

- 7) 宮下哲典, 月江珠緒, 齊藤祐子, 初田裕幸, 中谷明弘, 村山繁雄, 井原康夫, 桑野良三
BioJapan2011, 横浜, 2011/10/5 -7
- 8) 桑野良三, アルツハイマー病の疾患関連遺伝子の探索. 第30回日本認知症学会, 東京, 2011/11/11-13
- 9) 桑野良三, 村山繁雄, 生化学・病理コア. 第30回日本認知症学会, 東京, 2011/11/11 -13
- 10) 高橋竜一, 石井一成, 石井謙二, 加藤隆司, 千田道雄, 伊藤健吾, 杉下守弘, 桑野良三, 岩坪威, PIB 陽性 aMCI における ApoE-e4 の PiB 集積や局所糖代謝への効果. 第30回日本認知症学会, 東京, 2011/11/11 -13
- 11) 月江珠緒, 宮下哲典, 池内健, 中谷明弘, 桑野良三, 岩坪威, J-ADNI, 脳脊髄液中のアミロイド b, 総タウ, リン酸化タウの測定: J-ADNI 研究. 第30回日本認知症学会, 東京, 2011/11/11-13
- 12) 宮下哲典, 齊藤祐子, 初田裕幸, 月江珠緒, 村山繁雄, 井原康夫, 中谷明弘, 桑野良三, アルツハイマー病脳の遺伝子発現プロファイリング. 第30回日本認知症学会, 東京, 2011/11/11-13
- 13) 宮下哲典, 月江珠緒, 中谷明弘, 桑野良三。アルツハイマー病のゲノム・遺伝子発現解析。新潟脳神経研究会第294回例会, 2011/11/29
- 14) 中谷明弘, 月江珠緒, 宮下哲典, 桑野良三。アルツハイマー病血液バイオマーカーの同定に向けた統計的手法の開発。新潟脳神経研究会第294回例会, 2011/11/29
- 15) 桑野良三, アルツハイマー病はどこまで分かったか. 市民公開講座, 新潟, 2011/12/2
- 16) Ryozo Kuwano, Genomics of Alzheimer disease. 42nd NIPS International Symposium, Okazaki, 2012/3/6 -7
- 17) Ryozo Kuwano, Tamao Tsukie, Akinori Miyashita, Takeshi Ikeuchi, Akihiro Nakaya, Takeshi Iwatsubo, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 42nd NIPS International Symposium, Okazaki, 2012/3/6 -7

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

Pib アミロイド画像と ApoE4 status との部位別関連について

分担研究者 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部

研究要旨

ApoE4 検査結果により Pib アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値に差があるか否かを、各スタディー (J-ADNI, US-ADNI, AIBL) 別、診断分類 (NL, MCI, AD) 別に検討した。NL 群では、他部位に比して比較的高い SUVR 値 (>1.5) を呈する pons, cso 以外の部位 (皮質平均を含む) で ApoE4+ 群は ApoE4- 群よりも高い SUVR 値を示した。MCI 群では、occipital, primary sensorymotor, postcentral gyrus, sensorymotor, thalamus の SUVR 値は他部位に比して低く、ADNI および AIBL ではこれら部位で ApoE4 による有意差は見られなかった。他方 AD 群ではほとんどの項目で ApoE4 結果と SUVR 値との間には有意な関連を認めないという結果が得られた。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の発症に ApoE4 が強く関連することが知られるようになったが、AD の病態進行指標の一つである Pib アミロイドイメージング PET (SUVR 値) との関連については現在詳細な検討が加えられているところである。本研究においては、ApoE4 検査結果により部位別 SUVR 値に差があるか否かを、各スタディー

(J-ADNI, US-ADNI, AIBL) 別、診断分類 (NL, MCI, AD) 別に検討を加えた。

B. 研究方法

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI への参加被験者の初回 (ベースライン) データを用いて、ApoE4 検査結果 (陽性、陰性) により、各部位別の SUVR 値に差があるかを二項間で検定した後、診断分類、スタディー、被験者年齢・性別を加えて要因として共分散分析 (ANCOVA) を行った。

(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 AD34 名、MCI143 名、NL49 名、AIBL より各 29、41、120 名、J-ADNI より各 28、43、53 名のデータを抽出した。被験者全体の国別基本属性を表 1 に示す。

		age	female	mmse1	cdr	educ
Japan	mean	70.0	0.5	26.5	0.3	13.2
	sd	6.3	0.5	3.4	0.3	2.6
US	mean	76.4	0.4	26.2	0.5	16.2
	sd	7.7	0.5	3.9	0.5	2.9
AU	mean	73.8	0.5	27.2	0.3	
	sd	7.5	0.5	3.7	0.4	

	JP			US			AU		
	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD
ApoE +	30	17	11	13	29	8	73	16	7
ApoE -	16	15	11	5	35	11	47	25	20

表 1 全被験者の基本属性 (スタディー別)

今回解析に用いた被験者の基本属性、心理検査結果 (J-ADNI に関しては暫定値)、教育年数と ApoE4 結果との関連をスタディー別、診断分類別に比較検討した結果を表 2 に示す。年齢、性別 (割

合)などは ApoE4+/-群間で有意差はない。一方、J-ADNI の AD 群の MMSE 得点 (ApoE4+群でスコアが低い)、ADNI の MCI 群の CDR スコア、AIBL の AD 群の MMSE・CDR スコアに有意差 (ApoE4+群でスコアが高い) が認められた。

Japan		age	female	mmse1	cdr	educ
NL						
ApoE4 -	mean	66.6	0.5	29.1	0.0	13.9
	sd	5.0	0.5	1.4	0.0	2.4
ApoE4 +	mean	67.4	0.5	29.0	0.0	13.4
	sd	3.5	0.5	1.3	0.0	1.7
MCI						
ApoE4 -	mean	72.4	0.5	25.6	0.5	13.0
	sd	6.1	0.5	2.1	0.0	1.9
ApoE4 +	mean	69.8	0.6	25.7	0.5	14.2
	sd	5.1	0.5	1.8	0.0	2.8
AD						
ApoE4 -	mean	74.7	0.7	22.1+	0.8	10.7
	sd	5.4	0.5	2.0	0.3	3.4
ApoE4 +	mean	73.1	0.5	20.0	0.6	11.8
	sd	4.7	0.5	1.1	0.2	2.7
US		age	female	mmse1	cdr	educ
NL						
ApoE4 -	mean	78.6	0.5	28.5	-0.1	14.5
	sd	5.8	0.5	1.6	0.4	3.7
ApoE4 +	mean	78.7	0.4	28.8	0.1	15.8
	sd	4.1	0.5	1.3	0.2	2.9
MCI						
ApoE4 -	mean	75.9	0.3	27.7	0.5+	16.8
	sd	8.2	0.5	1.7	0.2	2.9
ApoE4 +	mean	75.5	0.3	26.6	0.6	16.3
	sd	7.8	0.5	2.6	0.2	2.6
AD						
ApoE4 -	mean	73.7	0.3	21.6	1.1	15.4
	sd	10.5	0.5	3.5	0.5	2.9
ApoE4 +	mean	73.4	0.5	22.3	0.8	14.8
	sd	7.6	0.5	3.1	0.3	2.7
AU		age	female	mmse1	cdr	educ
NL						
ApoE4 -	mean	74.1	0.5	28.9	0.1	.
	sd	6.9	0.5	1.2	0.2	.
ApoE4 +	mean	71.9	0.5	28.7	0.0	.
	sd	7.5	0.5	1.2	0.1	.
MCI						
ApoE4 -	mean	75.1	0.6	27.6	0.4	.
	sd	8.0	0.5	2.4	0.2	.
ApoE4 +	mean	76.6	0.4	26.6	0.5	.
	sd	6.8	0.5	1.8	0.1	.
AD						
ApoE4 -	mean	72.0	0.7	16.9+	1.3++	.
	sd	9.6	0.5	8.3	0.9	.
ApoE4 +	mean	73.2	0.6	22.9	0.7	.
	sd	8.5	0.5	3.6	0.2	.

