

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09794

研究課題名(和文) 日、米、豪の大規模縦断観察研究データを用いたアルツハイマー病の進行予測因子の研究

研究課題名(英文) A study of predictors of Alzheimer's disease progression using data from large-scale longitudinal observational studies in Japan, the United States and Australia

研究代表者

鈴木 一詩 (Suzuki, Kazushi)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：30529053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：日本人高齢者の軽度認知障害(MCI)におけるアミロイド蓄積の陽性率、及び発症後の進行速度は米国とほぼ同程度であることを報告した。また認知機能正常の日本人高齢者でアミロイド蓄積を認めるのはおよそ四人に一人(22.4%)であった。MCI及び早期アルツハイマー病(AD)期における悪化予測因子として、女性、G2期以上の慢性腎臓病、血清カルシウム低値、脳脊髄液中総タウ及びリン酸化タウの高値、認知機能検査での記憶課題の低成績、MRIによる脳容積測定での側頭葉領域の萎縮、等を報告した。さらにADの発症リスク遺伝子のAPOE遺伝子 4アレルの保持は、早期AD発症後2年間の悪化速度に影響しないことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果からプレクリニカルAD期からMCI、軽度AD期までの日本人における自然歴が初めて数値として明確に示され、臨床研究や治験結果の定量的な検証や日米間の比較検討が可能となった。また報告した予後悪化因子の中でも、特に慢性腎臓病、血清カルシウム低値等は内科的な治療介入が奏効する可能性をも示唆するものでもあり、追跡研究による検証が俟たれる。さらに近年のAD治療薬治験では、治療/対照群間の4アレル頻度の差が治療効果に与えた影響がしばしば議論となるが、本研究の報告はその影響は無視できるほど小さいことを直接的に示したものであり、社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：We reported that the positive rate of amyloid accumulation in mild cognitive impairment (MCI) and the rate of post-onset progression in Japan were similar to those in the United States. Amyloid accumulation was also observed in about one in four (22.4%) of cognitively normal Japanese elderly patients. These reports are the first in Japan based on a nationwide study. Novel predictors of worsening MCI and early Alzheimer's disease were also reported, such as chronic kidney disease in stage G2 or higher, low serum calcium levels, high levels of total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid, poor cognitive performance on memory tasks, and atrophy of the temporal lobe region on MRI. Some of these factors are of particular importance in terms of developing novel therapies. We further showed that the retention of the APOE gene 4 allele, a major genetic risk factor for the development of AD, had no effect on the rate of deterioration two years after the onset of early AD.

研究分野：神経内科学

キーワード：アルツハイマー病 軽度認知障害 アミロイド APOE タウ リン酸化タウ プレクリニカルAD J-A  
DNI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は認知症の最大の原因疾患であるが、根治療法は未だ存在せず、病態解明と治療法開発が喫緊の課題である。AD は病理学的にはアミロイド (A $\beta$ ) 及びタウの脳内蓄積として定義され、2000 年代からこれらの病因タンパクを標的とした疾患修飾薬候補の治験が多数行われたが、十分な効果を示した薬剤はない。この原因として、認知症の顕在化時点では既に脳内のアミロイド蓄積が進行しており、適切な治療時期を逸している可能性が考えられている。これらの背景から、近年の治験はより早期の患者を対象とする予防的治療に移行しつつあり、AD 初期の自然歴の解明が求められている。これらの要請に応え、脳内の病理変化を反映し進行を予測するバイオマーカーを確立するため、大規模な縦断的観察研究が各国で行われた。その嚆矢が 2005 年より米国で行われた AD Neuroimaging Initiative (ADNI) である。ADNI 研究は健常高齢者と軽度 AD、またそれらの中間病期である軽度認知障害 (MCI) を対象として、臨床情報、APOE 遺伝子型を含む遺伝情報、認知機能評価、MRI、アミロイド PET、FDG-PET、脳脊髄液検査等の経年変化を収集し、AD 初期の自然歴を解明することを目的としている。ADNI の関連研究は世界各国に広がり、2006 年からは豪州の The Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Aging (AIBL) 研究、本邦でも 2007 年から Japanese ADNI (J-ADNI) 研究が行われた。特に J-ADNI は日本人の健常から早期 AD までを対象とした全国規模の縦断的観察研究としてはほぼ唯一のものである。これらの研究は WW-ADNI network として世界的に標準化されたプロトコルで行われており、人種間の差異や共通点の比較解析が可能である。また ADNI は近年進みつつある世界的なデータシェアリングの先駆けでもあり、そのデータは原則公開されている。

