

行った上で、個々の画像データの品質管理を行う。さらに、その後の画像解析のための前処理として信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正を行い高精度の画像解析を行うことを目的とする。本年度は、信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正の妥当性を検討するとともに、コンピュータによる自動容量解析の比較データとすべく内側側頭部の手動的な容積測定を行った。

B. 研究方法

1) 信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正の妥当性の検証

本研究では数社の1.5テスラのMRI装置が用いられている。MRIによる体積測定のための撮像シーケンスはMagnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE)に統一されている。また、撮像断面は矢状段とし、スライス厚は1.2mm、マトリクスサイズも256X256に統一されている。MPRAGEシーケンスは、高い信号対雑音比で、灰白質と白質の高いコントラストを得ることができる。昨年度、信号値不均一性補正のために、頭部コイルとしてphase array coilを用いる場合には、頭部コイルと躯幹部コイルのB1キャリブレーション撮像を行い。この2つのコイルを用いた画像の除算から均一性補正マップを作製する方法を開発した。さらに、モンリオール神経学研究所の開発した信号値不均一性補正プログラムであるN3ソフトウェアを併用することにより信号値不均一性補正の高精度化を図った。また、画像歪み補正のために、ADNIファントムの160個の球の設計図から歪みのないデジタルデータを作成し、歪みの存在するファントムのMRI撮像データとの変位を計算し、多項式近似を用いて補正を行うソフトウェアを開発した。

この補正法の妥当性を検証するために、施設認定時に得られた37施設40人のボランティア脳とADNIファントムの1週間間隔のMPRAGE撮像データにおいて、容積測定の再現性を補正前後で比較した。

2) 手動的な内側側頭部の容積測定

訓練された4人の測定者が、MPRAGE画像を画像解析ソフトウェアであるPMODを用いて、両側の海馬と嗅内皮質を数十スライスにわたってトレースし、容積測定を行った。一部の結果は、コンピュータによる自動容積測定ソフトウェアであるFreesurferと比較した。

C. 研究結果

1) 信号値の不均一性補正および幾何学的歪み補正の妥当性の検証

補正前後で、Voxel-based morphometry 用に開発されたソフトウェアであるVSRADを用いて、内側側頭部のZスコアを求めた。1週間間隔におけるZスコアの変動係数は、補正前 $8.5 \pm 10.9\%$ であったが、補正後 $5.9 \pm 7.3\%$ と有意($p=0.0458$)に再現性が向上した。

Freesurferを用いた場合の両側の海馬容積と嗅内皮質容積の2回測定間の変動係数は、海馬において補正前 $1.09 \pm 1.03\%$ 、補正後 $1.05 \pm 0.96\%$ 、嗅内皮質において補正前 $6.14 \pm 4.98\%$ 、補正後 $5.20 \pm 4.52\%$ と、再現性は改善する傾向にあるものの統計学上有意な値は得られなかった。

Tensor-based morphometryを用いて全脳の拡大率と縮小率の合計を求めた。その1週間間隔での変動係数は、補正前 $5.9 \pm 1.1\%$ 、補正後 $5.4 \pm 0.7\%$ と有意($p=0.0034$)に再現性が向上した。

全脳の灰白質容積の1週間間隔での変動係数は、補正前 $1.01 \pm 1.31\%$ 、補正後 $0.43 \pm 0.46\%$ と有意($p=0.002$)に再現性が向上した。

2) 手動的な内側側頭部の容積測定

健常高齢者98人、軽度認知機能障害患者83人、アルツハイマー型認知症初期患者52人、計233人の初回撮像時での容積測定を行った。両側海馬容積は、健常高齢者 $5.9 \pm 0.92\text{cc}$ 、軽度認知機能障害患者 $4.87 \pm 1.08\text{cc}$ 、アルツハイマー型認知症初期患者 $4.03 \pm 1.07\text{cc}$ と3群間ではほぼ同じ割合で減少した。一方、両側嗅内皮質容積は、健常高齢者 $1.17 \pm 0.36\text{cc}$ 、軽度認知機能障害患者 $0.80 \pm 0.33\text{cc}$ 、アルツハイマー型認知症初期患者 $0.66 \pm 0.32\text{cc}$ と健常高齢者群と軽度認知機能障害患者での減少率が大きであった。

さらに、健常高齢者27人、軽度認知機能障害患者17人、アルツハイマー型認知症初期患者8人において、初回撮像時と1年後の容積測定を行った。両側海馬容積の1年間での減少率は、健常高齢者 $1.2 \pm 1.2\%$ 、軽度認知機能障害患者 $3.7 \pm 2.8\%$ 、アルツハイマー型認知症初期患者 $4.3 \pm 1.9\%$ であった。また、両側嗅内皮質容積の1年間での減少率は、健常高齢者 $2.1 \pm 1.2\%$ 、軽度認知機能障害患者 $5.4 \pm 2.8\%$ 、アルツハイマー型認知症初期患者 $9.7 \pm 2.7\%$ であった。

Freesurferと手動的な容積測定結果を11例22側で比較した。一侧の海馬容積はFreesurferで $2.96 \pm 0.68\text{cc}$ 、手動的測定で $2.18 \pm 0.43\text{cc}$ であり、相関係数は0.910であった。一侧の嗅内皮質容積はFreesurferで $0.61 \pm 0.20\text{cc}$ 、手動的測定で $0.55 \pm 0.18\text{cc}$ であり、相関係数は0.763であった。

D. 考察

今回のJ-ADNI研究で用いられているMRI撮像プロトコールは、患者脳撮像の他に、毎回ファント

ム撮像が必要である。毎回のファントム撮像データは、信号対雑音比、コントラスト比、信号値均一性測定、幾何学的歪みなどの測定による MRI 装置の画像品質検定に用いられる他に、得られた脳画像の幾何学的歪み補正に用いられることになる。米国の ADNI 研究では、歪み補正は、各 MRI 装置メーカーから提供される傾斜磁場の歪み情報を用いて行われているが、同一メーカーの同一機種が用いられたとしても、必ずしも同一の歪みがすべての装置で存在するとは限らない。さらに、各メーカーの傾斜磁場の歪み情報に関しては、原則的に非公開となっており、データの取扱が困難である。

MRI における幾何学的歪みは、傾斜磁場によるもの、静磁場によるもの、および被験者脳に起因するものがある。今回の ADNI ファントムによる歪み補正では、傾斜磁場によるものの他に静磁場によるものも補正可能である。信号値の不均一性補正に関しては、B1 キャリブレーションデータと N3 プログラムの併用による補正が有効であることが確認された。このように、各施設で標準化された撮像法と高精度の信号値不均一性および幾何学的歪み補正プログラムを用いた前処理が、容積測定の再現性を向上させることが今回確認された。その効果は内側側頭部の容積測定よりも全脳の容積測定でより顕著であった。このことは、幾何学的歪みが頭頂部や頸部で強いことと合致する。ただし、歪みが少ない内側側頭部においても再現性の向上が得られたことは、同部の縦断的容積測定に今回用いた補正法が有用であることを示唆するものである。

アルツハイマー病では、内側側頭部構造の中でも海馬傍回の最前部である嗅内皮質の萎縮が最も早期にみられることがわかっている。しかし、この嗅内皮質の容積は両側合わせても正常で 2cc に満たない。また、この部位の境界を決定する側副溝などの解剖学的ランドマークに変異が多いことから、手動的な関心領域の設定による嗅内皮質容積の絶対値測定は以前より試みられてきたものの、その測定誤差が大きな問題となっている。嗅内皮質に比べて、海馬は両側合わせると正常者で 7cc 近くあり、境界も嗅内皮質に比べれば明確であるので、数多くの報告がみられる。ただし、アルツハイマー病以外の疾患でも海馬萎縮は高頻度でみられるため、嗅内皮質萎縮よりも特異性に乏しい。アルツハイマー病では、正常加齢に比べ、今回の結果でも明らかのように、内側側頭部の萎縮の進行が特に嗅内皮質においては数倍早いことが知られており、縦断的に測定することも重要である。しかし、1 年における萎縮率は 10% 未満のことが多く、海馬においても 0.5cc 未満の測定精度が要

求されることになる。3 次元的に関心領域を精度良く設定できる PMOD などのソフトウェアも開発されてきたが、1mm 前後の数十スライスに関心領域を設定しなければならないことも考え合わせると、内側側頭部容積の手動的測定が今後、普及するとは考えがたい。

この手動的測定に代わって、最近、コンピュータによる脳領域容積の絶対値測定が数多く発表されるようになってきた。最も汎用されているソフトウェアに、今回用いた FreeSurfer がある。このソフトウェアを用いれば自動的に嗅内皮質や海馬容積が算出されるのに加え、全脳領域の詳細な測定値を得ることができる。さらに、皮質厚の測定も可能である。海馬においては手動的な測定結果と 0.8 を超える相関係数が得られており、手動的な測定に代わりつつある。ただし、問題は 1 症例の測定結果を得るためには通常のコピーでは 20 時間ぐらい要すること、脳実質の抽出が不良の場合には測定値の信頼性が落ちるので手動的な修正を加えなければならないこと、Linux ベースのソフトウェアでありハンドリングが難解なことなど、日常臨床で用いられていくためには未だ多くのハードルがある。

