

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名：

(日本語) 認知症疾患修飾薬の大規模臨床研究を効率的に推進するための支援体制と被験者コホートの構築に関する研究

(英語) Establishment of a support system for efficiently promoting large-scale clinical research on Alzheimer's disease modifying drugs and establishment of trial ready cohort

研究開発担当者 (日本語) 加藤祐一 大阪市立大学医学部附属病院 教授

所属 役職 氏名：(英語) Yuichi Kato, Osaka City University Hospital, Professor

実施期間：平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 認知症臨床研究実施の課題解決に向けた支援基盤の構築

開発課題名：(英語) Construction of the support system toward the resolution of various tasks for conducting clinical studies on dementia

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学医学部附属病院 教授 加藤祐一、

大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授 嶋田裕之

所属 役職 氏名：(英語) Osaka City University Hospital, Professor, Yuichi Kato

Osaka City University, Medical School, Professor, Hiroyuki Shimada,

分担研究 (日本語) 画像・バイオマーカー評価の標準化に向けての支援体制の確立

開発課題名：(英語) Standardization and qualification of PET imaging as a biomarker for dementia research

研究開発分担者 (日本語) 先端医療財団 先端医療センター研究所、副所長、千田 道雄

所属 役職 氏名：(英語) Institute of Biomedical Research and Innovation, Vice Director of IBRI Laboratory, Michio Senda

分担研究 (日本語) 画像・バイオマーカー評価の標準化に向けての支援体制の確立

開発課題名：(英語) Establishment of support system for standardized evaluation of imaging and biomarker for dementia

研究開発分担者 (日本語) 新潟大学 脳研究所 教授 池内 健

所属 役職 氏名: (英語) Niigata University, Brain Research Institute, Professor, Takeshi
Ikeuchi

分担研究 (日本語) インターネットを介した高齢者レジストリー構築と治験コホート形成における発症リスク評価

開発課題名: (英語) Establishment of online elderly registry and risk assessment of disease onset in clinical trial cohort formation

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

(1) 認知症臨床研究実施の課題解決に向けた支援基盤の構築、(2) 画像・バイオマーカー評価の標準化に向けた支援基盤の構築、(3) インターネットを介した高齢者レジストリー構築と治験コホート形成における発症リスク評価の3つの分担研究を平成28年度に実施した。

2) 加藤教授・嶋田特任教授(大阪市立大学)は、上記(1)の分担研究を担当した。プレクリニカル期の多施設臨床研究をモデルプロジェクトとして支援を開始し、東京大学のデータセンターと連携しつつ、参加施設に対するオンサイトモニタリングを実施するため、臨床研究計画書、契約、手順書等を整備した。また、米国でのアルツハイマー病臨床試験をリードしている南カルフォルニア大学 ATRI を訪問し、ATRI の組織、他施設との役割分担・協力、被験者リクルートの方法を調査した。

3) 岩坪教授、森豊特任教授、山崎教授、岩田講師(東京大学)は、上記(1)及び(3)の分担研究を担当し、(1)については、認知症臨床研究のためのクラウドベースのセキュアなデータベース(CS スクエア)を構築し、プレクリニカル期研究のモデルプロジェクトでの運用体制を確立した。clinical dementia rating, ADAS-Cog, free and cued selective learning test, multi-lingual naming test をはじめとする標準的認知機能検査の和訳版を作出し、その施行法・判定法を全国認知症臨床施設の研究者に講習、認証した。ADAS-cog, 認知症臨床評価尺度(CDR)については、その質を担保するために、検査実施者に対してトレーニング、認定試験を施行した。信頼性保証体制構築の支援について、認知症の質の高い治験遂行のため、信頼性に関わる相談、助言を実施可能とする組織を東大病院臨床研究ガバナンス部に構築し、本支援研究そのものならびにプレクリニカル期 AD 研究について助言を行った。モデル国際治験として、抗 A β 抗体を用いた超早期 AD 予防官民パートナーシップ型治験である A4 試験 (anti-amyloid therapy in asymptomatic AD) の東大病院における開始と遂行を支援し、超早期段階の AD に対する国際共同治験における円滑な遂行方法の検証と問題点の洗い出しを行った。

(3) の分担研究については、治験コホート形成における発症リスク評価研究について、認知機能健全高齢者が MCI, 認知症に進行するリスク因子を抽出し、臨床的進行の見込まれる被験者あるいはプレクリニカル AD を同定するアルゴリズムを開発するために、NBDC から公開を開始した認知症長期縦断観察研究データとして J-ADNI データの基本解析を開始した。

