

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
平成28（2016）年度情報交換セミナー実施報告書

[研究分野：疾病の神経生物学]

1. セミナー名

(和文) 家族性アルツハイマー病ネットワーク (DIAN) 日米共同研究ワークショップ

(英文) The US-Japan Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) Collaborative Workshop

2. 開催期間 西暦 2015年 6月 6日 ～ 2015年 6月 8日

3. 開催地及び開催場所

京都市 グランドプリンスホテル京都（6月6, 7日）

大阪市 大阪市立大学医学部（6月8日）

4. 実施代表者 所属・職・氏名

・日本側：岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科・神経病理学分野教授
森 啓 大阪市立大学医学部・神経科学 教授 DIAN-J主任研究者

・米国側：John C. Morris

Washington University School of Medicine

Friedman Distinguished Professor of Neurology

Director, Knight Alzheimer Disease Research Center

Principal Investigator, DIAN (dominantly inherited Alzheimer network)

5. 参加者数

・日本側：招待者 19 名, 一般参加 18 名

(招待者所属・職・氏名)

井原涼子 (東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室・前特任助教, DIAN-J clinical core, J-ADNI臨床コア幹事)

森啓 (大阪市立大学医学部教授、日本認知症学会理事長、DIAN-J主任研究者)

富山貴美 (大阪市立大学准教授)

岩坪威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授、J-ADNI主任研究者)

東海林幹夫 (弘前大学医学部神経内科教授、DIAN-J clinical coreリーダー)

池内健 (新潟大学脳研究所教授、DIAN-J clinical core, biomarker coreリーダー)

池田将樹 (群馬大学医学部神経内科講師、DIAN-J clinical core)

嶋田裕之 (大阪市立大学神経内科准教授、DIAN-J clinical core)

松原悦朗 (大分大学神経内科教授、DIAN-J clinical core)

石川智久 (熊本大学神経精神科助教、DIAN-J clinical core)

布村明彦 (山梨大学精神科准教授、DIAN-J clinical core)

森悦朗 (東北大学大学院医学系研究科教授、DIAN-J neuropsychology coreリーダー)

川勝忍 (福島県立医科大学会津医療センター教授、DIAN-J clinical core)
村山繁雄 (東京都健康長寿医療センター神経内科、高齢者ブレインバンク部長、DIAN-J neuropathology core リーダー)
松田博史 (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、DIAN-J MRI core leader)
石井賢二 (東京都健康長寿医療センターポジトロン部門長、DIAN-J PET core)
高島響子 (東京大学医科学研究所研究員、DIAN-J neuroethics core)
関島良樹 (信州大学医学部准教授、DIAN-J neuroethics core)
岩田 淳 (東京大学医学部附属病院神経内科・さきがけ研究、J-ADNI臨床コア幹事)

・米国側：招待者 10 名， 一般参加 0 名
(招待者所属・職・氏名)

David Holtzman (Professor and Chairman, Department of Neurology, Washington University School of Medicine, Associate Director of DIAN)

Randy Bateman (Professor, Department of Neurology, Washington University School of Medicine, Clinical core leader of DIAN)

Alison Goate (The Samuel and Mae S. Ludwig Professor of Genetics in Psychiatry, Washington University School of Medicine, Genetics Core Leader of DIAN)

Nigel Cairns (Research Associate Professor in the Departments of Neurology and Pathology & Immunology, Washington University School of Medicine, Neuropathology Core Leader of DIAN)

Tammie Benzinger (Washington University School of Medicine Imaging Core Leader of DIAN)

John Morris (The Harvey A. and Dorismae Hacker Friedman Distinguished Professor of Neurology and Professor of Pathology and Immunology, Physical Therapy, and Occupational Therap, Washington University School of Medicine, Principal Investigator and Program Director of DIAN)

Krista Moulder (Associate Professor, Washington University School of Medicine)

Virginia Buckles (Washington University School of Medicine, Executive director for DIAN)

Jason Hassenstab, PhD Leader of our psychometric component

Chengjie Xiong, Leader of Biostatistics Core

6. 本セミナーの概要及び意義 (1000字)

アルツハイマー病に代表される認知症の治療・予防策の確立は、日米をはじめとする世界の神経科学が目標とすべき最重要課題の1つである。アルツハイマー病のメカニズムに即した治療薬が開発されつつあるが、その効果を、優性遺伝性家族性アルツハイマー病家系において検証しようとするDominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)が米国において樹立され、英国、ドイツ、オーストラリアなどを含む国際共同研究に発展し、2014年からは厚労省認知症対策研究事業の支援を得て、本邦でもDIAN-Jが大阪市立大・森啓教授を主任研究者として開始されている。米国ではDIANに参加する未発症者に対する、最新の根本的治療薬による介入研究が開始され、本邦においてもDIAN-Jにおける本格的な画像・バイオマーカー・臨床観察研究が開始される。この機会に、DIANを軸として日米のアルツハイマー病研究者が一同に会し、最先端の認知症臨床研究である観察研究と介入研究について議論する。具体的には、次の4主題について日米の専門家が議論する

ことにより、当該分野での日米協力ならびに本邦における研究の推進が図られた。

1. “Establishing Registries of Dominantly Inherited Alzheimer Disease: Challenges in Japan versus the US”. (優性遺伝性アルツハイマー病家系登録の実現に向けて：日米における課題とその克服)
2. “The Relevance of Dominantly Inherited AD for Sporadic AD: DIAN and ADNI”. (優性遺伝性アルツハイマー病研究が孤発性アルツハイマー病にもたらすもの：DIANとADNIについて)
3. “Biological Consequences of Individual Pathogenic AD Mutations”. (アルツハイマー病病因遺伝子変異がもたらす分子病態の諸相)
4. “Barriers to Conducting Secondary Prevention Trials in DIAN”. (DIANによるアルツハイマー病二次予防臨床試験の実現に向けて：いかなる障壁を、どのように乗り越えるか)

7. 本セミナーによって得られた成果及び今後期待できる成果 (1000字)

テーマ1「優性遺伝性アルツハイマー病家系登録の実現に向けての課題」については、森より本邦における家族性アルツハイマー病の実態調査の概要が発表され、東海林により詳細が議論された。また米国で既にスタートしているDIAN研究について、モリスより詳細な紹介が行われた。テーマ2「優性遺伝性アルツハイマー病研究が孤発性アルツハイマー病にもたらすもの」においては、岩坪が過去7年間にわたり施行されたJ-ADNI研究の、主として臨床・認知機能評価にかかる成果の全容を呈示し、井原は日本におけるアルツハイマー病臨床研究実行上の問題点、特に結果告知のインパクトについて議論を行った。ケアンズはDIANを含むアルツハイマー病臨床研究における病理学的検索結果の概要を紹介した。テーマ3「個別病因変異の生物学的結果」について、富山は、APP大阪変異の生じるA β オリゴマー増加のメカニズムについて論じ、患者脳脊髄液におけるタウの増加、A β (1-42)の減少などの興味深い知見を紹介した。ゴータは、プレセニリン変異家系を中心に、遺伝型と表現型の対応関係について議論した。テーマ4「2次予防治験へのバリア」について、松原は本邦におけるアルツハイマー病治験への参加の問題点と、家族性アルツハイマー病家系の実態について報告し、ベイトマンは遺伝的リスクを有する家系員に対する治療介入治験(DIAN-TU)の最新状況について紹介した。テーマ5「優性遺伝性アルツハイマー病研究における問題点」において、関島は遺伝子カウンセリングなどの倫理的配慮の現況を報じ、中澤、高島からも本邦の現状について追加議論があった。バックルズは、米国における倫理的問題の現状を総括し、モウルダーは腰椎穿刺による脳脊髄液採取の現状と問題点を総括した。テーマ6「データ管理のインフォーマティクス」では、ジョンにより米国の最新技術と現状が解説された。テーマ7「DIAN研究のオーバービュー」では、モリスによりDIAN観察研究、ベイトマンにより介入研究(DIAN-TU)の最新データが紹介され、テーマ8「優性遺伝性ADの同定と研究における継続参加」においては、ゴータにより研究上の現状と問題点が議論された。テーマ9「DIAN-Jの研究計画策定」では、本邦から東海林、岩田らが米国DIANに即応したプロトコル・認知機能検査策定の現状を報告し、米国側モリス・ハッセンスタブらと国際互換性等について詳細な議論を行った。テーマ10「生体試料採取」においては、ホルツマン・池内らにより脳脊髄液採取・測定の現状が紹介され、池内はJ-ADNIにおける高精度の髄液バイオマーカー測定達成を報告した。ゴータはiPS細胞樹立を目標とする皮膚線維芽細胞の収集につき報じ、村山・ケアンズらは神経病理学的検索の方法論・体制について日米の最新状況を報告した。テーマ11「画像診断」においては、松田、ベンジンガーらによりMRI高精度撮像の理論・実際面が議論され、石井・ベンジンガーらはアミロイドPETスキャンの応用について、J-ADNI、DIANの成果に触れつつ論じた。テーマ12「DIANトライアルユニット」については、米国の現状をベイトマンが紹介した。6月8日の大阪市立大学訪問に際しては、日米DIANの主要メンバーが、DIAN-Jの主要施設となる大阪市立大学の神経内科、核医学、MRIなどの各部門を訪問しつつ、臨床研究開始に向けての諸課題について有意義な

議論を重ねた。このように将来に向けて家族性アルツハイマー病研究の日米共同研究の素地が固められた。

8. その他(実施上の問題点等)

宿泊料を実態に即した額で支給頂ければ、招聘演者の負担を軽減でき好適であるが、規定との調整が必要であろう。その他については特段の問題なく、自然科学機構御担当者にも大変親身にお世話を頂けたため、円滑に運営が可能となったことについて御礼申し上げたい。