E. 結論

ADNI ファントムを用いた幾何学的歪み補正と信号値不均一補正の組み合わせは、MRI による容積測定の再現性を向上させる。特に、全脳容積の測定において大きな効果が得られる

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White Matter Abnormalities as a Risk Factor for Postoperative Delirium Revealed by Diffusion Tensor Imaging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(8):743-53.
- 2) Borghammer P, Chakravarty M, Jonsdottir KY, Sato N, Matsuda H, Ito K, Arahata Y, Kato T, Gjedde A. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in Parkinson's disease is extensive: probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct*. 2010;214(4):303-17
- 3) Kato Y, Araki N, Matsuda H, Ito Y, Suzuki C. Arterial spin-labeled MRI study of migraine attacks treated with rizatriptan. *J Headache Pain* 2010 ;11(3):255-8.
- 4) Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Seto A, Ito K, Kikuta D, Yamada M, Shimano Y, Sato N. Evaluation of both perfusion and atrophy in multiple system atrophy of the cerebellar type using brain SPECT alone. *BMC medical imaging* 2010, **10**:17
- 5) Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H,

Fukuda H Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):101-111

6) 松田博史. 脳画像検査の方法、脳の統計画像
神経内科 72(Suppl. 6):126-131, 2010

7) 松田博史. 神経放射線画像診断の最前線、その他の神経画像診断、PET. *Clinical Neuroscience* 28(5):561-564, 2010

8) 松田博史. アルツハイマー病の診断におけるMRI 数値解析 (VSRAD) の有用性. 積極的に推進すべきとの立場から. *Cognition and Dementia* 2010;9(3):62-67

9) 今林悦子、松田博史. アミロイドイメージング. *Clinical Neuroscience* 2010;28(9):1018-1021

10) 松田博史. MCI の画像診断、老年医学
2010;48(10):1416-1422

11) 松田博史. 認知症の画像診断—Alzheimer 病から稀な疾患まで—. 機能画像診断. 2. 境界病態. 画像診断 2010;30(14):1477-1484

2. 学会発表

1) Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Soma T, Seto A, Ito K, Shimano Y. Development of a new technique for the evaluation of both perfusion and atrophy using brain SPECT alone. The 57th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt lake city, June 7, 2010

2) Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Seto A, Ito K, Shimano Y, Yamada M. CT based partial volume correction in (11)C-PiB PET/CT imaging. The 57th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt lake city, June 7, 2010

3) 伊藤邦泰、松田博史、今林悦子、久慈一英、瀬戸陽²、山田実、大橋洋東、平野雅弥、米光孝喜、浦田裕樹、栗田雄二、堀間久彦、嶋田晴香、穴見教乃、柴山 勇次. 認知症診断における、pulsed Arterial Spin Labeling (pASL) 法の可能性. 第38回日本磁気共鳴医学会大会、2010年9月30日、つくば市

4) 大橋洋東、米光孝喜、浦田裕樹、栗田雄二、堀間久彦、嶋田晴香、穴見教乃、柴山勇次、平野雅弥、田原孝浩、山田 実、松田博史、伊藤 邦泰. MRI とPET による脳血流測定法の比較検討. 第38回日本磁気共鳴医学会大会、2010年10月2日、つくば市

5) 松田博史、中田安浩、山澤真紀、小園実子、舞草伯秀、山下典生、佐藤典子、岩坪 威. アルツハイマー病、軽度認知機能障害患者、および健常者における内側側頭部構造の容積測定; J-ADNI 研究、第29回日本認知症学会、平成22年

11月6日、名古屋

6) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正、伊藤公輝. 脳 CT 画像を用いた VBM による Alzheimer 病診断の可能性について. 第29回日本認知症学会、平成22年11月6日、名古屋

7) 島野靖正、今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、伊藤公輝

アルツハイマー病脳の 11C-PIB PET/CT 画像における CT 画像単独での部分容積効果補正 (萎縮補正) の効果についての検討. 第29回日本認知症学会、平成22年11月6日、名古屋

8) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、伊藤公輝、島野靖正、伊藤邦泰、山田 実、菊田大介. CT 画像をもちいた脳 PET 画像の部分容積効果補正について. 第50回日本核医学会学術総会、平成22年11月11日、さいたま市

9) 菊田大介、山岸正和、市川真澄、山田 実、島野靖正、伊藤公輝、瀬戸 陽、今林悦子、久慈一英、伊藤邦泰、松田博史. 11C-PIB Dynamic 収集におけるネックシールドの効果の検討. 第50回日本核医学会学術総会、平成22年11月12日、さいたま市

10) Matsuda H. Evaluation of cerebral atrophy in Alzheimer's disease with MRI. In KoNECT-KITARO Joint Symposium, Feb. 21, 2011, Seoul

11) 松田博史、大場 洋、豊田圭子、工富公子、山本麻子、今林悦子、古井 滋. 3次元の arterial spin labeling による脳賦活検査の検討. 第40回日本神経放射線学会、2011年2月25日、東京

12) 大場 洋、豊田圭子、工富公子、山本麻子、関谷徳泰、松田博史. 3D ASL による Alzheimer 病患者の脳血流評価; ^{99m}Tc-ECD SPECT および健常者群との比較. 第40回日本神経放射線学会、2011年2月25日、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

J-ADNI コアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立
PET コア活動

研究分担者 伊藤健吾（独）国立長寿医療研究センター部長

PET コア活動の目的は PET の規範的な研究体制を構築し、J-ADNI PET 研究を遂行することである。本年度は PET コア活動の研究 4 年目として、1) FDG-PET コア、2) PET QC コア、3) アミロイドコアがそれぞれの担当領域を分担して J-ADNI PET 研究を推進した。その結果、FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理が確実に実施されるとともに、登録症例数の増加に対応して PET データの画像解析および関連解析などがほぼ予定通り進捗した。

A. 研究目的

PET コア活動の目的は J-ADNI で行われる PET 検査（FDG-PET とアミロイド PET）についてその研究実施体制を整備して、多施設共同研究における PET 検査の標準化と厳密な品質管理を実現し、AD 発症と進行評価の客観指標として PET データの取得を可能にするとともに、得られた PET データの解析を MRI、神経心理検査、生化学マーカーなど他のサロゲートマーカー（surrogate marker）とも関連付けて解析し、画像・生化学診断を融合した総合診断体系を世界に先駆けて実用化することである。

B. 研究方法

PET コアとしては伊藤（国立長寿医療研究センター）が PET コア全体と FDG-PET、石井（都立老人研）がアミロイドコアをそれぞれ担当し、千田（先端医療センター）が PET QC コアとして PET 検査の品質管理と標準化、データ解析を実施している。

今年度は PET コアとして以下のような活動を行った。

1) FDG-PET コア

①画像解析における複数の解析法の適用

被験者のカテゴリ別の群間解析と AD t-sum 値による定量的評価を実施した。また、年齢、教育年数など FDG-PET の画像変動要因の検討を行う。

②他モダリティ（アミロイド、MRI）との関連解析

FDG-PET とアミロイド PET の比較、FDG-PET と神経心理検査の相関について初期データを対象とし

て解析を行う。

2) PET-QC コア

①画像の品質管理と PET 画像の品質保証

各施設から提出される PET 画像データと撮像記録をダウンロードして照合しプロトコール逸脱や撮像の失敗をチェックし、PET 画像の品質管理を実施する。

②中央読影の実施

登録時および追跡時の FDG-PET とアミロイド PET の中央読影を実施し、読影結果を各施設にフィードバックする。

3) アミロイド PET コア

①アミロイド PET 画像の解析法、診断法、施設間差の補正法の検討と確立

BF227 の読影指針を定め中央読影を開始する。アミロイド PET の解析方法についての検討を進める。米欧豪の ADNI データにも適用互換性のある定性・定量診断法を確立し、ベースラインデータの解析を行うと共に、US-ADNI データとの比較を行う。

②アミロイド PET 画像と AD バイオマーカーとの関連性の検討と意義の明確化

アミロイド PET の結果と遺伝子情報、髄液検査、心理検査、MRI および FDG-PET との比較検討を進める。

C. 結果

今年の PET コア活動の結果は以下のとおりである。

1) FDG-PET コア

①画像解析における複数の解析法の適用

被験者のカテゴリ別の群間解析と AD t-sum 値による定量的評価を実施し、その結果をもとに治療薬治験において FDG-PET を効果判定に用いる場合の必要被験者数の検討を開始した。また、教育年数が FDG-PET の画像変動要因と安まっていることを確認した。

②他モダリティ(アミロイド、MRI)との関連解析

NC、MCI、AD の各群において FDG-PET におけるアルツハイマー病パターンの有無とアミロイドの沈着の有無が一致しない症例が認められた。

2) PET-QC コア

①画像の品質管理方法の開発とPET画像の品質保証
PET 施設認定において FDG-PET (全 24 施設)、アミロイド-PET (全 13 施設) とともに施設認定を完了した。2011 年 1 月の時点で PET 検査実施数は 925 件に達した。

