

# 平成 24 年度 研究開発実施報告書

ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」

研究代表者

岩坪 威

東京大学 大学院医学系研究科 教授

「ヒト脳疾患画像データベース統合化研究」

## §1. 研究実施体制

### (1) 岩坪グループ

① 研究代表者: 岩坪 威 (東京大学・大学院医学研究科・神経病理学分野、教授)

② 研究項目

・アルツハイマー病を中心とする統合脳画像データベースの構築

### (2) 笠井グループ

① 主たる共同研究者: 笠井清登 (東京大学・医学部附属病院・精神神経科、教授)

② 研究項目

・精神神経疾患を中心とする統合脳画像データベースの構築

### (3) 榎野グループ

① 主たる共同研究者: 榎野 正 (バイオテクノロジー開発技術研究組合・技術部・部長)

② 研究項目

・アルツハイマー病を中心とする統合脳画像データベースの構築

### (4) 大久保グループ

① 主たる共同研究者: 大久保善朗 (日本医科大学・大学院・精神行動医学分野・教授)

② 研究項目

・健常者・気分障害を中心とする統合脳画像データベースの構築

### (5) 鈴木グループ

① 主たる共同研究者: 鈴木道雄 (富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・神経精神医学講座・教授)

② 研究項目

・統合失調症を中心とする統合脳画像データベースの構築



## §2. 研究実施内容

### 2-1. アルツハイマー病グループ、精神疾患グループ共同の活動について

まず、両グループから産出されるデータ項目の突合せを行った。その結果、対象疾患が異なることもあり、性別や年齢など基本的な数項目を除いては共通項目がないことを確認した。構造 MRI 画像については、精神疾患グループがアルツハイマー病グループの protocols を採用していることから、品質管理手順書を共有し、データベース上でも同一 protocol で産出したデータであることを明記することとした。

次に、公開対象データをデータ種別毎にオープンアクセスとするか、制限公開とするかの仕分けを行った。特に脳画像特有の問題として、連続した脳断面画像を3次元再構成すると目や耳などが可視化でき、個人の特定につながる可能性があるため、アクセス制限を設けないオープンデータとして公開できるように、脳だけを抽出したり、逆に脳以外の部位をマスクしたりする脳画像匿名化ツールの利用を考察し、評価した。その結果、匿名化ツール適用前後で、診断マーカーとなりうる微小部位の脳容積値の再現性が得られないことがわかった。匿名化ツールの利用を断念し、個人由来のデータは全て制限公開データとして扱うこととした。

公開方法については、制限公開が必要なデータは NBDC ヒトデータベースに寄託することとした。利用者の研究目的に必要なデータのみを提供するために、疾患別、年齢別などのデータセットを作成する粒度に関しても議論した。一方、データ項目一覧やデータ取得手法、品質管理手法等の個人が特定される恐れのないデータは、ウェブサイト平成 25 年度中に立ち上げオープンアクセスデータとして公開することとし、平成 24 年度日本分子生物学会の出展ブースにおいてウェブサイトのプロトタイプシステムのデモンストレーションを実施した。

### 2-2. アルツハイマー病を中心とする統合脳画像データベースの構築(岩坪・槇野グループ)

本グループの研究目的は、J-ADNI 参画機関から提供される疾患患者ならびに健常対照者の脳画像 (MRI, PET)、臨床情報、遺伝情報、体液生化学情報を経時的に収集し、品質管理と補正を行うと同時に、統合脳画像データベース構築に向けた準備として、データを利用者に提供する際のフォーマットやユーザーインターフェースの統一化に向け、J-ADNI プロジェクトのデータを一元管理するためのローカルデータベースの構築とバリデーションを行うことにある。

データ収集状況については、545例の組み入れを達成、全 3421 ビジット分のデータセットを収集した。23 年度に引き続き、J-ADNI 参画機関から提供される疾患患者ならびに健常対照者の脳画像 (MRI, PET)、臨床情報、心理検査情報、遺伝情報、体液生化学情報を経時的に収集し、品質管理ならびにデータ補正を行うと同時に、データを利用者に提供する際のフォーマットの統一化に向け、J-ADNI プロジェクトのデータを一元管理するためのローカルデータベースの構築とバリデーションを進めた。

データを利用者に提供する際のフォーマットについては、NBDC ヒトデータベースに格納可能な形式を J-ADNI 内で共有するフォーマットと定め、ローカルデータベースからデータを抽出する仕組みを作成した。



次に、実データのバリデーションとローカルデータベースへの格納に関して、臨床情報、心理検査情報、遺伝情報・体液生化学情報の計算機による機械的なバリデーションならびにローカルデータベースへの格納を完了した。脳画像(MRI, PET)については70%程度完了した。これらに加え、データを産出した各研究専門コアからデータ取得方法ならびに品質管理方法情報を収集し、実データを説明する付加情報として整備中である。

平成25年度は、データの意味的な側面からのバリデーションを進める。具体的には、全J-ADNIデータを統合したファイル群を、付加情報とともに、データを産出したJ-ADNI研究コアにフィードバックして評価を行う。データの使い勝手の評価や全データを統合して初めて判明するデータの間違いや不整合の発見、利用者に誤解を与えないようにデータの意味を適切に表現しているかなどを確認する観点で実施する予定である。

### 2-3. 精神神経疾患を中心とする統合脳画像データベースの構築(笠井、大久保、鈴木グループ)

本研究は、東大精神神経科(笠井グループ)が、日本医科大学(大久保グループ)・富山大学(鈴木グループ)、ないし包括脳ネットワーク・精神疾患リソース拠点の協力研究機関と連携しながらMRI脳画像を多数例収集し、撮像・装置較正・画像処理の各段階で品質管理を行った後、単一の精神疾患脳画像データベースを構築し、その公開を目指すものである。品質管理や複数施設間のデータ統合に関連する技術開発を行い、精神疾患研究コミュニティにおける多様なMRIデータベースの構築を支援する。発達障害、気分障害、統合失調症、健常者データを、包括脳ネットワークの協力研究機関から収集されたデータとともに統合する。ゲノム情報と脳MRIの関連を検討するimaging-genetics法の方法論を確立するとともに、resting-state fMRI, imaging-genetics等の多変量データを解析する技術開発を行う。また、岩坪グループをはじめとするADグループと共同し、統合脳画像データベースを構築する。

本年度は、大久保・鈴木グループと連携しながら、精神疾患患者ならびに健常対照者のMRI脳画像ならびに付随する臨床情報の収集を継続し、脳画像データベースの構築作業が進められた。H24年3月末で健常群約100名・疾患群約50名分のデータ収集が実施され、現在東大精神神経科にてMRI画像のフォーマット/クオリティチェックならびに臨床情報との統合作業が進められている。また、岩坪グループらADグループと連携し、統合脳画像データベースを構築する上でのデータ形式、症例ごとに記載する臨床情報項目の共通化について協議が行われた。さらに、Imaging Genetics Consortiumと連携して、imaging geneticsの方法論に関する検討が進められた。H25年度は、データベースの一層の充実化を図ると共に、ADグループと共同で公開に向けたデータベースの統合作業を進める予定である。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

- ① 発行済論文数(国内(和文) 0件、国際(欧文) 3件):
- ② 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 0件、国際(欧文)3件)
- ③ 論文詳細情報

Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 11:27-34, 2012

Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean Journal of Radiology* 13:391-402, 2012

Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A phantom-based geometrical distortion correction method in MRI images for longitudinal and cross-sectional analysis with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Medical Physics* in press

Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med* in press

Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. DARTEL provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects. *Neuroradiology* in press

Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and



prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res* 143: 116-124, 2013. (doi: 10.1016/j.schres.2012.11.012.) (Jan)

### (3-2) データベースおよびウェブツール等の構築と公開

公開中のデータベース・ウェブツール等

なし

### (3-3) その他の著作物(総説、書籍など)

Kasai K: Toward an interdisciplinary science of adolescence: insights from schizophrenia research. *Neurosci Res* 75: 89-93, 2013.