Note: p for difference in mean/ proportion by ApoE4 status
+ : p<0.05, ++:p<0.01 (t-test or Chi2 test)

表 2 被験者基本属性・心理検査スコア

Pib アミロイドイメージング PET 検査の各部位別 SUVR、また皮質平均 SUVR 値と ApoE4 結果 (+/-) との関連をスタディー・診断分類別に行った結果を表 3.1、3.2、3.3 に示す。表 3.1 では、SUVR >1.5 の項目、表 3.2、3.3 においては SUVR >1.8 の項目を太字 (bold) にて表記した。

各スタディーを通じて、他部位に比して比較的高い SUVR 値 (>1.5) を呈する NL 群の pons, cso

については ApoE4 結果との有意な関連は見られなかった。一方、これらを含む全部位 (皮質平均を含む) において ApoE4+群は ApoE4-群よりも高い SUVR 値を示し、J-ADNI、AIBL の結果については統計的に有意な差であった (p<0.05)。

ADNI では、temporal を除いて有意差は認められなかった (表 3.1)。

MCI 群については、occipital, primary sensorymotor, postcentral gyrus, sensorymotor, thalamus の SUVR 値は他部位に比して低く、また ADNI および AIBL では、これら部位で ApoE4 との関連 (有意差) は見られなかった。J-ADNI においては、occipital 以外の部位で ApoE4+群が

NL		apoe4p = 0		apoe4p = 1		diff	
		mean	sd	mean	sd		
Japan	pons	1.910	0.215	1.943	0.232	-	
	cso	1.802	0.248	1.937	0.274	-	
	precuneus	1.321	0.211	1.813	0.586	+++	
	pcgtoprecuneus	1.346	0.207	1.859	0.605	+++	
	orbitalfrontal	1.214	0.155	1.645	0.492	+++	
	frontal	1.205	0.168	1.645	0.511	+++	
	temporal	1.228	0.197	1.520	0.396	++	
	parietal	1.314	0.201	1.628	0.426	++	
	occipital	1.287	0.164	1.482	0.325	++	
	primarysensorymotor	1.467	0.176	1.628	0.240	+	
	postcentralgyrus	1.319	0.178	1.528	0.290	++	
	sensorymotor	1.405	0.169	1.588	0.259	++	
	thalamus	1.412	0.192	1.654	0.297	++	
	ventralstriatum	1.186	0.136	1.651	0.517	+++	
	meancortex	1.260	0.172	1.655	0.467	+++	
	US	xpons	1.867	0.152	1.897	0.152	-
		cso	1.836	0.139	1.853	0.180	-
precuneus		1.631	0.451	1.965	0.430	-	
pcgtoprecuneus		1.644	0.431	2.005	0.446	-	
orbitalfrontal		1.532	0.402	1.974	0.395	-	
frontal		1.571	0.427	1.946	0.411	-	
temporal		1.359	0.301	1.789	0.442	+	
parietal		1.474	0.274	1.800	0.418	-	
occipital		1.317	0.143	1.438	0.190	-	
primarysensorymotor		1.524	0.161	1.620	0.177	-	
postcentralgyrus		1.430	0.215	1.605	0.154	-	
sensorymotor		1.491	0.179	1.619	0.157	-	
thalamus		1.488	0.177	1.565	0.167	-	
ventralstriatum		1.495	0.454	1.842	0.472	-	
meancortex		1.518	0.360	1.898	0.400	-	
AU		xpons	1.900	0.173	1.847	0.192	-
		cso	1.859	0.162	1.878	0.209	-
	precuneus	1.394	0.349	1.801	0.624	+++	
	pcgtoprecuneus	1.432	0.359	1.813	0.614	+++	
	orbitalfrontal	1.553	0.366	1.884	0.587	+++	
	frontal	1.453	0.377	1.798	0.621	+++	
	temporal	1.378	0.296	1.674	0.540	+++	
	parietal	1.409	0.279	1.673	0.478	+++	
	occipital	1.337	0.189	1.504	0.343	+++	
	primarysensorymotor	1.467	0.182	1.586	0.266	+++	
	postcentralgyrus	1.328	0.191	1.507	0.317	+++	
	sensorymotor	1.413	0.184	1.553	0.281	++	
	thalamus	1.390	0.133	1.484	0.189	++	
	ventralstriatum	1.355	0.376	1.629	0.501	+++	
	meancortex	1.443	0.330	1.772	0.568	+++	

Difference in mean: +: p<0.05, ++: p<0.01, +++: p<0.001
For comparison, SUVR values > 1.5 are printed in bold.