②中央読影の実施

今年度は FDG-PET とアミロイド PET の中央読影を 3 回実施し、読影結果を各施設にフィードバックした。

3)アミロイド PET コア

①アミロイド PET 画像の解析法、診断法、施設間差の補正法の検討と確立

小脳の関心領域 (ROI) の設定法を考案し、定量評価にもとづいた BF227 の読影指針を定めた。また、PiB の定量評価法 (SUVR) が米豪の ADNI データにも適用互換性のあることを確認し、ベースラインデータの解析を行い、NC 以外の MCI、AD における PiB 陽性率は日米豪で類似していることを確認した。

②アミロイド PET 画像と AD バイオマーカーとの関連性の検討と意義の明確化

日米豪のデータを併せて解析すると、NC 群においてアポ E4 陽性群、アポ E4 陰性群ともに高齢であるほどアミロイド蓄積が高度であった。

D. 考察

FDG-PET コアの画像統計解析、関心領域解析の検討は、初期データを対象として予定通り進んでいる。また、FDG-PET 画像の中央読影の進捗もほぼ予定通りである。今後は追跡検査のデータを加えた

縦断的な解析も合わせて行い、治療薬治験の必要被験者数の検討を続けていく。NC、MCI、AD の各群において見られた FDG-PET のアルツハイマー病パターンの有無とアミロイド沈着の有無の不一致は、臨床的に分類された各群の機能画像上の heterogeneity を示している。

PET-QC コアによる画像の品質管理方法による PET 画像の品質保証は、多施設共同研究において、標準化され、品質保証された均質なレベルの PET 画像データの取得を可能にするものであり、J-ADNI 以外の研究でも広く活用できる。

アミロイドコアで策定した BF227 PET の定量評価に基づく読影指針は今後新規アミロイドイメージング剤が開発された場合でも参考になる指針と考えられる。また、日米豪の PiB データに共通の評価法を適用できることを示したのは、世界標準の評価系の策定という ADNI 本来の目的に照らして意義が大きい。

E. 結論

PET コア活動の研究 4 年目として、1) FDG-PET コア、2) PET QC コア、3) アミロイドコアがそれぞれの担当領域を分担して J-ADNI PET 研究を推進した。その結果、FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理、画像データの解析などがほぼ予定通り進捗した。

共同研究者、研究協力者

先端医療センター：千田道雄 (PET QC コア責任者)、山根登茂彦、清水敬二、井狩彌彦、西尾知之、長井英仁

東京都老人総合研究所：石井賢二 (アミロイドコア責任者)、石渡喜一

姫路循環器病センター：石井一成

西播磨リハビリテーション病院：高橋竜一

先端医学薬学研究センター：松成一朗

筑波大学：根本清貴

国立長寿医療研究センター：加藤隆司、中村昭範、藤原 謙

(株)マイクロン：能勢直子、吉岡由里子、真喜志瑠子

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文

1. Borghammer P, Chakravarty M, Jonsdottir KY, Sato N, Matsuda H, Ito K, Arahata Y, Kato T, Gjedde A. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in Parkinson's disease is extensive: probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct.* 2010;214(4):303-17
 2. 伊藤健吾. 認知症関連研究の最前線. 第25回BFIC記録集, 63-68, 2010
 3. 加藤隆司, 伊藤健吾. アルツハイマー病のFDG PET コホートの現状. *PETジャーナル* 2010;Autumn (11), 32-34.
 4. 佐藤 誠, 伊藤健吾. 認知症の診断とPETイメージングの活用について, *ILSY No 103*:11-16, 2010
 5. 伊藤健吾, 加藤隆司. PET-18F-FDG PETによるアルツハイマー病の診断. *INNERVISION*, 26(1): 25-28, 2011.
 6. 伊藤健吾, 加藤隆司. PETによるアルツハイマー病の診断. *医療の広場*, 51(1): 23-26, 2011.
- ### 2) 学会発表
1. 伊藤健吾. J-ADNIにおけるPET研究の進歩: FDG PETの現状と展望. 第28回バイオテクノロジーシンポジウム, 横浜, 9月29日, 2010
 2. 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之, 真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健常者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第 50 回日本核医学会学術総会, 2010 年 11 月 12 日, 大宮ソニックシティ, 埼玉県さいたま市.
 3. 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之, 真喜志瑤

子, J-ADNI スタディグループ. 健常者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第7回 PET コア分科会, 2010 年 11 月 27 日, ベルサール八重洲, 東京都中央区.

4. 前野信久, 加藤隆司, 藤原 謙, 旗野健太郎, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 末永正機, 服部英幸, 吉山 顕, 三浦久幸, 伊藤健吾. BF227-PET 画像で捉えた A β 集積と VBM-MRI 解析による脳萎縮との関連についての検討. 第 29 回日本認知症学会学術集会, 2010 年 11 月 5,6 日, 愛知県産業労働センター (名古屋).
5. 藤原 謙, 加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎, 新畑 豊, 岡村信行, 谷内一彦, BF-227template を用いた解剖学的標準化の検討 第 50 回日本核医学会学術総会, 2010 年 11 月 11-13 日, 大宮ソニックシティ, 埼玉県さいたま市
6. 藤原 謙, 加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎, 新畑 豊, 岡村信行, 谷内一彦 BF-227PET における参照領域設定法の検討 第 50 回日本核医学会学術総会, 2010 年 11 月 11-13 日, 大宮ソニックシティ, 埼玉県さいたま市
7. 伊藤健吾. 認知症脳をみる. 平成22年度日本基礎老化学会秋期シンポジウム 長崎市民講演会「老いをみつめる科学」, 2010年11月21日, 長崎市歴史文化博物館, 長崎市.
8. 伊藤健吾. 認知症を画像で診る~早期診断から治療への貢献まで~平成22年度名古屋大学オープンシンポジウム. 2011年1月7日, 名古屋大学シンポジオン, 名古屋市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

PETデータの解析と標準化

研究分担者 千田道雄 先端医療センター映像医療研究開発部門長

研究要旨

J-ADNI プロジェクトでは、普遍的な PET データを得るために、施設による差や PET カメラの機種による差が最小となるように、検査法と撮像法を標準化し、データの品質チェックと補正を行っている。これまでに蓄積された FDG-PET データを用いてプレリミナリーな解析を行い、ベースラインと1年後を比較して脳の糖代謝の経年変化を評価できるかどうか検討した。脳のどの部位を評価するかなど、いくつかの課題があることがわかったが、これまでの報告と矛盾しない結果が得られた。J-ADNI の FDG-PET データは、将来、糖代謝を改善する治療薬の治験において薬効評価に必要な症例数を推定するために役立つデータとなりうるということがわかった。

A. 研究目的

アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト (J-ADNI) では、全国の参加研究機関にて健常者、軽度認知障害 (MCI) 患者および軽度アルツハイマー病患者 (AD) を登録し、6 か月～1 年毎に2～3年間、PET、MRI、髄液検査を行うとともに、認知機能検査にて追跡する。これらのデータから、アルツハイマー病の進行を評価し予測するうえでのバイオマーカーの意義を評価しその基準を構築する。さらに治療薬の効果を評価できるようにすることをめざす。本分担研究では、アルツハイマーの進行や発症を予測し評価するとともに治療薬の効果を評価する手法としての PET の有用性を確立する。

本年度は、PET の検査方法を標準化し、品質管理された PET データを蓄積するとともに、プレリミナリー解析として、ベースラインと1年後の FDG-PET 画像を比較して、経年変化とそのばらつきを試算し、将来治療薬の効果の評価に FDG-PET を用いる可能性とそのため課題を検討した。

B. 研究方法

(1) PET データの収集と QC

J-ADNI では、PET 撮像法を標準化するために、

まず PET カメラの機種ごとにファントム実験と既存の臨床データの検討によって、最適なデータ収集法と画像再構成条件を定めた。さらに、PET 関係機器の点検・校正とデータ収集方法の詳細を記載したマニュアルを作成して各施設に配布し、技師らを集めて講習会を開催した。

次に、各 PET 施設を訪問して、実際に機器と PET 撮像時の被験者の環境を確認し、スタッフに本研究の目的と意義およびデータ収集における注意点を説明した。また、ファントム実験により、各施設の PET カメラの性能を確認した。ホフマン3D脳ファントムの画像から、空間分解能を評価した。また、アミロイドイメージングを行う施設に対しては、さらに円筒プールファントムを用いて高計数率での定量性を確認した。放射性薬剤の合成に関しても書類によりその品質を確認した。このような手続きを経て、参加各 PET 施設に対して施設認定を行い、本プロジェクトに必要な品質の PET 検査を実施できることを認証した。

プロジェクト開始後は、データセンターを介して各施設で収集された PET データを逐一ダウンロードし、品質チェック (QC) を行った。まず、再撮像を必要とするような大きな問題 (激しい体動や視野からの脳の逸脱) が無いことを確認した