4) 水澤病院長、松田 IBIC センター長（精神・神経医療研究センター）は、上記（2）及び（3）の分担研究を担当し、（3）についてはインターネットを介した認知症予防を目的とした高齢者レジストリシステムの運用を開始した。40 歳以上の登録参加者は、生年月、性別、最終学歴（教育年数）、都道府県、人種、同居人の有無、体重、身長、生活様式（背景、気分、生活の質、睡眠、食事）、病歴（現病歴、服薬歴、既往歴、家族歴、外傷および脳震盪歴）、日常の認知機能等の 165 項目を入力し、さらに、フリーダイヤルによる認知機能検査を受検した。認知機能検査結果は年齢と有意の負の相関を示し、70 歳前後から急峻な低下となり、教育年数との交互作用がみられた。（2）の分担研究については MRI のバイオマーカーとして、脳年齢の測定を行った。

5) 千田副所長（先端医療センター研究所）は、上記（2）のうち PET を担当し、PET 検査施設でのアミロイド PET の薬剤の院内製造、撮像の基準を決め、8 か所の検査施設について撮像の認定を実施した。また、中央読影の基準を定め、モデルプロジェクトにおいて PET データの QC チェックの妥当性を確認し、中央読影体制を構築した。

6) 池内教授（新潟大学脳研究所）は、上記（2）のバイオマーカーを担当し、アルツハイマー病の標準的な診断バイオマーカーであるアミロイド β 42、総タウ、リン酸化タウの測定法の標準化を、生体試料の取扱いの標準化を進め、モデルプロジェクトでの生化学コアとして支援を行った。また、グローバル臨床研究に対応するためアルツハイマー病協会が主導する QC プログラムに参加し、脳脊髄液サンプルでの Luminex xMAP 等の測定を 3 回実施した。

7) 秋山客員研究員（東京都医学総合研究所）は、上記（3）を担当し、日常インターネットを使用しない人達も上記 IROOP に登録できるシステムの整備を進めた。代行登録の施設要件を整備し絞り込むことで IROOP の備える個人情報保護をほぼ実現可能であることが明らかになった。

FY2016 Research Summary Report

- (1) To carry out a clinical study in Japan on Alzheimer's disease (AD)-modifying drugs, three co-studies as follows were conducted in fiscal year 2016: 1. establishment of a support structure aiming at solving various tasks for implementing a clinical study on dementia; 2. establishment of a support structure toward standardizing image and biomarker assessments; and 3. creation of an internet-based registry of elderly subjects and evaluation of onset risks when selecting clinical trial cohorts.
- (2) Professor Yuichi Kato and Professor Hiroyuki Shimada of Osaka City University conducted co-study 1. Using the multicenter clinical research during the preclinical phase as a model project, they began providing support, and while collaborating with the University of Tokyo's Data Center, they drew up a monitoring plan, a written agreement, a procedural manual and other documents with the aim of implementing on-site monitoring for the participating institutions. They also visited the University of Southern California's Alzheimer's Therapeutic Research Institute (ATRI), which leads clinical studies on AD in the US, and investigated ATRI's organization, allocation of roles, cooperation with other facilities, and the method of recruiting study subjects.

(3) Professor Takeshi Iwatsubo, Specially Appointed Professor Takashi Moritoyo, Professor Tsutomu Yamazaki, and Lecturer Atsushi Iwata of the University of Tokyo conducted co-studies 1 and 3. For co-study 1, they constructed a secure, cloud-based database (CS Square) for conducting a clinical study on dementia and established an operational system under the model project of preclinical-phase research. They created a Japanese language edition of standardized cognitive function tests including clinical dementia rating (CDR), Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-Cog), a free and cued selective learning test, and a multi-lingual naming test. They provided training on its use and assessment and issued certification to researchers at nationwide clinical institutions for dementia. To guarantee the quality of ADAS-Cog and CDR tests, the researchers implemented training and certification tests to those who would perform such tests. To support the construction of a quality/reliability assurance system and to execute high-level clinical trials on dementia, the researchers established an organization inside the Clinical Research Governance Department at the University of Tokyo Hospital that made it possible to offer consultations and advice pertaining to reliability and the support research itself as well as on the research of the preclinical phase of on AD. They assisted the initiation and execution of an anti-amyloid therapy in asymptomatic AD (the A4 study) as a model international clinical trial at the University of Tokyo Hospital, which is a public-private partnership-type clinical trial on ultra-early-stage AD prevention using an anti-A β antibody. They then verified the method of smooth execution of an international joint clinical study on ultra-early-stage AD and identified the problems of such methods.

For co-study 3, the researchers focused on studies to evaluate the onset risks in selecting clinical trial cohorts. They developed an algorithm that identifies the risk factors that cause elderly individuals with normal cognitive functions to advance to mild cognitive impairment (MCI) and dementia and that also identifies subjects with preclinical AD or those in whom clinical progression is being anticipated. This algorithm was developed through basic analysis of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) data as the long-term longitudinal observational research data, which were released by the National Bioscience Database Center (NBDC).