表 3.1 部位別・皮質平均 SUVR (NL 群)

MCI	apoe4p = 0		apoe4p = 1		diff
	mean	sd	mean	sd	
Japan					
pons	1.944	0.145	1.918	0.140	-
cso	1.847	0.112	2.023	0.179	++
precuneus	1.740	0.541	2.462	0.430	+++
pcgtoprecuneus	1.779	0.539	2.501	0.422	+++
orbitalfrontal	1.618	0.528	2.319	0.500	+++
frontal	1.586	0.523	2.343	0.516	+++
temporal	1.526	0.426	2.145	0.436	+++
parietal	1.586	0.384	2.149	0.388	+++
occipital	1.455	0.196	1.776	0.441	+
primarysensorymotor	1.602	0.207	1.824	0.231	++
postcentralgyrus	1.528	0.283	1.845	0.346	++
sensorymotor	1.576	0.230	1.833	0.263	++
thalamus	1.568	0.157	1.813	0.253	++
ventralstriatum	1.614	0.562	2.458	0.504	+++
meancortex	1.618	0.465	2.290	0.431	+++
US					
xpons	1.953	0.209	1.889	0.218	-
cso	1.988	0.192	1.872	0.326	-
precuneus	1.871	0.687	2.336	0.577	++
pcgtoprecuneus	1.900	0.663	2.363	0.576	++
orbitalfrontal	1.760	0.602	2.182	0.512	++
frontal	1.794	0.619	2.241	0.571	++
temporal	1.577	0.505	2.019	0.513	++
parietal	1.678	0.478	2.058	0.477	++
occipital	1.469	0.347	1.590	0.323	-
primarysensorymotor	1.698	0.243	1.767	0.275	-
postcentralgyrus	1.634	0.345	1.770	0.357	-
sensorymotor	1.672	0.275	1.772	0.298	-
thalamus	1.636	0.208	1.757	0.283	-
ventralstriatum	1.701	0.565	2.219	0.617	+++
meancortex	1.749	0.568	2.178	0.524	++
AU					
xpons	1.925	0.154	1.860	0.177	-
cso	1.823	0.190	1.926	0.193	-
precuneus	1.442	0.405	2.290	0.613	+++
pcgtoprecuneus	1.474	0.411	2.305	0.590	+++
orbitalfrontal	1.609	0.355	2.399	0.546	+++
frontal	1.521	0.379	2.308	0.573	+++
temporal	1.419	0.344	2.090	0.545	+++
parietal	1.419	0.272	2.079	0.474	+++
occipital	1.372	0.167	1.652	0.342	++
primarysensorymotor	1.490	0.159	1.770	0.324	++
postcentralgyrus	1.379	0.193	1.719	0.404	++
sensorymotor	1.449	0.170	1.751	0.352	++
thalamus	1.466	0.150	1.699	0.192	+++
ventralstriatum	1.454	0.486	2.245	0.489	+++
meancortex	1.488	0.351	2.244	0.537	+++

Difference in mean: +: p<0.05, ++: p<0.01, +++: p<0.001
For comparison, SUVR values > 1.8 are printed in bold.

表 3.2 部位別・皮質平均 SUVR (MCI 群)

AD	apoe4p = 0		apoe4p = 1		diff
	mean	sd	mean	sd	
Japan					
pons	1.813	0.225	1.841	0.204	-
cso	1.783	0.265	1.910	0.317	-
precuneus	1.959	0.601	2.570	0.298	++
pcgtoprecuneus	2.010	0.607	2.581	0.312	+
orbitalfrontal	1.852	0.564	2.382	0.315	+
frontal	1.825	0.618	2.402	0.369	+
temporal	1.877	0.545	2.093	0.212	-
parietal	1.710	0.533	2.082	0.227	-
occipital	1.714	0.462	1.614	0.175	-
primarysensorymotor	1.620	0.440	1.747	0.154	-
postcentralgyrus	1.623	0.485	1.869	0.180	-
sensorymotor	1.620	0.450	1.796	0.154	-
thalamus	1.577	0.422	1.853	0.245	-
ventralstriatum	1.795	0.634	2.417	0.463	+
meancortex	1.852	0.563	2.314	0.263	+
US					
xpons	1.947	0.491	1.839	0.195	-
cso	1.898	0.437	1.810	0.206	-
precuneus	2.275	0.650	2.405	0.323	-
pcgtoprecuneus	2.302	0.631	2.419	0.344	-
orbitalfrontal	2.138	0.683	2.259	0.345	-
frontal	2.148	0.660	2.285	0.326	-
temporal	1.902	0.593	2.013	0.334	-
parietal	1.933	0.516	2.042	0.316	-
occipital	1.756	0.389	1.629	0.265	-
primarysensorymotor	1.831	0.245	1.746	0.156	-
postcentralgyrus	1.854	0.345	1.803	0.262	-
sensorymotor	1.847	0.264	1.760	0.182	-
thalamus	1.888	0.224	1.912	0.302	-
ventralstriatum	2.388	0.554	2.309	0.398	-
meancortex	2.092	0.614	2.228	0.294	-
AU					
xpons	1.693	0.211	1.754	0.131	-
cso	1.822	0.228	1.870	0.230	-
precuneus	2.434	0.322	2.480	0.404	-
pcgtoprecuneus	2.461	0.379	2.542	0.401	-
orbitalfrontal	2.427	0.439	2.581	0.389	-
frontal	2.444	0.440	2.546	0.372	-
temporal	2.300	0.380	2.324	0.415	-
parietal	2.159	0.317	2.201	0.380	-
occipital	1.910	0.289	1.722	0.297	-
primarysensorymotor	1.850	0.136	1.832	0.299	-
postcentralgyrus	1.915	0.153	1.770	0.324	-
sensorymotor	1.875	0.128	1.809	0.306	-
thalamus	1.674	0.311	1.797	0.231	-
ventralstriatum	2.452	0.398	2.635	0.378	-
meancortex	2.379	0.368	2.452	0.380	-

