

平成 23 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」
平成 23 年度採択 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、目標 600 例のうちベースライン 541 例の収集を達成している。データの種別ごとに存在する研究コアが独自にデータを蓄積し、専門的に解析しているため、ローカルデータベース構築にあたり、各研究コアで蓄積している生データをローカルデータベース構築チームに集める作業を行った。メタデータとなる各データ項目の意味やバリデーション、補正処理フロー等についても検討を行った。國松(後藤)、岩坪らは MRI データの補正法について検討を行った[1]。平成 23 年度末の時点で保有しているデータ量は、MRI 脳画像データが約 2500、PET 脳画像データが約 1500、臨床・バイオマーカーが約 2100 にのぼっている。各研究コアで実施しているバリデーションに加え、全ての生データをデータベース化するという観点からのバリデーションも実施し、データの欠損や不備等が発見された場合はデータ提供元に問い合わせるなどして、品質向上に努めている。また、データベースを構築するソフトウェア基盤についても検討した。アルツハイマー病脳画像公開データベースである OASIS(<http://www.oasis-brains.org>)でも利用されているソフトウェアパッケージ XNAT(<http://xnat.org>)を検討したが、サポート体制や縦断研究向けに設計されていないことなどを理由に J-ADNI ローカルデータベースでの利用は見送り、独自の設計で構築することとした。米国 ADNI との統一性については、収集したデータ項目との対応づけを行い 90%程度が対応していることを確認した。ただしデータは全て日本語で記述されているので World Wide-ADNI への登録や NCBO から提供されている各種オントロジーによる語句の統制を行うには英語化が必要となる。公開に間に合うように、英語化について方針を検討していく予定である。

今後は、フォローアップデータや各研究コアで継続中の解析研究の結果を整理していきながら、システムのモックアップやプロトタイプを構築し、J-ADNI プロジェクトで仮運用や意見集約を行いつつ、利用者のニーズをプロトタイプ上に明確にする。限られた時間と人的リソースを無駄にすることなく、高品質かつ使い勝手の良いデータベースの構築を行う。岩坪はこれらのデータに即して、NIA/アルツハイマー病協会による新規アルツハイマー病診断基準の制定に参加した[2]。

2-2. 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)

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、その公開を目指した。当該データベースは、統合失調症・気分障害などの精神疾患群、ならびに健常対照群の各症例について、基本的臨床情報に加え、構造画像・拡散テンソル画像・安静時脳機能画像などマルチモーダルな MRI 画像を収載することを特長

とする。最終的には、岩坪・榎野グループによる AD データベースと連携し、統合脳画像データベースを構築する。

笠井グループは、H23 年度、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行い、当該データベースの構築作業を進めた。H24 年 3 月末で健常群 50 名・疾患群 35 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。特に、安静時脳機能画像に関しては、クオリティチェックの標準的手法が確立されていないため、これを信頼性高く自動的に実行するための評価系の確立が当グループにより試みられた。MRI による構造画像に基づいたデータ解析を順調に遂行した[3-7]。また、岩坪グループら AD グループと連携して、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検討を進めた。H24 年度は、症例数を増やすことで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。

大久保グループは、統合失調症・気分障害・発達障害などの主要な精神疾患における微細な脳形態異常の統計処理を可能にするために、15 歳から 70 歳まで男女別に健常人脳 MRI データベースの構築を目指した。さらに、データベースを用いた評価の有効性、妥当性を検討するためのデータとして、気分障害患者についても MRI データを収集追加して、精神疾患脳 MRI データベースの構築を目指した。今年度は MRI データ、臨床評価尺度などデータベースに収集するデータのプロトコルについて、他の研究グループと意見交換を重ね決定した。最終的に、MRI データについては、MRI- T1, diffusion tensor imaging (DTI), resting-state fMRI 撮像を行うこととした。臨床評価ならびに認知機能評価についても、情報収集項目を決定した。これまでのところ、16 名の健常人被験者(24 歳から 36 歳、平均年齢 29.8 歳、男性 8/女性 8)について MRI データおよび臨床評価データを収集した。すべての画像データおよび臨床指標データは日本医科大学グループのデータ管理責任者によって速やかに連結可能匿名化(ID 番号化)された後に保管されている。今後、個人情報情報を削除された画像データと臨床指標データは、セキュリティ保護のあるネットワーク専用回線または暗号化されたメディアを用いて臨床研究ネットワークセンターへ転送され、ここで品質・プロトコルチェックを受けた後、独立行政法人科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)が運営するデータベースへの登録が行われる予定である。うつ患者データベース構築の基礎検討として、抗うつ薬パロキセチンの fMRI に対する効果についても解析を行った[8]。

鈴木グループは、統合失調症患者、統合失調症圏障害患者、および健常者を対象に、1.5T の MRI スキャナーによって収集した脳 MRI データおよび臨床データの整備を行った。また 3T の MRI スキャナーによる T1 強調画像、拡散テンソル画像(DTI)について、複数施設におけるデータ統合を考慮して、至適撮像条件を検討・決定し、臨床症状、認知機能などの臨床データとともに収集を開始した。同時に、T1 強調画像による脳下垂体[9]や側頭葉脳回[10]など局所脳体積計測法の開発を行った。

2-3. アルツハイマー病、精神疾患の両方を統合した統合脳画像データベースへ向けて(全グループ合同での研究)



アルツハイマー病、精神疾患の両方を統合した統合脳画像データベースの枠組みについて岩坪グループ、笠井グループの担当者と定期的に協議している。現時点ではJ-ADNIで扱うデータ項目に精神疾患側のデータ項目が含まれると予想されるため、J-ADNI ローカルデータベースの枠組みに精神疾患データを取り込む方針である。本年度末時点でシステムの実体は存在しないが、平成24年末に開催される日本分子生物学会出展ブースにおいて、両グループのデータを取り込んだプロトタイプシステムの試験公開を目指している。

また、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、個人の識別ができる可能性がある。そのため、このような部位をマスクするツール(Mbirn, http://www.na-mic.org/Wiki/index.php/Mbirn:_Defacer_for_structural_MRI)や脳部分だけを抽出するツール(BET, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/>)を調査した。個人識別可能部位を除去できるだけでなく、補正、解析処理に悪影響を与えないことの検証も実施する予定である。

§3. 成果発表等

(3-1) データベースおよびウェブツールの構築と公開

- ① 公開中のデータベース・ウェブツール等
なし

(3-2) 原著論文発表

- ① 発行済論文数(国内(和文) 0件、国際(欧文) 9件):
- ② 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 0件、国際(欧文) 1件)
- ③ 論文詳細情報

1. 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 (DOI: 10.2463/mrms.11.27 7)
2. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011 doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
3. Iwashiro N, Suga M, Takano Y, Inoue H, Natsubori T, Satomura Y, Koike S, Yahata N, Murakami M, Katsura M, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H: Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res*, in press.
4. Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res* 132: 183-189, 2011. doi:10.1016/j.schres.2011.07.006
5. Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gonoï W, Takano Y, Takei K, Kasai K, Ohtomo K: Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia. *Neuroradiology* 53: 859-866, 2011. DOI: 10.1007/s00234-010-0830-2
6. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One* 6: e21047, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0021047
7. Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K: Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21-29 years: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 32: 1762-1773, 2011. DOI: 10.1002/hbm.21145
8. T Marutani, N Yahata, Y Ikeda, T Ito, M Yamamoto, M Matsuura, E Matsushima, Yoshiro Okubo, H Suzuki, T Matsuda, “Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity”. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol . 65, No.2, pp191-198,2011(DOI: 10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x.)

9. Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011. (DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.031)
10. Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011. (DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.009)