(4) The National Center of Neurology and Psychiatry Hospital's President Hidehiro Mizusawa and Integrated Brain Imaging Center (IBIC)'s President Hiroshi Matsuda conducted co-studies 2 and 3. For co-study 3, they began operating an internet-based registry system of elderly individuals, aimed at preventing dementia. Registered participants aged 40 years and older were asked to input data for 165 items including their date of birth, sex, educational background (number of years of education), prefecture, presence/absence of people living with them, weight, height, lifestyle (background, mood, quality of life, sleep, and meals), medical history (history of present illness, medication history, history of past illness, family history, and history of traumas and concussions), and daily cognitive function. They also completed a cognitive function test, using a toll-free telephone number. The results of the cognitive function test revealed a significant negative correlation with age. Cognitive capabilities began to decline sharply from around the age of 70 years and showed interaction with the number of years of education. For co-study 2, the

researchers measured the subjects' brain age, to be used as a biomarker of magnetic resonance imaging (MRI).

- (5) The Institute of Biomedical Research and Innovation's Vice President Michio Senda conducted the positron emission tomography (PET) study in co-study 2. He determined the criteria for the in-house manufacture of amyloid PET drugs used at PET testing facilities as well as image acquisition and conducted the certification of image acquisition at the testing facilities at eight locations. He also determined the criteria for central radiographic image interpretations, confirmed the validity of quality control (QC) evaluation of PET data in the model project, and established a central radiographic image interpretation system.
- (6) The Niigata University Brain Research Institute's Professor Takeshi Ikeuchi was responsible for the biomarkers used in co-study 2. He standardized the method of measuring amyloid β 42, total tau protein, and phosphorylated tau protein, which are the standard markers for diagnosing AD. He also standardized the handling of biological samples and provided assistance to the model project as a biochemical core. Moreover, to meet the requirements of global clinical studies, he took part in a QC program led by the Alzheimer's Disease International and conducted the measurement of AD biomarkers in cerebrospinal fluid samples using Luminex® xMAP® technologies.
- (7) The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Visiting Researcher's Haruhiko Akiyama conducted co-study 3. He worked to establish a system that allowed individuals who do not use the internet in their daily life, to register with the Integrated Registry of Orange Plan (IROOP) mentioned above. It became clear that personal information that the IROOP was equipped with could be protected almost entirely by establishing facility requirements for completing registrations on behalf of an individual and narrowing them down.

・ 研究開発分担者による報告の場合

(大阪市立大学 加藤、嶋田)

平成28年度はモデルプロジェクトであるアルツハイマー病プレクリニカル期を対象とする多施設共同の臨床研究における研究事務局としての支援活動を通じて以下の課題解決に取り組んだ。

1) 多施設共同研究での参加施設に対する研究支援

プレクリニカル期を研究対象者とするモデルプロジェクトでは認知機能、アミロイドPET、MRI、血液・脳脊髄液などのバイオマーカーの経過を長期間に追跡するため、参加施設ではこれらの検査設備・専門員の確保などの研究体制の整備が必要となる。これらを自施設で確保できない場合には、研究事務局が外部機関と調整して、外部検査施設との連携、外部CRC/心理士の派遣など当該施設での実施体制整備を支援した。また、参加施設からデータセンターに研究データをオンライン登録するためのITCネットワークの整備を進めた。

2) 多施設共同研究での中核施設（コアチーム）間の調整・連携推進

モデルプロジェクトの実施運営には中核施設（コアチーム）が連携して研究運営の前提となる。コアチームである、東京大学のデータセンター、新潟大学の生体試料を集中管理、MRI、

PET 画像の精度・標準化・中央読影を担当するコアチーム間の連携調整を進めた。更に大阪市大において最初に被験者エントリーを開始し、コアチーム間の連携が機能することを確認した。

3) オンサイトモニタリングの実施体制の構築

倫理指針に対応したモニタリングを実施するため、東京大学のデータセンターは中央モニタリング、大阪市大はオンサイトモニタリングの役割分担し、連携してモニタリングを実施するため、モニタリング計画、実施手順等を整備した。また、モデルプロジェクトの参加施設から研究事務局へのモニタリングについての照会・質問に対して、関係資料を提供するなど対応した。

4) 臨床研究の支援体制の日米比較

モデルプロジェクトは複数の中核施設のコアチームの連携協力を前提とした分散体制である。米国南カルフォルニア大学の ATRI は NIH からの支援・契約を踏まえて米国内の 30 数か所の施設とネットワークを構築してアルツハイマー病の臨床研究を進めている。ATRI はアルツハイマー病の研究活動に集中・重点として、臨床研究の企画・立案から研究実施のための機能（オペレーション、契約、データセンター、バイオマーカーのラボ）を担える組織体制を有し、臨床研究成果のデータを共有する仕組み（企業の治験では制約）整備しつつ臨床研究を遂行運営する ARO である。モデルプロジェクトの分散モデルと ATRI のセンター方式モデルの比較検討のための情報収集のため、また、将来の国際共同研究に展開するための研究協力の最初のステップとして大阪市大と ATRI と連携の可能性を打診するために、ATRI を訪問して調査を行った。

（先端医療センター研究所 千田）

認知症（アルツハイマー病やそのプレクリニカル期）をテーマとし、PET を用いる多施設臨床研究において、FDG によるブドウ糖代謝の PET データと、PiB 等によるアミロイド-PET データを、十分な質で得るために、PET 薬剤の院内製造、PET 撮像（PET カメラ）および PET 検査体制について、PET 施設が満たすべき項目と基準を決めた。またブラインド中央読影のために、アミロイド PET 画像の読影の基準を決めた。平成 28 年度は計 8 施設において、PET を用いる多施設臨床研究に参加する PET 施設の撮像認定を行い、認定のための項目と基準が妥当であることを確認した。多施設臨床研究としては、AMED プレクリニカルプロジェクト（J-ADNI2 後継プロジェクト）における被験者登録が平成 28 年度に始まったが、そのための PET 撮像施設の認定を、準備ができた施設から順に行った。一方、実際に PET 撮像が始まった施設からは、データセンターに提出された PET データの QC チェックについて、チェックすべき項目を定めその妥当性を確認した。さらに多施設アミロイド PET 臨床研究における中央読影に必要な読影委員を推薦して読影体制を構築し、運用できることを確認した。また、別のプロジェクトとして、現在進行中の SDAF プロジェクト（認知症に関する FDG-PET の先進医療 B）についても、最初の撮像認定から 3 年を経た施設に対する施設認定のチェックを行った。

（新潟大学脳研究所 池内）

多施設共同認知症臨床研究に対応できるようにアルツハイマー病の標準的な診断バイオマーカーとして確立しているアミロイド β 42, 総タウ, リン酸化タウについて測定法の標準化を進めた。平成 28 年度は生体試料（血漿, 血清, ゲノム DNA, 脳脊髄液, リンパ芽球セルライン, RNA 等）の取り扱いに関する標準化を行うと共に、現在進行中であるプレクリニカル AD 研究および DIAN-Japan 研究の生化学コアとしての支援を行った。またグローバルな認知症臨床研究に対応できるようにア

ルツハイマー協会が主導する Alzheimer Association QC プログラムに参加し, Luminex xMAP テクノロジーと MesoScale Discovery 測定法を用いた脳脊髄液サンプル測定を年 3 回実施した。

(東京都医学総合研究所 秋山)

本研究において国立精神・神経医療研究センターが構築するインターネットを介した認知機能正常高齢者レジストリ (IROOP) に, 日常, インターネットを使用しない人達も登録できるようにするためのシステム構築を進めた. 代行登録を実施する施設要件を絞り込むことで IROOP が備える高いレベルの個人情報保護をほぼ実現することは可能であることが明らかになった. 現在, 登録データについてインターネット経由の登録と区別せずに管理・運用を行うためのプロトコールを検討中である.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 7 件、国際誌 11 件)

1. Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Nishida H, Aita K, Sasaki M, Yamamoto Y, Sasaki M, Senda M: Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive template and empirically pre-defined ROI. *Phys. Med. Biol.* 2016 Jul; 61: 5768-5780
2. Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M: Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. *EJNMMI Phys.* 2016 Dec;3(1):23.
3. Akamatsu G, Ohnishi A, Aita K, Nishida H, Ikari Y, Sasaki M, Kohara N, Senda M: A revisit to quantitative PET with ¹⁸F-FDOPA of high specific activity using a high-resolution condition in view of application to regenerative therapy. *Ann Nucl Med.* 2017 Feb;31(2):163-171.
4. Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M, J-ADNI Study Group: Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of ¹¹C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Dec 13. [Epub ahead of print]
5. Miki T, Shimada H, Kim JS, Yamamoto Y, Sugino M, Kowa H, Heurling K, Zanette M, Sherwin PF, Senda M: Brain uptake and safety of Flutemetamol F 18 injection in Japanese subjects with probable Alzheimer's disease, subjects with amnesic mild cognitive impairment and healthy volunteers. *Ann Nucl Med.* 2017 Feb 8. [Epub ahead of print]
6. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathology* 26:82-94, 2016
7. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and clinical spectrum of a four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathology* 26: 155-166, 2016

8. Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids *Annals of Neurology* 80:554-565, 2016
9. Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Elevated C-reactive protein is associated with cognitive decline in outpatients of a general hospital: The Project in Sato for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:10-19, 2016
10. Kimura T, Miura T, Aoki K, Saito S, Hondo H, Konno T, Uchiyama A, Ikeuchi T, Takahashi H, Kakita A. Familial idiopathic basal ganglia calcification: histopathologic features of an autopsied patient with an *SLC20A2* mutation. *Neuropathology* 36:365-371, 2016
11. Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Ruwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Modifiable factors associated with cognitive impairment in 1143 Japanese outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:341-349, 2016
12. 池内 健. 認知症治療薬. 医薬ジャーナル「新薬展望 2016」 52 (S-1):480-486, 2016
13. 原 範和, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. ゲノム解析による認知症の臨床・病態解明. 臨床精神医学 45:395-403, 2016
14. 徳武孝允, 原 範和, 春日健作, 池内 健. アポリポタンパク E. *BRAIN & NERVE* 68:703-712, 2016
15. 池内 健. アルツハイマー病のバイオマーカーと予防的介入研究. 脳 21 19:72-76, 2016
16. 菊地正隆, 原範和, 中谷明弘, 池内 健. アルツハイマー型認知症の遺伝子解析とバイオインフォマティクス. *Pharma Medica* 34:19-24, 2016.
17. 秋山治彦, Alzheimer 病根本治療薬の開発ー治せる認知症をめざして, *Brain & Nerve*, 68(4):463-472, 2016.
18. 秋山治彦, 超高齢社会における認知症診療の問題点と将来展望, 総合健診, 44(2):360-369, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 千田道雄: 認知症におけるアミロイド PET 検査 ～日本核医学会によるガイドラインの概要～ Seaside Brain Conference 2016. 2016. 8. 20 広島
2. Senda M: Phantom Criteria and a site qualification program for standardization of brain PET imaging. EANM' 16 Congress. Oct. 19, 2016, Barcelona, Spain
3. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Proposed diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2016.4.17, Vancouver, Canada, 国外・ポスター発表

4. Hasegawa A, Koide R, Kawakami A, Koh K, Takiyama Y, Ikeuchi T. Co-existence of novel *KIF1A* mutation (SPG30) and intronic expansion of *BEAN*(SCA31) in a family: clinical and genetic characterization. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2016.4.20, Vancouver, Canada, 国外・ポスター発表
5. Konno T, Wszolek Z, Broderick D, Ikeuchi T, Onodera O. White matter calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 2016 Keystone Symposia Conference, 2016.6.14, Keystone, Colorado, USA 国外・ポスター発表
6. Hara N, Mezaki N, Miura T, Kasuga K, Tsukie T, Miyashita A, Ikeuchi T. Transcriptome profile of peripheral blood from patients with Alzheimer's disease by RNA-seq analysis. AAIC 2016.7.25, Toronto, Canada, 国外・ポスター発表
7. Kasuga K, .Ishiguro T, Tokutake T, Nishizawa M, Ikeuchi T. MRI findings determine two clinical subtypes of patients with cerebral amyloid angiopathy with inflammation. AAIC 2016.7.25. Toronto, Canada, 国外・ポスター発表
8. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical characterization of Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. 141st Annual Meeting of American Neurological Association. 2016.11., Baltimore, USA, 国外・ポスター発表
9. 池内 健. ゲノム・遺伝子からみた認知症の病態解明. 第 57 回 日本神経学会学術大会. 2016.5.19. 神戸国際会議場 (神戸市), 国内・口頭発表
10. 池内 健. 遺伝子とバイオマーカー研究がもたらすアルツハイマー病の新しい理解. Alzheimer Academy Japan 北海道・東北エリアシンポジウム. 2016.6.26. トレストシティカンファレンス (仙台市) 国内・口頭発表
11. 池内 健. 運動と認知症. 「最新の疫学研究から見えてきた認知症予防」. 第 6 回認知症予防学会. 2016.9.23. 東北大学川内萩ホール (仙台市) 国内・口頭発表
12. 池内 健. 糖尿病の観点から見た認知症の治療・予防戦略. 第 6 回認知症予防学会. 2016.9.24. 1 東北大学川内キャンパス (仙台市) 国内・口頭発表
13. 池内 健. アルツハイマー病の遺伝的因子と臨床的意義. 「遺伝医療と認知症」文部科学省課題解決型人材養成プログラム 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン・難病克服 次世代スーパードクター育成 2016.12.20. 金沢市, 国内・口頭発表
14. 秋山治彦, 認知症, 第 57 回日本神経学会学術大会 (レクチャー馬拉ソン), 2016/5/21, 国内, 口頭

