

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は、患者本人のみならず家族ならびに超高齢社会を迎えた我が国の医療経済健全化の観点からも最重要課題である。アンメトニーズのもっとも高いADを克服する基盤として、発症と病状進展を客観的に評価する多施設共同の大規模臨床研究 Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) が推進されている。

本研究の J-ADNI 生化学コアとして、6ヶ月ごとに収集する生体試料の保管、一般生化学検査のデータベース化、脳脊髄液バイオマーカー測定とゲノム解析を分担する。また、脳脊髄液バイオマーカーの標準化にむけた国際共同研究に参加する。

B. 研究方法

1) APOE 遺伝型

スクリーニングとベースラインで採血した末梢血からカラム法 (QIAGEN 社) によって DNA を抽出した。APOE 遺伝型解析は、TaqMan 法と DNA シークエンス法によって行った。

2) 脳脊髄液アミロイドβ (Aβ42)、全タウ (t-tau)、リン酸化タウ (P-tau) の測定。

J-ADNI 検体に関しては、Aβ42、t-tau、P-tau の測定は昨年度までに確立した Luminex システムの多項目同時解析手法 (xMAP: Multiple Analyte Profiling) を採用した。測定キットは INNO-BIA AlzBio3 (Innogenetics 社) を使用した。ベースラインと12ヶ月の脳脊髄液バイオマーカー測定、ならびに APOE 遺伝型とバイオマーカーの関連性の解析を行った。

米国と絶対測定値の差について、本年度はペンシルベニア大と Innogenetics 社の3箇所において検討した。同じ検体の quadruplicate 測定を異なる日に3回測定した。その結果を、指定した日

時に12回分の測定値データをお互いに開示して検討した。

2) 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

1) APOE 遺伝型

ベースラインで脳脊髄液を採取した NL (54人)、MCI (91人)、AD (56人) の APOE 遺伝型を下図に示す。NL の3/4は APOE3*3であった。リスクアレルε4保有者は、NL (22.2%)、MCI (49.5%)、AD (69.6%)と発病と進行につれて増加した。