Difference in mean: +: p<0.05, ++: p<0.01, +++: p<0.001
For comparison, SUVR values > 1.8 are printed in bold.

表 3.3 部位別・皮質平均 SUVR (AD 群)

ApoE4-群に比して平均 SUVR 値が高いという結果が得られた (p<0.05) (表 3.2)。

AD 群では、ApoE4 の結果に依らず各部位の平均 SUVR 値は高く (>1.8)、ApoE4+群でより大きい傾向は見られるものの ApoE4+/-間で統計的有意差はほとんど見られない。J-ADNI においてのみ、5 部位と皮質平均値で ApoE4+/-間の有意差が認められている (表 3.3)。

部位別および皮質平均 SUVR 値を対象として、ApoE4 結果に加えて、診断分類、スタディー (J-ADNI、ADNI、AIBL)、被験者年齢・性別を共変量とした共分散分析を行った。

ANOVA results		probability > F						
ANOVA	apoe4p	dx	country	age	female	model p	adj R2	
pons	0.1413	0.0028	0.0489	0.0350	0.8845	0.0008	0.0455	
cso	0.1072	0.1129	0.8681	0.1489	0.0240	0.0340	0.0212	
precuneus	0.0000	0.0000	0.1653	0.0012	0.2204	0.0000	0.3988	
pcgtprecuneus	0.0000	0.0000	0.1878	0.0023	0.1673	0.0000	0.4001	
orbitalfrontal	0.0000	0.0000	0.0063	0.0007	0.1490	0.0000	0.3909	
frontal	0.0000	0.0000	0.1856	0.0007	0.1809	0.0000	0.3878	
temporal	0.0000	0.0000	0.2894	0.0022	0.2693	0.0000	0.3602	
parietal	0.0000	0.0000	0.8696	0.0014	0.3975	0.0000	0.3493	
occipital	0.0000	0.0000	0.5965	0.1245	0.5361	0.0000	0.1811	
primarysensorymotor	0.0000	0.0000	0.3884	0.0070	0.7177	0.0000	0.2135	
postcentralgyrus	0.0000	0.0000	0.0562	0.0061	0.4270	0.0000	0.2831	
sensorymotor	0.0000	0.0000	0.1793	0.0038	0.5820	0.0000	0.2557	
thalamus	0.0000	0.0000	0.0005	0.6453	0.9387	0.0000	0.3352	
ventralstriatum	0.0000	0.0000	0.5299	0.0975	0.3088	0.0000	0.4150	
meancortex	0.0000	0.0000	0.4594	0.0010	0.2177	0.0000	0.3917	

P-values (Significance) for factor variables (covariates) < 0.05 are printed in bold.

