_YYYYMMDD.xls」として、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

4. クエリ対象および発行手順

以下のクエリ対象となる疑義事項が発生した場合、該当施設に対してクエリを発行する。ただし、PDF 上で確認できる場合はクエリを発行せずに、本手順書「5. 1 クエリ発行なし」に基づきデータの修正を行う。

4.1 症例報告用紙のクエリ対象

- 1) 「[J-ADHD] ロジカルチェック結果_YYYYMMDD.xlsx」の「クエリ発行要否」欄が「要」の記載がある場合。
- 2) 新規症例のスクリーニング時もしくは先行研究からの継続被験者のベースライン時の、クエリが終了したもの、あるいは疑義事項がない症例について、「sinri_YYYYMMDD.xls」の「CRF 組入可否」が「可」かつ「心理組入可否」欄が「不可」の場合。
- 3) ベースライン時以降の CRF 診断サマリー上の診断と、「sinri_YYYYMMDD.xls」の「確からしい診断」欄の整合性がとれず、「認知機能障害」（視空間認知、言語など）や「全般機能障害」について、データチェック済みの他の認知機能検査や FAQ 等と照合した結果、必要となった場合。
- 4) その他、専門医師が必要とした場合。

4.2 心理検査用紙のクエリ対象

- 1) 「心理 QC 結果」の「チェック項目」の定める基準から外れた場合。ただし、CRF の検査適格性結果で「適格性なし」の症例は例外とする。
- 2) CDR において、とりうる得点の範囲内で、全般機能項目が 0 でないにもかかわらず認知機能項目が全て 0 であり、専門医師との協議の結果必要となった場合。
- 3) CDR において、とりうる得点の範囲内で、全般項目が全て 0 だが、認知機能項目のどれか一つが 1（=日常生活に支障があるレベルの障害を示唆）であり、専門医師との協議の結果必要となった場合。
- 4) その他、専門医師が必要とした場合。

4.3 クエリ発行手順

- 1) Acrobat を用いて PDF ファイル上に電子記載する（[別添資料 4]「クエリ発行方法、およびクエリ回答方法のマニュアル参照」。
- 2) CS スクエアのコミュニティ画面上で疑義事項を記載した PDF ファイルをアップロードする。
- 3) クエリ対象症例の施設へ通知メールを送信する。メール本文は [別添資料 5]「クエリ通知用メール」を使用する。

- 4) 回答期限までに施設から返信がない場合は、件名に【再送】と付記して、再び同じメールを送信する。

5. データ修正

施設からは、メールの返信および CS スクエア上の PDF ファイルにより、クエリの回答が示される。必要に応じて以下の手順でデータ修正を行う。

5.1 クエリ発行なし

- 1) 各 QC 担当者は、CS スクエアから最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの該当箇所を修正する。
- 3) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの「データセンター記入欄」に PDF 上の記載通りにデータを修正した旨、日付および修正者名を記入する。
- 4) 各 QC 担当者は、EXCEL ファイル名を変更せずに本手順書「8. アーカイブ」に別りフォルダに格納する。

5.2 クエリ発行あり

- 1) 各 QC 担当者は、CS スクエアから最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 各 QC 担当者は、クエリ回答に基づき、出力した EXCEL ファイルの該当箇所を修正する。
- 3) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの「センター側入力欄」のコメント部分に修正内容と、日付および修正者名を記入する。
- 4) 各 QC 担当者は、EXCEL ファイル名を変更せずに本手順書「8. アーカイブ」に別りフォルダに格納する。

6. データの固定

疑義事項がない場合、もしくはクエリが終了した場合、各 QC 結果について、データチェック責任者の承認後、以下の手順でデータ固定を行う。

6.1 症例報告書

- 1) CRF QC 担当者は、クエリが終了した EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「シート固定」ボタンを押して保存し、本手順書「8. アーカイブ」に別りフォルダに格納する。
<注意 1>PreAD 群のスクリーニング前半時では、EXCEL ファイルの「センター側入力欄」のアミロイド PET 検査の施行有無をチェックする。
<注意 2>検査が実施されなかった場合は、EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「施行なし」にチェックを入れる。
- 2) CRF QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面から最新版の PDF ファイルを出力する。
- 3) CRF QC 担当者は、CS スクエアの状態を「クエリ中」から「データ固定」に更新し、最新 EXCEL および PDF ファイルをアップロードする。
- 4) CRF QC 担当者は、スクリーニング時もしくは先行研究からの継続者のベースライン時には「sinri_yyyyymmdd.xls」の「CRF 組入れ可否」欄を記載する。

6.2 心理検査用紙

- 1) 心理 QC 担当者は、スクリーニング時もしくは先行研究からの継続者のベースライン時には、選択基準に関わる「DLSE」、「FMS-R」、「CDR memory box」、「overall CDR」、「GDS」(MCI study のみ)、「確からしい診断」を「心理 QC 結果」から抽出し、ファイル名を「sinri_yyyymmdd.xls」として保存し、本手順書の「8. アーカイブ」に基づいたフォルダを使用して CRF QC 担当者と共有する。
- 2) 心理 QC 担当者は、クエリが終了した EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「シート固定」ボタンを押して保存し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 3) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面から最新版の PDF ファイルを出力する。
- 4) 心理 QC 担当者は、CS スクエアの状態を「クエリ中」から「データ固定」に更新し、最新 EXCEL および PDF ファイルをアップロードする。
- 5) 心理 QC 担当者は、「sinri_yyyymmdd.xls」の「CRF 組入可否」欄と「確からしい診断」欄を照合し、「心理組入れ可否」欄を記載する。
- 6) 心理 QC 担当者は、「心理 QC チェックリスト」を「固定済み」と「クエリ中」に分けてバインダーに保存する。