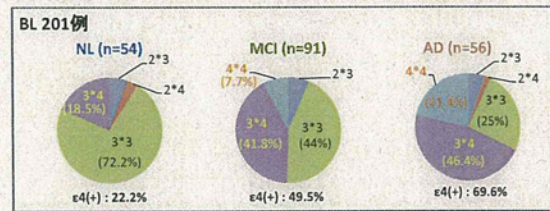


図1

2) 脳脊髄液バイオマーカーと APOE 遺伝型

脳脊髄液 Aβ42、t-tau、P-tau と APOE 遺伝型と

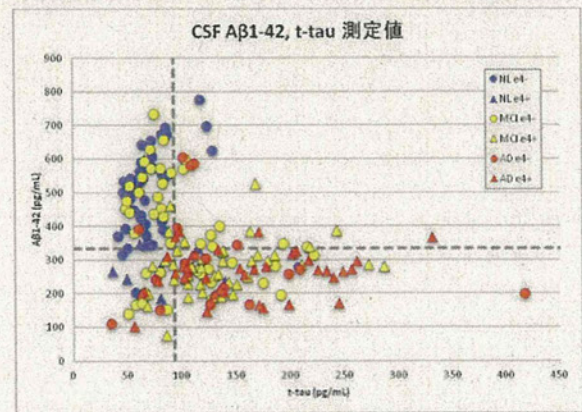


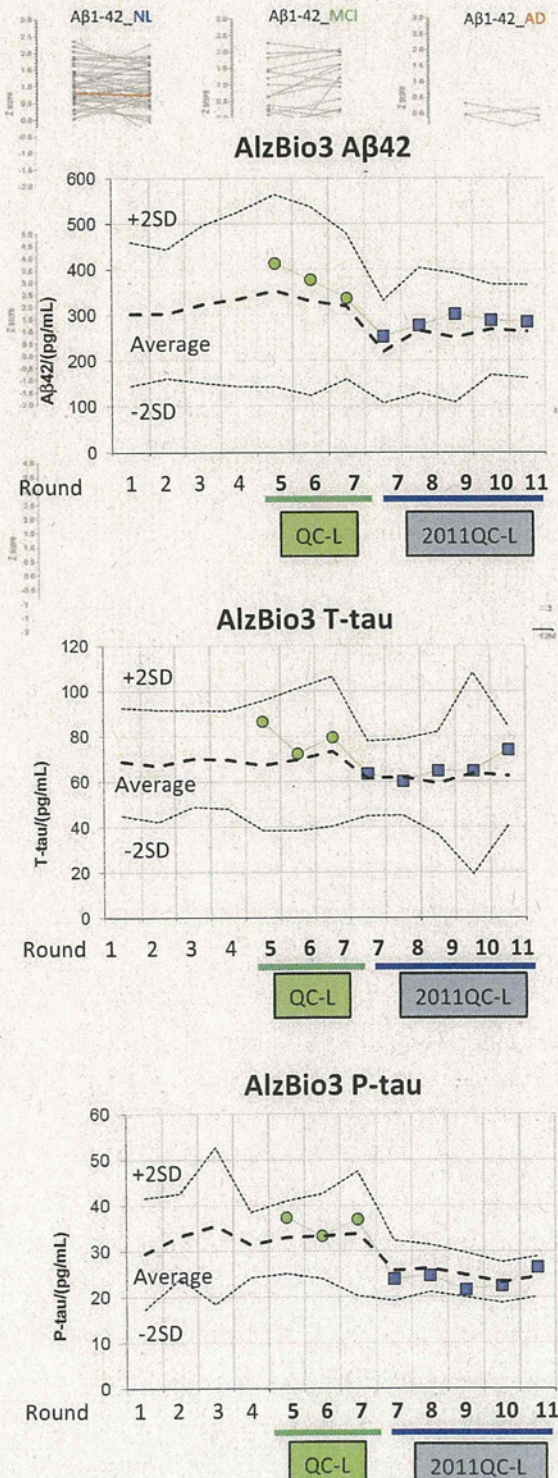
図2

の関連を調べた (図2)。Aβ42、t-tau の NL と AD のそれぞれカットオフ値 333pg/ml、93pg/ml (23年度報告) を破線で示した。APOE ε4 保有者は NL、MCI、AD いずれの群においても Aβ42 は 333pg/ml 以下、t-tau は 93pg/ml 以上に多く含まれていた。

図 3

3) 1年後の変化

ベースラインと12ヶ月で脳脊髄液を採取できた被験者はNL (45人)、MCI (52人)、AD (23人)であった。Pooled CSFの濃度で測定プレート間の補正を行った後、Zスコアに変換した(図3)。Aβ42、t-tau、P-tauのquadruplicate測定の結果、Aβ42はNLで高くMCIからADになると低値を示した。逆に、tau、P-tauはNLで低くMCIからADで高くなった。



1年間追跡の2点測定では、測定誤差を含め個人ごとに変動がみられたが、症例数が少なく明確な結論は現時点では引き出せない。

8) 国際 QC プログラム

脳脊髄液中のAβ42、t-tau、P-tauを測定する場合、ELISA法とxMAP Luminex法など異なる測定方法に加えて、同じ測定法であればラボ間差の無い国際標準作成は重要な課題である。

図 4

世界の複数の解析センターで、QCプログラムを11回実施し、我々は第5回から参加した。QCプログラム推進本部から提供される検体を指定された年3回の期間内に測定して結果を報告し世界全体のデータを集計する。これによると、我々(Lab65:○と□)の測定値は、平均(破線)と比較してとくに外れた値ではなかった(図4)。

D. 考察

脳脊髄液中のAβ42、t-tau、P-tau測定値は、NL、MCI、AD群間をよく反映するバイオマーカーとなることが解った。NL、ADを判定するカットオフ値(昨年度に決めた)にAPOE遺伝型を加えると病型がさらに明確に分離できそうである。MCIの中でAPOEε4保有者がADにコンバートする頻度が高いのか、今後長期追跡調査で明らかにする必要がある。