また AD の予防的治療の必要性が高まる中で、2011 年には NIA-AA のワーキンググループにより MCI より更に先行する病期である「プレクリニカル AD」が定義された。プレクリニカル AD はアミロイド PET または脳脊髄液バイオマーカーでアミロイド蓄積が証明された認知機能正常者と定義される研究的区分であるが、その本邦の一般人口における頻度や自然歴などは未だ検証されていない。多数の健常者のバイオマーカーデータが利用可能である J-ADNI は、本邦のプレクリニカル AD の実態解明のために最適なデータセットである。

### 2. 研究の目的

(1) 正常から MCI、MCI から認知症への進行予測を可能にする臨床的因子の同定。各国のデータを統合してより高精度の解析を行うとともに、各国間の比較によって人種間の共通点や日本人に特異的な点を見出す。(2) J-ADNI の健常者データからプレクリニカル AD 群を抽出し、本邦における頻度と特徴を明らかにする。AD のリスク遺伝子である APOE 遺伝子型との関連も解析する。(3) プレクリニカル AD 期のごく軽微な認知機能障害を捉えるのに適切な認知機能検査の同定。

### 3. 研究の方法

施設倫理委員会による研究計画承認を経て、J-ADNI データを国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) より入手する。US-ADNI 及び AIBL のデータセットは ADNI Data Sharing and Publications Committee の審査を経て入手する。

#### 1) 本邦におけるプレクリニカル AD の頻度と自然歴の解析

J-ADNI データの正常者群の中から、2011 年の NIA - AA criteria により提唱されている基準に従ってアミロイド陽性例を抽出し、本邦におけるプレクリニカル AD の頻度を明らかにする。プレクリニカル AD 群と健常高齢者群間で認知機能プロファイルを比較し、AD の最初期にみられる認知機能障害の特徴も解析する。

#### 2) 認知機能低下進行の予測因子となりうる臨床的指標の探索と検証

各国の ADNI はいずれも縦断的観察研究であり、臨床的悪化は認知機能検査 (特に MMSE、ADAS-cog13) 及び臨床評価 (特に CDR、FAQ) の経時的データと、正常、MCI、認知症間の診断区分移行 (コンバージョン) によって記載される。一方で被験者の臨床・検査結果情報には、患者背景、自覚症状、診察所見、各種臨床評価指標、認知機能検査、臨床検査、体液バイオマーカー (血液一般検査、脳脊髄液 A $\beta$ <sub>1-42</sub>、総タウ、リン酸化タウ)、MRI 結果 (FreeSurfer 解析による皮質領域分割解析結果) 等多様な経時的データが含まれる。これらの諸因子と臨床的悪化指標との単変量解析を行い、予後と関連の強い因子を推定する。更に交絡因子の影響を除外するため多変量解析を行い、進行予測因子を同定する。解析手法は、ベースライン時の測定値を説明変数、3 年後のコンパートの有無を従属変数としたロジスティック回帰分析、各臨床的悪化指標の経時的変化率の混合効果モデルによる解析を基本とする。

また、認知機能は記憶、実行機能、言語、視空間認知、注意、見当識等の各ドメインに細分され、認知症の原因疾患と病期によって障害ドメインに違いがあることが知られる。認知機能検査は各ドメインの障害を検出する下位検査から構成されているため、その失点パターンから予後が予測できれば、非侵襲的であることから大きなメリットがある。ADNI データには ADAS (アルツハイマー病評価尺度)、MMSE (簡易知的機能検査) 等の詳細な認知機能評価結果を含むため、これらの下位検査の失点パターンと予後の関連解析を行い、臨床的進行のリスクとなる失点項目を同定し、最も予後と関連の深い認知機能ドメインを同定する。