7. データ固定の解除

- 1) 各 QC 担当者は、新データの判明、記入ミス等でデータ固定の解除が必要になった場合、CS スクエア管理者にデータ固定解除を依頼する。
- 2) CS スクエア管理者は、EXCEL シートの「シート固定解除」ボタンのパスワードを入力する。
- 3) CS スクエアのコミュニティ上での状態を「データ固定」から「QC 依頼」へ変更する。

8. アーカイブ

データチェックに用いる各ファイルは、以下のファイルパスに基づき保管する。全てのファイルは月に一回、以下のファイルパスにバックアップを取る。

8.1 症例報告用紙

- 1) YFJ-ADN124CRFデータ：統合データベースから出力した CRF
- 2) YFJ-ADN124CRFクエリ：最終版 PDF ファイルおよび最終版 EXCEL ファイル
- 3) YFJ-ADN124CRF結果Yyyymmdd：「J-ADN12 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」
- 4) YFJ-ADN124CRF回答Yyyymmdd：「J-ADN12 ロジカルチェック結果回答_yyyymmdd.xlsx」
- 5) YFJ-ADN124SRLデータ：「id_visit.xlsx」
- 6) YFJ-ADN124共有：「不遵格一覧症例_yyyymmdd.xlsx」

8.2 心理検査用紙

- 1) YFJ-ADN124心理データ：「sinri_yyyymmdd.xls」、PDF ファイルおよび EXCEL ファイル (CDR-1 のみ)
- 1) YFJ-ADN124心理クエリ：最終版 PDF ファイルおよび最終版 EXCEL ファイル

8.3 バックアップ

〒172-29-81, 40Y中央管理Y自主臨床試験YCC017_J-ADM12Y08 データマネジメントYバックアップYyyyymmdd

9. 手順書の改訂

本手順書は、定期的にデータチェック責任者が review を行い、改訂作業を実施する。

10. 作成・改訂の経緯

版	作成日	作成者	作成・改訂理由
1.0	2013年12月2日	富澤 和世	新規作成

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
（分担）平成25年度 研究報告書

J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるMRI検査（MRIコア）

分担研究者 松田博史 国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター
センター長

研究要旨

J-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。これらのすべての被験者の脳を継続的に6ヶ月毎にMRIを用いて撮像する。J-ADNI2では、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立した。J-ADNI1からの相違点は次の項目である。3テスラMRIを用いる。GE社製MRIでMPRAGEが使用できなくなり、IRSPGRを使用する。MPRAGE repeatがなくなり、Accelerated MPRAGE/IRSPGRが追加される。

PDWI/T2WI dual echoの代わりにFLAIR, T2*が撮像される。ファントム撮像は被験者撮像日に1回行われる。被験者撮像毎に行わなくて良い。オプションとして、3Tによるresting state fMRI, Diffusion Tensor Imaging (DTI), 3D Arterial Spin Labeling (ASL)が追加される。J-ADNI2への参加が見込まれる約40の臨床サイトそれぞれについて、MRI装置の情報を収集し、標準化された撮像プロトコルをインストールした。この後、各施設で撮像されたファントムおよびボランティア撮像データの品質管理を1週間間隔で2回行い、施設認定を行った。幾何学的歪みおよび信号値不均一性の補正に関して、1.5テスラで確立した方法を応用することにより3テスラMRIでも良好な補正が可能であった。

A . 研究目的

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)の組織が世界の4極で運営されている。この組織のJ-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。これらのすべての被験者の脳を継続的に6ヶ月毎にMRIを用いて撮像する。J-ADNI2では、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立する。これらの結果は今後のADに対する根治療法薬の治験における基準値として用いられる。

B . 研究方法

1) 標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

外国メーカー(Siemens, GE, Philips社)製のMRI装置に関してはUS-ADNI2での標準プロトコルを参考に確立する。国内メーカー(東芝)製のMRI装置に関しては、プロトコルを検討中である。オンラインでの品質管理および疾患チェック体制を確立する。

J-ADNI1との相違点は以下のごとくである。

3テスラMRIを用いる。

GE社製MRIでMPRAGEが使用できなくなり、IRSPGRを使用する

MPRAGE repeatがなくなり、Accelerated MPRAGE/IRSPGRが追加される。

PDWI/T2WI dual echoの代わりにFLAIR, T2*が撮像される。

ファントム撮像は被験者撮像日に1回行われる。被験者撮像毎に行わなくて良い。

オプションとして、3Tによるresting state fMRI, Diffusion Tensor Imaging (DTI), 3D Arterial Spin Labeling (ASL)が追加さ

れる。

2) 幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

3テスラMRIは1.5テスラMRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が大きいため、構造的MRIのみならず機能的MRIでもこれらの画像補正が必要となる。すでに1.5テスラMRIで確立した幾何学的歪み補正法の3テスラMRIへの応用について検討する。

C . 研究結果

1) 標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

構造的撮像法に関しては、GEがIRSPGR, その他のベンダーはMPRAGEシーケンスを用いることで標準化した。高速撮像法と通常撮像法の測定精度を比較することにより、撮像時間の短縮化を検討することとした。