### (3-4) 国際学会および国内学会発表

① 招待講演 (国内 0件、国際 2件)

〈国内〉

なし

〈国際〉

1. Kasai K: Early intervention for schizophrenia. 13<sup>th</sup> Japanese-American Kavli Frontiers of Science Symposium, Irvine, California, U.S.A., Nov. 30, 2012

2. Kasai K: Integrative neuroimaging investigations into early psychosis. 4<sup>th</sup> Biennial Symposium on Brain and Mind Research in the Asia-Pacific/The first Program “Strategic Exploitation of Neuro-Genetics for Emergence of the Mind” Symposium. Tokyo, Japan, Aug 30, 2012.

② 口頭講演 (国内 0件、国際 0件)

〈国内〉

なし

〈国際〉

なし

③ ポスター発表 (国内 2件、国際 0件)

〈国内〉

1. 発表者 三橋信孝, 千田哲子, 鶴瀬和彦, 槇野正, 上野正孝, 岩坪威

タイトル ヒト脳疾患画像統合データベース構築における J-ADNI の取り組み

学会名 トーゴの日シンポジウム

場所 時事通信ホール

月日 平成 24 年 10 月 5 日

2. 発表者 笠井清登, 岡田直大, 八幡憲明, 西村幸香

タイトル 精神疾患の病態解明に向けた MRI 脳画像データベースの構築と研究支援

学会名 トーゴの日シンポジウム

場所 時事通信ホール



月日 平成 24 年 10 月 5 日

〈国際〉

なし

**(3-5) 知財出願**

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 0件、海外 0件)
- ② 平成 23、24 年度の累積件数(国内 0件、海外 0件)
- ③ その他の知的財産権

なし

**(3-6) 受賞・報道等**

- ① 受賞

2012 Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's Disease and Related Diseases.

岩坪威 2012 年 4 月

第 10 回高峰記念第一三共賞 岩坪威 2013 年 2 月

- ② 新聞報道

なし

- ③ その他の成果発表

なし



#### §4. 研究開発期間中に主催した活動(主催したワークショップ等)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2012年4月12日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年5月10日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年5月22日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	精神・神経研究医療センター	6人	脳画像匿名化方法についての検討会
2012年6月8日	J-ADNI・精神疾患グループミーティング(非公開)	東京大学	4人	情報共有のためのミーティング
2012年6月14日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年7月12日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年8月7日	J-ADNI PET コアヒアリング(非公開)	先端医療センター	7人	PET データ収集に関するミーティング
2012年8月13日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年8月24日	J-ADNI・精神疾患グループミーティング(非公開)	東京大学	4人	情報共有のためのミーティング
2012年9月14日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年10月16日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年11月2日	J-ADNI・精神疾患グループミーティング(非公開)	東京大学	5人	情報共有のためのミーティング
2012年11月15日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2013年1月10日	岩坪・榎野チームミーティング(非公開)	バイオ組合事務所	6人	研究進捗報告のためのミーティング



2013年1月25日	J-ADNI・精神疾患グループミーティング(非公開)	東京大学	5人	情報共有のためのミーティング
2013年2月5日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	精神・神経研究医療センター	6人	公開用のデータフォーマットの検討
2013年2月8日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	バイオ組合	6人	研究進捗報告のためのミーティング
2013年3月14日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	バイオ組合	6人	研究進捗報告のためのミーティング

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2012年6月8日	統合脳画像データベース実務者連絡会(非公開)	東大精神神経科	5人	精神疾患データベースとADデータベース統合のための実務者レベル連絡会
2012年8月24日	統合脳画像データベース実務者連絡会(非公開)	東大精神神経科	5人	精神疾患データベースとADデータベース統合のための実務者レベル連絡会
2012年9月17日	包括脳MRI脳画像チュートリアル	名古屋大学医学部医系研究棟	100人	MRI データ解析初心者のためのチュートリアル
2012年11月2日	統合脳画像データベース実務者連絡会(非公開)	東大精神神経科	5人	精神疾患データベースとADデータベース統合のための実務者レベル連絡会
2013年1月25日	統合脳画像データベース実務者連絡会(非公開)	東大精神神経科	5人	精神疾患データベースとADデータベース統合のための実務者レベル連絡会
2013年1月26日～27日	包括脳MRI脳画像解析チュートリアル	東京大学医学部附属病院	120人	MRI データ解析初心者のためのチュートリアル