表 4 SUVR 値の共分散分析結果

結果を表 4 に示す。部位別に見ると、pons, cso 以外の部位および皮質平均の SUVR 値は ApoE4 結果と有意な関連が見られた。

D. 考察

今回の解析結果から、臨床的に正常 (NL) 群とされる段階から pons, cso 以外の部位における SUVR 値には ApoE4 の状態 (検査結果) により有意差が存在することが示唆された。しかしこの差は、J-ADNI および AIBL では統計的に有意なものとして認められたが ADNI においては有意ではなく、これが被験者選択に起因するものであるのかは検討を要する。

全スタディーを通じ多部位において、MCI 群では ApoE4+群は ApoE-群に比して SUVR 値が高い。一方 AD 群では、ApoE4-群における各部位 SUVR 値も大きくなっており、ApoE4-群との差は統計的に有意なものではなくなって来ているものと考えられる。

部位別の SUVR 値を比較すると、pons, cso に加えて、occipital, primary sensorymotor, postcentral gyrus, sensorymotor, thalamus の SUVR 値は他部位に比して小さい (J-ADNI における結果は、ADNI および AIBL の結果に比してより低値である)。ADNI 及び AIBL の AD 群に関する結果に依れば、統計的有意差ではないものの、これらの部位の中には ApoE4(-)群が ApoE4(+)よりも高い SUVR 値を呈していた場合がある。J-ADNI においてはこうした結果は得られていない。今後被験者数の蓄積が進展した段階で、本傾向の統計的有意性を再評価し、有意差と

認められる場合には、これが人種 (スタディー) 差に起因するものか否かを注意深く検討する必要があると考えられる。

E. 結論

Pib アミロイドイメージング PET の SUVR 値は被験者の診断分類および部位によって差があり、ApoE4 の結果とも強い関連が見られた。NL 群では、他部位に比して比較的高い SUVR 値 (>1.5) を呈する pons, cso 以外の部位 (皮質平均を含む) で ApoE4+群は ApoE4-群よりも高い SUVR 値を示した。一方、MCI 群では occipital, primary sensorymotor, postcentral gyrus, sensorymotor, thalamus の SUVR 値は他部位のそれに比して低値であり、ADNI および AIBL ではこれら部位で ApoE4 による有意差は見られなかった。他方 AD 群ではほとんどの項目で ApoE4 結果と SUVR 値との間には有意な関連は観察されなかった。

Pib アミロイドイメージング PET-SUVR は部位により異なった値、また変化を呈すると考えられる。今回の(診断分類による)横断データに続いて、経時的追跡による縦断データの解析により、さらに検討を加えることが重要な課題として残されている。

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。

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、23年度末を持って、被験者の組み入れを完了した（541名）。今後は被験者のフォローアップの臨床・画像データが集積される見込みであり、継続して臨床・画像データを整理し、高品質なデータベースを構築することが求められている。

H23 年度は、診断群の移行（コンバージョン、リバージョン）を含む縦断的な臨床・画像データを解析のニーズに沿って管理していくために、効率的なデータクリーニングの手法の確立、解析へのデータ供与の効率化、およびデータマネージメントの推進を行った。

A. 研究目的

J-ADNIではデータ収集について23年度にピークを迎え、得られたデータの膨大な量のクリーニングを確実に遂行して質の高いデータを生成することと、精度の高い解析を行うことが重要となってきた。また、解析で得られるデータの管理も同様に重要となってきている。

そこで本研究では、効率的にデータクリーニングを行う手法の開発と、および解析を視野にいたしたデータの管理・供与の方法の検討を目的とした。

B. 研究方法

臨床データについては、担当者が本プロジェクトのために開発したデータベース管理システムを介して行うダブルチェックによるQCに加え、専門性が高い部分については臨床コア・心理コアによる吟味を加えて最終固定とする方法論を施行した。

画像データについては、施設から得られる DICOM 画像の管理方法と、解析用の画像の管理方法、および、QCデータの管理方法を検討した。

C. 研究結果

臨床データについては、特に解析ニーズの高い、組み入れに関わるデータについて最終固定を実施した。実施に当たっては、臨床コア、心理コアによる最終固定を効率的に行うために、システムの改善とプロトコルの改善を検討し、使用に供した。画像データについては、オリジナルのDICOM画像、解析用のNIfTI変換画像、画像QCデータについてそれぞれの特色を考慮し、効率的な管理となるよう整理を進めた。

MR I コアではADNI ファントムを用いたMR I 画像の画像補正を既に自動化しているが、この画

像補正システムへの効率的なデータ供与方法を検討し、効率化した。またMRI画像補正後に行う部位別の定量については、FreeSurfer解析を全例に行うこととしその自動化、効率化について検討を行った。さらに結果の一元的な管理についても検討を進めた。