のち、撮像条件がマニュアル通りであることを画像ファイルのヘッダと撮像時に記録されたスキャン情報シートから確認した。疑問点は施設側に照会した。

次に、体動を視覚判定する一方、いわゆるレジストレーションソフトウェアにてフレーム（FDGでは5分×6フレーム、PiBとBF227では5分×4フレーム）の間の体動の位置補正を行った。体動が大きいフレームは吸収補正に誤差があるとみなし不良データとして捨て、残ったフレームを加算して後期相の画像を作成した（FDGでは30分、PiBとBF227では20分間の画像）。それから各画像をAC-PCを基準にして脳の傾きを正して画面中央に配し、ピクセルサイズとマトリクスサイズを統一して、機種による見え方の違いをなくした。

(2) PETデータの中央読影

QC後のPET画像データ(フレーム加算平均画像。PiBは後期相のみ加算)は脳のPETのエキスパート3名が、臨床区分やその他の臨床情報を伏せ、年齢・性別およびMRI画像のみを与えられて読影し、視覚的評価をおこなった。FDG-PETに関しては、健常群で正常パターンを呈する25例のノーマルデータベースを用いて3D-SSPによる統計画像処理して得られたz画像をも評価に用いた。FDG-PET画像の視覚判定は、Silvermanの7分類(N1, N2, N3, P1, P1+, P2, P3)を用いてパターン分類した。N1が正常パターン、N2が萎縮相応、N3が脳梗塞などの局所低下パターン、またP1がADパターン、P1+がDLB等ADパターンの変形、P2がFTDパターンである。判定が一致しないものに関してはコンセンサス読影会にて討論の上、公式判定を決めた。

(3) FDG-PETの経年変化

これまでにベースラインと1年後のFDG-PET撮像が終了し、データのQCチェックや体動補正を経て加算平均画像が作成された120例(健常群58, MCI群37, AD群25)を対象に、経年変化を評価

することができるか、プレリミナリーな解析を行った。

QC後のFDG-PET画像は、全脳平均値が1となるように一定数をかけて規格化した後、SPM8を用いて解剖学的に標準化した。標準脳画像座標系の上で、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後部帯状回に関心領域を設定し、各領域の相対的FDG集積(糖代謝の指標)を求めた。ベースラインと1年後との差と計算し、ばらつきを評価した。

(倫理面への配慮)

J-ADNIプロジェクトは主任研究者および参加各施設の倫理委員会の承認を得て研究を開始し、被験者からは、本研究のような解析にデータが用いられることも含めて、インフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化後に解析を行っている。

C. 研究結果

図1に、部位毎の各臨床区分毎のFDG集積値(全脳平均=1)の経年変化(1年後からベースラインを引いた値)の平均値を示す。1年間の変化は、いずれもわずかであったが、側頭葉と後部帯状回にてAD群とMCI群がベースラインに比べて1年後がやや低下する傾向が見られた。なお、後部帯状回ではMCI群やAD群と健常群との間にFDGの集積値自体に大きな差が認められたが、これはMCI群やAD群の後部帯状回のFDG集積が相対的に低いことを示しており、P1パターンが多いことを反映している。

図2に、個人差のばらつきを見るため、各被験者の経年変化値(1年後からベースラインを引いた値)をプロットした、側頭葉と後部帯状回のデータを示す。被験者によるばらつきはかなり大きい。MCI群と健常群との間に、有意差が見られた。これは、MCI群のすくなくともかなりの被験者が、健常群に比べて糖代謝の低下が大きいことを意味しており、MCI群からADに進行する例がかなりいると考えられることと矛盾しない。

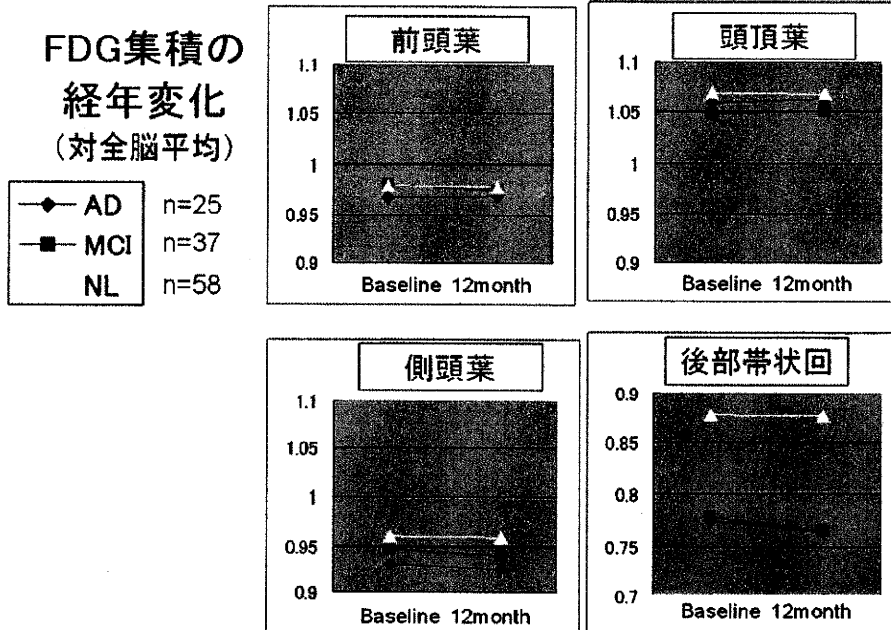
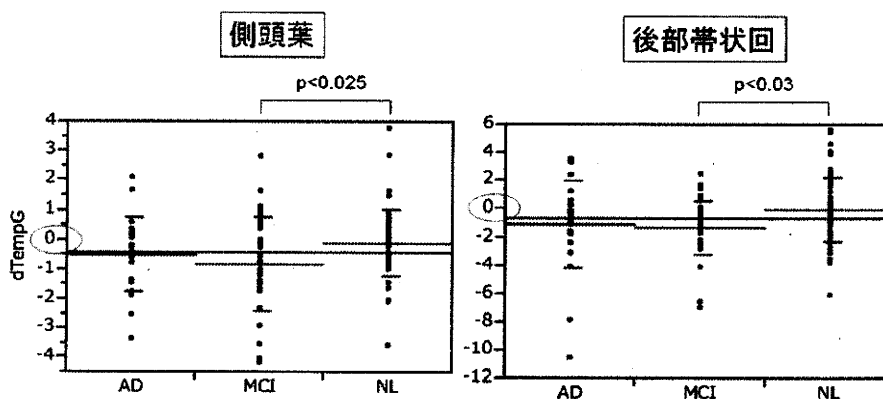


図1:FDG 集積の経年変化(平均値)

**FDG集積の経年変化
(12か月の値－ベースラインの値)
(対全脳平均値 × 100)**



各被験者のプロット、総平均および各群の平均と標準偏差。

図2:FDG 集積の経年変化(各被験者)

D. 考察

J-ADNI データから脳の局所糖代謝の経年変化を評価できることがわかった。

技術的課題として、解剖学的標準化が自動的にうまくいかない例があるので、これをみつけて除外する

か、補正する方法の開発が必要であることがわかった。

次に、脳の部位を選ぶ際に、解剖学的構造に従って関心領域を設定するのは必ずしも適当とは限らない。たとえば、AD 群と健常群をベースラインで比較

して有意差のある部位に着目し、その部位の経年変化をMCI群で評価する、といったアプローチは有望と思われる。また、認知機能検査の成績と有意に相関する部位に着目する、というアプローチもありうる。どの部位の糖代謝に注目すべきかを、どのように決めるかは、今後の大きな課題である。

また、今回は全脳平均値=1となるように値を正規化した。参照領域が全脳がよいのか、小脳や脳幹部を用いるべきかも、検討を要する。

このように、今後検討すべき、技術的課題やデータ解析上のさまざまな課題があるが、J-ADNIのデータから経年変化を評価できることがわかった。経年変化の個人差のデータに基づいて、治療薬によって糖代謝が改善される（または低下が阻止される）ならば薬効評価で有意な結果を得るために必要とされる症例数を推定することができる。治療薬の開発に役立つと考えられる。

E. 結論

J-ADNIのFDG-PETデータから脳の局所糖代謝の経年変化を評価でき、糖代謝を改善する治療薬の治験において薬効評価に必要な症例数を推定するために役立つデータとなりうることがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合 研究事業）

分担研究報告書

J-ADNI における体液バイオマーカー測定 of 標準化と国際連携

分担研究者 桑野 良三 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

アルツハイマー病の早期診断と病気進行を客観的に評価するバイオマーカー測定法を確立する。本年度は、脳脊髄液の保存法、凍結融解の影響、測定条件の検討並びに J-ADNI 研究に登録した健常高齢者、軽度認知障害、早期アルツハイマー病の被験者を対象として脳脊髄液のアミロイド β 、タウ、リン酸化タウを測定し、国際比較を中心に行った。

