

---

---

# アルツハイマー病の根本治療をめざして：J-ADNI 研究の現状

## Towards the disease-modifying therapy of Alzheimer's disease: current status of J-ADNI

東京大学大学院医学系研究科神経病理学

岩坪 威\*

---

---

アルツハイマー病 (AD) の disease-modifying therapy (DMT) の開発を進める上で、AD の病理学的変化、とくにアミロイド蓄積は、臨床的な認知症症状の発症、さらには先行する健忘型軽度認知障害 (amnestic MCI) の時期よりも先行して生じることは重要である。この事実を踏まえ、将来の DMT は、現在臨床治験の対象となっている早期 AD から、MCI、さらに将来的には、それに先行する AD 病理陽性無症候期 (preclinical AD) を対象にするのが最も有効となる可能性がある。しかし早期ほど評価基準となる認知機能異常は軽微であり、変化も緩徐であること、また認知機能検査にはバラツキが不可避であることから、認知機能低下を予測する画像・生化学バイオマーカーを制定し、DMT における薬効評価の指標として用いることが計画されている。現在米国 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) や、本邦の J-ADNI などの縦断的観察研究により、MCI から AD に向かう natural course を詳細に解明し、AD 発症を予測する画像・バイオマーカーの開発が進められている<sup>1)</sup>。本邦の J-ADNI は 2007 年より開始され、全国 38 臨床施設の参加を得て 2008 年に本格的に被験者組み入れがスタートした。J-ADNI 研究では、厚生労働省長寿科学研究「J-ADNI コアスタディ」の補助を受けて基盤整備と研究方法の検証を行いつつ、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 橋渡し促進技術開発プログラム「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト」により、多施設による臨床研究 J-ADNI グローバルスタディがサポートされている。

この研究体制のなかで、製薬企業 11 社による製薬企業協議会 (industrial scientific advisory board; J-ISAB)、画像診断関連企業 7 社による、画像企業協議会 (Imaging-ISAB) も研究に参加し、サロゲートマーカー標準化サポートを推進するとともに、成果を治験遂行に応用する体制がとられている。このように J-ADNI は、AD 根治薬の創出と先端的診断方法開発を共通目標とする医師・研究者主導の臨床研究として、産・官・学 (臨床) が機動的連携 (public-private partnership) をとる国家的臨床研究プロジェクトとして順調に展開しつつある。基本プロトコルは米国 ADNI とほぼ同等の設定を行っている。全 600 例 (aMCI 300 例、軽症 AD 150 例、健常高齢者 150 例) を登録し、1.5 テスラ MRI による脳の形態画像撮像、FDG-PET による脳糖代謝画像撮像、PiB もしくは BF-227 を用いたアミロイド PET イメージング、脳脊髄液・血漿などの生化学的検索、遺伝子解析などを行うとともに、米国 ADNI の用いている英語版と最大の compatibility が得られるよう改良を施した各種神経心理学・生活機能検査を行っている (図 1)。2011 年 8 月下旬の段階で既に 511 例が正式登録されている。PiB アミロイドイメージングの結果は、別途石井らにより公表される予定であるが、後期画像の定量評価では、AD 21 例中 20 例 (95%)、MCI 28 例中 21 例 (75%)、NC 46 例中 11 例 (24%) がカットオフ値の 1.47 を上回る陽性を示し、この比率は従来の欧米からの報告によく一致していた。

---

\* Takeshi Iwatsubo: Professor, Department of Neuropathology, School of Medicine, University of Tokyo

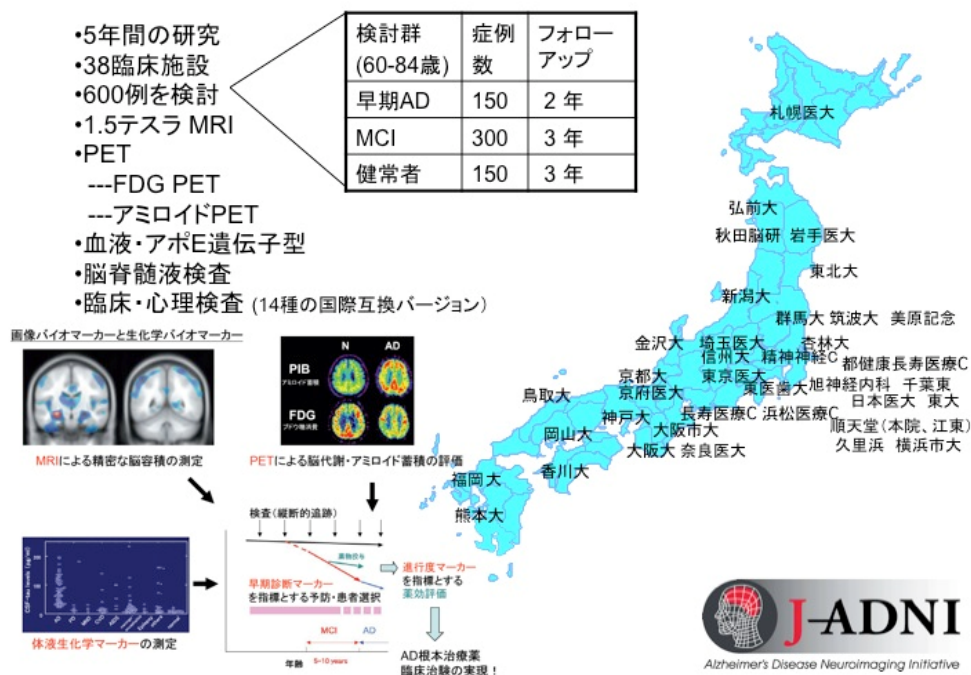


図1 J-ADNI 臨床研究の概要

米国 ADNI の結果から、健常高齢者でも海馬萎縮は進行すること、そして髄液 Aβ (1-42) が 192 pg/ml 以下の低値を示す群 (脳内アミロイド蓄積の存在が示唆される) では、高値 (正常) 群に比して、海馬萎縮の速度が 60%以上速い (年間萎縮率  $3.6 \pm 3.2\%$  vs.  $2.2 \pm 4.3\%$ ) ことが示された。このデータから試算すると、仮に年間 25%の萎縮軽減効果をもつ治療法が開発されれば、治療群・偽薬群それぞれ 316 例を 1 年間追跡することにより、この効果を、統計学的有意差をもって検出できるという。

従来除外診断を基本に定められていた AD の臨床診断基準 (NINCDS-ADRDA) が、今後研究用に限っては、画像・バイオマーカーを、AD あるいはその早期段階 (MCI due to AD, preclinical AD) の診断に積極的に利用することを推奨する形で改訂されようとしている<sup>2)</sup>。これらの客観指標の中でも、アミロイド PET イメージング、脳脊髄液 Aβ (1-42) の測定は、脳アミロイド蓄積の早期診断マーカーとして重要な位置を占めることとなろう。しかしアミロイド陽性者の全てが、生涯のうちに AD を発症するとは考えにくく、アミロイド、apoEε4 などの危険因子の働きに影響を与える未知の遺伝・環境因子の存在が想定される。アミロイド陽性の無症候者のなか

から MCI, AD を発症するリスク因子の高い個人を同定し、それらに対し二次予防に相当する超早期治療を施すことが将来的な目標となるだろう。

文献

- 1) Iwatsubo T: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: present status and future. *Alzheimers Dement* 6:297-299, 2010
- 2) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011

この論文は、平成 22 年 7 月 31 日 (土) 第 24 回老年期認知症研究会で発表された内容です。