D. 考察

J-ADNIは、被験者に対して2年から3年にわたって定期的に検査データを蓄積する、縦断的な研究である点に特徴がある。被験者の新たな組み入れがほぼ完了した一方、全ての検査を終了した被験者のデータが徐々に蓄積されてきており、今後、縦断的なデータを用いた解析がいつそう活発となる見込みである。従って、通常に行う解析の自動化と効率化を進めるとともに、解析結果を含めたデータをより統合的に管理し、より高次の解析を推進することが重要である。また、長期間の縦断的研究では、被験者の中途脱落や一部のデータの欠落などの発生が不可避であり、データの整理に多くの手間を必要とする。効率的なデータマネージメントが必要不可欠である。

E. 結論

データを蓄積しながら解析が進行する臨床研究では、品質管理とデータマネージメントを効率的に

行うことは非常に重要である。今回の研究では各種のデータの品質管理とデータマネージメントの手法を進めることができた。

さらに縦断的な精度の高い解析を進めるため、より高いレベルの効率的な品質管理、データマネージメントが求められると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

舞草伯秀、山下典生、田中健一郎、佐藤典子、岩坪威：多施設臨床研究管理システムの開発と有効性—J-ADNI臨床研究における事例—*Medical Imaging Technology* 30: 92-102, 2012

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurose T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Inokubo K, Yano K, Ohtomo K	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry.	<i>Magnetic Resonance in Medical Sciences</i>	11	27-34	2012
Sato S, Hori T, Tsubutsumi K, Asada T.	T Pramipexole-induced peripheral edema in a patient with bipolar depression.	<i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i>	E20	23(4)	2011
Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido TC, Natsumi T, Akahata T, Asada T.	Yamanaka S, Inoue H. Anti-A- β drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease.	<i>PLoS One</i>	e25788	6(9)	2011

Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka E, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fijieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida Y, Saito H, Matsumoto K.	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.	PLoS Genet	e1002170	7(7);	2011
Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakuma T, Tanaka S, Asada T.	Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression.	Int J Geriatr Psychiatry			2011 Mar 29 Epub ahead
Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T.	Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for Apolipoprotein E genotype.	Am J Geriatr Psychiatry,			2011 Mar 14 Epub ahead
Mizukami K, Ishikawa M, Akatsu H, Abrahamson E, Ikonmovic M, D, Asada T.	<u>An immunohistochemical study of the serotonin 1A receptor in the hippocampus of subjects with Alzheimer's disease</u>	Neuropathology	31	503-509	2011
Nemoto K, Dan I, Rorden C, Ohnishi T, Tsuzuki D, Okamoto M, Yamashita F, Asada T.	Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis.	BMV Med Imaging	25	11:3	2011
Sato S, Asada T.	Sertraline-induced apathy syndrome.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci.	23(1)	E19	2011

荒井啓行	アルツハイマー病予防のための探索的バイオマーカー開発研究	東北大学研究シーズ集			2012
荒井啓行、工藤幸司、古川勝敏、富田尚希	MC I の概念とPreclinical ADの提唱	Cognition & Dementia	10	8-12	2011
Arai H.	A comprehensive strategy for dementia from primary prevention to end-stage management.	Psychogeriatrics	11	131-134	2011
Shirotani K, Futakawa S, Nara K, Hoshi K, Saito T, Tohyama Y, Kitazume S, Yuasa T, Miyajima M, Arai H, Kuno A, Narimatsu H, Hashimoto Y.	High Throughput ELISAs to Measure a Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal Fluid: A Possible Extension towards Alzheimer's Disease Biomarker Development.	Int J Alzheimers Dis.		352787	2011
Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirotani K, Honda T, Tohyama Y, Hoshi K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imanaki R, Furukawa K, Tasaki K, Arai H, Yuasa T, Abe M, Arai H, Narimatsu H, Hashimoto Y.	A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH.	Neurobiol Aging.	Apr 1		2011
Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.	Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis.	Circulation	125	556-7	2012
Samuraki M, Matsunari I, Chen W-P, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M.	Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ε4 positive normal subjects. <i>Neurobiol Aging</i>	<i>Neurobiol Aging</i>			in press.

