オレンジレジストリと認知症研究

鳥羽 研二

(日老医誌 2019; 56: 97-106)

アミロイド、タウなど継時的な病理所見を基盤とした創薬の戦略はここ 15 年以上成功していない。これらが神経細胞脱落に伴う現象であることは疑いもないが、可変的な治療ターゲットであるかについては、パラダイムシフトが起きている。ミクログリア、アストロサイトに関わる血液脳関門を通じた、生活習慣や生活習慣病の関与が次世代の創薬ターゲットとなりつつある。

2017 年ローマで G7 サイエンスアカデミア会議が開かれ、高齢化と認知症を共通項目とする神経変疾患に関して、討議された。アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患は加齢に伴い増加し死因の 10 傑を占め、治癒はおろか病気の進行抑制法も見出されていない。アルツハイマーだけでも 85 歳以上の 1/3 から 1/2 に認められ、2015 年に 4,000 万人のアルツハイマー病の人は 2050 年には 1 億 3,500 万人に増加すると予測されている。アルツハイマーに関する社会負担は米国で 30 兆円、本邦も 14 兆円であるが、2050 年には米国だけでも毎年 70 兆円に上ると予測されている。これらを踏まえ、各国の首脳への提言を取りまとめた (表 1)。

これらの内容は学術会議として、2017 年 5 月、総理に提言された (写真 1)。

研究の現状

認知症予防の基礎研究の多様化は、近年のアルツハイマー病治療薬が苦戦していることと無縁ではない。200 以上のアルツハイマー病薬治験が効果不十分のた

め中止となった。現在でも 130 以上の新薬候補が治験中であるが、31 の phase3 では 1/3 がアミロイド関連、半数近くが神経伝達物質関連である。一方 68 件の phase2 では、アミロイド関連 18%、タウ関連 11% と変化し、さらに糖尿病 3 薬剤、血管系 2 薬剤、神経成長因子関連 3 薬剤、ステムセル関連 4 薬剤と多様化が顕著である。

繰り返しになるが、アミロイド、タウなど継時的な病理所見を基盤とした創薬の戦略に加え、ミクログリア、アストロサイトに関わる血液脳関門を通じた、生活習慣や生活習慣病の関与が、次世代の創薬ターゲットとなりつつある。

これらの臨床トライアルに共通なことは、より早期に、発症前にトライアルを行うことであるが、症例のリクルートは米国でさえ容易ではない。

実際、北米で 505 の治験が必要とされ現状の 200 施設の 2.5 倍であり、グローバルな展開が必須となっている。

資金的な裏付けも米国が先行し、アルツハイマー研究だけで 2,500 億円の研究資金が決定されており、本邦の 100 倍以上である。

いずれにせよ、研究の場の拡大は必須で、国際的なレジストリ構築が求められている。これらに対応する本邦唯一のレジストリがオレンジレジストリである¹⁾。

国内 20 カ所の MCI 介入可能外来コホート、国内 10 カ所の前臨床介入可能コホートと、データ比較協力のための東北メディカルメガバンク (14 万人)、長浜コホート、海外コホート (「台湾 2 カ所」と連携した国際的にも質と量が整った良質なトライアルレディコホー

国立長寿医療研究センター

連絡責任者：鳥羽研二 国立長寿医療研究センター [〒474-8511 愛知県大府市森岡町 7-430]

e-mail: toba@ncgg.go.jp

doi: 10.3143/geriatrics.56.97

表1 政府に提出されたGサイエンス共同声明に基づく提言内容（日本学術会議より引用）

写真1 G7サミットに向けた各国学術会議の共同声明の手交（首相官邸 HP より引用）

https://www.kantei.go.jp/jp/97_abe/actions/201705/11syuko.html

ト（TRC）が準備出来ている。

画期的なバイオマーカーの発見

効率よく対象者を選定するために、費用対効果を勘案したバイオマーカーが熱望されていた。MCIやpre-clinical ADを対象とした臨床試験の推進を阻害する

要因のひとつは、対象者選択の前提として行われるアミロイドPET検査でMCIの約半数、健康高齢者の7割以上が脳アミロイド蓄積陰性で、対象から除外されてしまうことによるコストや効率の問題であり、これは世界のレジストリ事業共通の悩みでもある。最近我々が開発した血液バイオマーカーは90%近い精度で脳内アミロイド蓄積の有無を推定可能とした²⁾(図1)。

さらなる国際的実用化に向け、2,000例のデータ収集を行うため、JADNI（日本）、AIBL（オーストラリア）、BioFINDER（スウェーデン）、A4 study（アメリカ合衆国）から血漿サンプル及びPETデータの提供に同意が得られ、長寿医療研究センター（オレンジレジストリ）のデータと合わせて、当初の目標通り約2,000例の血液バイオマーカーの測定、バリデーションが進行中である。

日本医療研究開発機構（AMED）の脳と心の臨床研究の数値目標（Key Performance Indicator；KPI）は2020年までに日本発の創薬治験開始、1件以上のバイオマーカーの実証（Proof of Concept；POC）である。これらの実現に大きく貢献したといえよう。

図1 血液でのアルツハイマー病変の早期検出法を確立
国立長寿医療研究センター・株式会社島津製作所 HP より（一部改変）

オレンジレジストリの現状と課題

適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究（オレンジレジストリ）は我が国における認知症に関する治験、臨床研究を推進する基盤として健常者から認知症までの各ステージから登録し、追跡可能なシステムを構築し、維持可能なレベルまで到達する。また、未だ未整備である認知症ケアのグッドプラクティスを登録し、類型化して国内外に情報発信することを目的としている。

内容は1) 2) 3) の状態に応じた3つの登録研究グループと、利活用促進研究に大別される。

1) 健常者（前臨床期）の登録と追跡可能なシステムの構築

2) 軽度認知機能障害登録、追跡システムの構築

3) 認知症ケア登録、追跡研究

4) 1)～3) を利活用した臨床研究、国際協働研究

1) 2) のマイルストーンは治験・臨床研究の参画が可能なシステムの構築達成時期を2022年3月迄としている。

研究開発方法：健常者から認知症までの各ステージから登録し、追跡可能なシステムを構築する。また、

もの忘れ外来、介護施設の認知症ケアのグッドプラクティスを登録する。さらに、東北メディカルメガバンク (ToMMo) など国内連携を強化し、EPAD, GAP, AIBL と国際協働・連携する。

この利活用を通じ、脳と心のマイルストーンである2020年までに

わが国発の認知症治験薬の試験開始

1件以上のバイオマーカーのProof of Concept (POC) に貢献することを最大目標としている。

1) 健常者（前臨床期）の登録と追跡可能なシステムの構築

1-1) 健常者（前臨床期）地域コホート

分担研究者：島田裕之、金憲経、宮野伊知郎、古名丈人、米田哲也、牧迫飛雄馬、奥田佑道、田原康玄、荒井秀典

研究協力者：大田秀隆、Liang Kun Chen

#参加コホート（将来の治験参加可能性確認）

2015年 1) 名古屋市緑区、2) 東京都板橋区、3) 高知県の町

2016～2017年 1) 2) 3) 及び4) 愛知県高浜市、5) 愛知県大府市、6) 札幌市

図2 前臨床コホート進捗状況(2017年度まで)と拡充
Trial Ready Cohort(将来治験参加意思ありを確認)

2018年 1) 2) 3) 4) 5) 6) 及び7) 愛知県豊明市,
8) 愛知県東海市, 9) 鹿児島, 10) 秋田
健常者の追跡コホート(治験なし)には, これに加
え11) 東北メディカルメガバンク, 12) 長浜コホート,
13) 台北コホート, 14) 宜蘭コホートが加わった(図
2)。

登録目標は, 治験, 臨床研究のため, 2022年まで
に, 6,000名以上の認知機能の追跡可能な健常者コホ
ートを構築するとしていたが, 2015年から開始したコ
ホート登録は順調に推移し, 2017年度末に4,500名弱
に至っている。さらに再検査を受診した率は74%を
超えており, 治験, 臨床研究に向けたモチベーション
の高い集団を包含した, 良質なトライアルレディーコ
ホートが全国規模で形成されている。

#コホートを利用した自然経過の観察研究

中部コホート2,673名の1年後経過では, 170名
(6.4%)がMCIに変化した。MMSE23点未満の認知
症への移行は62名(1.4%)であった。

#コホートを利用した認知機能検査の標準化, 簡便 化の研究

180名を目標に, 心理検査(NCGG-FAT)とアミ
ロイドイメージング検査両者の比較研究が進行中。本

年度末に半数の解析が可能となっている。

これらの症例では, バイオマーカー測定も同時に進
行している。

数千名単位のコホートを維持するため, WEBで可
能な心理検査「コグニチェック」を開発し, 試行して
いる。

1-2) インターネットからの健常者登録 (IROOP)

分担研究者: 国立精神・神経医療研究センター 水
澤英洋

研究協力者: 松田博史

研究目標: インターネットから健常者(前臨床)登
録を行い, 自然経過を縦断的に観察するとともに治験,
臨床研究の基盤を整備することを目的にしている。

研究経過と達成度

2016年度にシステムを構築(データベース Tab-
leau®を採択)し, 既存のデータベースのデータを容
易に取り込み, 速やかに統計処理に移行するシステム
を構築した(達成度100%), 登録を開始。

目標参加者数は8,000人/年と設定

2017年 登録数 4,765人 MCIスクリーニング
1,850人

2018年 登録数 4,871人 MCIスクリーニング

図3 前臨床およびMCIの全国ネットワーク

2,530人

複数回検査に応じているものは426名で、継続している層が固定している。

登録数増加のためメディア対策や認知症疾患医療センター連携など強化することとしている。

2) 軽度認知機能障害登録、追跡システム（MCIレジストリ）の構築

分担研究者：櫻井孝，荒井秀典，佐治直樹，羽生春夫，武井洋一，松原悦朗，石井一成，砂田芳秀，尾内康臣，榎林哲雄，石井賢二，東海林幹夫，渡辺千種，葛谷雅文，栗木宏実，秋下雅弘，神崎恒一，横手幸太郎，山田祐一郎，武地一，祖父江元，阿部康二，北岡裕章，富本秀和，内海久美子，下濱俊，森本茂人，池田学，植木浩二郎，大石充，中村治雅，浦上克哉，三村将，葛谷聡

研究目標：軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment；MCI）登録を行い，自然経過を縦断的に観察するとともに治験，臨床研究の基盤を整備することを目的としている³⁾。

登録達成目標と達成度

治験に必要な数を1,500例と設定し，5年間で毎年30%の脱落を見越して，年間600例以上の登録を目標に参加施設の呼びかけを行ってきた（図3）。

同意取得登録数は，平成29年854例，平成30年1,276例と，目標を100%達成している（図4）。登録患者の臨床情報をデータベースに入力し，データクリーニングを開始した。他施設におけるCITRUS接続作業も開始しおよそ35施設とのVPN接続を達成した。データは順調に集積されており，同意数の75.8%（968例）が長寿のサーバー（CTRUS）に登録されている。

治験のプラットフォームは重要であるが，新薬への上市には5年以上かかりそうであり，団塊の世代は待てない。

海外からは，年齢調整で認知症の罹患率の減少が相次いで報告されている⁴⁾。

生活習慣，生活習慣病対策が新薬にも勝るとも劣らない予防効果が期待される所以である。本邦でも，運動，栄養，動脈硬化，聴覚補正などエビデンスのレベ

図4 MCI登録・標数と達成

図5 オレンジレジストリを活用した臨床研究と ToMMO

ルは違うが、出来ることを指導していくための、全国展開が必要で、そのためのレジストリが「オレンジレジストリ」であり、リスクに着目した多くの臨床研究の利用が開始されている(図5)。

いくつかの研究を紹介する。

#リスクに着目した MCI レジストリの活用研究

分担研究者：佐治直樹 国立長寿医療研究セン

図6 難聴と認知症の関連（AMED 認知症研究開発事業：2018-2020）として実施中
佐治直樹 平成31年1月21日班会議資料より

ター・もの忘れセンター

心房細動についての研究（Strawberry 研究）：オレンジレジストリを基盤にした20施設で構成される多施設協同前向き観察研究。

デザイン：医師主導型多施設共同前向き観察研究

対象患者：40～85歳、認知症ではない、経口抗凝薬を服用中の心房細動患者

症例登録：目標400例（2018/6/6, 100例）

参加施設：20施設

主要評価：登録後3年間のMMSEの変化量

副次評価：死亡、脳卒中、心血管病、認知機能変化量（MoCA, CDR）、出血、他

検査項目：背景、神経心理（MMSE, MoCA, CDR, 他）、MRI、脈波、心エコー、他

特色：検体（血清/血漿/尿）とMRI画像を収集して研究事務局で保存中。

研究計画に将来の研究活用、二次解析を明記済。

進捗状況

2018年1～4月：6施設で倫理審査通過、研究資料発送、個別の打ち合わせ会議を開催。

4月：プロトコル論文を投稿（BMJ Open）。

6月：症例登録100例を突破。心理検査の講習会を開催（6/16）。

10月：プロトコルを国際学会で発表（World Stroke Congress 2018）。

2019年3月末：横断解析へ。

分担研究者：佐治直樹 国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター

対象：もの忘れ又は聞こえにくさを自覚し、補聴器の使用経験がなく認知症と診断されていない高齢者

目標：合計約250名を全国複数施設で登録し、補聴器の効果を評価する。

嗅覚研究

分担研究者：森本茂人 金沢医科大学高齢医学

背景：嗅覚は脳の記憶や感情を司る領域を直接刺激するなど他の五感にはない特徴を有し、各型認知症で認知機能低下の出現に先行して嗅覚障害が発生すること、また味覚・咀嚼・栄養障害を介し高齢者の筋力低下と関連することが報告されているが、我が国の健常高齢者における年代別の嗅覚基準値は出されておらず、また認知症、フレイルなどとの関連も明確にされていない。

本邦での健常高齢者の年代別嗅覚基準値を策定するとともに、安価で容易（5分程度）な嗅覚検査により、認知症診療への嗅覚検査の導入、認知症の超早期診断・発症予測、型別判定、周辺症状の易出現性判定、認知症に伴う合併症多発・生活機能低下・身体機能低下・栄養障害と嗅覚機能低下との関連解明、嗅素を用いた認知トレーニング・周辺症状への非薬物療法の開

発などに資することを目的にしている。

経過と進捗：嗅覚研究では、簡便な嗅覚検査と高齢者のフレイル・サルコペニアの危険性関連を研究中。

また、20～62歳の若年健常例で年代別男女別嗅覚基準を策定中。嗅覚と認知症に関する研究では全国9施設（金沢医科大学、国立長寿医療研究センター、東京大学、産業医科大学、佐賀大学、高知大学、東京慈恵会医科大学、鹿児島大学、兵庫県立リハビリテーション西播磨病院）による、健常高齢者および軽度認知障害・認知症例の嗅覚検査研究が計画されている。

その他の研究

DLB 前駆症状研究（勝野）、遺伝子解析（新飯田）、AMED 研究による糖尿病（櫻井）、長寿医療研究開発費による高血圧（楽木）など利活用研究が展開されている

将来の展望

1,500 例の登録から、半数以上の再検査が可能となり、部分的には治験に利用されている。国内で完結する数百例の臨床治験の受け皿として、来年度以降に利活用がなされることが期待される。

バイオマーカーは島津製作所関連会社ですでに上市されているが、バリデーションが完了し、国際的にも評価され、標準的なバイオマーカーとして認知されることが期待される。医療において、治験のスクリーニングだけでなく、鑑別診断に早期に導入が望まれる。将来的にはハイリスク者への予防方法の医療での標準指導とセットで健康診断にも活用が可能だろう。

研究利活用では、心房細動、聴覚、嗅覚などに認知症リスクが本邦でも確立し、将来の薬物介入、医療機器介入などにつながっていく可能性が高い。

個別研究では、レビー小体型認知症（DLB）のリスク因子の同定、臨床的前駆症状の発現時期の同定など、DLB 予防早期発見に資する重要な情報がもたらされるだろう。多因子疾患におけるゲノム情報の重要性が再認識され、遺伝情報と臨床情報を統合したビッグデータ解析や AI を駆使した疾患リスク予測などにより、登録者の認知症リスク遺伝子の変異保有状況、発症リスク評価などの知見が期待される。

3) 認知症ケア登録、追跡研究

分担研究者：武田章敬、中村考一、小長谷陽子、数井裕光

3-1) 体系的ケアの策定と効果の縦断観察研究

進捗 ほぼ予定通りであるが、登録数の伸びに課題
2016 年度 観察項目確定

2017 年度 フィービリティスタディー完了
(100% 達成)、課題抽出、項目絞り込み

新たな項目に基づく説明会各地で 13 回

登録開始（WEB に切り替え）

2018 年度 登録状況 85 施設、51 人（認知症）、
BPSD 108 件

BPSD 食事関連、暴言、焦燥反復行動が多数選択された。

周辺症状の縦断変化 8 割のケースで改善

今後の展望、利活用

制度との整合性を図り、登録を増やすため、1BPSD から登録（ミニレジストリ）開始発展させる。グッドプラクティスの整理活用につなげる。

3-2) 集合知「認知症ちえのわ net」

分担研究者：数井裕光

認知症の方に生じた BPSD の内容、それに対して行った対応法と症状が軽減したか否かという情報のセット（ケア体験）を投稿。ケア体験を、症状別→対応法別に分類・集計して、奏効確率（成功率）を計算し公開。

進捗：2016 年 1 月より、大阪府、兵庫県、熊本県で運用開始。

・2016 年 6 月 23 日に第 31 回日本老年精神医学会（金沢）で全国公開。

・ケア体験投稿数 1,038 件、総閲覧数 213,466PV、総訪問者数 93,470 人、登録者 836 人、研究協力者 68 人（平成 30.8.6 現在）

以上ほぼ予定どおり進捗している。

今後の展望、利活用

行動分析を応用した適切な対応法指南システム導入
観察するポイントを明示し、質問に Yes/No で回答していくと適切な対応法に至る仕組みの構築を通じ、集合知の結果を具体的にケアに活用する仕組みへ発展することが期待される。

まとめ

世界に類を見ない「年齢、病期を考慮し、時間軸を念頭においた動的登録、連携システム(オレンジプラットフォーム)の開始から3年が経過しようとしている。これまでの治験や多くの臨床研究は、ある一定の対象者(健常者、MCI、認知症)に対し、介入の有無に関わらず、ある一定のエンドポイントに関してその経過を観察するものであった。しかし、認知症は多くが、慢性進行性の経緯を辿る神経変性疾患であり、健常者、前臨床期、MCI、軽度認知症、中等度認知症、進行期認知症は、疾患の進行に従って(多くは加齢とともに)移行していくものである。このため治験を行う度に、新しく登録を行うといった費用効果の低下を招いていた。健常者、前臨床期から認知症まで縦断的に対象者の情報を更新して、不足を補充する動的なレジストリは、ステージに応じたレジストリシステムとなり、それぞれのステージにおける先制治療薬、病態修飾薬、症状緩和薬などの薬物治療研究に対応する他、それぞれのステージにおける生活習慣への介入、生活習慣病

への介入、認知症のリハビリテーション、認知症ケア、といった種々の研究に対応する(図7)。

これは、平成27年1月に策定された認知症の国家戦略、認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)の、認知症の「すべてのステージにふさわしい対応」にも呼応するものであり、認知症のステージに関わらず、認知症の方ご本人やご家族、さらには認知症のリスクをもつ方の個人の利益に、レジストリシステム自体やそこから得られる臨床研究がもたらす成果が還元される、世界初の登録システムとして研究班の班員の協力を得てさらに推進していきたい。

謝辞、以下の分担研究者、事務担当者の協力貢献に心より御礼申し上げます。

オレンジレジストリ分担研究者(所属、敬称略): 飯島祥彦、平川晃弘、鈴木啓介、柳澤勝彦、小島伸介、勝野雅央、伊藤健吾、岩坪威、島田裕之、金憲経、宮野伊知郎、古名丈人、米田哲也、牧迫飛雄馬、奥田佑道、田原康玄、水澤英洋、塚本忠、櫻井孝、荒井秀典、佐治直樹、羽生春夫、武井洋一、松原悦朗、石井一成、

砂田芳秀, 尾内康臣, 檉林哲雄, 石井賢二, 東海林幹夫, 渡辺千種, 葛谷雅文, 楽木宏実, 秋下雅弘, 神崎恒一, 横手幸太郎, 山田祐一郎, 武地一, 祖父江元, 阿部康二, 北岡裕章, 富本秀和, 内海久美子, 下濱俊, 森本茂人, 池田学, 植木浩二郎, 大石充, 中村治雅, 浦上克哉, 三村將, 葛谷聡, 武田章敬, 中村考一, 小長谷陽子, 數井裕光, 中村昭範, 金子直樹, 新飯田俊平

班長研究秘書：浅田誠子

著者のCOI (Conflict of Interest) 開示：第一三共株式会社, 小野薬品工業株式会社

文献

- 1) Saji Naoki, Sakurai Takashi, Suzuki Keisuke, Mizusawa Hidehiro, Toba Kenji, ORANGE investigators: ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurology* 2016; 15: 661-662.
- 2) Nakamura Akinori, Kaneko Naoki, Victor L Villemagne, Takashi Kato, James Doecke, Vincent Doré, et al.: High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018; 554: 249-254.
- 3) Sakurai Takashi, Arai Hidenori, Toba Kenji: Japan's Challenge of Early Detection of Persons With Cognitive Decline. *The Journal of American Medical Directors Association* 2016; 17 (5): 451-463.
- 4) Claudia L, et al.: Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; 374: 523-532.
- 5) Saji Naoki, Sakurai Takashi, Ito Kengo, Tomimoto Hidekazu, Kitagawa Kazuo, Miwa Kaori, et al., on behalf of the Strawberry study investigators: Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol for a multicentre, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study) 1. *BMJ Open* 2018; 8: e021759 (doi: 10.1136/bmjopen-2018-021759).