いずれの解析も J-ADNI、US-ADNI の比較解析を行い、各国の早期 AD に共通する進行予測因子、また日本人特有の因子の分析を行う。必要に応じて各データセットを統合してより検出力の高い解析を行い、単独の結果と比較する。

#### 4. 研究成果

##### プレクリニカル AD 期から軽度認知障害期、軽度アルツハイマー病期（早期 AD）の自然歴の解明と国別特徴

まず早期 AD の自然歴の日本と米国の相違点と類似点を包括的にとらえるため、J-ADNI データと NA-ADNI データの比較を行った。MCI、AD のアミロイド陽性率には日米間で大きな差はなかった。真の MCI due to AD と考えられるアミロイド陽性の MCI 例は J-ADNI で 75、NA-ADNI で 269 であった。これらの 2 群で MMSE、CDR-SB、ADAS-cog、FAQ の経時的変化を検討したところ、その悪化速度は極めて類似していた。また 3 年間の MCI から AD への進行率（コンバージョン率）も日米間で有意差はなく、MCI の進行プロファイルは日米間でほぼ共通していることが明らかとなった。一方で軽度 AD では J-ADNI 群が優位に軽症であり、またその後の臨床的悪化も緩徐であった(1) (図 1)

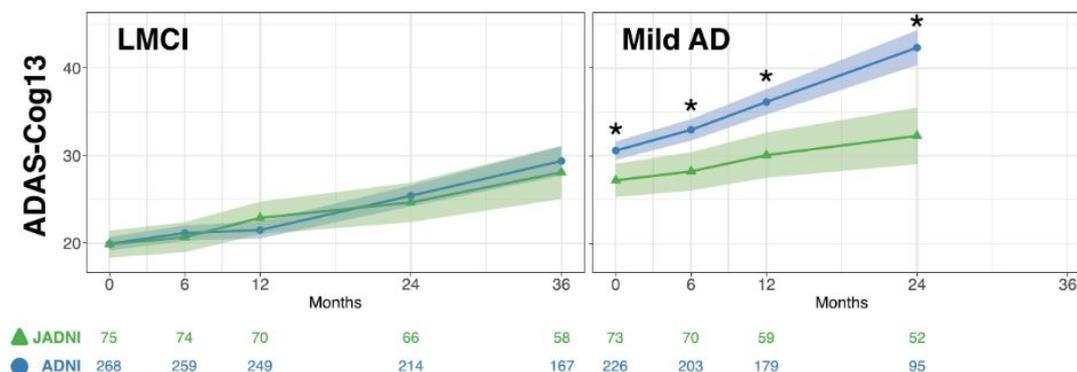


図 1:後期軽度認知障害(LMCI)と軽度 AD の ADAS-cog の経時的変化

また J-ADNI データを用いて日本人集団における preclinical AD の頻度と特徴を解析した。アミロイド PET または脳脊髄液検査結果のある認知機能正常者 84 人のうち、19 人(22.4%)がアミロイド陽性と判定され、日本人の健常高齢者におけるプレクリニカル AD の頻度を初めて示した。AD の遺伝的リスク因子である APOE 遺伝子 4 アレルの頻度はプレクリニカル AD 群において高く、4 アレルがアミロイド蓄積の促進因子であることが示された。研究参加時点での認知機能検査結果はアミロイド陽性群と陰性群間で有意差はみられなかったが、経時的データを用いた混合効果モデル分析では陽性群では MMSE 及び論理記憶検査における学習効果の欠如がみられ、軽微な認知機能障害を示唆するものと考えられた(2)。

##### 早期 AD の予後予測因子の解明

###### a) 認知機能プロファイル及び臨床検査データによる予後予測

J-ADNI の MCI 群を対象として、その後の悪化に寄与する臨床検査値の解析を行った。J-ADNI の MCI 群ではアミロイド陽性率や APOE 遺伝子の 4 アレル保持率に男女差が無いにも関わらず、男性よりも女性の進行が早い傾向が認められた。この悪化要因として慢性腎臓病のグレードが高い (G2 期以上) ことが見出されたことから、特に女性において動脈硬化による微小血管障害が MCI 期の認知機能障害の進行に関係する可能性が示唆された(3)。同じく J-ADNI の MCI 群で、3 年間の AD への進行 (コンバージョン) をアウトカムとして悪化因子を解析したところ、血清カルシウム値の低値 (補正後 9.2 mg/dL 未満) が有意な危険因子として抽出された(4)。これらの結果は US-ADNI の MCI 群では再現されず、日本人集団に特異的な現象である可能性が考えられた。

認知機能の障害ドメインと予後との関連検討では、本邦の J-ADNI と北米の NA-ADNI の早期 AD、即ち後期軽度認知機能障害 (late MCI) と軽度 AD (mild AD) を対象として検討した。CDR-SB が 2 年間で 1 点以上上昇した群 (進行群) と非進行群間に二群に分け、悪化に寄与する因子をウェルチの t 検定と線形回帰モデルで解析した結果、脳脊髄液中総タウ及びリン酸化タウ、ミニメンタル試験 (MMSE) 得点、FAQ 得点、アルツハイマー病評価尺度 (ADAS-cog) 13 総点が、日米共通の有意な因子であった。また ADAS-cog の下位検査では語想起、構成、遅延再生、語理解の低成績が優位な予後悪化因子であった(5)。さらなる MCI 群における検討として、国内外の臨床で広く用いられている MMSE の失点パターンとその後の AD へのコンバージョンの関連について分析した。結果、見当識や三語再生課題での失点が認知機能低下の予測因子であり、MCI では見当識障害と近似記憶障害の存在が悪化のリスク因子であった。これらの項目で失点している MCI 症例はその後悪化の可能性が高いと考えられた。一方で注意力課題における失点は必ずしもその後の悪化と相関せず、健忘型以外の MCI には AD 以外の病理学的背景を有する症例が含まれる可能性が示唆された(6)。

###### b) 脳脊髄液バイオマーカーによる予後予測

前述の(5)において、脳脊髄液中総タウ及びリン酸化タウは早期 AD における有意な悪化予測因

子であることを示した。更に詳細な検討として、3種の脳脊髄液バイオマーカー(A<sub>1-42</sub>、t-tau、p-tau)とそれらの複合指標(t-tau/A<sub>1-42</sub>、p-tau/A<sub>1-42</sub>)について、J-ADNIにおけるアミロイド陽性のAD及びMCIとアミロイド陰性の健常者の弁別能をROC解析でのAUC(area under curve)を基に検証したところ、t-tau/A<sub>1-42</sub>が最も高精度であった。本解析のYouden indexから得られたカットオフ値でMCI群を2群に分け、3年間での認知機能検査の変化及びADへのconversion率を検討した結果、p-tauの予後予測能が最も高かった(7)。以上から、ADの診断にはt-tau/A<sub>1-42</sub>、MCIの予後予測にはp-tauが有用であると結論された。

c) MRIのvolumetryによる予後予測

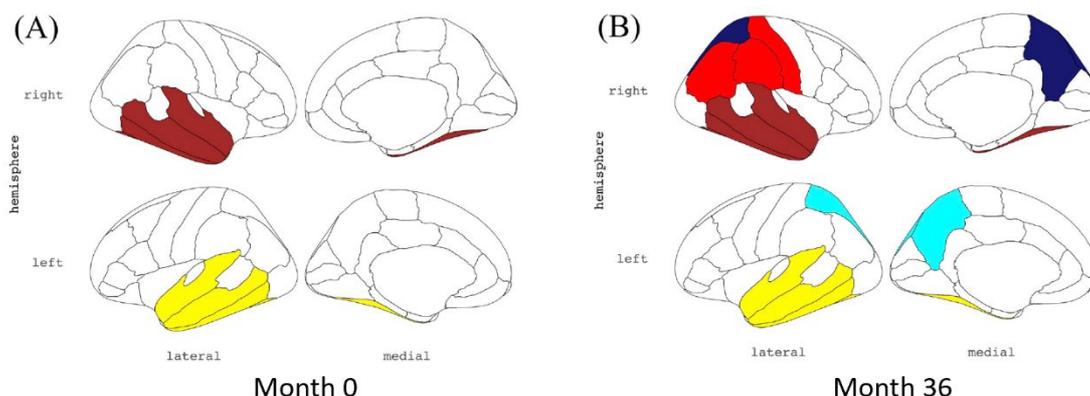


図 2: MCI へのコンバージョンに関連したモジュールの分布

MRI データを用いた進行予測では、主として遺伝子研究領域で用いられているネットワーク解析手法である重み付き遺伝子共発現ネットワーク解析(WGCNA)の手法を適用し、J-ADNIのLMCI群で得られたFreesurferによるMRI体積データを解析した。結果、側頭葉領域の萎縮の程度からADの進行が予測可能であり、またMCIからADへの進行に関連する共萎縮モジュールは、36か月間に側頭葉から頭頂皮質領域に拡大することが示され(図2)、これはタウ伝播仮説に基づく病理研究とよく一致した(8)。

d) APOE 遺伝子の 4 アレル保持が予後に与える影響

APOE 遺伝子の 4 アレルはAD発症の強力な遺伝的リスク因子として確立しているが、発症後の進行に与える影響については十分解明されていない。近年盛んなADの疾患修飾薬治験では、治療薬群/対照群の 4 アレルの頻度の差の治験結果への影響が、結果の解釈においてしばしば議論の対象となる。J-ADNI及びNA-ADNIデータから、アミロイドPETまたは脳脊髄液検査でアミロイド陽性の早期AD計649名を抽出し、MMSE、ADAS-cog13、CDR-SBの経時的変化率を混合効果モデルを用いて解析した結果、4保持群/非保持群の間で発症後の進行速度に有意差はなかった(図3)。米国と日本を分けた解析、またアレル数別の解析でも有意差はなく、神経変性の進行に対する4アレルの影響は人種、アレル数を問わず殆どないことが示された。ただし病期別の解析では、late MCI期では4保持群の進行がわずかに早い一方でmild AD期では逆に遅く、病期による差の存在が示唆された(9)。

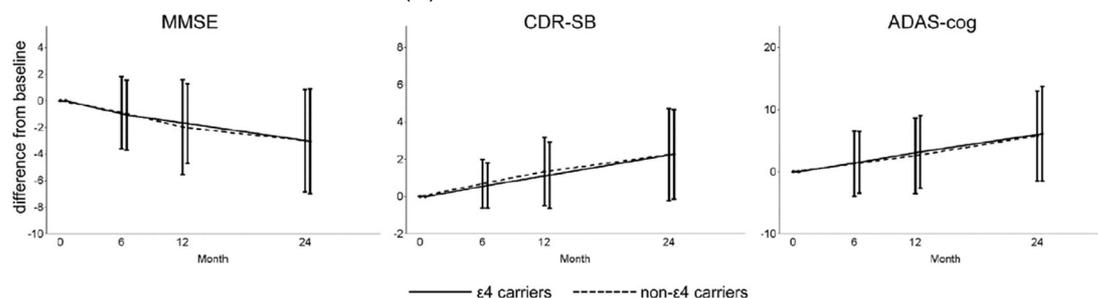


図 3: 4 保持者と非保持者の認知機能指標の経時的変化

(1) Iwatsubo et al. Japanese and North American ADNI studies: harmonization for international trials. *Alzheimer's & Dementia* 2018 Aug;14(8):1077-1087

(2) Ihara et al. Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018 Nov 26;4:645-651.

(3) Iwata et al. Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease

grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018 Jul 12; 4: 765-774

(4) Sato et al. Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019;68(2):777-788

(5) Yagi et al. Identification of prognostic factors to predict cognitive decline of patients with early Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019 Aug 7;5:364-373.