機能的撮像法に関しては、SiemensがResting state functional MRI(rs-fMRI), GEがArterial Spin Labeling (ASL), PhilipsがDiffusion Tensor Imaging (DTI)とし、それぞれに撮像法を標準化した。

rs-fMRIでは3mmのスライス厚にて全脳をカバーするとともに、開眼にて十字マークを注視させることにより、覚醒状態を保つようにした。

ASLに関しては、3次元のpseudo-continuous法により全脳の脳血流画像を5分以内に撮像することとした。

DTIに関しては2mmのスライス厚にて全脳をカバーし、傾斜をつけない撮像法として装置間差を減少させることとした。

上記の撮像法の手順書を作成し、撮像プロトコルは電子ファイルとして参加施設に配布、インストールを行った。

施設認定作業を以下の流れで行った。既に12施設で認定が終了した。

各施設でのMRI撮像の実施に関する調査を行う。内容は、現有するMRI装置の型名、ソフトウェアバージョン、可能なオプション画像、頭部受信コイルの種類などである。上記の調査に基づきMRIコアからMRI検査の実施に関する条件通知を各施設に対して行う。

各施設は上記の通知書に記載されている撮像条件を確認した後、施設認定時のMRI検査を、ファントムおよびボランティアに対して行う。アップロードされた1回目の撮像データの品質管理をMRIコアが行い、合格であれば、2回目の撮像を1週間後に行う。アップロードされた2回目の撮像データに対しても品質管理を行い、合格であれば、施設認定証を各施設に発行する。

施設認定時の撮像プロトコルは以下のごとくである。すべて、角度をつけない撮像とする。

1回目

ファントム撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/ IRSPGR
- 4) Coronal MPRAGE/IRSPGR
- 5) Axial FLAIR
- 6) Axial T2*
- 7) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- DTI Scan (Philips)

ボランティア撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/ IRSPGR
- 4) Axial FLAIR
- 5) Axial T2*
- 6) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- ASL Perfusion (GE)
- DTI Scan (Philips)

2回目

ファントム撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 4) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- DTI Scan (Philips)

ボランティア撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/IRSPGR

- 4) Axial FLAIR
- 5) Axial T2*
- 6) Option (実施対象装置のみ)
 - Resting State fMRI (Siemens)
 - ASL Perfusion (GE)
 - DTI Scan (Philips)

2) 幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

1.5Tesla MRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が強い3 Tesla MRI装置により得られた画像に対して、既に確立したファントムを用いた補正を行い、測定精度の再現性を検証した。その結果、補正により1.5T MRIと同程度の再現性を確保できた。ファントムによる歪み補正法は世界に先駆けて開発したものであり、論文発表を行った。

J-ADNI2での3T MRIの診断能を検討するために、J-ADNI1で同時期に同じ対象者で撮像された1.5Tと3T MRIデータを解析したところ、1.5Tと3Tデータは同程度の診断能を有することを確認した。

rs-fMRIにはField Map撮像の追加を行い、Echo Planar Imagingによる歪みを補正することとした。

ASLに関しては、Post Label Delay時間を2種類設定し、高齢者での通過時間の遅延に対処することとした。

DTIに関しては、2mmスライス厚での30から32軸撮像とし、テンソル測定精度を向上させることとした。

根治治療薬の効果によりアルツハイマー病において海馬萎縮を1年間で25%改善する場合の最低限のサンプルサイズを求めた場合、幾何学的歪み補正により255人から148人に減らせることを確認した。歪み補正がサンプルサイズの縮小に貢献することを世界に先駆けて証明した。

J-ADNI2での発病前アルツハイマー病とみなされる高齢健常者での縦断的観察研究の予備検討を行った。J-ADNI1の高齢健常者においてアポリポ蛋白Eε4キャリア群とノンキャリア群を縦断的に比較したところ、後部帯状回においてキャリア群での萎縮がノンキャリア群に比べて早いことが確認された。MRIによる体積測定が、発病前アルツハイマー病とみなされる対象者での微細な構造変化を捉えうることを実証した。

構造的データに関して、FreeSurferを用いて得

られる横断的体積および皮質厚データおよびlongitudinal streamによる縦断的体積変化率および皮質厚変化率の多次元解析を行うべく基礎的な検討を行った(補足資料)。FreeSurferによる領域の自動抽出法と用手法での比較を行いほぼ同程度の精度が得られることが確認された。

FreeSurferの演算時間が長く実用的な処理が困難であるため、演算時間短縮を目指した技術的な解析を行い、並列処理技術、分散処理技術などを活用するなどの方法を検討した。

構造的データの多元的解析のために解析アルゴリズムの概念設計と基礎的検討を行った。

D . 考察・結論

J-ADNI2プレクリニカルAD研究はすでに一部でスタートし、われわれの構築したMRI検査の仕組みが順調に稼働している。US-ADNIとオプション撮像のベンダーが異なっているが(US-ADNIではrs-fMRIがPhilips, ASLがSiemens, DTIがGE)、本邦での各機種稼働状況と研究者の専門性を鑑みて検討した結果である。

E . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuda H. Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2013 ;4:29-37.
- 2) Shigemoto Y, Matsuda H, Kamiya K, Maikusa N, Nakata Y, Ito K, Ota M, Matsunaga N, Sato N: In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM. *NeuroImage: Clinical* 2013;2 :491-496
- 3) Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, Sakakibara R, Inaoka T, Terada H. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. *Neuroradiology.* 2013 ;55:559-566.
- 4) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O,

Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T, J-ADNI: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys* 2013 ;40: 062303.

- 5) Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease. *Brain and Behavior* 2013;3:487-493
- 6) 松田博史.VSRAD®.精神科領域における最近のMRIの進歩.精神科2013;22:363-369.
- 7) 松田博史.MRIによる脳容積測定.映像情報メディアカル 2013; 45:505-509.
- 8) 松田博史.認知症の画像診断における海馬. *Clinical Neuroscience* 2013;31:1432-1434.
- 9) 松田博史.MRI-VBMの臨床応用. *Pharma Medica* 2014;32:19-22.

2. 学会発表

- 1) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、千田哲子、桑野良三、石井賢二、岩坪 威。健常者でのアポリポ蛋白E ε4保因者と非保因者のMRIによる縦断的評価; J-ADNI研究。第72回日本医学放射線学会総会、平成25年4月14日、横浜
- 2) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正。Alzheimer病における脳糖代謝の経時的変化について。第72回日本医学放射線学会総会、平成25年4月12日、横浜
- 3) Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Ito K, Ishii K, Soma T, Iwatsubo T. One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Association International Conference*, July 16, 2013, Boston
- 4) Fujishima M, Yamashita F, Matsuda H, Maikusa N, Chida N, Iwatsubo T. Machine-learning classification of MR scans in Alzheimer's disease based on tensor-based morphometry. *Alzheimer's*

Association International Conference 2013, July 15 2013, Boston

- 5) Matsuda H, Fushishima M, Maikusa N, Chida N, Kuwano R, Iwatsubo T. Effect of Apolipoprotein E-ε 4 status on brain atrophy in 1-year repeat MRI data form cognitively normal individuals. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15, 2013, Boston
- 6) Maikusa N, Fujishima M, Chida M, Matsuda H, Sato N, Iwatsubo T. Effect of a phantom-based distortion correction of MRI for assessment of Alzheimer's disease using a tensor-based morphometry. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15, 2013, Boston
- 7) 後藤政美、阿部 修、青木茂樹、林 直人、宮地利明、高尾英正、岩坪 威、松田博史、森 壘、國松 聡、井野賢司、矢野敬一、大友 邦。アトラス法を用いた灰白質容積計測における装置依存性の改善：DARTELとstandard normalizationの比較
第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 8) 藤島基宣、舞草伯秀、松田博史、岩坪 威
海馬自動セグメンテーション3法の精度比較と機械学習を用いたエラー検出・訂正による精度向上。第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 9) 松田博史、大場 洋、神田知紀、豊田圭子、古井 滋、相馬 努。ASLによる脳賦活解析におけるDARTEL処理の有用性。第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 10) 松田博史。パネルディスカッション1。ここが知りたい認知症の画像診断。MRIの画像統計解析—正しい使い方とピットフォール、第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2013年10月13日、名古屋
- 11) 松田博史、今林悦子、相馬努。
アルツハイマー病における脳血流SPECTの画像統計解析におけるDARTEL処理の有用性。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡
- 12) 今林悦子、松田博史、相馬 努、久慈一英、

瀬戸 陽、島野 靖正 .DARTEL による Alzheimer病における脳糖代謝分布の経時的変化について。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡

- 13) 今林悦子、松田博史、相馬 努、坂田宗之、久慈一英、石井賢二.eZISを用いたZスコア画像による11C-PiB-PET集積についての検討。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡
- 14) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、千田哲子、岩坪 威. 1.5Tと3.0T装置による3D脳MRIのVBM解析結果の比較. 第32回日本認知症学会学術集会、平成25年11月9日、松本
- 15) Matsuda H. MRI research in J-ADNI project. 2nd International Joint Symposium

“ Ultra High Field-MRI ” Nov.14, 2013, Tokyo

F . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症研究開発事業）
（分担）平成25年度 研究報告書

J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるPET検査（PETコア）

研究分担者

千田道雄 先端医療センター研究所副所長
伊藤健吾 国立長寿医療研究センター 部長
石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨

J-ADNI2では認知機能正常者にスクリーニング段階でアミロイドPET検査を実施し、結果によって preclinical ADかアミロイド陰性健常高齢者かに群分けするため、すべての被験者にアミロイドPET検査を実施し、結果を迅速に報告する仕組みを構築した。PET薬剤として、国内での研究使用実績と企業による開発の進捗を考慮して、 ^{11}C -PiB, ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamolの3薬剤を用いる方針を決めた。J-ADNI2への参加が見込まれる約40の臨床サイトそれぞれについて、PET撮像施設の選定を行った。多施設研究に必要な品質と信頼性が得られるように、各アミロイドPET薬剤の品質基準を決めた。またPETカメラの機種によらず必要な画質のPET画像が得られるように、ファントムを用いてPETカメラ毎に撮像条件を決定する基準を決めた。PET画像の読影判定方法を定め、迅速な判定を行うための読影の仕組みの構築と読影委員の選定を行った。アミロイドPET 体制構築の一環として、PET検査用薬剤合成装置「FAST lab」を6つの医療施設に導入し、アミロイド試薬である ^{18}F -Flutemetamolの合成基盤を構築した。また、PET中央読影のための遠隔読影システムも導入した。PET施設の施設認定に関しては8施設で終了している。

A.研究目的

J-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。被験者候補となる認知機能正常者にはスクリーニング段階でアミロイドPET検査を実施し、結果によってどちらの群に登録するかが決まるため、すべての被験者にアミロイドPET検査を実施して結果を迅速に報告する仕組みが必要である。そこでそのために必要なPET薬剤とPET施設の選定およびPET撮像のセットアップを行う。また、アミロイドPET検査の画像をすみやかに読影して被験者登録臨床機関に報告する仕組みを構築する。

これまでの経験から、認知機能正常者の約5分の1がアミロイドPET検査で陽性になると予想されるので、150人の陽性者を得るには約750人をスクリーニングする必要があると見込まれる。そこで被験者登録期間中に全国でそれだけの人数のアミロイドPET検査を実施できるような仕組み