Chen W-P, Samuraki M, Shimada K, Yanase D, Takada N, Miyazaki Y, Ono K, Yoshita M, Nishimura S, Yamada M, Matsunari I.	Effect of age and sex mismatched normal database on diagnostic performance of ¹⁸ F-FDG PET for Alzheimer's disease The Ishikawa Brain Imaging Study.	<i>Nucl Med Commun</i>			in press.
Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen W-P, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Takada N, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M.	Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease.	<i>Neurobiol Aging</i>			in press.
Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Sakai K, Yamada M.	Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.	Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.	258	1464-1468	2011
Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Takahashi S, Terayama Y.	Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia	An open-lab trial. <i>Phytomedicine</i>			2012 in press
Zou K, Liu S, Liu, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Komano Hi.	Differential Appearance of Serum A β 431 and A β 42 in the Patients with Alzheimer's Disease.	<i>Translational Medicine</i>			2012 in press
Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Satoh N, Asada K.	Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus DARTEL improves the diagnosis of probable Alzheimer's disease.	<i>Am J Neuroradiol</i>			in press
Matsuda H, Imabayashi E.	Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease.	<i>Neuroimaging Clin N Am</i>	22	57-65	2012
Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S.	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. <u>Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry.</u>	<i>Magn Reson Med Sci.</i>	11	27-34	2012

Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M.	Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein Eε4 positive normal subjects.	Neurobiol Aging	Dec 19.		2011
Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Takeda N, Ono K, Yoshida M, Mivazaki M.	Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease.	Neurobiol Aging	Aug 18		2011
Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, Matsuda H.	Differences in cerebral blood flow between misused and generalized seizures with electroconvulsive therapy: A positron emission tomographic study.	Epilepsy Res	97	225-228	2011
Imabayashi E, Matsuda H, Yoshimaru K, Kuji I, Seto A, Shimano Y, Ito K, Kikuta D, Shimazu T, Arakida N.	Pilot data on telmisartan short-term effects on glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease.	Brain and Behavior	1	63-69	2011
Adachi Y, Sato N, Okamoto T, Sasagawa M, Komaki H, Yamashita F, Kida J, Takahashi T, Matsuda H.	Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient.	Neuroradiology	53	3-11	2011
松田博史	認知症の診断(2)ー認知症の画像診断、高齢者糖尿病と認知症ー糖尿病における問題点ー	PRACTICE	29	47-53	2012
松田博史	VSRAD-DARTELを含む 高次脳機能障害の画像診断：特に認知症、ADの早期発見に向けて。III.画像統計ソフトを知るー入手方法、特徴、有用性、課題。	INNERVISION	26	29-32	2011
松田博史	アルツハイマー病のMRI 診断支援ソフトウェアVSRAD®.	JAMIT News Letter	4	11-12	2011
松田博史	アルツハイマー病のMRI診断、特集 パーキンソン病とアルツハイマー病の画像診断。	Rad Fan	9	50-52	2011

松田博史	Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)の臨床的有用性	Dementia Japan	25	40-46	2011
松田博史	新しい脳血流測定法: Arterial spin labeling	法.循環器内科	89	475-479	2011
松田博史	認知症のCT/MRI-VSRADを中心	MEDICAL REHABILITATION	89	116-122	2011
松田博史	認知症の画像診断、臨床と研究		88	674-680	2011
松田博史	認知症診断における統計画像 (前編)	MRIのVSRAD解析、PET journal	14	29-3	2011
松田博史	認知症のMRI診断.	総合臨床	60	1878-1882	2011
松田博史	MRIを用いた脳萎縮の定量法	日本臨床増刊号,認知症学	(上)	509-514	2011
今林悦子、松田博史	PET/MRIの動向	RadFan	9	70-72	2011
松田博史	Imaging Medicine Innovation	認知症画像	58	10-15	2011
加藤隆司, 山田貴史, 藤原 謙, 伊藤健吾	FDG-PETによる認知症診断: 3D-SSPとAD t-s. 特集2: 認知症診断における統計画像	PETジャーナル2011	Summer(14)	123-25	2011
伊藤健吾	認知症の未病に迫る—アルツハイマー病画像診断の進歩	未病と抗老化	20	34-38	2011
伊藤健吾、川嶋将司、加藤隆司	アミロイドイメージングの最近の知見と将来展望	Rad Fan	9(11)	59-61	2011
舞草伯秀、山下典生、田中健一郎、佐藤典子、岩坪威	多施設臨床研究管理システムの 開発と有効性—J-ADNI 臨床研究における事例	Medical Imaging Technology	30	90-102	2012