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並びにAPOE遺伝型が非常に有効であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizuno S, Iijima R, Ogishima S, Kikuchi M, Matsuoka Y, Ghosh S, Miyamoto T, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H. AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol.* 6:52. (2012)
 - 2) Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, Kuwano R; and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 35:387-394. (2013)
 - 3) Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J. A map of Alzheimer disease signalling pathways: a hope for drug target discovery. *Clin Pharmacol Ther.* 93:399-401. (2013)
 - 4) Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I, The Alzheimer Disease Genetics Consortium, George-Hyslop PS, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One.* 8:e58618 (2013)
 - 5) Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Lachno DR, Lleó A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman R, Rosenmann H, Sancesario G, Schröder J, Shaw LM, Teunissen CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K, Käser SA; Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement.* 9(3):251-61(2013)
 - 6) Ikeda M, Yonemura K, Kakuda S, Tashiro Y, Fujita Y, Takai E, Hashimoto Y, Makioka K, Furuta N, Ishiguro K, Maruki R, Yoshida J, Miyaguchi O, Tsukie T, Kuwano R, Yamazaki T, Yamaguchi H, Amari M, Takatama M, Harigaya Y, Okamoto K. Cerebrospinal fluid levels of phosphorylated tau and A β 1-38/A β 1-40/A β 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations. *Amyloid.* Epub ahead of print(2013)
- ### 2. 学会発表, シンポジウム
- 1) Ishii K, Haneda E, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T. Influence of APOE- ϵ 4 genotype on global and regional A β deposition: results from three WW-ADNI [C-11]PiB data studies. Alzheimer's Association International Conference 2012 in Vancouver, Canada
 - 2) Miyashita A, Saito Y, Hatsuta H, Tsukie T, Nakaya A, Murayama S, Ihara Y, Kuwano R. Gene expression analysis in the postmortem brains classified by Braak NFT-SP staging. Alzheimer's Association International

- Conference 2012 in Vancouver, Canada
- 3) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M, Kuwano R, Iwatsubo T. Effects of APOE- ϵ 4 on regional cerebral amyloid deposition and glucose metabolism in amnesic mild cognitive impairment with amyloid pathology confirmed by PiB-PET: results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2012 in Vancouver, Canada
 - 4) Kuwano R, Miyashita A, Koike A, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Ihara Y, Kim JW, Pericak-Vance M, Farrer L, Schellenberg G. Genome-wide association study of Alzheimer's disease: a collaborative genetic study on Alzheimer's disease with Japan, Korea and the Alzheimer's Disease Genetics Consortium. Alzheimer's Association International Conference 2012 in Vancouver, Canada
 - 5) 桑野良三, アルツハイマー型認知症の分子遺伝学. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸
 - 6) 桑野良三, 遺伝子とバイオマーカー. 第31回日本認知症学会, つくば
 - 7) 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 β 1-42、総タウ、リン酸化タウの測定; J-ADNI 研究. 第31回日本認知症学会, つくば
 - 8) 松田博史, 舞草伯秀, 藤島基宣, 田中健一郎, 千田哲子, 桑野良三, 岩坪威, 健常者での APOE ϵ 4 保因者と非保因者の MRI による縦断的評価; J-ADNI 研究. 第31回日本認知症学会, つくば
 - 9) 羽田栄輔, 石井賢二, 坂田宗之, 石渡喜一, 千田道雄, 伊藤健吾, 桑野良三, J-ADNI study group, US-ADNI study group, AIBL research group, 全脳および脳局所のアミロイド蓄積における APOE2 の影響. 第31回日本認知症学会, つくば
 - 10) 宮下哲典, 温雅楠, 月江珠緒, 桑野良三, アルツハイマー病と SORL1 の関連解析. 第31回日本認知症学会, つくば
 - 11) 中谷明弘, 宮下哲典, 西田奈央, 徳永勝士, 井原康夫, 桑野良三, アルツハイマー病のコピー数多型解析. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡

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 アミロイド画像検査による ApoE4 status の判別

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

Pib アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値を基に、これらを規定する因子の検索を行い、さらに各被験者のこれら因子得点による ApoE4 の予測・判別可能性を検討した。Pib アミロイド SUVR 値からは 2 因子が抽出され、これらは pons, cso とそれら以外の部位の SUVR 値に大きな因子負荷を有した。後者の因子は、正常群ならびに MCI 群において ApoE4 と有意な関連を示した。AD 群においては統計的に有意な関連を有さない。ROC 曲線の解析 (AUC 比較) では MCI 群、次いで正常群で判別能が大きい。Pib アミロイド画像 SUVR 値の因子得点化により、効率的な ApoE4 判別さらには AD 発症リスクの予想可能が示された。