A. 研究目的

団塊世代がもうすぐ 65 歳を迎え、我が国始まって以来の超高齢社会の到来は目前に迫っている。感染症の克服や治療可能な病気の治療法が発達し、また病気の予防に対する意識の向上によって、これまで医療の前面に出なかった高齢になって発症する疾患対策が緊急の課題となってきた。認知症は 70 歳代から急激に増加し、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の増加は、患者本人のみならず家族を巻き込み、若い世代の労働力を非生産労働に向けざるをえない事態となっている。少子高齢化の時代にあつて、医療経済的にも大きな課題である。

AD は、年齢と共に有病率/罹病率は増加することから加齢が最大のリスクである。本人の自覚がない無症状期に脳病変が不可逆的に進行し、病気に気づいた時には、健康な脳に戻れない。従つて AD 予備軍を発症前に診断し、健康な脳を保つための予防につとめることが重要である。発症後は、薬剤応答、医療介入の効果や生物学的病理の進展を反映するゲ

ノム情報及びバイオマーカーによる治療経過の客観的な評価が求められる。

前向き大規模臨床研究である Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) は、臨床診断、心理テスト、脳画像データ、生化学検査、ゲノム情報を統合して、軽度認知障害 (MCI) から AD 発症並びに病状進展を客観的に評価する多施設共同研究である。

本研究は、J-ADNI 生化学コアとして、経時的に収集する血液、脳脊髄液でアミロイド β ペプチド ($A\beta$)、タウなど病勢をモニターするバイオマーカーの測定並びにゲノム情報取得の基礎研究を行う。本年度は、脳脊髄液の保存法、凍結融解の影響、測定条件の検討並びに J-ADNI 研究に登録した健常高齢者 (NL)、MCI、早期 AD の被験者を対象として脳脊髄液の $A\beta$ 42、タウ、リン酸化タウを測定し、US-ADNI との比較を行った。

B. 研究方法

1) 脳脊髄液 $A\beta$ 42、タウ、リン酸化タウの測定法。

A β 42、タウ、リン酸化タウの測定は、それぞれの特異抗体を識別コード付与ポリスチレン製ビーズ（直径 5.6 μ m）表面に固定したトリプルアッセイ法を採用した。ポリスチレンビーズ担体は 2 種類の蛍光色素で着色され、蛍光色素の配合比率が識別コードになっており、バッファ液に懸濁 “Suspension Array Technology (SAT)” した状態で識別できる。この SAT を利用した Luminex システムの多項目同時解析手法は、xMAP (Multiple Analyte Profiling) と呼ばれる。

Luminex ビーズに 1 次抗体として 4D7A3(A β 42)、AT120 (総タウ)、AT270 (181P-タウ) が固定され、ビオチンラベル 2 次抗体として、3D6 (A β 42)、HT7 (総タウ)、HT7 (181P-タウ) を用いた測定キット (INNO-BIA AlzBio3, Innogenetics 社) を使用した。

検体と抗体反応は 96 穴プレートを使用する。96 穴プレートの場所による影響をおさえるために、コントロール検体をある程度ランダムに配置した。検体 75 μ l 一次抗体及び二次抗体との反応を 25 $^{\circ}$ C で一晩行い、翌日洗浄・発色して Luminex200 にて計測した。米国と同じく各々 quadruplicate 測定をした。

2) 脳脊髄液の凍結融解。

脳脊髄液を採取し、細胞成分を遠心分離法で除去し、-80 $^{\circ}$ C の保存した時点を融解 0 回とした。融解回数 1 回と 2 回、または 1 回と 3 回の A β 42、タウ、リン酸化タウを測定し濃度を比較した。

3) 保存用チューブの検討。

保存または操作中にペプチドがチューブに吸着するかどうかを検討した。脳脊髄液を新しいポリプロピレンチューブに移し替え、非吸着の A β 42、タウ、リン酸化タウを測定した。

4) J-ADNI 検体測定と US-ADNI 測定値の比較。

J-ADNI の NL、MCI、早期 AD の脳脊髄液 A β 42、タウ、リン酸化タウを測定した。US-ADNI と比較するために、J-ADNI で採取した 20 検体を US-ADNI バイオマーカークオアのペンシルベニア大学の L. Shaw 教授にも測定を依頼した。

(倫理面への配慮)

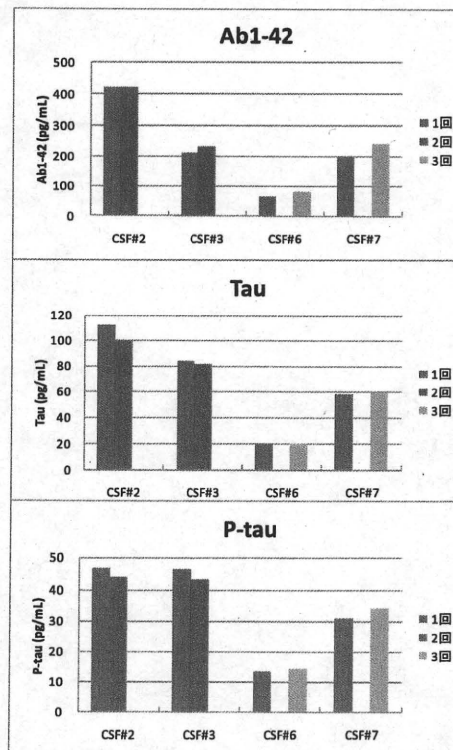
本研究は新潟大学医学部の臨床倫理委員会及び遺伝子倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

昨年度、11 人の脳脊髄液を使用して A β 42、タウ、リン酸化タウの INNO-BIA AlzBio3 トリプルアッセイの予備実験を行い、3 分子いずれも quadruplicate 測定の結果、測定値のバラツキはほとんどないことを確認している。今年度は条件検討のために、J-ADNI とは別に以前から保存している脳脊髄液を使用して、凍結融解、吸着実験を行った。

1) 脳脊髄液の凍結融解。

図 1



4 検体を用いて、-80℃凍結／融解時間を一定にして凍結融解を繰り返し、一部を Luminex200 にて測定した (図 1)。その結果、凍結融解による測定値に変動はみられなかった。

2) 保存用チューブの検討。

Aβ 図 2 a 42 は、濃度の差によらず 8 検体すべてが、新しいチューブに移すごとに、20%以上が吸着した (図 2 a)。一方、タウやリン酸化タウは、ほとんど変化がみられなかった (図 2 b)。

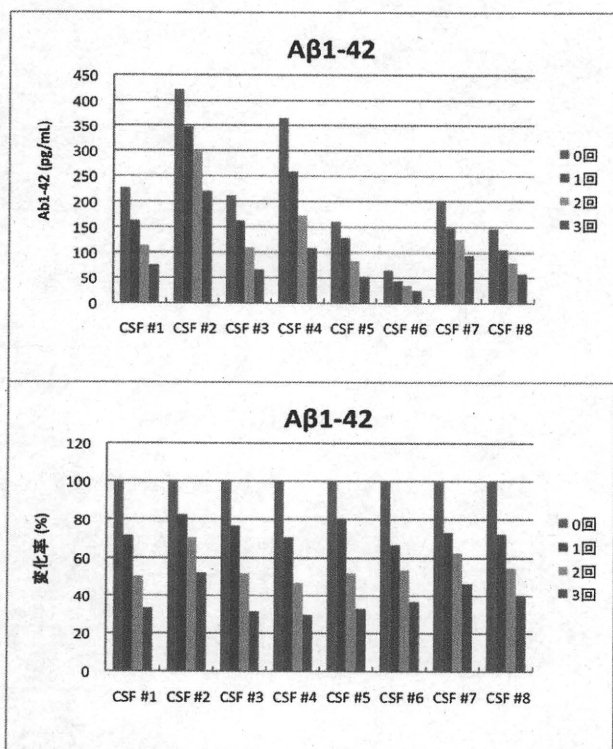


図 2 a

3) J-ADNI 検体測定と US-ADNI 測定値の比較。

J-ADNI でベースライン採取した脳脊髄液、NL (53 例)、MCI (65 例) AD (30 例) について、Aβ42、タウ、リン酸化タウを測定した。US-ADNI と比較したところ、J-ADNI の測定値が全体に高かった。そこで、20 検体 (NL7, MCI6, AD7) を米国に送り測定したところ、Aβ42 に関しては 2.2~2.5 倍、タウは 1.4~1.6 倍、リン酸化タウは

