

IV J-ADNIの現状と今後の展望

アルツハイマー病の発症前超早期治療に向けてのデータを蓄積

岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の発症メカニズムに即した根本的治療法 (disease-modifying therapy : DMT) が多数開発され、治験も開始されているが、いまだ予防・治療効果の証明されたものはない。その実用化には、サロゲートバイオマーカーを含めたADの客観評価法の確立が重要である。脳内の β アミロイド ($A\beta$) をPETスキャンで検出する“アミロイドイメージング”とともに、MRIによる脳容積評価や体液生化学マーカーを指標として、ADの進行過程のモニター・発症予測法を確定しようとする大規模臨床観察研究 (AD Neuroimaging Initiative : ADNI) が米国で行われ、成功を収めつつある。

わが国でも、ADの前駆状態である軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) を中心に、全600名の被験者を2~3年間にわたり画像診断・体液バイオマーカー診断にて追跡する“J-ADNI”が、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 橋渡し研究、厚生労働省、製薬企業の後援で発足し、被験者リクルートが始まり、順調に進んでいる。

アルツハイマー病の disease-modifying therapy と ADNI

1. ADの治療研究と大規模臨床研究の必要性

高齢化社会の本格化、ADの分子レベルでの病態研究の進捗とともに、ADに対するDMTの必要性が高まり、その臨床治験も進みつつある。しかしながら、現在最も開発の進んでいる抗 $A\beta$ 療法についても、ADにおいて症候エンドポイントの偽薬に比した有意な改善を証明し得た治療薬はまだない。DMTは、ADの病的カスケードの上流に作用するものであるため、最大の効果を得るためには、可及的早期に診断を行い、治療を開始することが理想的であると考えられる。

従来の症候改善薬の治験で用いられてきた認知機能検査や、行動観察に基づいた方法をDMTに応用すると、データが大きな個人内変動を示すため、効果判定が不確実となる危険がある。また、MCIや早期ADなどの初期例は進行が緩徐であるため、従来方式の治験では巨大な規模と長い観察期間が必要とされる。このような理由から、DMTの効果判定には、疾患 (病態) の本質過程に直結し、ADの発症・進行過程を忠実に反映するサロゲートマーカーの確立が不可欠である。

このような目的で、ADに進行する率の高い健忘型MCI (amnesic MCI : aMCI) を主な対象とし、早期AD、健常者を対照例として追跡し、MRIによ

る精密な脳容積測定、FDG-PETによる脳糖代謝画像、アミロイドイメージングなどの画像マーカーと脳脊髄液、血液などの体液生化学マーカーを統一プロトコールにより経時的に検索し、そこに臨床・神経心理学評価を組み合わせるADの発症・進行モニター法を策定しようとするADNIが、米国で開始された。

2. 米国ADNIの概要

健常高齢者200名、MCI患者400名、早期AD患者200名を含む合計800名を予定する被験者のリクルートは、57臨床施設により2005年9月より開始され、約2年後の2007年夏には健常高齢者 (NC) 229例、aMCI 398例、早期AD 192例、総計819例の組み入れが完了している¹⁾。

被験者に対し、2年 (AD患者) ないし3年 (NCとaMCI患者) の追跡調査が6か月 (終盤は12か月) ごとに行われている。臨床/認知機能評価に加えて、1.5Tの形態的MRI検査が毎回行われる。ADNIでは、GE社、シーメンス社、フィリップス社製の異なる機種により、多施設で撮像が行われるため、海馬領域ならば数%/年程度の萎縮の進行を、施設・機器間の偏りを除いて正確に評価することが課題であった。ADNIでは全回の撮像後に、専用のファントムによる撮像を加え、これをもとにムラや歪みなどの較差を克服することに成功している²⁾。

研究開始時のプロトコールにはアミロイドイメージングは含まれていなかったが、2006年秋に、米国アルツハイマー病協会からの追加fundingにより、NC 24例、MCI 48例、AD 24例を対象に、1~3回