

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：認知症臨床研究の実施を支援する国内・国際連携体制の構築に関する研究
2. 研究開発代表者： 加藤祐一 大阪市立大学医学部附属病院 特任教授
3. 研究開発の成果

平成 27 年度本研究では認知症領域でオールジャパンの多施設共同臨床研究を実施可能とするため、国際連携を念頭に認知機能・画像・バイオマーカー検査を標準化し、根本治療薬の臨床試験支援組織の構築、人材育成を行った。研究課題は(1)認知症臨床研究支援基盤の構築と課題解決 (2)画像・バイオマーカー標準評価体制の確立 (3)認知症シーズの評価・育成法の策定 (4)多施設共同研究を通じた国際研究基盤構築からなる。DIAN-J 研究、AMED プレクリニカル研究をモデル臨床研究として位置づけ、具体的な支援活動を実施し、施設ネットワーク構築を図った。研究体制として、大阪市大は統括マネジメント、東京大学がデータマネジメント・プロジェクトマネジメントを主に担当し両大学が連携して進めた。画像検査として MRI は国立精神神経医療研究センター、PET は先端医療センター研究所、バイオマーカーは新潟大学が中心となり標準化を進めた。

課題(1)認知症臨床研究支援基盤の構築については、統括マネジメントとして研究事務局を設置し、モデル臨床研究の参加予定施設に対して研究計画書などの情報を提供し、ICT 基盤である VPN ネットワークをデータセンターと基幹施設間で整備した。認知機能・画像・バイオマーカーなどのデータベースの構築を進め、東京大学にデータセンター、プロジェクトマネジメント、QMS 体制を構築した。認知機能検査については、国際的な認知機能テストの英語版バッテリーについて日本語訳を完成し、CDR、NPI-Q の日本語下で認定資格取得が可能な環境を整え、全国の基幹認知症研究医療機関の認知機能検査評価者に対して 2 月に講習会を実施した。J-ADNI 研究の臨床・画像基本データ (MCI における認知症への進展率、認知機能検査の自然歴における低下率など) を解析した。アルツハイマー病の最新知識の普及と臨床研究への理解向上を目的に 2 月東京、3 月大阪で認知症啓発市民公開講座を開催した。

課題(2)画像・バイオマーカー標準評価体制については、MRI 撮像及び画像解析法の標準化を進め、構造的 MRI 解析手法では ASHS 法、機能的 MRI の解析手法ではグラフ解析法の有用性を確認した。グラフ解析法は構造的 MRI や脳血流画像にも応用が可能であり、Connectivity の評価が可能となった。日本人アルツハイマー病患者の既存・MRI 画像を用いた脳体積の診断カットオフ値を設定し、治療薬の臨床試験に必要なサンプルサイズのパワー解析では BSI で測定した海馬の経時的変化率では神経心理学的検索の 1/4 のサンプルサイズであった。PET の標準化では、2 つのアミロイド PET 薬剤 (^{11}C -PiB と ^{18}F -flutemetamol) に関して品質基準と品質試験法を定めた。ファントムを用いてカメラ毎に撮像方法を定める標準化を行い、多施設研究に参加する PET 施設がこれらの基準に適合することを確認した。バイオマーカーについては、資材・サンプル処理の統一化、検体ロジスティックを整備し、脳脊髄液中アミロイド β 42、総タウ、リン酸化タウの Luminex xMAP 法での測定を標準化し、SOP を作成した。日本人アルツハイマー病の既存・脳脊髄液サンプルを活用して補助診断のための上記 3 マーカーのカットオフ値を設定し高い診断効率を得た。脳脊髄液マーカーでのペンシルバニア大学と国際比較で日米間の測定値の良好な相関を確認した。課題(3)認知症シーズの評価・育成法の策定について、認知症シーズ数は他の疾患領域に比べると少なく、アカデミア発で有望なものは既に独自に開発段階に入りつつある一方、その他シーズについてはポテンシャルが不足していた。課題(4)国際研究基盤構築として、DIAN-J 研究では、米国ワシントン大学 DIAN センターとの連絡体制を確立し、A4 研究では米国と協議を行い、実施体制を整えた。これらの成果は、モデル臨床研究に留まらず、国際的な臨床試験、グローバル治験を含め他の認知症臨床研究において活用が可能と考えられた。