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、被験者の (各部位) SUVR 値を規定する潜在的因子の有無を検討し、存在した場合には、この因子により ApoE 検査結果の予測・判別が可能であるかを解析した。

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 (539 名) の初回 (ベースライン) データを用いて、(1) Pib アミロイド画像検査各部位の SUVR 値 (pons, cso, precuneus, pcgtoprecneus, orbitalfrontal, frontal, temporal, parietal, occipital, primarysensorymotor, postcentralgyrus, sensorymotor, thalamus, ventralstriatum の各部位) を規定する潜在的因子の探索の抽出を行った。主因子解析により固有値 1 以上の因子を抽出、Varimax 回転後の因子の因子負荷量を評価したのち、各被験者の因子得点を算出した。続いて、(2) 診断分類 (NL、MCI、AD) 別に、これら因子得点による被験者の ApoE 検査結果の予測・判別可能性を、ApoE 検査結果を目的変数としたロジスティック回帰分析ならびに ROC・AUC の検討を行った。

(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全体の年齢平均は、正常群 72.9+7.7 歳、MCI 群 75.1+7.6 歳、AD 群 74.0+7.7 歳であった。

主因子法 (principal factors) によって抽出されたのは 8 因子 (正の固有値) であり、このうち固有値 1 以上のものは 2 因子であった (表 2)。これら 2 因子の varimax 回転前および回転後の因子負荷量を表 3、4 に示す。

Factor	Eigenvalue	Difference	Proportion	Cumulative
Factor1	10.59774	9.16275	0.8358	0.83
Factor2	1.43499	1.06297	0.1132	0.94
Factor3	0.37202	0.17772	0.0293	0.97
Factor4	0.19430	0.06801	0.0153	0.99
Factor5	0.12629	0.04102	0.0100	1.00
Factor6	0.08527	0.03761	0.0067	1.01
Factor7	0.04766	0.04446	0.0038	1.01
Factor8	0.00321	0.00499	0.0003	1.01
Factor9	-0.00179	0.00245	-0.0001	1.01
Factor10	-0.00423	0.00953	-0.0003	1.01
Factor11	-0.01376	0.00238	-0.0011	1.01
Factor12	-0.01614	0.00424	-0.0013	1.01
Factor13	-0.02039	0.10538	-0.0016	1.00
Factor14	-0.12576		-0.0099	1.00

LR test: independent vs. saturated: $\chi^2(91) = 1.8e+04$ Prob> $\chi^2 = 0.$

表 2 SUVR 値の因子固有値 (主因子法による抽出)

Rotated factor loadings (pattern matrix)

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.0946	0.8068	0.3400
cso	0.2559	0.7900	0.3104
precuneus	0.9726	0.0622	0.0502
pcgtoprec~s	0.9726	0.0726	0.0488
orbitalfr~l	0.9610	0.0050	0.0764
frontal	0.9722	0.0250	0.0543
temporal	0.9727	0.0122	0.0537
parietal	0.9660	0.0976	0.0574
occipital	0.8067	0.1671	0.3214
primaryse~r	0.8677	0.3870	0.0973
postcentr~s	0.9197	0.2451	0.0942
sensorymo~r	0.9079	0.3288	0.0677
thalamus	0.7728	0.3536	0.2777
ventralst~m	0.9372	0.0621	0.1177

表 4 SUVR 値の因子負荷 (因子回転後)

因子回転後の因子得点係数を表 5、また診断分類群別の因子得点分布を図 1 に示す。

Factor loadings (pattern matrix)

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	0.0613	0.8101	0.3400
cso	0.4021	0.7266	0.3104
precuneus	0.9665	-0.1248	0.0502
pcgtoprec~s	0.9685	-0.1145	0.0488
orbitalfr~l	0.9443	-0.1787	0.0764
frontal	0.9590	-0.1611	0.0543
temporal	0.9571	-0.1738	0.0537
parietal	0.9668	-0.0887	0.0574
occipital	0.8237	0.0099	0.3214
primaryse~r	0.9257	0.2141	0.0973
postcentr~s	0.9495	0.0649	0.0942
sensorymo~r	0.9540	0.1493	0.0677
thalamus	0.8261	0.1995	0.2777
ventralst~m	0.9318	-0.1181	0.1177