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 池内 健. エクサドンで期待される予防効果：運動と認知症予防. エクサドンサポーター養成講座. 2016.5.29. たたこう館 (佐渡市), 国内
2. 池内 健. 脳の病気と遺伝子の関係. 柏崎高校 SSH 新潟大学脳研究所研修. 2016.8.22. 新潟大学 (新潟市), 国内
3. 池内 健. 認知症治療のいま. みどり病院 認知症セミナー. 2016.10.29. ユニゾンプラザ (新潟市), 国内

4. 池内 健. 物忘れと記憶の脳内メカニズム. 三条市成人大学講座. 2016.12.8. 三条市中央公民館, 国内
5. 秋山治彦, 認知症の予防と早期発見・治療, 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター市民公開講座, 2016/7/30, 国内

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名：

(日本語) 認知症疾患修飾薬の大規模臨床研究を効率的に推進するための支援体制と被験者コホートの構築に関する研究

(英語) Project on dementia clinical study support center toward clinical trials for Alzheimer's disease modifying drugs and establishment of trial ready cohort

研究開発担当者 (日本語) 加藤祐一 大阪市立大学医学部附属病院 教授

所属 役職 氏名：(英語) Yuichi Kato, Osaka City University, Professor

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成33年 3月31日

分担研究 (日本語) 認知症臨床研究実施の課題解決に向けた支援基盤の構築
治験コホート形成における発症リスク評価

開発課題名：(英語) Construction of the support system toward the resolution of problems in the clinical studies of dementing disorders; Establishment of online elderly registry and risk assessment of disease onset in clinical trial cohort formation

研究開発分担者 (日本語) 岩坪威 (東京大学大学院医学系研究科教授)、岩田淳 (東京大学医学部附属病院講師)、山崎力 (東京大学医学部附属病院教授)、森豊隆志 (東京大学医学部附属病院特任教授)

所属 役職 氏名：(英語) Takeshi Iwatsubo (Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo), Atsushi Iwata (Senior Lecturer, University Hospital of Tokyo), Tsutomu Yamazaki (Professor, School of Medicine, University Hospital of Tokyo), Takashi Moritoyo (Project Professor, University Hospital of Tokyo)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：加藤祐一 大阪市立大学医学部附属病院 教授 総括研究報告を参照

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

- 1) Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M: Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras *EJNMMI Physics* 3:23, 2016
- 2) Fujishima M, Kawaguchi A, Maikusa N, Kuwano R, Iwatsubo T, Matsuda H, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI): Sample size estimation for Alzheimer's disease trials from Japanese ADNI serial MRI. *J Alz Dis* 56:75-88, 2017
- 3) Suzuki K, Koide D, Fujii K, Yamazaki T, Tsuji S, Iwata A. Elevated Serum Uric Acid Levels Are Related to Cognitive Deterioration in an Elderly Japanese Population. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 6:580-588, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) Iwatsubo T: Japanese ADNI: summary of J-ADNI1 data and current status on Apr 2016. ADNI steering meeting. April 18, 2016, Vancouver 国外
- 2) Iwatsubo T: Modeling Alzheimer's neuropathology in animal models: comparison with human clinical studies. Scientific meeting on animal models of neurodegenerative disorders. INSERM-AMED Symposium, May 3, 2016, Paris 国外
- 3) Iwatsubo T: Japanese ADNI: summary of J-ADNI1 data and current status on July 2016. World Wide ADNI meeting. July 22, 2016 Toronto 国外
- 4) Iwatsubo T: J-ADNI and Preclinical AD intervention—launch of A4 study in Japan. International symposium on “Very Early Treatment of Alzheimer's Disease and Impact of Public-Private Partnership”. Aug 23, 2016 国内
- 5) Iwatsubo T: Are we ready? –Release of the Researcher against Alzheimer's Phase 3 pipeline report. “Building a Comprehensive Response to Alzheimer's”. September 10, 2016 Kobe 国内
- 6) Iwatsubo T: Neurodegeneration: a medical need. Alzheimer's Disease: from molecular pathology to very early treatment. Belgium x Japan Innovation Together. Science of the Brain. October 11, 2016 Tokyo 国内
- 7) Iwatsubo T: Japanese ADNI: overview of the clinical and imaging data. The 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. March 29, 2017 Vienna 国外
- 8) 岩田 淳 プレクリニカル期を対象としたアルツハイマー病臨床研究 第 34 回日本神経治療学会 2016 米子 シンポジウム 国内
岩田 淳 アルツハイマー型認知症の前駆期, そして前臨床期への治療介入 第 21 回日本神経精神医学会
- 9) 2016 熊本 シンポジウム 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

岩坪 威 アルツハイマー病:超早期の診断と治療をめざして 日本公認会計士協会近畿会 平成 28 年 7 月 15 日 国内

岩坪 威 アルツハイマー病の原因、症状、予防そして今後の研究 経済同友会 会員懇談会 平成 28 年 9 月 30 日 国内

岩坪 威 アルツハイマー病の分子病態と超早期治療に向けての研究開発 第 10 回健康医療開発機構シンポジウム 認知症と向き合う 平成 29 年 3 月 4 日 国内

岩田 淳 アルツハイマー病克服への挑戦と希望 脳腫瘍の外科学会 2016 東京 市民公開講座 2016/11/13 国内

(4) 特許出願 なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名：

(日本語) 認知症疾患修飾薬の大規模臨床研究を効率的に推進するための支援体制と被験者コホートの構築に関する研究

(英語) Project on dementia clinical study support center toward clinical trials for Alzheimers' disease modifying drugs and establishment of trial ready cohort

研究開発担当者 (日本語) 加藤祐一 大阪市立大学医学部附属病院 教授
所属 役職 氏名： (英語) Yuichi Kato, Osaka City University, Professor

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成33年 3月 31日

分担研究 (日本語) インターネットを介した高齢者レジストリー構築と治験コホート形成における発症リスク評価

開発課題名： (英語) Establishment of online elderly registry and risk assessment of disease onset in clinical trial cohort formation

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 理事長 水澤英洋
所属 役職 氏名： (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, President, Hidehiro Mizusawa

分担研究 (日本語) 画像・バイオマーカー評価の標準化に向けての支援体制の確立およびインターネットを介した高齢者レジストリー構築と治験コホート形成における発症リスク評価

開発課題名： (英語) Establishment of support system for standardization of image / biomarker evaluation and online elderly registry and risk assessment of disease onset in clinical trial cohort formation

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・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長 松田博史

所属 役職 氏名 : (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, Director general of
integrative brain imaging center, Director general, Hiroshi Matsuda

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

インターネットを介した認知症予防を目的とした高齢者レジストリシステムの運用を開始した。40歳以上の登録参加者は、生年月、性別、最終学歴（教育年数）、都道府県、人種、同居人の有無、体重、身長、生活様式（背景、気分、生活の質、睡眠、食事）、病歴（現病歴、服薬歴、既往歴、家族歴、外傷および脳震盪歴）、日常の認知機能等の165項目を入力し、さらに、フリーダイヤルによる認知機能検査を受検した。認知機能検査結果は年齢と有意の負の相関を示し、70歳前後から急峻な低下となり、教育年数との交互作用がみられた。MRIのバイオマーカーとして、脳年齢の測定を行った。

We started to operate the elderly registry system for the prevention of dementia via the Internet. Registered participants over the age of 40 years are age, sex, final academic background (years of education), prefecture, race, presence or absence of cohabitants, weight, height, lifestyle (background, mood, quality of life, sleep, meal), Medical history (current medical history, medication history, past history, family history, trauma and concussion history), daily cognitive function, and further examined cognitive function test by toll-free. Cognitive function test results showed a significant negative correlation with age, a sharp decline from around 70 years of age, interaction with education years was observed. Brain age was measured as a biomarker of MRI.

・ 研究開発分担者による報告の場合

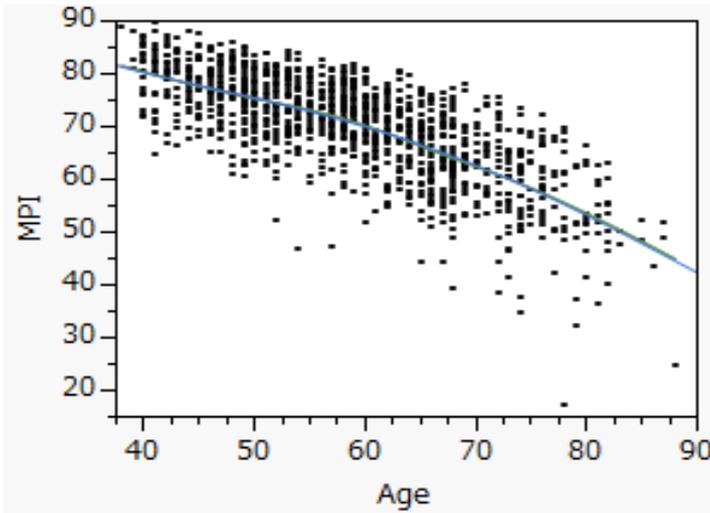
研究開発代表者：大阪市立大学・医学部付属病院・加藤祐一
総括研究報告を参照。

1) インターネットを介した高齢者レジストリー構築と治験コホート形成における発症リスク評価

平成28年7月5日からインターネットを介した認知症予防を目的とした高齢者レジストリシステムの運用を開始した。40歳以上の登録参加者は、生年月、性別、最終学歴（教育年数）、都道府県、人種、同居人の有無、体重、身長、生活様式（背景、気分、生活の質、睡眠、食事）、病歴（現病歴、服薬歴、既往歴、家族歴、外傷および脳震盪歴）、日常の認知機能等の165項目を入力し、さらに、フリーダイヤルによる認知機能検査を受検する。この認知機能検査は米国FDAにて認可を受け米国および本邦においてバリデーションされ、治験や日本での自治体にも使用されている10単語記憶検査日本版（MCI screen）であり、電話対応により行われる。半年ごとに行い記憶力の縦断的観察がアンケートの入力項目とともに行われる。MCI screenは、10単語記憶検査結果、年齢、教育歴、人種から記憶力指数（Memory Perfusion Index:MPI）を算出する。

現時点で全国の全都道府県から4640人の登録があり、そのうち、1400人が電話による認知機能検査を受検した。MPIと年齢は有意の負の相関を有し、70歳前後から低下が急峻となる。また、教育年数との交互作用がみられ、教育歴が高いほど、69歳以上でのMPIの低下が少ないことが判明した。さらに2.5%の受検者が、有意な低値を示し、軽度認知障害から認知症の疑いのレベルであることが判明した。

60 歳以上では、4.8%の比率となり、従来報告されている軽度認知障害の割合とよく一致する。今後、さらに登録者数を増加させ、MPI に関与する教育歴以外の生活習慣因子を策定していく。



2) 画像・バイオマーカー評価の標準化に向けての支援体制の確立およびインターネットを介した高齢者レジストリー構築と治験コホート形成における発症リスク評価

MRI によるバイオマーカー評価として、今年度は脳年齢を推定する解析法を開発した。近年、コンピュータ・サイエンスの分野から、Machine-Learning を用いた様々な解析法が開発されており、健常者脳の大量画像データから作成したモデルを用いて、各個人の脳画像の BrainAge を計算する方法が発表されている。この手法を用いてアルツハイマー病では、健常者より BrainAge が 10 歳程度高いことなどが報告されている。年齢推定回帰モデルとして、関連ベクター解析法を用いることにより、Support Vector machine の欠点を補うことができた。この手法をアルツハイマー病患者に応用したところ 65 歳未満の患者では、実年齢よりも 10 歳以上、脳年齢が上昇していることが判明した。MRI による脳年齢の測定は、バイオマーカーとして、介入効果の評価などに有用と考えられる。

高齢者レジストリーシステムでは研究実施にかかるデータ類を取り扱う際には被験者の個人情報保護に十分配慮するために次のようなシステムとした。

インターネットを介した被験者情報はすべて登録システム内で同意が得られた後に匿名化され、内部識別コードが発行される。この内部識別コードを用いて、運用システムにログインすることにより臨床情報はすべて内部識別コードのみを付され、個人を同定できる情報は付されない。電話を介して検査を行う際には、被験者にフリーダイヤルでコールセンターにかけてもらいランダムで発行される 1 回限りの受検番号のみで検査を行う。コールセンターは受検番号を運用サーバの端末に入力し、被験者の存在を確認する。コールセンターにはデータが保存されることはない。解析を行う際にも内部識別コードのみを参照し、解析を担当する者が個人を同定できる情報を取り扱うことはない。運用データベースサーバからメールサーバに被験者の内部識別コードを管理し、被験者の内部識別コードをキーとして、被験者のメールアドレスを知ることなくメール送信することができる。運用データベースサーバからの内部識別コードを介し、メールサーバにより、被験者には定期的な項目入力を促すリマインダメールおよび認知機能検査受検の依頼および希望する場合には IROOP 推進委員会で承認された臨床研究・治験情報が与えられる。

研究事務局は被験者のメールアドレスを知ることにはできない。事務局は内部識別コードにメール送信

するため、メールアドレスを直接知ることはない。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 1 件）

1. Beheshti I, Demirel H, Farokhian F, Yang C, Matsuda H. Structural MRI-based detection of Alzheimer's disease using feature ranking and classification error. Computer methods and programs in biomedicine 2016;137:177-193

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Matsuda H, Mizusawa H, Maikusa N, Toba K, Shimada H, Suzuki K. On line registry for the prevention of dementia in Japan. Alzheimer's Association International Conference, July 27, 2016, Toronto 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 画像でここまでわかる認知症。松田博史、第16回市民講演会 認知症と生きる。国立精神・神経医療研究センターブレインバンク。2016/9/17、国内

(4) 特許出願