を構築する。

B.研究方法

（1）アミロイドPET薬剤の選定

J-ADNI2で用いるアミロイドPET薬剤について、わが国における現在までの研究使用実績や、今後医療に用いられる見通しを考慮して、使用するPET薬剤を選定した。

（2）PET撮像施設の選定とセットアップ

全国で41（予定）のJ-ADNI2被験者登録臨床機関それぞれについて、PET撮像施設を選定した。とくに院内でアミロイドPETを実施できない施設は、なるべく近くにPET実施施設を整備した。

それぞれのPET撮像施設の事情を考慮し、使用するアミロイドPET薬剤をPET施設ごとに決め、検査を実施するために必要な院内製造のセットアップを行った。

アミロイドPET、FDG-PETの手順書を含んだPETマニュアルを作成した。また、準備のできた

PET施設の施設認定を実施した。

また、PETコアの選出した¹⁸F-Flutemetamol 合成施設のセットアップを行った。合成機であるFAST labの導入および合成のレベルとして核医学会の学会GMPを目標とするため合成品を確認するための検査機器の導入を行った。

(3) 撮像方法と読影方法の決定

アミロイドPET薬剤毎に、既発表データ等を参考に、放射能投与量、待機時間、撮像時間、撮像条件などを決めた。またアミロイドPET薬剤毎に読影の基準を決めた。

(4) 読影システムの構築

PET検査で得られた画像を迅速にチェックしたのち読影委員が読影する仕組みを構築した。

また、PET画像の読影に関して効率化のために遠隔読影システムを導入した。

(倫理面への配慮)

J-ADNI2プロジェクトはまず主任研究者の機関（東京大学）にて倫理審査を受け、ついで参加各施設にて倫理委員会の承認を得たところから研究を開始している。PET撮像施設が被験者登録臨床機関と異なる医療機関の場合は、両方にて倫理審査を受けている。被験者からは、スクリーニング検査の前にインフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化されて、処理やスクリーニング読影が行われる。

C. 研究結果

(1) アミロイドPET薬剤の選定

J-ADNI2で用いるPET薬剤として、国内での研究使用実績と企業による開発の進捗を考慮して、¹¹C-PiB、¹⁸F-Florbetapir、¹⁸F-Flutemetamolの3薬剤を用いる方針を決めた。

¹¹C-PiBは、これまでのJ-ADNIプロジェクトで用いたアミロイドPET薬剤で、国内外でのアルツハイマー病の研究に広く使われており、事実上の世界標準となっているので、J-ADNI2でも引き続き使用する。しかし、半減期がきわめて短い（20分）ため、医療への普及は期待できない。

半減期のより長い（110分）¹⁸Fで標識されたアミロイドPET薬剤も開発されていて、そのうち、¹⁸F-Florbetapirと¹⁸F-Flutemetamolは、すでに外

国で承認され、わが国でも将来院内製造用合成装置の承認が期待される。しかも、それぞれ権利を持ち開発に当たっている企業がJ-ADNI2の企業コンソーシアムに加わっていて、協力する意向である。そこで、この2剤もJ-ADNI2で採用することを決めた。現時点ではいずれもわが国で未承認であるが、J-ADNI2プロジェクトにて日本人のデータを一定数取得し医師や研究者や企業が広く利用できるようにしておけば、将来承認されてアルツハイマー病の早期診断や鑑別診断のための医療に、あるいはアルツハイマー病治療薬の治験に用いられるようになった際に、きわめて有用と期待される。

(2) PET撮像施設の選定とセットアップ

わが国には、アミロイドPET検査（主として¹¹C-PiB）を研究として実施しているPET施設がいくつもあるが、これまでは地域的偏在が顕著であった。そこで、まず全国のJ-ADNI2被験者登録臨床機関の被験者すべてに対して実施できる体制の構築を図った。そのために、「アミロイドPET空白地域」であった北海道、中国、九州地方にアミロイド実施可能PET施設を整備することにし、候補となるPET施設の選定と交渉、設備と機器の整備を行った。その結果、沖縄を除くすべての地方に最低1つのアミロイドPET実施施設を整備できる見通しとなった。また、それ以外の地域でも、多数ある臨床機関からの依頼に対応するため、アミロイドPET実施可能な施設の増加を図った（下図）。

J-ADNI2におけるPET検査施設（予定）



その結果、41の臨床機関すべてに対して、PET撮像施設が決定した。それでも、J-ADNI2臨床機関の近くにPET施設を整備できないケースがあ

り、被験者がPET検査を受けるために航空機や新幹線などで長距離移動することを余儀なくされる臨床機関がいくつか発生した。

各PET施設ではJ-ADNI2のためのPET薬剤院内製造の基準を定めて準備を開始し、先行施設では被験者のアミロイドPET検査を実施するまでに至った。

PETマニュアルを作成した。また、PET施設の施設認定を下記の施設において実施した。

- ・(地独) 東京都健康長寿医療センター
- ・近畿大学高度先端総合医療センター
- ・医療法人 仁泉会 MIクリニック
- ・社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・白山石川医療企業団 公立松任石川中央病院
- ・公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
- ・浜松光医学財団 浜松PET診断センター

GEヘルスケア・ジャパン社製のPET検査用薬剤合成装置「FAST lab」を下記医療施設に導入し、検査機器を必要とする施設には検査機器も導入し、¹⁸F-Flutemetamol合成の基盤を構築した。

- ・医療法人 仁泉会 MIクリニック
- ・九州大学病院
- ・社会医療法人 禎心会 セントラルCIクリニック
- ・慶応義塾大学病院
- ・一般財団法人 操風会 岡山旭東病院
- ・(独) 国立精神・神経医療研究センター

(3) 撮像方法と読影方法の決定

すでに発表されているデータや権利を持つ企業からの情報等を参考に、以下のように放射能投与量、待機時間、撮像時間を決めた：¹¹C-PiBは555MBq投与後50分から20分間撮像、¹⁸F-Florbetapirは370MBq投与後50分から20分間撮像、¹⁸F-Flutemetamolは185MBq投与後90分から30分間撮像とした。

画像再構成条件は、アミロイドPET薬剤が白質に非特異的集積を示す一方で灰白質への淡い集積を検出する必要を考え、Hoffman 3D脳ファントムを用いて分解能がFWHM 8mm相当以上かつ灰白質と白質の%コントラストが55%以上になるように、撮像条件をカメラ毎に決めることにした。

またアミロイドPET薬剤毎に読影の方法と判定(陽性か陰性)の基準を決めた。¹¹C-PiBはこれまでのJ-ADNIプロジェクト(J-ADNI1)と同じ、また¹⁸F-Florbetapirと¹⁸F-Flutemetamolはそれぞれの企業が定めた読影基準を採用した(下表)。

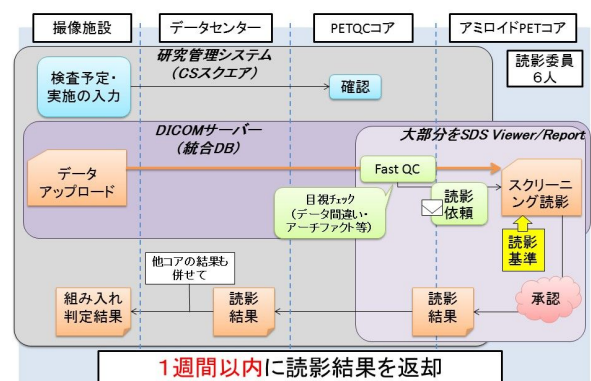
アミロイド3薬剤のPET画像読影法

	¹¹ C-PiB	¹⁸ F-florbetapir	¹⁸ F-flutemetamol
スケール	Rainbow (Gray) 要手動調整	Gray 調整不要 (最大最小でMap要)	Rainbow Sokoloff 要手動調整
使用画像断面	Axial	Axial基本 (CT参照可:萎縮、梗塞等の確認)	3断面(部位によって異なる)
観察部位	前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後部帯状回楔前部・(線条体)	側頭葉・後頭葉・前頭葉・頭頂葉(内外側)	前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後部帯状回楔前部・線条体
部分と全体	1部位でも集積(疑)あれば陽性(疑)	2部位の皮髄コントラスト消失または1部位の明瞭な集積で陽性	1部位でも明瞭な集積あれば陽性
読影判定基準	J-ADNI1と同じ	承認薬と同様	承認薬と同様

(4) 読影システムの構築

撮像されたPET画像をアップロードし、素早くQCチェックを行った後、読影委員2名が独立に読影判定して、責任者(アミロイドPETコア)が確認し(2名の判定が分かれた場合は最終判定を行い)結果を返す仕組みを構築した(下図。)そのために読影委員6名を任命してトレーニングを行った。

健常者アミロイドPETのスクリーニング読影フロー



また、PET画像における中央読影支援のため、(公財) 先端医療振興財団 先端医療センター、(独) 国立長寿医療研究センター、(地独) 東京都健康長寿医療センター、近畿大学間に遠隔読影システムの導入を行い、中央読影の効率化を図った。

D. 考察・結論

J-ADNI2プレクリニカルAD研究はすでに一部

でスタートし、われわれの構築したアミロイドPET検査の仕組みが順調に稼働している。

E.研究発表

1. 論文発表

- 1) 石井賢二. アミロイドイメージングの基礎. 老年精神医学雑誌 2013;24(5):503-512
- 2) 石井賢二. 発症前に診断することは可能か. からだの科学 2013;278:89-93
- 3) 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PETのがん診療以外への応用」脳疾患への応用(認知症). 映像情報Medical, 45(5): 393-398, 2013
- 4) 伊藤健吾, 加藤隆司. 形態MRI, 脳血流SPECTおよび糖代謝FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. 老年精神医学雑誌, 24: 155-162, 2013
- 5) 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学とBrain Imaging. 老年精神医学雑誌, 24: 707-714, 2013
- 6) 伊藤健吾, 岩坪 威. ADNIとJ-ADNIにおけるPET関連研究の概要と進捗. JSMI Report, 6(2): 3-7, 2013

2. 学会発表

- 1) 石井賢二: Amyloid Imaging Up to Date. 第72回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013.4.11-14
- 2) Imabayashi, E., Matsuda, H., Soma, T., Kuji, I., Ishii, K., Ito, K., Iwatsubo, T. One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014, Boston, 2013.7.13-18
- 3) 石井賢二: PETによるアルツハイマー病の可視化. 第16回日本病院脳神経外科学会, 福山, 2013.7.20-21
- 4) 石井賢二: 分子イメージングの成果と診断・治療への応用-アミロイドイメージング. 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013.11.8-10
- 5) 今林悦子, 松田博史, 相馬努, 坂田宗之, 久慈一英, 石井賢二: eZIS用いたZスコア画像による¹¹C-PiB-PET集積についての検討. 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013.11.8-10
- 6) 石井賢二: 進化する認知症の診断・治療 - アミロイドイメージングupdate. 第31回日本神経治療学会総会, 東京, 2013.11.21-23
- 7) Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal Amyloid Deposition with ¹¹C-PiB in Japanese ADNI Study. 8th Human Amyloid Imaging Meeting, Miami Beach, 2014.1.15-17
- 8) Kenji Ishii: The role of PET in the treatment strategy of dementia. The 43rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neuroradiology, Yonago, 2014.3.21-23
- 9) 伊藤健吾: もの忘れセンターにおける画像診断の実践と最新情報. 第2回沖縄認知症ネットワーク研究会, 2013年5月11日, 那覇.
- 10) 伊藤健吾: 研修医セミナー 期待が集まる脳PET - 認知症への応用 -. 第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2013年10月14日, 名古屋.
- 11) 伊藤健吾: 技師教育講演3 核医学のエビデンス構築のためにやるべきこと. 第33回日本核医学技術学会総会学術学会, 2013年11月9日, 福岡.
- 12) 伊藤健吾: もの忘れセンターにおける画像診断の現状と今後の展望. 知多地域認知症作業部会, 2013年11月16日, 東浦.
- 13) 伊藤健吾: 認知症における核医学診断の役割. 日本放射性医薬品協会講演会, 2014年1月17日, 東京.
- 14) 伊藤健吾: 認知症に関する多施設共同画像研究の現状と今後の展望. 第171回日本核医学技術学会東海地方会, 2014年1月18日, 名古屋.
- 15) 伊藤健吾: 長寿医療研究センターにおける脳核医学検査の臨床と研究 第1回 東北認知症画像診断研究会, 2014年3月1日, 仙台市.
- 16) 伊藤健吾: シンポジウム1 多施設共同研究の現状「認知症に関する多施設共同研究の現状」. 第29回BFIC, 2013年9月7日, 神戸.
- 17) Fujiwara K, Kato T, Ito K, Senda M, Ishii K, Ishii K, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's

Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)
Correction of scanner differences in
multi-center J-ADNI and US-ADNI PET
studies. Alzheimer's Association
International Conference 2013 , July 14 ,
2013 , Boston , Massachusetts , United
States.

- 18) Kato T, Fujiwara K, Okamura N, Ito K,
Ishii K, Ishii K, Kuwano R, Senda M,
Iwatsubo T, J-ADNI study group: Image

interpretation method of [C-11] BF-227
amyloid PET in J-ADNI: Alzheimer's
Association International Conference 2013 ,
July 13-18(15), 2013 , Boston ,
Massachusetts , United States.

F.知的財産権の出願・登録状況

なし

J-ADNI2プレクリニカルAD研究：バイオマーカー・遺伝子検査（生化学コア）

分担研究者

池内 健 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 教授
桑野良三 新潟大学脳研究所フェロー

研究要旨

米国ADNI研究や種々の縦断的臨床研究により、発症に先んじたアルツハイマー病の臨床バイオマーカーの挙動が検討されている。これらの研究により「アルツハイマー病（AD）の病理学的特徴であるアミロイド蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が15年程度存在することが明らかにされ、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。J-ADNI2ではプロジェクトの一部にJ-ADNI1では対象としなかったプレクリニカルADに相当する被検者の組み入れを立案し、プレクリニカルADに相当するアミロイドPET陽性・認知機能正常高齢者およびアミロイド陰性・認知機能正常高齢者を対象としたプレクリニカルADスタディを推進する。J-ADNI2の生化学コアでは、被検者に対し血液・生化学検査、尿検査、脳脊髄液検査、ゲノムDNA解析、末梢血由来RNA解析、リンパ芽球セルライン作製を実施する。脳脊髄液検査はJ-ADNI1では必須検査ではなかったが、J-ADNI2では全例に腰椎穿刺を行い脳脊髄液の採取および新規の解析項目として末梢血由来のRNAの採取を行い、プレクリニカルADにおける網羅的な遺伝子発現解析を追加実施する。生体試料のロジスティックはJ-ADNIから継続した体制を維持し、新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センターにおいて生体試料の管理・維持を適切に行う体制を整えた。

A. 研究目的

J-ADNI2プレクリニカルAD研究は認知機能正常者を対象とし、スクリーニング検査によりアミロイドPET陽性の「プレクリニカルAD」150人と、陰性の「アミロイド陰性対照者」150人を選定しエントリーする。本研究では、これらの被検者から血液生化学検査、尿検査、脳脊髄液検査、ゲノムDNA検査、末梢血RNA検査およびリンパ芽球セルライン化を行い、プレクリニカルADにおけるバイオマーカーの変化および遺伝学的要因を明らかにする仕組みを構築することを目的とする。

B. 研究方法

プロトコルの策定

J-ADNI2プレクリニカルAD研究では、PET検査による判定の後、エントリー基準に従い組み入れを行い3年間のフォローを実施する。血液検査、尿検査、脳脊髄液検査、ゲノムDNA検査、末梢血RNA検査およびリンパ芽球セルライン化の採取およびロジスティックに必要なプロトコルを設定

した。

手順書および生体試料採取資材の準備

プロトコルに従い各臨床施設で生体試料の採取が適切に実施できるように生化学コア内で検討し、適宜臨床コアおよびデータセンターとも連携しながら手順書を作成した。生体試料の資材作製について、検査委託先であるSRLと打ち合わせを行った。さらに、試料の採取、輸送、測定および生体試料保管施設への移送が適切に行えるようにSRLと調整を行った。

生体試料の保管・管理体制の整備

被検者数およびビジット数を算定し、採取する生体試料ののべ検体数を推定した。さらに、血清、血漿、ゲノムDNA、RNA、不死化細胞株などの分注に必要なチューブ数を概算し、生体試料の保存に必要な設備を整備した。

(倫理面への配慮)

J-ADNI2プロジェクトの倫理審査については、主任研究者の機関(東京大学)において臨床倫理および遺伝子倫理について承認を得た。また、生化学検査および遺伝子解析の実施機関である新潟大学においても臨床倫理および遺伝子倫理の承認を受けた。各臨床サイトにおいては準備が整った施設から順次、倫理委員会の承認を受けている。研究参加者からは研究についての説明を行った後に、インフォームドコンセントを書面で得る。J-ADNI2で得られた生体試料の管理・解析では匿名化された番号を用いる。

C. 研究結果

プロトコルの策定

J-ADNI2プレクリニカルAD研究では、PET検査による判定の後、エントリー基準に従い組み入れを行い3年間のフォローを実施する。血液検査は、スクリーニング、ベースライン、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月に実施する。脳脊髄液検査はベースライン、12ヶ月、36ヶ月で実施する。ゲノムDNA採取および不死化細胞株作製のための採血はベースラインに実施する。末梢血RNAの採取はベースライン、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月に実施する。サンプルの回収およびロジスティックはSRL・メディサーチ社に委託する。

血液生化学および脳脊髄液の検査項目については、J-ADNI1と同様に実施する。血液生化学および尿検査はSRLに測定を委託する。脳脊髄液を用いたバイオマーカー解析はLuminex technologyによるAβ42、総タウ、リン酸化タウの測定を新潟大学において実施する。US-ADNI生化学コア(ペンシルバニア大学Shaw教授)、Innogenetics社(Vandijck博士)と共同して髄液マーカーの測定に関する比較検討を実施し、標準化した統一プロトコルを作成した。ゲノムDNA解析については、APOE多型および公開データベース(ALZGene)に登録されている遺伝子のタイピングを実施する。必要に応じて新規一塩基置換(SNP)による網羅的解析(GWAS)または次世代シーケンサーを用いた全ゲノム網羅的遺伝子配列解析を行う体制を整えた。

J-ADNI2研究では末梢血RNAの採取項目を新たに設定した。末梢血RNA採取に用いる採血管はPAXgene RNA用採血管を用いることとした。

PAXgene RNA用採血管を用い末梢血からRNAを抽出し、RNA品質の検証およびリアルタイムPCRを予備実験として実施した。その結果、RNAの良好な品質(RIN平均9.6, n=43)およびRNA発現解析結果を得ることができた。

手順書および生体試料採取資材の準備

プロトコルの従い各臨床施設で適切に生体試料の採取が行えるように手順書を作成した。生体試料採取がスムーズに実施されるように被検者毎に1ピジット・1パッケージとなるように資材を作製した。

生体試料の保管・管理体制の整備

J-ADNI2プレクリニカル研究で採取された生体試料を保管・管理する体制を整えた。不死化細胞株の一部は、バックアップとして東京大学神経内科学教室にも保管する。

考察・結論

プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究における生化学検査および遺伝子解析のプロトコルを策定し手順書を作成し、実施準備を整えた。今後被験者のスクリーニング・組み入れを進め、プロトコルに従い生化学コアの活動を実施していく。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, Kuwano R; and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 35:387-394. (2013)

2. 学会発表

1) Vandijck M, Kuwano R, Waligorska T, Smet

SD, Tsukie T, Verdoodt L, Deleersnijder W, Trojanowski J, Iwatsubo T, Shaw L
Interlaboratory Variation When Using a Unified Test Procedure for INNO-BIA AlzBio3. AAIC, Boston 2013

2) 月江珠緒, 菊地正隆, 中谷明弘, 宮下哲典, 池内健, 桑野良三, 岩坪威, J-ADNI .アルツハイマー病における体液中バイオマーカーの解析; J-ADNI研究 .第32回日本認知症学会学術集会 2013年11月8日 松本

3) J-ADNIにおける生化学・遺伝学マーカーの評

価. 桑野良三 . 第32回日本認知症学会学術集会
2013年11月8日 松本

F.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

MRIコア

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda H.	Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's	Aging Dis.	4	29-37	2013
Shigemoto Y, Matsuda H, Kamiya K, Maikusa N, Nakata Y, Ito K, Ota M, Matsunaga N, Sato	In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM.	NeuroImage: Clinical	2	491-486	2013
Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, Sakakibara R, Inaoka T, Terada H.	Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra.	Neuroradiology	55	559-566	2013
Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T,	J-ADNI: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom.	Med Phys	40	062303	2013
Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T,	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease.	Brain and Behavior	3	487-493	2013
松田博史	VSRAD®.精神科領域における最近のMRIの進歩.	精神科	22	363-369	2013
松田博史	MRIによる脳容積測定	映像情報Medical	45	505-509	2013
松田博史	認知症の画像診断における海馬	Clinical Neuroscience	31	1432-1434	2013
松田博史	MRI-VBMの臨床応用	Pharma Medica	32	19-22	2014

PETコア

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石井賢二	アミロイドイメージングの基礎	老年精神医学雑誌	24(4)	503-512	2013
石井賢二	発症前に診断することは可能か	からだの科学	278	89-93	2013
加藤隆司, 新畑豊, 伊藤健吾	脳疾患への応用 (認知症)	映像情報Medical	45(5)	393-398	2013
伊藤健吾, 加藤隆司	形態MRI, 脳血流SPECTおよび糖代謝FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩	老年精神医学雑誌	24	155-162	2013
伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範	アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学とBrain Imaging	老年精神医学雑誌	24	707-714	2013
伊藤健吾, 岩坪威	ADNIとJ-ADNIにおけるPET関連研究の概要と進捗	JSMI Report,	6(2)	3-7	2013

生化学コア

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, Kuwano R; and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.	SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease.	J Alzheimers Dis	35	387-394	2013