表 3 SUVR 値の因子負荷 (因子回転前)

第 1 因子は、pons、cso の 2 部位以外の部位の SUVR 値の因子負荷が大きく、第 2 因子は上記 2 部位の SUVR 値の負荷量大きい (因子負荷係数が 0.7 以上のものをゴチックで示した)。

Scoring coefficients

Variable	Factor1	Factor2
pons	-0.02305	0.34088
cso	-0.06889	0.34310
precuneus	0.11126	-0.59413
pcgtoprec~s	0.16273	0.42499
orbitalfr~l	0.08262	0.15237
frontal	0.13218	-0.49336
temporal	0.21544	-0.51748
parietal	0.04181	0.20505
occipital	-0.00585	0.05225
primaryse~r	-0.04597	0.29830
postcentr~s	0.09667	-0.14486
sensorymo~r	0.18912	0.48353
thalamus	-0.02934	0.20683
ventralst~m	0.09974	-0.00011

* method = regression
based on varimax rotated factors

表 5 SUVR 値の因子得点係数 (因子回転後)

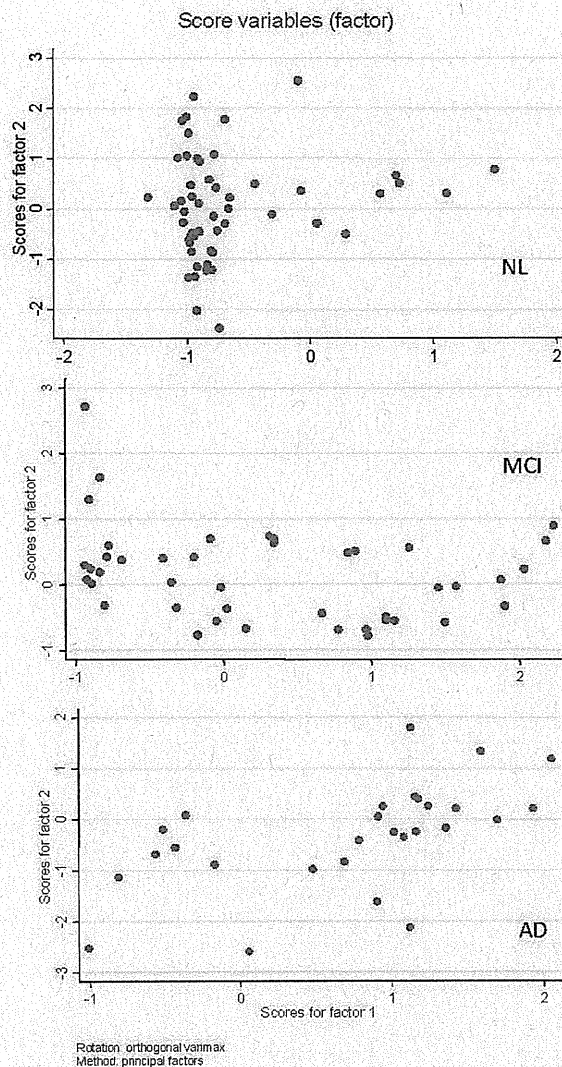


図1 因子得点分布（回転後）

各因子得点による ApoE 検査結果の判別・予測をロジスティック回帰分析モデルにて行った。結果を表6に示す。

	apoe4p	Odds Ratio	SD	P> z	[95% Conf. Interval]
All	factor1	2.852652	.3622472	0.000	2.224119 3.658807
	factor2	.7371537	.0992499	0.024	.5661779 .9597613
NL	factor1	3.258305	.799212	0.000	2.014675 5.269608
	factor2	.8895846	.1837937	0.571	.5933675 1.333677
MCI	factor1	3.225289	.72129174	0.000	2.080698 4.999519
	factor2	.5631567	.14201638	0.023	.3435375 .9231758
AD	factor1	2.363444	.9453939	0.032	1.079093 5.176448
	factor2	.6980512	.2086141	0.229	.388601 1.253923

Models except for AD attain statistical significance (p<0.05)

表6 因子得点による ApoE4 の判別（ロジスティック回帰分析）

各診断群別にみると、正常群、MCI群、AD群を通じて、第1因子は統計的に有意な正の関連（1より大きなOdds比）を有した（p<0.05）。第2因子には一貫して負の関連（1より小さなOdds比）がみられたが、統計的有意水準には至ったのはMCI群のみであった。

被験者全体における本 ApoE4 陽性予測モデルの感受性、特異度、陽性的中率

（PPV：positive predictive value）は、説明変数が因子1の場合には64.9%、78.3%、73.2%、説明変数が因子1と2の場合には67.0%、75.4%、71.2%となり、PPVは前者の方が成績がよい。

これら因子による ApoE4 検査の予測・判別に関する ROC（receiver operating characteristics）曲線（図2）ならびに AUC（area under ROC curve）を示す（表7）。

ROC		ROC Area	SD	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]		p(diff)
All	factor1	0.7529	0.0252	0.70354	0.80236	0.0000
	factor2	0.4529	0.0293	0.39541	0.51030	
NL	factor1	0.6909	0.0430	0.60668	0.77516	0.0004
	factor2	0.4858	0.0452	0.39720	0.57441	
MCI	factor1	0.7903	0.0404	0.71122	0.86943	0.0000
	factor2	0.3920	0.0484	0.29712	0.48697	
AD	factor1	0.5742	0.0772	0.42280	0.72555	0.4058
	factor2	0.5037	0.0765	0.35381	0.65351	

表7 因子得点による AUC 比較

AUC の比較検定を行うと、ロジスティック回帰分析の結果（説明変数としての各因子の Odds 比の有意水準）から示唆されるように、MCI に関する第 1 因子の AUC が最も大きく、正常群、AD 群における第 1 因子 AUC がそれに次ぐ。第 2 因子の AUC は正常群、MCI 群において第 1 因子 AUC と比して有意に小さいという結果が得られた ($p < 0.05$)。

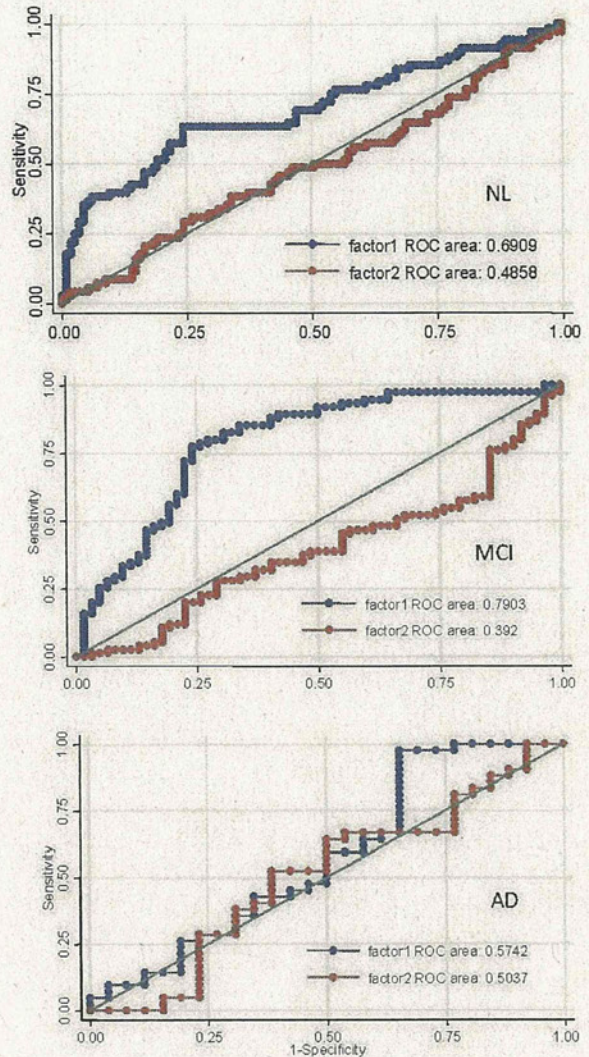


図2 因子得点による ROC

D. 考察

今回の解析結果から、Pib 集積を反映する各部位の SUVR 値は 2 要因に規定される (2 パターンに観察される) ものと考えられる。これら因子は ApoE4 の陽性/陰性と関連が見られ、中でも pons、cso 以外の部位からなる因子はどの診断分類群においても ApoE4 を予測・判別した。MCI 群では pons、cso から成る因子も統計的に有意な関連がを有した。各群における予測因子による ROC 曲線 (AUC) を検討すると、MCI

群、続いて正常群において判別能が大きい。

上記は、ApoE4 状態によって MCI 群、さらには正常群においても、Pib 集積パターン（集積度）が異なることを示唆する。AD 群においては、ApoE4 の状態に依らず Pib 集積が進行するため、SUVR 値（による予測因子）との関連が失われていくものと推察される。

今後、被験者数を大きくしてデータを蓄積し、本解析で用いた SUVR 値を基にした因子スコアを標準的に用いることにより、ApoE4 陽性リスクをある程度判別できるものと考えられる。

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るが、Pib 集積部位は 2 つの部位（因子）に大別され、これらは ApoE4 の結果と関連が見られる。特に（正常群に比して）MCI 群において関連が大きく、ApoE4 陽性例では、SUVR 値の因子得点化を行うことによって、（正常群に属する）早期から ApoE4 の予測、従って AD 発症リスクの高い群の効率的な判別が可能になる。

今後、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である。

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 では最終的に約 540 名の被験者の組み入れが完了し、臨床・画像データの登録も最終段階になりつつある。各種解析に向けたデータマネージメントを検討し、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・整理などを実施してきた。本研究ではさらに、登録された臨床データの最終固定プロトコルの確定と今後の本格的解析に向けてのデータ抽出・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、さらに、被験者の最終組み入れを終了しデータ収集も最終的の局面に来ている。現在までに、データ収集の安定的な運用のための検討とデータ解析に向けたデータマネジメントについて検討・実施してきた。本研究では登録済みデータの最終固定プロトコルの確定と今後の本格的解析に向けてのデータ抽出・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ものを原資料として、臨床的な観点で最終的に固定するためにどの党な手順で行うことが適切か、それについてどのように IT がサポートすべきかについて検討する。各臨床項目について今後の解析で重要となる項目と付随的項目とに分類しそれぞれについて最適なチェック法を定めて新たにプロトコル化を試みる。

C. 研究結果

データのダブルチェックについては効率化を行って、登録済みの症例については全件のチェックを終了することができた。

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 項目を抽出した。また、検査状態の経時的な把握のための申請システムを構築し、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かった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かったか行われなかったケースなどに分類した。さらに各症例を専門的な見地から詳細に検討して最終固定をして、解析に供するデータマネジメントにつき検討を加えてプロトコルとして提案した。

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ができた。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。さらに、例外処理のデータベースに組み込み、専門的な見地からのデータマネジメントと最終固定の実施を的確に行うことによって、質の高い解析が可能になると考えられる。

E. 結論

データが継続的に蓄積され、大量のデータの質をチェックして解析に供する段階においてデータ解析のためのデータ整理・管理・データフローの見直しの重要性が増している。今回の研究ではその中でも重要な被験者のデータの最終固定についての情報管理・プロトコル更新について検討した。本格的な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

別紙 4

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
桑野良三,	アルツハイマー病関連遺伝子探索の進展と問題		Dementia Japan	日本臨床.		2012	145-154
桑野良三, 原範和	アルツハイマー病のパーソナルゲノム解析		BRAIN and NERVE	医学書院		2013	235-246

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, Kurosusu 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
Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosusu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H,	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry	Korean Journal of Radiology	13	391-402	2012

Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N,	and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A phantom-based geometrical	Medical Physics			in press
Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y,	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late	Ann Nucl Med			in press
Doody RS, Raman R, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R for the Semagacestat Study Group,	Vellas B, Joffe S, Kiebertz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS for the Alzheimer's Disease Cooperative Study	N Engl J Med			in press
Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F,	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. DARTEL provides reduced effect of scanner	Neuroradiol ogy			in press
Nose M, Kodama C, Ikejima C, M izukami K, Mats uzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, As ada T.	ApoE4 is not associa ted with depression when mild cognitive impairment is consid ered.	Int J Geriatr Psychiatr y.	28	155-63	2013

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
Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ,	Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status:	A review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol	71	362-381	2012
岩坪威	アルツハイマー病の新しい治療薬	Physicians' 8 Therapy Manual	8	2	2012
Iwata A, Iwatsubo T	Disease-modifying therapy for Alzheimer's disease -	Neurology and Clinical Neuroscienc			in press
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, Am J Geriatr Psychiatry.	20	574-83	2012
Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Hidaka S, Mizukami K, Asada T.	Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline.	Neurobiol Aging.	33	2633-40	2012

Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Asada T.	Combination of antioxidant supplements improved cognitive function in the elderly.	J Alzheimer Dis.	32	895-903	2012
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	27	271-279	2012
Sato S, Hori T, Tsubutsumi K, Asada T.	Pramipexole-induced peripheral edema in a patient with bipolar depression.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci	E20	23(4)	2011
Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido TC, Nakahata T, Asada T.	Yamanaka S, Iwata N, Inoue H. Anti-A- β drug screening platform using human iPSC cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease.	PLoS One	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, Shimotojo 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, <u>Asada T.</u>	Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and	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, <u>Asada T.</u>	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, Ikonovic M, <u>Asada T.</u>	An immunohistochemical study of the serotonin 1A receptor in the hippocampus of subjects with Alzheimer's disease	Neuropathology,	31	503-509	2011
Nemoto K, Dan I, Rorden C, Ohnishi T, Tsuzuki D, Okamoto M, Yamashita F, <u>Asada T.</u>	Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis.	BMV Med Imaging	25	11:3	2011
<u>Sato S, Asada T.</u>	Sertraline-induced apathy syndrome.	J Neuropsychiatry Clin Neurosci.	23(1)	E19	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	556-557	2012

Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirotani K, Honda T, Tohyama Y, Hoshi K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imamaki R, Furukawa K, Tasaki K, Arai H, Yuasa T, Abe M, Arai H, Narimatsu H, Hashimoto Y. A unique	Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirotani K, Honda T, Tohyama Y, Hoshi K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imamaki R, Furukawa K, Tasaki K, Arai H, Yuasa T, Abe M, Arai H, Narimatsu H, Hashimoto Y. A unique	Neurobiol Aging.	33	1807-1815	2012
Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatauta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y;	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	EMBO Mol Med.	4	344-352	2012
Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, Suzuki T, Arai H, Miyazawa T.	Significance of lutetium in red blood cells of Alzheimer's disease patients.	J Alzheimers Dis.	28	593-600	2012
Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Ujine K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.	Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus.	Geriatr Gerontol Int.	10		2012

Kitazume S, Yoshihisa A, Yamaki T, Oikawa M, Tachida Y, Ogawa K, Imamaki R, Hagiwara Y, Kinoshita N, Takeishi Y, Furukawa K, Tomita N, Arai H, Iwata N, Saido TC, Yamamoto N, Taniguchi N.	Soluble amyloid precursor protein 770 is released from inflamed endothelial cells and activated platelets: a novel biomarker for acute coronary syndrome.	J. Biol. Chem.			2012 Oct 2. [Epub ahead of print]
Uwano C, Suzuki M, Aikawa T, Ebihara T, Ueno K, Tomita N, Kosaka Y, Okinaga S, Furukawa K, Arai H, Ohrui T.	Rivastigmine dermal patch solves eating problems in an individual with advanced Alzheimer's disease.	J Am Geriatr Soc.	60	1979-80	2012
Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K	Comparison of the binding characteristics of [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology.	Eur J Nucl Med Mol Imaging.			2012 Oct 26. [Epub ahead of print]
Kiko T, Nakagawa K, Satoh A, Tsuchida T, Furukawa K, Arai H,	Miyazawa T Amyloid β Levels in Human Red Blood Cells.	PLoS One.	7 (11)	E49620	doi: 10.1371/journal.pone.0049620. Epub
荒井啓行	特集 長寿社会と認知症—アルツハイマー病から脳を守る	まなびの杜	夏号	3-4	2012
荒井啓行	特集 超高齢社会における人口動態と疾患構造の変化	JOHNS	Vol. 28 No. 9	1263-1267	
荒井啓行、古川勝敏	脳脊髄液タウ蛋白測定 of 認知症診断への適応と保険収載	医学のあゆみ	Vol. 243 No. 3	247-248	