(6) Suzuki et al. Which sub-question of MMSE is most relevant to future conversion to AD in MCI population? 第59回日本神経学会学術大会 2018

(7) Suzuki et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in J-ADNI: diagnostic accuracy in AD and predictability of future clinical change in MCI. 11th Clinical Trials on Alzheimer's disease (CTAD) 2018

(8) Sato et al. Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis. *Neuroimage Clinical* 2019;24:101957.

(9) Suzuki et al. Effect of apolipoprotein E 4 allele on the progression of cognitive decline in the early stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2020; 6(1): e12007

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 鈴木一詩	4. 巻 37
2. 論文標題 認知症の早期発見と進展防止-超早期の介入に向けて アルツハイマー病を対象とした超早期の疾患修飾療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 773-778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木一詩	4. 巻 269
2. 論文標題 アルツハイマー病疾患修飾薬治験の現況とGlobal Alzheimer's Platform Network(GAP-Net)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 872-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Takuya, Kanekiyo Michio, Ito Junichi, Ihara Ryoko, Suzuki Kazushi, Iwata Atsushi, Iwatsubo Takeshi, Aoshima Ken, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	4. 巻 5
2. 論文標題 Identification of prognostic factors to predict cognitive decline of patients with early Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 364 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2019.06.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Kazushi, Hirakawa Akihiro, Ihara Ryoko, Iwata Atsushi, Ishii Kenji, Ikeuchi Takeshi, Sun Chung Kai, Donohue Michael, Iwatsubo Takeshi, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	4. 巻 6
2. 論文標題 Effect of apolipoprotein E 4 allele on the progression of cognitive decline in the early stage of Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/trc2.12007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato Kenichiro, Mano Tatsuo, Matsuda Hiroshi, Senda Michio, Ihara Ryoko, Suzuki Kazushi, Arai Hiroyuki, Ishii Kenji, Ito Kengo, Ikeuchi Takeshi, Kuwano Ryoza, Toda Tatsushi, Iwatsubo Takeshi, Iwata Atsushi	4. 巻 24
2. 論文標題 Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 101957 ~ 101957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2019.101957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Barthelemy Nicolas R., Suzuki Kazushi, et. al. (21/38)	4. 巻 26
2. 論文標題 A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 398 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-0781-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 鈴木一詩	4. 巻 269
2. 論文標題 アルツハイマー病疾患修飾薬治験の現況とGlobal Alzheimer's Platform Network(GAP-Net)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 872-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木一詩	4. 巻 37
2. 論文標題 認知症の早期発見と進展防止-超早期の介入に向けて アルツハイマー病を対象とした超早期の疾患修飾療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 773-778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwatsubo Takeshi, Iwata Atsushi, Suzuki Kazushi, Ihara Ryoko, Arai Hiroyuki, Ishii Kenji, Senda Michio, Ito Kengo, Ikeuchi Takeshi, Kuwano Ryozo, Matsuda Hiroshi, Sun Chung-Kai, Beckett Laurel A., Petersen Ronald C., Weiner Michael W., Aisen Paul S., Donohue Michael C.	4. 巻 14
2. 論文標題 Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jalz.2018.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwata Atsushi, Iwatsubo Takeshi, Ihara Ryoko, Suzuki Kazushi, Matsuyama Yutaka, Tomita Naoki, Arai Hiroyuki, Ishii Kenji, Senda Michio, Ito Kengo, Ikeuchi Takeshi, Kuwano Ryozo, Matsuda Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 765 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2018.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ihara Ryoko, Iwata Atsushi, Suzuki Kazushi, Ikeuchi Takeshi, Kuwano Ryozo, Iwatsubo Takeshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 645 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2018.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Kenichiro, Mano Tatsuo, Ihara Ryoko, Suzuki Kazushi, et al.	4. 巻 68
2. 論文標題 Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 777 ~ 788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-181115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Preische Oliver, Kazushi Suzuki (83/91, alphabetical order) et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network	4. 巻 25
2. 論文標題 Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer 's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 277 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-018-0304-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 鈴木一詩、岩田淳、岩坪威	4. 巻 76(S1)
2. 論文標題 Alzheimer 's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)がもたらした研究成果概論	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 247-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田淳	4. 巻 76(S1)
2. 論文標題 未発症者を対象としたアルツハイマー病先制医療：A 4 研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 254-257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田淳	4. 巻 121(4)
2. 論文標題 認知症における診断法の進歩，高齢者医療ハンドブック 高齢者医療におけるダイバーシティへの対応	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 内科 増大号	6. 最初と最後の頁 749-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤謙一郎、岩田淳	4. 巻 37(6)
2. 論文標題 アルツハイマー型認知症の血液バイオマーカー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 894-899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大友岳、岩田淳	4. 巻 37(1)
2. 論文標題 アルツハイマー病	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 68-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 SUZUKI Kazushi, IWATA Atsushi, IWATSUBO Takeshi	4. 巻 93
2. 論文標題 The past, present, and future of disease-modifying therapies for Alzheimer 's disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences	6. 最初と最後の頁 757 ~ 771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.93.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Lumine, Suzuki Kazushi, Mizuno Yoshiko, Ohike Yumiko, Ozeki Atsuko, Ono Satoshi, Takanashi Mikio, Sawaki Daigo, Suzuki Toru, Yamazaki Tsutomu, Tsuji Shoji, Iwata Atsushi	4. 巻 18
2. 論文標題 Association of subclinical carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 65 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 一詩	4. 巻 69
2. 論文標題 増大特集 あしたのアルツハイマー病治療 Preclinical ADとバイオマーカー-J-ADNIからAMEDプレクリニカル研究へ	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 691~700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416200810	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 一詩、岩田 淳、岩坪 威	4. 巻 76
2. 論文標題 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)がもたらした研究成果概論	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 247-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 一詩	4. 巻 120
2. 論文標題 Preclinical AD とA4研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 283-286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 嶋田 裕之、岩坪 威、武藤 香織、中澤 栄輔、関島 良樹、森 悦朗、池田 学、池田 将樹、川勝 忍、中西 亜紀、橋本 衛、東海林 幹夫、布村 明彦、松原 悦朗、福井 充、白戸 朋代、平井 香織、坂本 昌子、藤井 比佐子、森 啓、池内 健、鈴木 一詩、千田 道雄、石井 賢二、松田 博史、岩田 淳、井原 涼子	4. 巻 69
2. 論文標題 増大特集 あしたのアルツハイマー病治療 DIAN/DIAN-J/DIAN-TU	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 701~709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416200811	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田 淳	4. 巻 69
2. 論文標題 増大特集 あしたのアルツハイマー病治療 Preclinical ADのTrial Ready Cohortの意義と必要性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 757 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416200817	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田 淳	4. 巻 121
2. 論文標題 認知症における診断法の進歩	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 749-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田 淳、岩坪 威	4. 巻 28
2. 論文標題 J-ADNI とその後継研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 1097-1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田 淳	4. 巻 34
2. 論文標題 プレクリニカル期を対象としたAlzheimer病臨床研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 283 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15082/jsnt.34.3_283	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩田 淳	4. 巻 28
2. 論文標題 認知症に対する先制医療の現状と展望	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 131-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Takeshi Iwatsubo, Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Chie Sakanaka, Yumi Umeda-Kameyama, Shinya Ishii, Kenji Kirihara, Atsushi Iwata, Chung-Kai Sun, Michael Donohue, Paul Aisen, Reisa Sperling
2. 発表標題 The Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4) Study in Japan: Report of Screening Data Results.
3. 学会等名 12th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳山友希乃, 宮拜美恵, 宮本和子, 宮本和子, 柳田道孝, 坂中千恵, 鈴木一詩, 岩坪威, 井原涼子, 岩田淳, 森豊隆志
2. 発表標題 被験者募集の電話対応に関する取り組みについて
3. 学会等名 第19回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Takeshi Ikeuchi, Atsushi Iwata, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
2. 発表標題 Effect of Apolipoprotein E 4 Allele on Progression Rate of Cognitive Decline in Prodromal and Mild Alzheimer's Disease.
3. 学会等名 The Alzheimer's Association International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichiro Sato, Ryoko Ihara, Takeshi Iwatsubo, Kazushi Suzuki, Atsushi Iwata
2. 発表標題 Lower serum calcium as a potentially associated factor for conversion of mild cognitive impairment to early Alzheimer's disease in Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiatives.
3. 学会等名 The Alzheimer's Association International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoko Ihara, Atsushi Iwata, Kazushi Suzuki, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Takeshi Iwatsubo, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
2. 発表標題 Clinical and Cognitive characteristics of participants with preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's disease Neuroimaging initiative
3. 学会等名 The Alzheimer's Association International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Atsushi Iwata, Takeshi Iwatsubo, Kenji Ishii, Takeshi Ikehchi, Ryozo Kuwano
2. 発表標題 CSF biomarkers in J-ADNI: diagnostic accuracy in AD and predictability of cognitive decline in MCI
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoko Ihara, Atsushi Iwata, Kazushi Suzuki, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
2. 発表標題 Clinical and psychometric characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the J-ADNI
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Atsushi Iwata,Ryoko Ihara1,Kazushi Suzuki,Takeshi Iwatsubo,J-ADNI
2 . 発表標題 Effects of sex, educational background, and CKD grading on longitudinal decline in J-ADNI study
3 . 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Atsushi Iwata, Takeshi Iwatsubo, Kenji Ishii, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Japanese Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative
2 . 発表標題 Cerebrospinal fluid biomarkers in J-ADNI: diagnostic accuracy in AD and predictability of future clinical change in MCI.
3 . 学会等名 11th Clinical Trials on Alzheimer ' s disease (CTAD) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Atsushi Iwata, Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Takeshi Iwatsubo, and the Japanese ADNI
2 . 発表標題 - Effects of sex, educational background, and CKD grading on cognitive and functional decline in Japanese ADNI study
3 . 学会等名 11th Clinical Trials on Alzheimer ' s disease (CTAD) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Atsushi Iwata, Takeshi Iwatsubo, the Japanese Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative
2 . 発表標題 Patterns of MMSE subtest scores in amyloid-positive and -negative participants in J-ADNI
3 . 学会等名 11th Clinical Trials on Alzheimer ' s disease (CTAD) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazushi Suzuki
2. 発表標題 Which sub-question of MMSE is most relevant to future conversion to AD in MCI population?
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Atsushi Iwata, Takeshi Iwatsubo, Hiroyuki Arai, Kenji Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Hiroshi Matsuda, for the Japanese ADNI
2. 発表標題 CSF and genetic biomarkers in MCI and AD subjects in J-ADNI for predicting future outcome.
3. 学会等名 Clinical Trials on Alzheimer's Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsushi Iwata, MD, Takeshi Iwatsubo, Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Hiroyuki Arai, Kenji Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Hiroshi Matsuda, for the Japanese ADNI
2. 発表標題 Longitudinal cognitive and functional changes are influenced by educational history in the J-ADNI MCI individuals.
3. 学会等名 Clinical Trials on Alzheimer's Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Iwatsubo, Atsushi Iwata, Kazushi Suzuki, Ryoko Ihara, Hiroyuki Arai, Kenji Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Hiroshi Matsuda, for the Japanese ADNI and Chung-Kai Sun, Laurel Beckett, Paul Aisen, Michael Donohue, for the ADNI
2. 発表標題 Japanese ADNI: Clinical, neuroimaging and biomarker profiles in comparison with ADNI
3. 学会等名 Clinical Trials on Alzheimer's Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryoko Ihara, Atsushi Iwata, Kazushi Suzuki, Takeshi Iwatsubo, Hiroyuki Arai, Kenji Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Hiroshi Matsuda, for the Japanese ADNI
2. 発表標題 Clinical and psychometric characteristics of participants with preclinical Alzheimer's disease in Japanese ADNI
3. 学会等名 Clinical Trials on Alzheimer's Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究に関するお知らせ  <a href="https://plaza.umin.ac.jp/~ueecd/images/kaiji_072717.pdf">https://plaza.umin.ac.jp/~ueecd/images/kaiji_072717.pdf</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩田 淳  (Iwata Atsushi)  (40401038)	東京大学・医学部附属病院・准教授    (12601)	