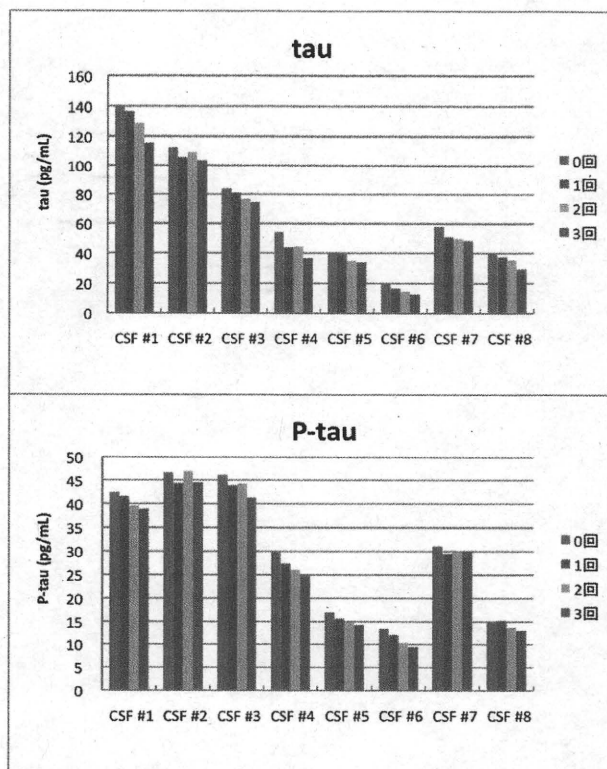


図 2 b

Aβ1-42	J-ADNI	US-ADNI	J/US ratio
NL	467±126	194±47	2.4
MCI	283±91	112±35	2.5
AD	212±77	93±23	2.2
tau	J-ADNI	US-ADNI	J/US ratio
NL	67±30	44±26	1.6
MCI	120±48	83±33	1.4
AD	119±73	76±44	1.5
P-tau	J-ADNI	US-ADNI	J/US ratio
NL	34±10	26±8	1.4
MCI	66±25	55±23	1.2
AD	59±25	54±21	1.1

表 1

1.1~1.4 倍の結果であった (表 1)。そこで検体ごとに測定値がばらついたために J-ADNI と US-ADNI の測定値が大きく異なるかを確認するために相関係数を計算した。その結果、両者は非常に高い相関係数

を示した (図 3)。

しかし、吸着という別の重大な事象が明らか

図 3

になった。以前から Aβ42 は、採取・保存・測定用チューブに吸着することが知られていた。ガラス管、ポリスチレンは吸着するがポリプロピレンは比較的吸着しないとされてきた。しかし、ポリプロピレンも吸着したので、最初に、チューブをシリコンコーティングしてみたが吸着を抑えることができなかった。現時点では有効な対策がなく、検体を小分けして別のチューブに移さざるを得ない場合は、少なくともすべてのサンプルを同じ回数分注しなければならない。しかも検体によっても吸着の度合いが異なるので、脳脊髄液を採取したら、必要最小量に小分けして保存するしか方法がない。症状に連動 (健常 - MCI-AD) して Aβ42 が低値になることがわかってきたが、吸着による低値であっては意味がない。特に、本プロジェクトにおいては、同一人の経過を追跡するのでその被験者の絶対測定値がもとめられる。吸着などの見かけの測定値によって判定を誤らないように注意する必要がある。

US-ADNI との比較において、両者の相関係数が 0.967 以上あり、ラボ内の測定値の再現性は非常に高いことがわかる。同じ機種で、プロトコールに忠実に従って処理しており、実験誤差や個人誤差では説明できない“なにか”が隠れていると思えるが、その原因は不明である。現在、脳脊髄液バイオマーカー測定の国際 QC プログラムに参加しているので、必ず科学的な答えが得られるであろう。

E. 結論

健常者から MCI をへて AD に移行する客観的な診断基準を策定するに当って、生化学コアのバイオマーカーとして、脳脊髄液中の Aβ42、タウ、リン酸化タウ濃度測定は非常に有効であることが示された。しかし、国際的なインターラボ間における測定の絶対値を統一して評価する課題が明確になった。

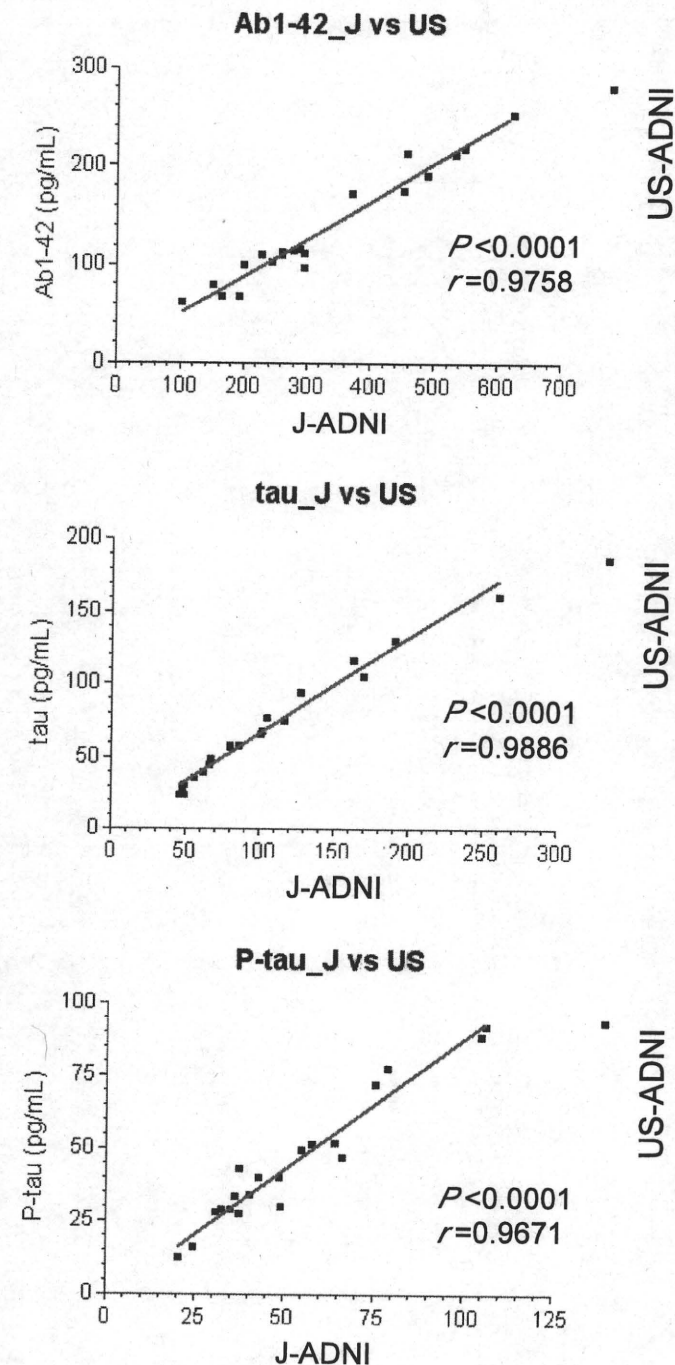


図 3

D. 考察

脳脊髄液中の Aβ42、タウ、リン酸化タウ濃度は凍結融解による影響をほとんど受けないことがわかった。この 3 種類をバイオマーカーに用いる限り、保存状態に関しては安定した結果が得られることを意味している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koshy B, Miyashita A, St Jean P, Stirnadel H, Kaise T, Rubio JP, Mooser V, Kuwano R, Irizarry MC. Genetic deficiency of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (PLA2G7 V297F null mutation) and risk of Alzheimer's disease in Japan. *J Alzheimers Dis.* 21:775-780. (2010)
- 2) Fu YJ, Nishihira Y, Kuroda S, Toyoshima Y, Ishihara T, Shinozaki M, Miyashita A, Piao YS, Tan CF, Tani T, Koike R, Iwanaga K, Tsujihata M, Onodera O, Kuwano R, Nishizawa M, Kakita A, Ikeuchi T, Takahashi H. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol.* 120:21-32. (2010)
- 3) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM, Ishii K, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Miyashita A, Kuwano R, Nakashima K, Murayama S. Neuropathological Asymmetry in Argyrophilic Grain Disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 69:737-744. (2010)

2. 学会発表

- 1) Koshy B, Miyashita A, StJean P, Stirnadel H, Kaise T, Rubio J, Mooser V, Kuwano R, Irizarry M. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2010 in Honolulu, Hawaii Genetic deficiency of plasma lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) and risk of Alzheimer's disease in Japan. 1-2.
- 2) Miyashita A, Saito Y, Hatsuta H, Tsukie T, Kakita A, Iijima R, Ogishima S, Tanaka H, Takahashi H, Murayama S, Ihara Y, Kuwano R. Gene expression profiling of postmortem brain tissues with Alzheimer's disease.
- 3) 月江珠緒, 宮下哲典, 池内健, 角田伸人, 高橋智, 桑野良三. 脳脊髄液中のアミロイドβ, 総タウ, リン酸化タウ測定条件の検討. 第29回日本認知症学会, 名古屋
- 4) 宮下哲典, 齋藤祐子, 初田裕幸, 月江珠緒, 村山繁雄, 井原康夫, 桑野良三. 死後脳におけるアルツハイマー病関連遺伝子の発現プロファイリング. 第29回日本認知症学会, 名古屋
- 5) 温雅楠, 宮下哲典, 月江珠緒, 齋藤祐子, 初田裕幸, 村山繁雄, 柿田明美, 高橋均, 北村信隆, 赤澤宏平, 井原康夫, 桑野良三. アルツハイマー病脳組織におけるSORL1の遺伝子発現解析. 第29回日本認知症学会, 名古屋
- 6) 初田裕幸, 齋藤祐子, 伊藤慎治, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 新井富生, 沢辺元司, 金丸和富, 石井賢二, 宮下哲典, 桑野良三, 村山繁雄. 後部帯状回と楔前部におけるアミロイドβ沈着. 第29回日本認知症学会, 名古屋
- 7) 角田伸人, 東海林幹夫, 荒井啓行, 古川勝敏, 桑野

良三, 池内健, 赤澤宏平, 山口晴保, 村山繁雄, 長島優, 長池一博, 井原康夫. MCI および AD 脳ではγ-secretase活性は変化している?!. 第29回日本認知症学会, 名古屋

- 8) 久徳弓子, 宮崎裕子, 山下陽三, 桑野良三, 村上龍文, 渡辺憲, 砂田芳秀. 健忘症状で気づかれたFTDP-17 (MAPT) の1家系. 第29回日本認知症学会, 名古屋
- 9) 今野禎子, 羽田沙織里, 中矢正, 濱田由紀子, 前田雅弘, 桑野良三, 赤津裕康, 鈴木利治. Alcadinのγセクレターゼ代謝産物p3-A1cの血中からの抽出と定量. 第29回日本認知症学会, 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

各国 ADNI 研究データを結合する際の問題点について

分担研究者 佐藤 元¹⁾

1) 東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学

研究要旨

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI における Pib 判定陽性被験者を抽出し、被験者の年齢、性別、遺伝子検査 (ApoE) 結果、部位別 Pib-アミロイドイメージング PET SUVR 値などに関するデータを結合し、各国スタディー間の相違を検討した。被験者の年齢や性別、また心理検査得点には有意差があった。また、SUVR 値についても、各国スタディー間で有意差が認められた。この差は、1) 被験者、2) 診断分類、3) PET 撮影および SUVR 値の算出、4) Pib 判定、5) ApoE 結果等の差に起因している可能性がある。今後、各国スタディーで蓄積されたデータを結合して解析対象とする場合、これらについて十分な検討を行うことが重要である。

A. 研究目的

現在各国で蓄積が進められている ADNI データは、それらのデータを結合して総合的な研究を行うこと、また国や人種による知見の相違について検討することが期待されている。米国、オーストラリア、日本において利用可能なデータを結合し、それらを結合して解析・研究を行う可能性、問題点を検討した。

B. 研究方法

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI に蓄積され抽出可能となっている、Pib 判定陽性者を抽出して被験者の年齢、性別、遺伝子検査 (ApoE) 結果、部位別 Pib-アミロイドイメージング PET (Pib-AI PET) SUVR (Standard Uptake Value Ratio) 結果などに関するデータを結合し、各国スタディー間の相違を検討した。J-ADNI データについては、Pib 判定結果を始めデータセンターを通じての利用が可能な段階となっていないため、東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所・石井賢二所長の協力を要請し、上記研究所において集約されたものを用いた。

(倫理面への配慮)

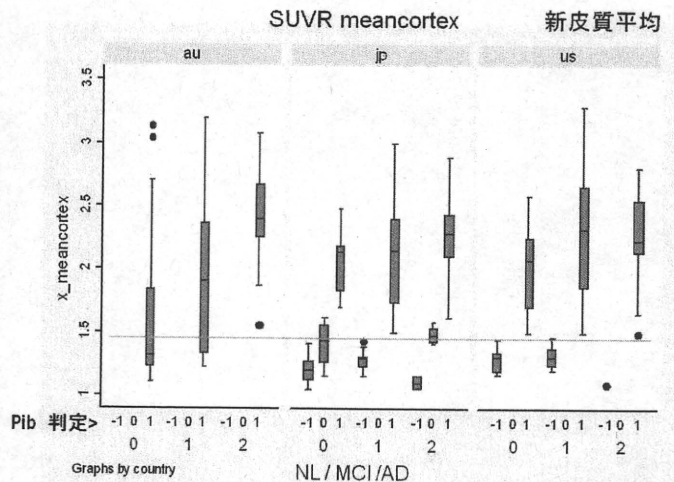
匿名化され個人特定がされない形のデータを利用して解析を行った。

C. 研究結果

ADNI より AD18 名、MCI45 名、NL10 名、AIBL より各 29、41、118 名、J-ADNI より 44、60、18 名のデータを抽出した。各群 (AD/MCI/NL) 被験者の平均年齢 (年) は ADNI (78.8/ 76.3/ 73.2)、AIBL (73.1/ 76.0/ 73.2)、J-ADNI (73.5/ 71.1/ 67.3) で

能な範囲で比較した結果、男女比 (男性割合) についても AIBL48.1%、J-ADNI34.4%と有意差 ($p=0.017$)

図 1 新皮質平均 Pib-AI PET SUVR (判定別)



があり、MMSE 得点においては、AIBL 27.3 点、J-ADNI 25.8 点と差 ($p<0.001$) がみられた。

新皮質 Pib-AI PET SUVR 平均値は、概して NL<MCI<AD の分布が、また Pib 判定結果とも関連 (negative < equivocal < positive) が見られた。SUVR 値による分類カットオフ値を 1.4~1.5 に設定すると、Pib 判定をよく判別する (図 1)。

続いて、Pib 判定陽性被験者のみを抽出して、新皮質平均 Pib-AI PET SUVR 値の分布を各国別、診断分類別に示す (図 2)。

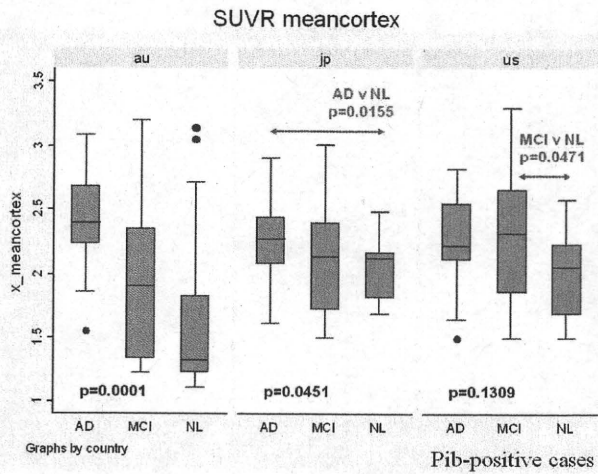


図2 新皮質平均 SUVR (国別、診断分類別)

AIBL では、AD/MCI/NL の各群間で有意差が認められたが、ADNI では MCI/NL 間、J-ADNI では AD/NL 間においてのみ差があり、他の群間においては有意差を認めなかった ($p < 0.05$)。各診断分類別に各国間の SUVR を比較した (図 3)。

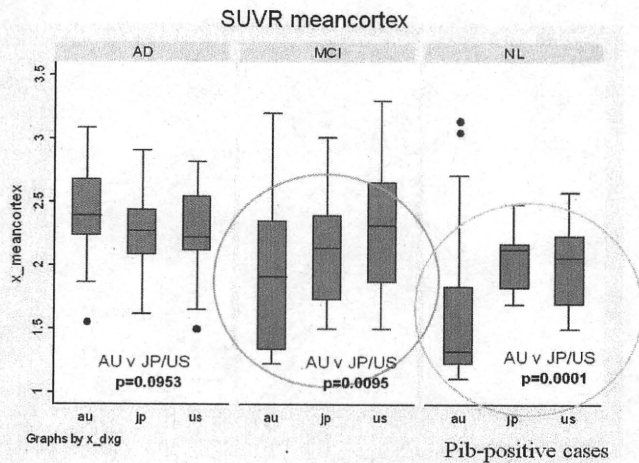


図3 新皮質平均 SUVR (診断分類別、国別)

その結果、AD 群では SUVR 値に各国間で有意差を認めなかったが、MCI 群と NL 群において AIBL/ADNI、AIBL/J-ADNI 間で有意差が認められた。このスタディー間の差は、診断分類、ApoE 検査結果、被検者年齢を要因とした分散分析においても有意なものであった ($p = 0.001$)。

同様の解析を、各部位の Pib-AI PET SUVR 値で行った。前頭眼窩野における結果を図 4 に示す。前頭眼窩野においては、AD 群および NL 群において AIBL/ADNI 間、AIBL/J-ADNI 間で有意差が認められた。しかし、診断分類、ApoE 検査結果ならびに被検者年齢を要因とした分散分析では、これらによる SUVR 値の差はあるものの (診断分類、ApoE 結果および年齢ともに $p < 0.001$)、スタディー別の有

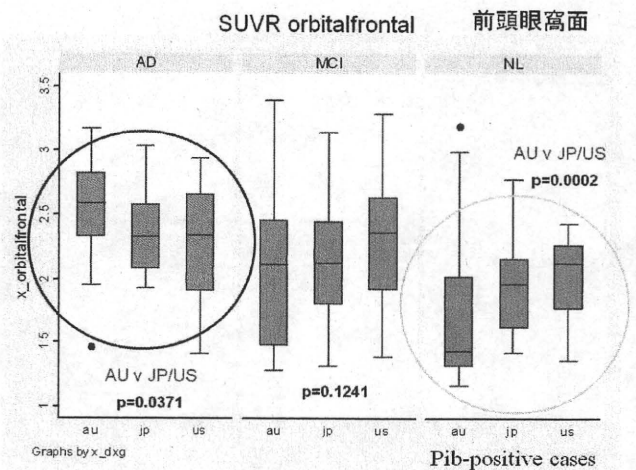


図4 前頭眼窩野 SUVR (診断分類別、国別)

意差は認められない ($p = 0.1083$)。

次に、後頭葉 Pib-AI PET SUVR 値について検討を行った (図 5)。この部位においては、NL 群においてのみ、AIBL/J-ADNI、AIBL/ADNI 間で SUVR 値の有意差が認められた ($p = 0.001$)。

このスタディー間の有意差は、診断分類、ApoE 結果を因子とした分散分析においても有意なものであった ($p = 0.0008$)。

さらに、半卵円中心部における Pib-AI PET SUVR 値について解析すると、各スタディーを別個に解析すると診断分類別の SUVR 値に差を認めないが、ADNI/AIBL/J-ADNI のデータをプールすると有意差が検出される ($p = 0.0351$)。また、NL 群において、AIBL/J-ADNI、ADNI/J-ADNI 間で有意差が見られた ($p = 0.001$) (図 6)。

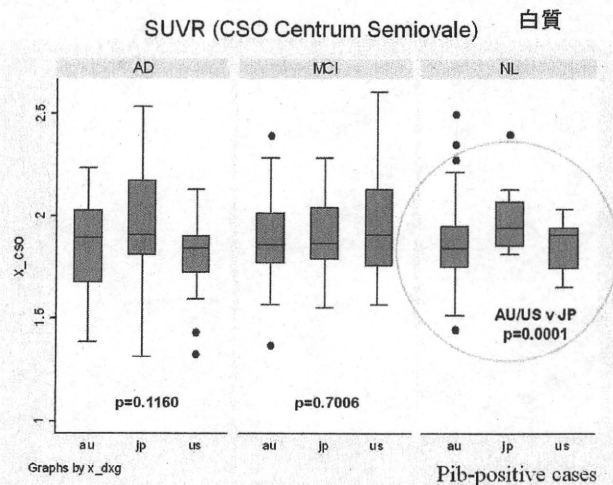


図5 後頭葉 SUVR (診断分類別、国別)

この部位については、後頭葉と同様、診断分類、ApoE 結果、被検者年齢で調整後も有意差が認められた ($p = 0.0075$)。

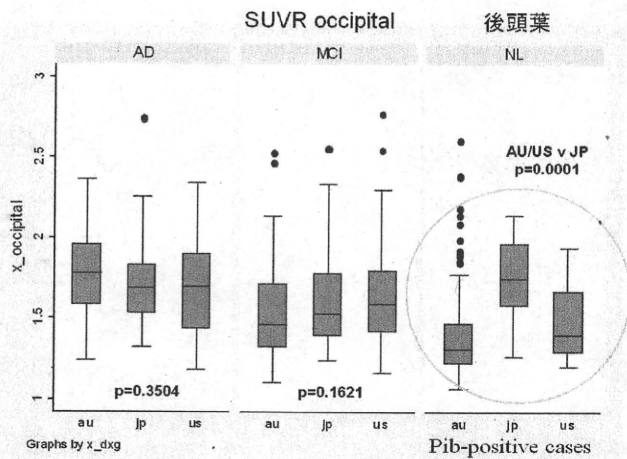


図6 半卵円中心部 SUVR (診断分類別)

D. 考察

ADNI/AIBL/J-ADNI間では、被検者の基本属性である年齢や性別、また心理検査(MMSE)得点について有意差があることが明らかになった。

診断分類別に各国スタディー間で Pib-AI PET SUVR 値の比較を行うと、新皮質平均また各部位で有意差が認められた。MCI 群の新皮質平均 SUVR、AD 群の前頭眼窩野においては ADNI/J-ADNI の SUVR 値は類似しているが、これらの AIBL における結果とは異なっていた。元々診断分類によって変化の小さい(有意差の見られない)白質部 SUVR 値については、AD/MCI 群におけるスタディー間の有意差は見られない。

各国スタディー間の Pib-AI PET SUVR 値の差は、1) 被検者、2) 診断分類、3) PET 撮影および SUVR 値の算出、4) Pib 判定、5) ApoE 結果等の差に起因している可能性がある。特に NL 群において差が多くみられることを考えると、被検者(属性、疾病分類、その他の特性の状態)の差に起因するものがある可能性が大きい。また、本研究で検討した SUVR 値の差の有無が計測部位により異なっていることは、今後、これが人種などの被検者特性によるものであるか、Pib 判定や PET 撮影のスタディー間の差によるものであるかを注意深く検証する必要がある。

E. 結論

ADNI/AIBL/J-ADNI において Pib 判定陽性とされた被検者における Pib-AI PET SUVR 値には各国スタディー間で有意差が認められた。これらが真に人種差といえるか否かは、本研究で調査・計測されている各項目を始めとして、被検者特性ならびに画像撮影ならびにデータの数値処理、ApoE 検査、Pib 判定のプロトコルや信頼性について詳細な比較検討を経て結論付ける必要がある。

各国スタディーで蓄積されたデータを結合して解析対象とすることでより多くの被検者(数)が得られると統計的検出力が高まり、微細な差についても

検討が可能になることが期待されている。しかし、異なるスタディーのデータを結合する場合には、上記の点について十分な検討を行うことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。
3. その他発表

佐藤元. J-ADNI 研究における統計コアの役割・活動. 平成 22 年度「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発/アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト: 根本治療の実現にむけて」研究開発委員会. 平成 23 年 1 月 29 日. 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

J-ADNI 臨床研究の品質管理とデータマネージメント

分担研究者 佐藤典子 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 放射線
診療部 部長

研究要旨

J-ADNI では現在 500 名近くの被験者の組み入れが行われ、臨床・画像データが継続的に登録されているが、今後重要なのは各種解析に向けたデータマネージメントである。日々登録されるデータのチェックに加え、J-ADNI で解析時に特に重要なのが MCI から AD への診断移行、いわゆるコンバージョンまたはその逆のリバージョン等の被験者状態の経時的な把握・整理、追跡中の欠測データの有無などの検査、検査データの状態把握、その記録・整理などである。本研究では登録された臨床データのチェックに加えて被験者状態や検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法の検討を行った。

A. 研究目的

J-ADNI では多施設脳画像研究に必要な情報基盤（ハードウェア・ソフトウェア）の基礎的な整備を終え、現在データ収集が大規模に行われている。データ収集の安定的な運用と共に、今後重要になるのはデータ解析に向けたデータマネージメントである。本研究では登録済みデータのクリーニングに加えて被験者や検査状態の経時的な把握のためのデータ抽出・分析法の検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

臨床データについては研究参加施設が入力したデータとスキャナーで pdf 化した用紙の原資料との突き合わせをダブルチェックで行った。被験

者状態、特に診断移行についての経時的な情報把握のため、データベースから定期的に抽出する項目の検討を行った。また、検査状態の経時的な把握のため、検査が実施されたかどうか以外に取り得る状態の検討、データ管理の方法、運用について既存のデータや研究手順を元に検討した。

C. 研究結果

データのクリーニングについてはのべ検査項目数で見た場合、既存データの 7 割程度のデータチェックが完了した。

被験者の診断移行の情報管理については検討の結果、施設名、被験者番号、組み入れ時の群、組み入れ時年齢、どの時点の来院か、来院時の診断、Case Report Form (CRF) に記録されているコン

バージョンリバージョンの有無、コンバージョンのタイプ、リバージョンのタイプ、CRFの固定状況、CRF記入日、コンバージョン/リバージョンの申請を行っているか、前回のデータ抽出日時、今回のデータ抽出日時の14項目を抽出することとなった。また、検査状態の経時的な把握のための検討の結果、検査が実施されていない状況において、単純に今後のスケジュールでありまだ実施されていない状態に加え、被験者が完全に研究参加を中止したため行われなしか行われなかったケース、被験者または施設の都合により、被験者が完全に研究参加を中止した訳ではないが一時的にその検査のみが行われなしか行われなかったケースなどに状態が分類できることが分かり、これらを新たに管理するためのシステムの仕様を決定した。

D. 考察

膨大なデータが蓄積されていく中で、登録データの精度・整合性を保ち続けることがまず重要であるが、これを利用する基盤を整備することも同様に重要である。J-ADNIでは特に軽度認知機能障害者のアルツハイマー病への診断移行が重要となることから、この状態を迅速かつ正確に管理するため、データ抽出項目を検討・決定しこの抽出を定期的に行うこととした。これによりアルツハイマー病へ移行した被験者の抽出・管理がより容易となった。検査状態の把握においては実施されていない状態について既存のデータから新たに状態を細分化し、今後これをデータベースに組み込むことによって解析時のデータ確認・データ整理の手間が大幅に短縮されることが予想される。

E. 結論

データが継続的に蓄積される中でデータ解析のためのデータ整理・管理の重要性が増していつて

いる。今回の研究ではその中でも重要な被験者の診断移行についての情報管理と検査状態の詳細な状態把握のための手法について検討した。解析を促進するため今後もデータ整理・管理手法の継続的な検討が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし