

認知症の早期診断のための画像診断機器（ネットワーク活用による共同カンファレンスシステムを含む。）の開発

研究代表者 伊藤健吾 国立長寿医療センター 長寿脳科学研究部 部長

研究要旨

本研究はアルツハイマー病の早期診断法の開発とアルツハイマー病の臨床研究および根本治療薬の治験を円滑かつ効率的に進めるためのIT基盤の確立を目標としている。本年度は「認知症臨床研究連携グループ」を中心にFDG-PET、MRIを主な評価手段としてアルツハイマー病の早期診断法の確立をめざす「SEAD-J」を実施するとともに、脳血流SPECTを主な評価系とする

「J-COSMIC-E」を開始した。「SEAD-J」では軽度認知障害（MCI）患者の追跡調査2年目を完了して中間解析を行い、早期診断法の確立につながる多くの結果を得た。「ネットワーク構築研究グループ」では、「J-ADNI」と連携しながら、ネット中央読影とビデオ会議システムのプロトタイプを開発した。また、次世代PET診断薬の開発と臨床応用を行う「PET認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ」では3種類の新規末梢性ベンゾジアゼピン受容体（PBR）について基礎および前臨床評価を進めた。

研究分担者

鷲見幸彦（国立長寿医療センター）
加藤隆司（国立長寿医療センター）
中村昭範（国立長寿医療センター）
篠野健太郎（国立長寿医療センター）
新畑 豊（国立長寿医療センター）
福山秀直（国立大学法人京都大学）
千田道雄（財団法人先端医療振興財団先端医療センター）
尾内康臣（国立法人大学浜松医科大学）
石井一成（近畿大学）
目黒謙一（国立大学法人東北大学）
石渡喜一（地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター）
外山宏（藤田保健衛生大学）
下瀬川恵久（国立大学法人大阪大学）

MRIを主な評価手段として用いる「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究（SEAD-J）」を継続して遂行する。とくに追跡調査の完遂に全力を注ぎ、順次データの解析を進める。この過程でネットワーク構築研究グループ（後述）が構築する画像データベース、中央読影システム、TV会議システムの実用評価をおこなう。また、脳血流SPECTを主な評価系とする「MCIを対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究-J-COSMIC追跡調査-J（J-COSMIC-E）」では「J-COSMIC」で確立したMCIのコホートを追跡して5年間の経過におけるMCIからADへの移行を確実に捉え、脳血流SPECT所見との関係を検討する。

2) ネットワーク構築研究グループ

今後の認知症臨床研究を効率的に進める上で必須となるネットワーク関連システム（画像データベース、中央読影システム、TV会議システムなど）の構築を行い、今後予想される認知症根本治療薬の治験に対応したシステムへの発展を視野に置いて開発を進める。また、独自にデータセンターを構築し、多量のデータを集積する予定のJ-ADMI ITコアとは特に連携を密にし、共同研究を行う。

3) PET認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ

認知症臨床研究における評価系の革新を目的

A. 研究目的

本研究はアルツハイマー病の早期診断法の開発とアルツハイマー病の臨床研究および根本治療薬の治験を円滑かつ効率的に進めるためのIT基盤の確立を目標としている。

B. 研究方法

以下の3グループからなる研究体制を構築して研究を遂行する。

1) 認知症臨床研究連携グループ

国立長寿医療センターが中心となりFDG-PET、

として次世代PET診断薬の開発と臨床応用を行う。本研究では国立長寿医療センターなどで基礎研究が進んでいる活性型ミクログリアの画像化に焦点を絞り、末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) リガンドの評価を共同して進め、早期の臨床応用をめざす。今年度は各施設にてそれぞれ新規PBRリガンド合成環境を整備し、基礎的検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究のうち臨床研究に係る内容の実施にあたっては厚生労働省が定める臨床研究に関する倫理指針を遵守するとともに各施設の倫理委員会等の承諾を受け、施設内基準に準じた書面による承諾を患者から得る。

C. 研究結果

研究初年度においてそれぞれのグループで以下のような進捗が見られた。

1) 認知症臨床研究連携グループ

「SEAD-J」を遂行し、MCIの追跡調査の2年目を完了した。登録時と追跡時の臨床および画像データの解析では、FDG-PETと定量解析の組み合わせではあらたに2種類の定量解析を導入したが、いずれの方法でもアルツハイマー病への進展を精度よく予測できることが示された (伊藤、新畑、石井)。また、MRIを利用したFDG-PETの高精度統計画像解析、脳の詳細な機能解剖に基づいた画像統計解析など新規解析を検討した (千田、尾内、加藤、目黒、福山)。J-COSMIC-EについてはMCI登録後5年目となるデータの集積が開始された (鷺見)。

2) ネットワーク構築研究グループ

①ネット中央読影システムソフトウェアの開発: ネット中央読影を主催する側の管理者パッケージと、読影する側のクライアントパッケージを開発し、テスト中である。データベースの基本部分や、ネットワークを介した医用画像読影部分はほぼ完成しており、今後実用試験を行っていく。②ビデオ会議システムとIT基盤インフラの整備。ビデオ会議システムの導入及び必要なインフラの整備を行った。今年度中に8施設でビデオ会議システムが開通する予定である。これらはいずれもJ-ADNIとの連携を前提に開発している (中村)。

3) PET認知症診断薬の開発と臨床応用に関する研究グループ

①PBR リガンド ^{18}F -FEPPA の集積と RT-PCR の比較では、炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-1 β) と相関を認めた。 ^{18}F -FEPPA PET はミクログリアの活性化の程度よりも、毒性転化の程度に関連が深いと考えられた (篠野、外山)。②PBR リガンド ^{11}C -CB184 の合成法を確立し、

注射薬の急性毒性試験を行った。また、 ^{11}C -CB184 のマウスでの体内動態からヒトの被曝線量を推定した。以上の検討により、 ^{11}C -CB184 は臨床応用が可能であることを確認した (石渡)。③PBR リガンド ^{11}C -PBR28 の合成環境整備を行うため、共同研究機関であるアメリカ国立衛生研究所で施行されている loop 法による標識合成が可能であるかについて検討を行った。その結果、良好な収率で ^{11}C -PBR28 の製剤化が可能となった (下瀬川)。

D. 考察

「SEAD-J」は今年度追跡2年目までのデータについて中間解析を行ったが、FDG-PET による MCI から AD への進展予測など研究途上ではあるが、期待の持てる結果が得られたと考えられる。現在3年目の追跡調査中であるが、来年度前半には

追跡調査を終了して3年間のまとめを行う予定である。これにより「SEAD-J」の主目的である FDG-PET を中心とする AD の早期診断法の確立が期待される。一方、「J-COSMIC-E」では MCI 患者についての5年目までの追跡調査を行うが、これにより MCI から AD への進行をより長期的に把握することで予測診断の意義がより明確になるとと思われる。

認知症臨床研究を効率的に進める上で必須となるネットワーク関連システム (画像データベース、中央読影システム、TV 会議システムなど) の構築についてはプロトタイプの段階ではあるが、今後の試験運用で完成度が高くなると思われる。このようなシステムが完成すればデータの収集、管理、解析、研究討議などにおいて一層の効率化、省力化が期待される。

活性型ミクログリアを画像化する末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) リガンドの開発はまだ前臨床の段階であるが、今後の臨床応用の段階ではヒトにおける基礎実験とは異なる薬剤の挙動に起因した開発からの脱落も予想される。このため同時に3種類の薬剤を開発することで実用化失敗のリスクを軽減することができる。

E. 結論

アルツハイマー病の早期診断法の確立をめざす多施設共同研究の進展、認知症臨床研究の IT を基盤とするネットワーク関連システムの構築、新規 PBR リガンドの基礎的検討がそれぞれ順調に進捗した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各分担研究報告書参照

2. 学会発表

各分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし