

ヒト脳疾患画像データベース統合化研究

平成25年度成果報告

東京大学大学院医学系研究科・神経病理学

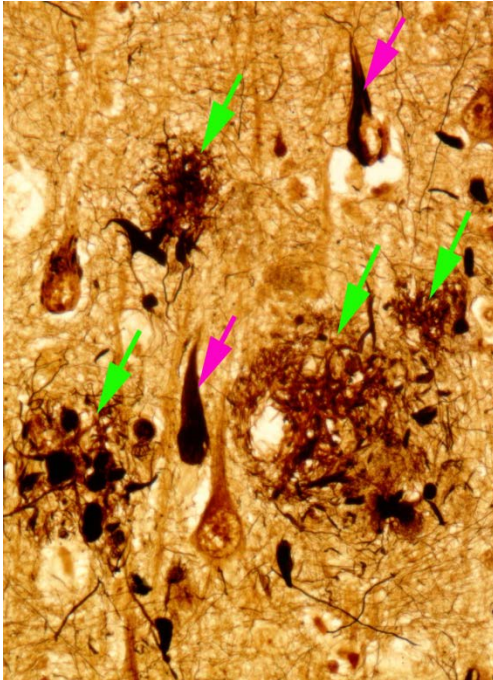
J-ADNI主任研究者

岩坪 威



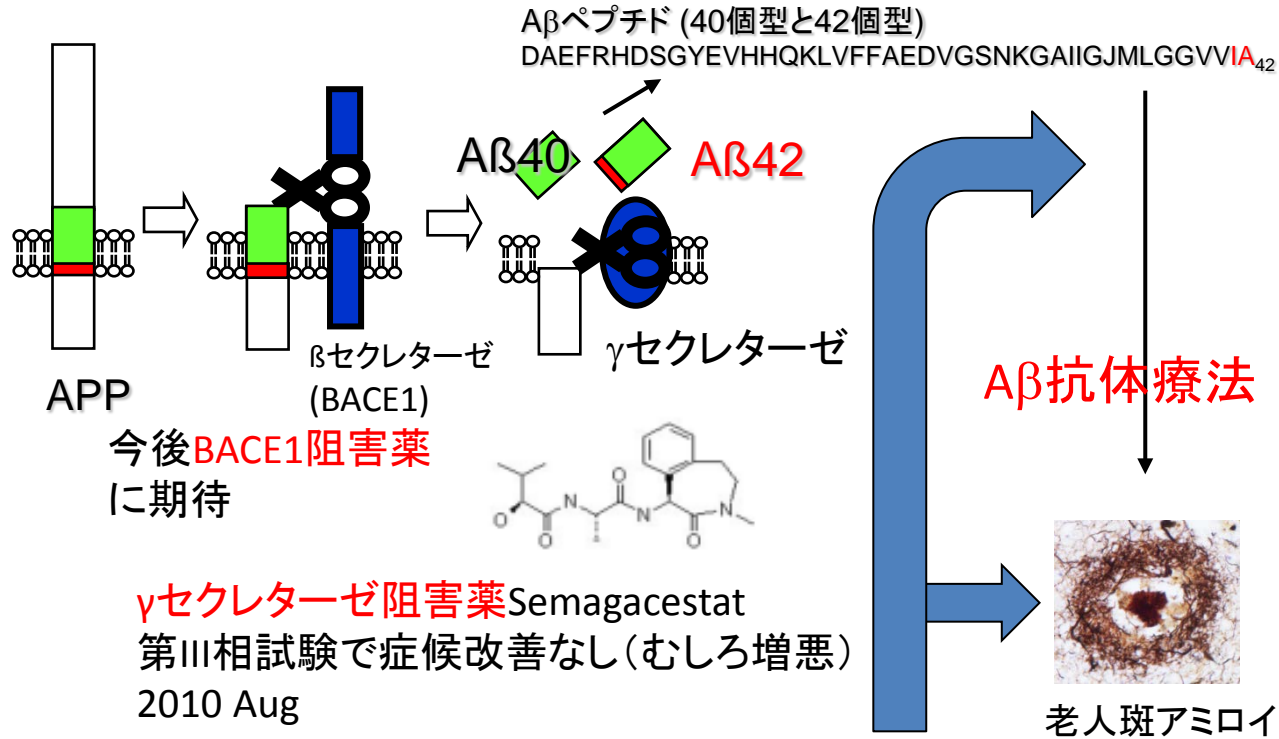
アルツハイマー病の治療標的と臨床試験の現状

アルツハイマー病 海馬の病理組織像



1. 神経細胞脱落
2. 神経原線維変化 (タウタンパク質)=細胞死に関与
3. 老人斑 (βアミロイド, Aβ)=ADの原因に関与!

◇βアミロイド(Aβ)の蓄積を阻害する根本治療法がヒト臨床試験へ

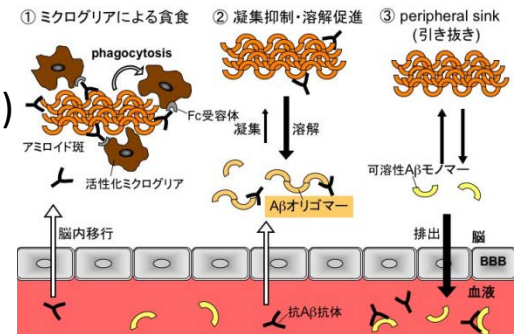


Bapineuzumab

第III相試験で症候改善なし(2012 Aug)

Solanezumab

第III相試験で軽症ADで
若干の改善(2012 Oct)



本研究開発提案の目的



J-ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)
--AD発症過程を縦断する脳画像研究
～磁気共鳴画像法(MRI)、PET画像～



精神疾患脳画像(包括脳支援活動)
(MRI構造、安静時fMRI画像)

質の高い臨床情報
バイオマーカー
遺伝情報

国際的に利用可能な
公開DB構築

Brain Imaging DB
(統合脳画像データベー
ス)

アカデミア
製薬企業
審査当局

ADと精神疾患の病態解明
治療法開発

アルツハイマー病(AD)等認知症、精神疾患の克服

J-ADNI臨床研究：AD創薬のための画像バイオマーカー樹立

- NEDO, 厚労省連携 2007-
- 38臨床施設
- 600例を検討
- 1.5テスラ MRI
- PET
 - FDG PET (67%)
 - アミロイドPET (42%)
- 血液・アポE遺伝子型
- 脳脊髄液検査 (40%)
- 臨床・心理検査 (14種の国際互換バージョン)

検討群 (60-84歳)	症例数	フォローアップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年

組入数

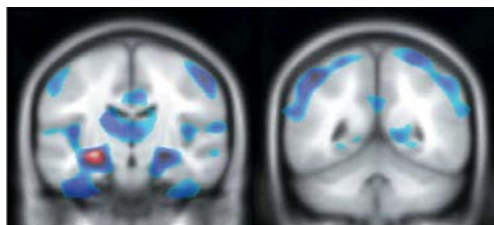
152

239

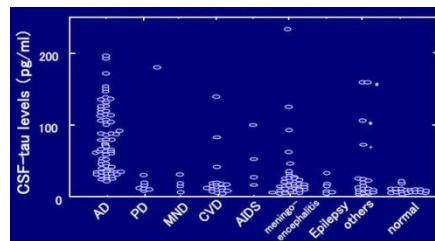
154

計545例

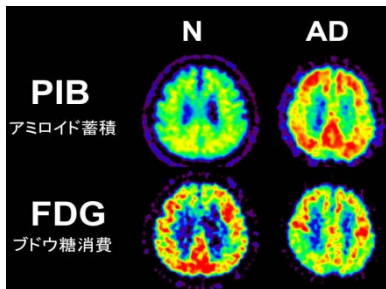
>3500ビジットを達成
(全数の>90%を達成)



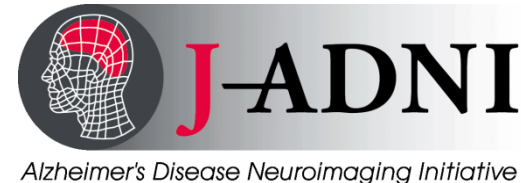
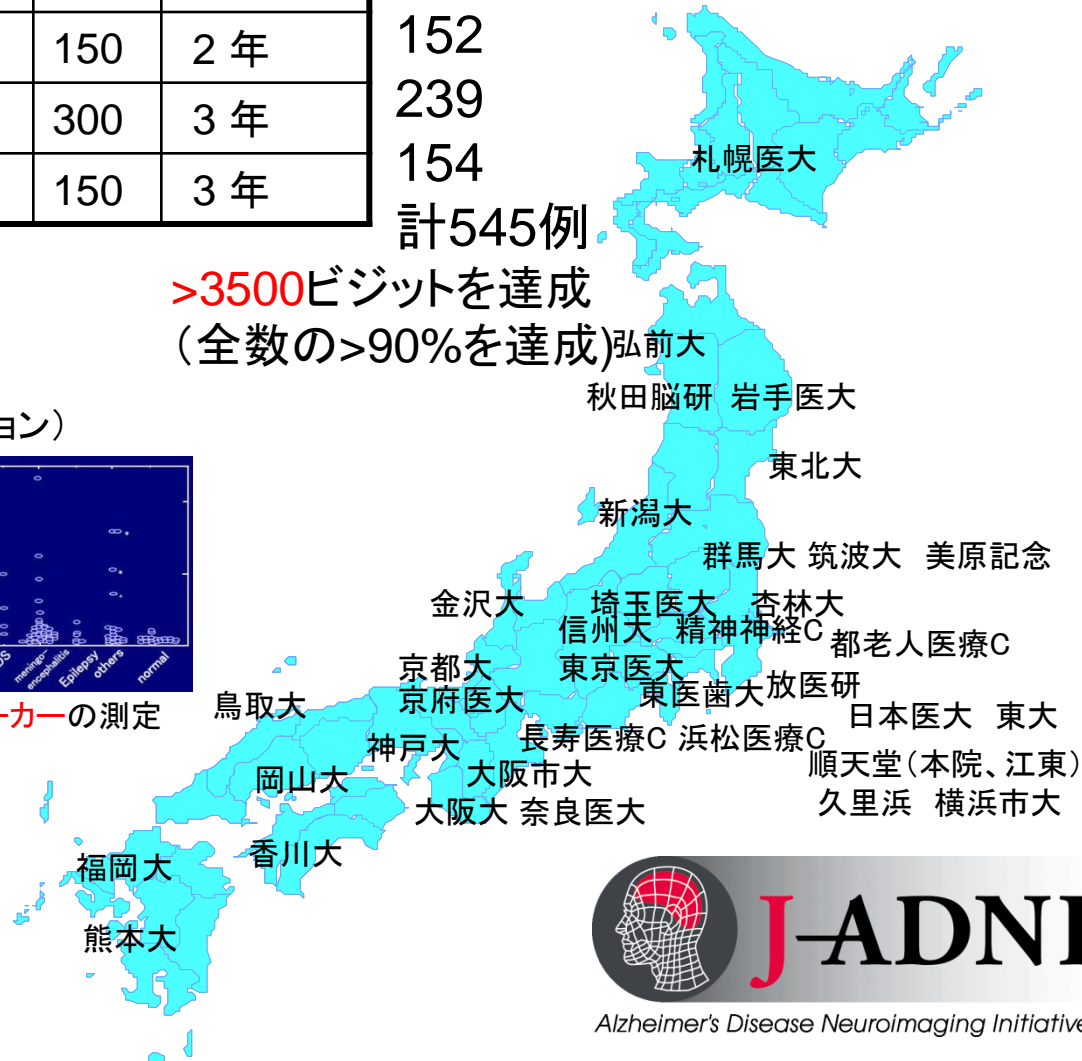
MRIによる精密な脳容積の測定



体液生化学マーカーの測定



PETによる脳代謝・アミロイド蓄積の評価



J-ADNIグループ(岩坪・槇野)

H25年度実施計画

- グループ内ローカルデータベース(J-ADNI一元管理DB)の完成
- ヒト疾患脳画像データベース(Brain Imaging Database)の一般公開に向けて
 - オープンデータ(メタデータ)は、H25年度中に公開予定
 - 制限公開データ(生データ)は、データQCを完了し、J-ADNI研究グループ内での基本解析を急ぎつつ、公開待機状態とする

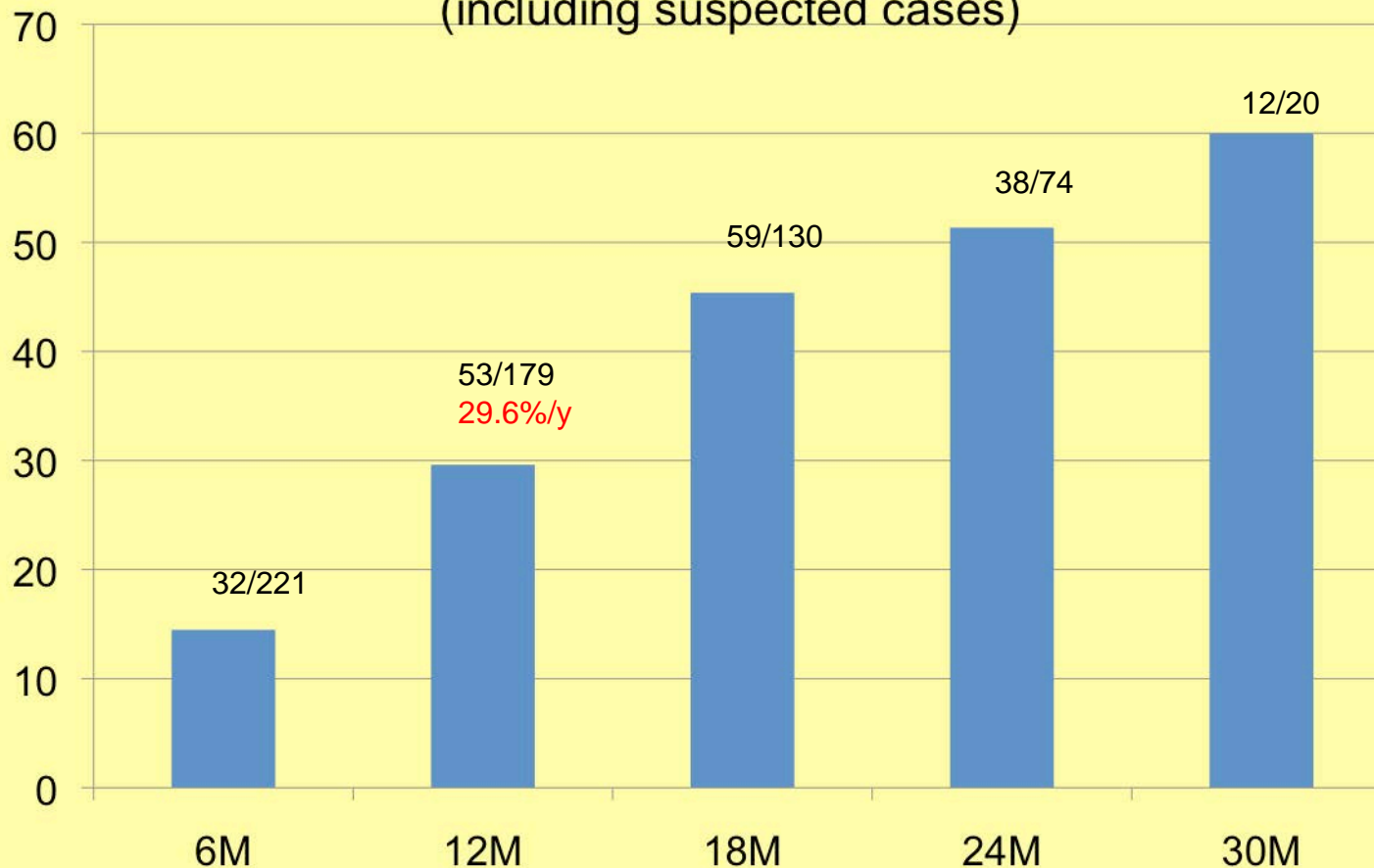
臨床経過の評価・判定 (MCIから認知症へのconversion)

朝田、荒井PIらによる(年2回の臨床判定委員会を開催)



Conversion rate from MCI to AD

(including suspected cases)



米国ADNIの年間コンバージョン率:16.0%

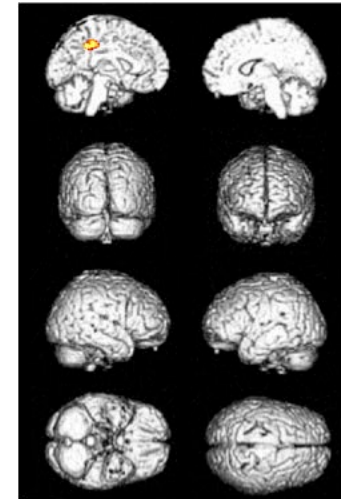
MRIによる脳容積測定 (松田MRIコアPI)



Group	Left Hippocampus		
	screening	12mo later	Atrophy rate % /y
HC	3.74±0.46 (2.50±0.31)	3.71±0.46 (2.48±0.32)	0.7± 4.2
MCI-NC	3.12±0.55 (2.11±0.37)	3.04±0.61 (2.05±0.39)	2.7± 4.8
MCI-C	2.83±0.48 (1.94±0.30)	2.69±0.47 (1.85±0.30)	4.8± 4.9
AD	2.60±0.45 (1.88±0.38)	2.45±0.45 (1.76±0.36)	5.7± 7.1

各群で年間の海馬萎縮率を算定
→根治薬治験の評価指標となりうる！

apoE4陽性
健常者では
後部帯状回
の萎縮が加
速！



J-ADNIグループ(岩坪・楨野)
H25年度・活動成果(ローカルDB構築)

MRI画像歪み補正の有効性の検証例

海馬・嗅内皮質容積を元にした必要最低被検者数の試算

- **仮定した治験**

プラシボ／投薬の2群からなる群間比較・無作為化臨床試験。

- **検定モデル**

一般線形モデル(t 検定)1年間の萎縮率をend point

- **新薬の仮定**

対象治験薬が加齢・疾患による萎縮を25%阻止

投薬群とプラセボ群で平均縮小量の25%の差がつくと仮定

第一種の過誤率 α : 0.05

第二種の過誤率 β : 0.20

注: 健常者加齢は加味していない

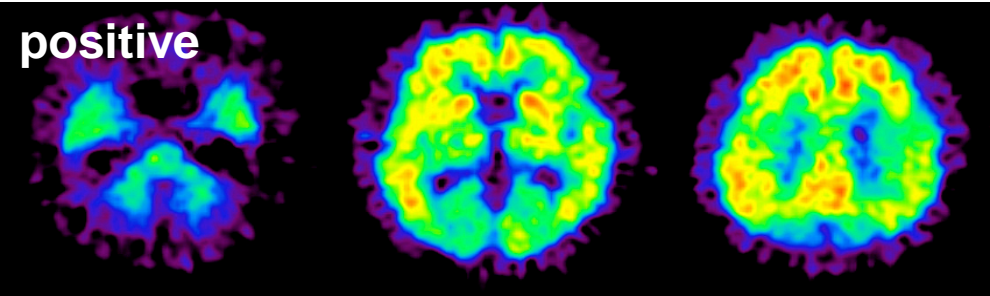
J-ADNIグループ(岩坪・楨野)
H25年度・活動成果(ローカルDB構築)

新薬の治験実施に必要な最小被験者数の推定結果
(歪み補正前後の比較)

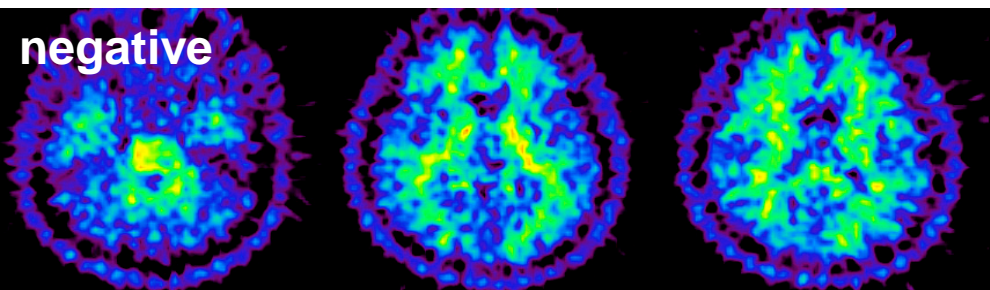
	AD(N)	MCI(N)	NL(N)
L_Hippocampus (uncorrect)	255	521	628
L_Hippocampus (Distortion Correction)	148	408	519
R_Hippocampus (uncorrect)	176	234	578
R_Hippocampus (Distortion Correction)	125	249	403
L_Entorhinal (uncorrect)	306	317	492
L_Entorhinal (Distortion Correction)	252	292	408
R_Entorhinal (uncorrect)	334	473	624
R_Entorhinal (Distortion Correction)	260	424	466

⇒歪み補正済の高品質MRI画像利用により、治験コスト低減可能性を示唆

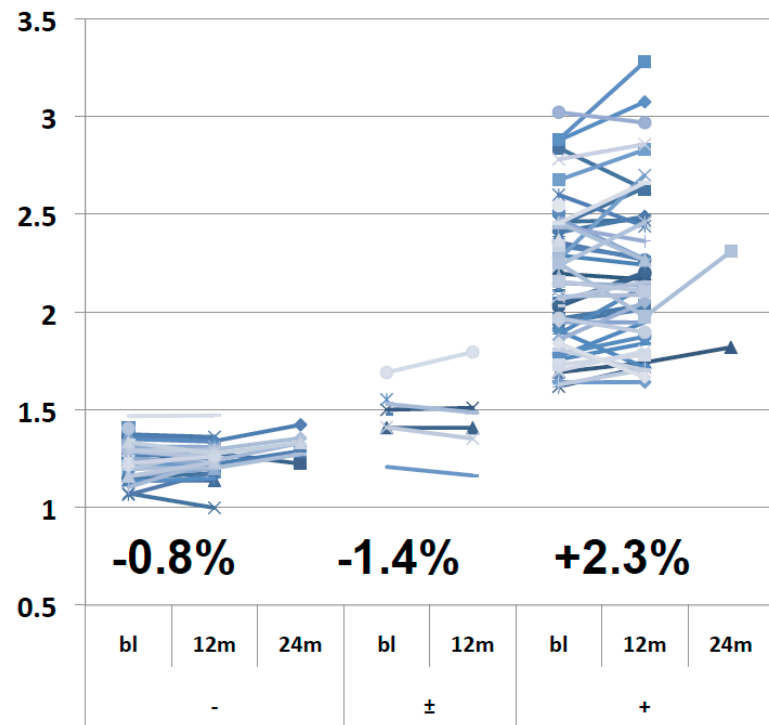
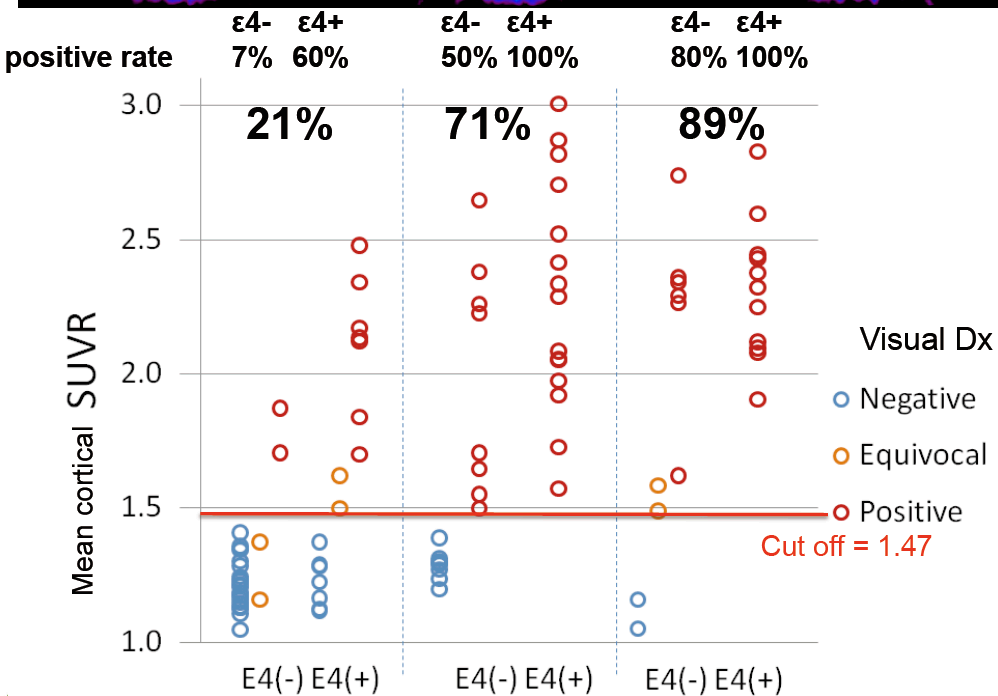
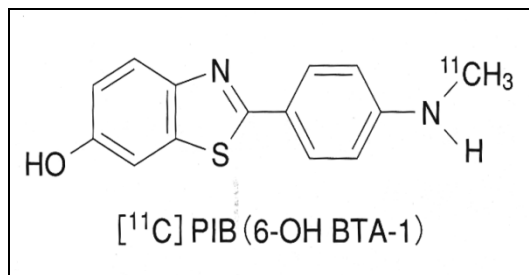
positive



negative



¹¹C-PiB アミロイドPETによる臨床研究 (石井・アミロイドPETコアPIらによる)

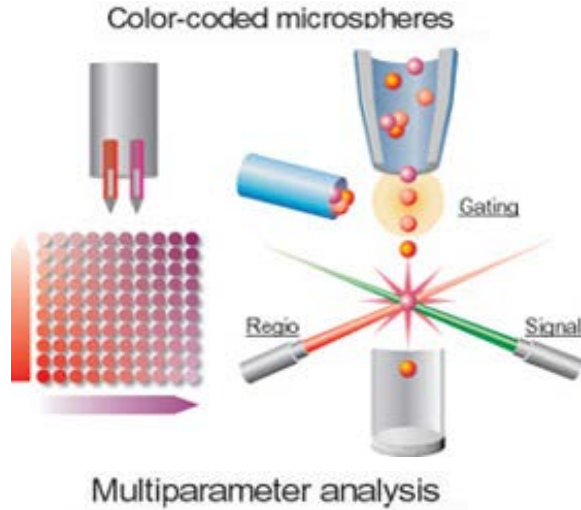


Longitudinal changes in amyloid burden by PET

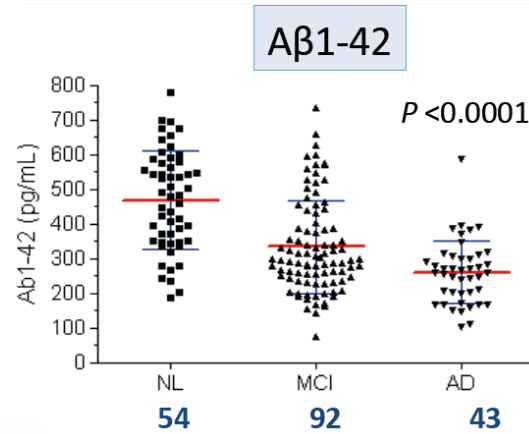
□アポε4キャリアにアミロイド陽性高率



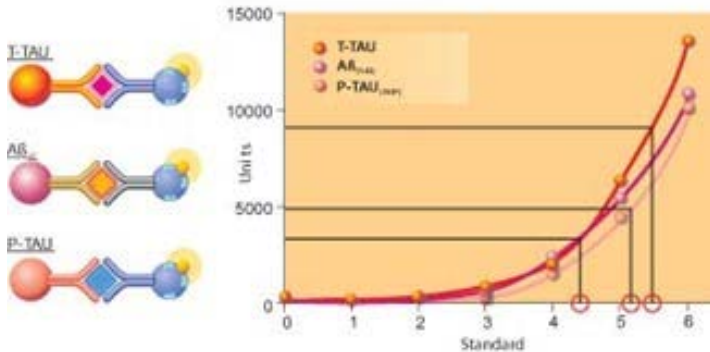
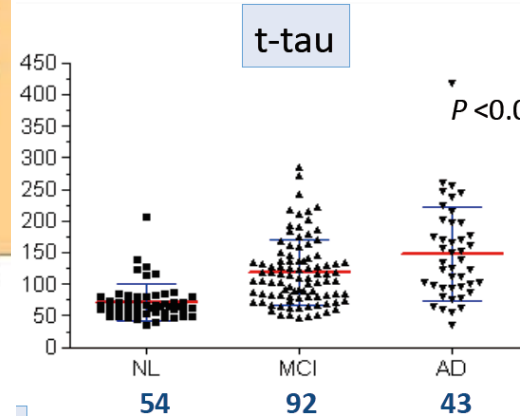
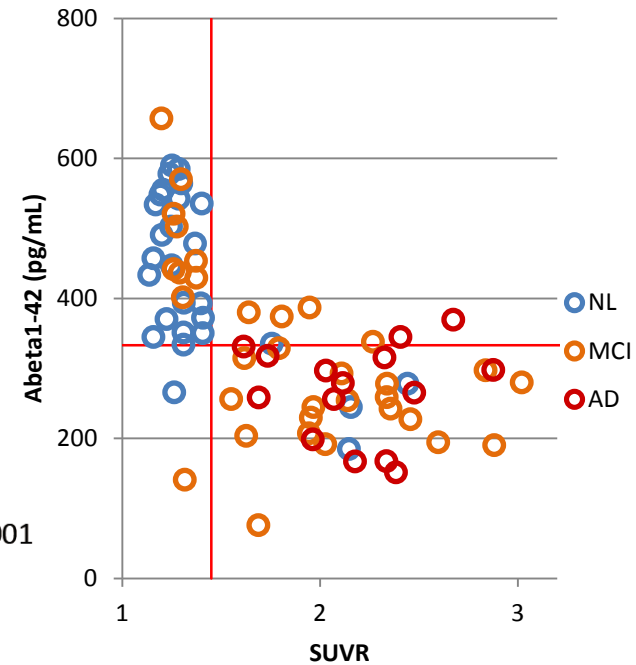
髄液生化学バイオマーカー測定 (桑野PI)



X-MAP analysis of CSF A β , tau



髄液A β (1-42)低値は
アミロイドPET陽性と高相関



J-ADNIグループ(岩坪・楨野) H25年度・活動成果(データ公開)

● ヒト疾患脳画像データベース オープンデータ公開開始

NBDC National Bioscience Database Center

生命科学全体のデータベース統合
Integbioデータベースカタログ
データベース横断検索 国内外DBを一括検索
生命科学系データベースアーカイブ

分野ごとのデータベース統合
ヒトと医・薬
NBDCヒトデータベース (ガイドラインのみ公開中)
ヒトゲノムバリエーションデータベース
ヒト疾患脳画像データベース
KEGG MEDICUS: 疾患薬品統合リソース
生命を支える分子
DDBJ: 日本DNAデータバンク
PDBj: 日本蛋白質構造データバンク
TogoProt: 蛋白質関連データベース統合検索
JCGGDB: 日本糖鎖科学統合データベース

ヒト疾患脳画像データベース

ホーム アルツハイマー病脳画像 精神疾患脳画像 ダウンロード

You are here: Home

ホーム
アルツハイマー病脳画像
精神疾患脳画像
ダウンロード

ヒト疾患脳画像データベースとは

- アルツハイマー病(AD)
- 精神疾患(統合失調症・気分障害など)

ならびに健康者の脳画像データベースです。

脳構造MR画像に加え、ADではPET画像、臨床情報、心理検査情報、遺伝情報、体液生化学情報を、精神疾患では拡散テンソル画像や臨床情報等を収集しています。

このサイトの公開は2013年度中に開始し、ダウンロードデータの公開は、2014年度初めから、公開可能になった脳画像データ、生化学データを中心にNBDC+データベースから開始予定です。

国際的に利用可能な公開DB構築

Brain Imaging DB (ヒト疾患脳画像データベース)

アカデミア 製薬企業 審査当局

ADと精神疾患の病態解明 治療法開発

アルツハイマー病(AD)等認知症、精神疾患の克服

NBDCポータルサイトに掲載

精神疾患Gと共同でサイトデザイン

J-ADNIグループ(岩坪・槇野) H25年度・活動成果(データ公開)

● 制限公開データ公開スケジュール

期間	作業内容
2013/10～	NBDCとデータ公開に向けて協議開始
～ 2013/12	グループ内研究者による公開データQC作業
2014/1～2014/3	グループ内研究者が提出したデータのチェック・加工など、公開に向けての準備作業
2014/3	データ公開準備完了
2014年度早期	画像データ(MRI・PET),「臨床・心理データ」と脳脊髄液データの公開(NBDCヒトデータベースより)

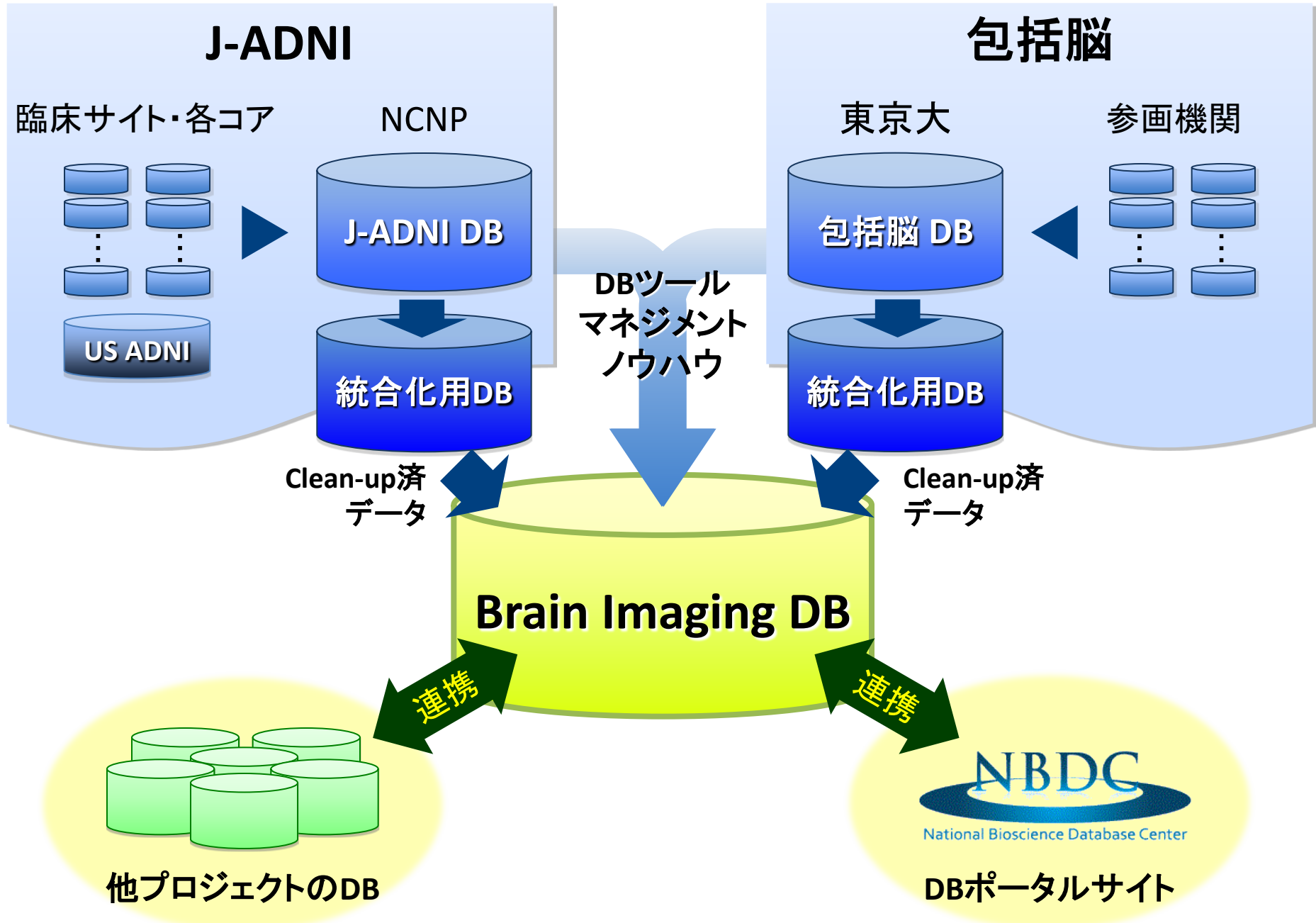
精神疾患グループ(笠井・大久保・鈴木) H25年度・活動成果のまとめ

- 精神疾患脳画像ローカルデータベース(XNAT)の運用
- J-ADNIとのデータベース統合作業の推進
- 脳MRI画像・品質管理(QC)技術開発
- データベース収載用・脳MRI画像の収集継続



- J-ADNIとのデータベース統合完了(2013年12月末頃)
- 内訳:精神疾患群(統合失調症40例・気分障害10例)及び健全対照群(150例)
- 内容:脳MRI画像(T₁強調構造画像・拡散テンソル画像・QC情報など)及び臨床指標データ

データフロー



脳画像データベース公開の効果

- アルツハイマー病や精神疾患治療薬の治験において、臨床・心理指標の客観・定量評価を補強する画像データが広く利用可能に
- AD進行の客観的評価基準を画像診断(MRI, PET), バイオマーカーを指標として確立・標準化することが可能に
- US-ADNI(すでにデータ全公開)との共解析によりAD 治療薬治験エンドポイントの世界統一基準を確立
- 規制当局によるAD治療薬評価基準策定にも貢献
- 今後の精神疾患、超早期アルツハイマー病の治験や臨床研究におけるデータ公開・共有への道筋を形成
- 脳画像データベースは脳疾患克服の基盤に！