

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
研究開発課題
「ヒト脳疾患画像データベース統合化研究」

研究開発終了報告書

研究開発期間：平成23年4月～平成26年3月
研究代表者：岩坪 威
(東京大学 大学院医学系研究科 教授)



§ 1 研究開発実施の概要

(1) 実施概要

アルツハイマー病や精神疾患の病態解明と治療法の開発に必須の研究リソースを収集しデータベース化した。アルツハイマー病研究グループ(岩坪、槇野)では、脳画像(3D-T1 強調 MRI, FDG ならびにアミロイド PET)、臨床情報、心理検査情報、遺伝情報(APoE 遺伝子型)、体液生化学情報(脳脊髄液、末梢血)を経時的に収集し、精神疾患グループ(笠井、大久保、鈴木)では脳画像(3D-T1 強調 MRI)、臨床情報を収集した。MRI 画像については磁場の歪み補正のために球形ファントムを撮影した画像も各々収集した。全国に広がる多数の臨床施設と連携することにより、一研究者が短期間に多数取得することが困難な量のデータを統合した。データ数については以下の通りである。

- ・ アルツハイマー病: 症例(ビジット)数: 3609 例(2013.11.10)、被験者 545 人(内訳: 健常高齢者健常群 154 人、軽度認知機能障害(MCI) 239 人、早期アルツハイマー病患者 152 人)
- ・ 精神疾患: 176 症例(内訳: 健常群 129 例、統合失調症 37 例、うつ病 8 例、双極性障害 2 例)

これらのデータを NBDC ヒトデータベース(<http://humandbs.biosciencedbc.jp>)に寄託して一般公開をする準備を進めている。

一般公開にあたっては、当初、MRI 脳画像を公開性高く自由に利用できるオープンデータとして設定することを目指した。そのためには、脳のみを抽出したり、逆に目、耳、鼻などの顔貌部分を削除したりして、個人を特定できないようにする必要があった。それと同時に、画像処理前後での脳容積の定量に対する影響を回避する必要などの必要もあり、これらの実現について、既存のツールを用いて脳画像匿名化の実現可能性を評価した。その結果、画像匿名化処理が脳容積の定量に有意の影響を与えることが判明し、現段階では MRI 脳画像を完全なオープンデータとして公開することは不可能であると判断した。最終的には、制限公開すべきヒトデータを公開する枠組みである NBDC ヒトデータベースに個人由来の生データを寄託することとし、NBDC ヒトデータベースに寄託可能なデータ形式でローカルデータベースからデータを出力できる方向性で進めている。同時に、すべて日本語で記述されていた、各臨床施設から収集した臨床データを全て英語化し、アルツハイマー病については国際的にデファクトデータベースとなっている US-ADNI サイトのデータフォーマットとの互換性のある形式を確立した。また、誰もが制限公開データの利用を検討できるように、データ項目や産生過程を確認できる手順書をメタデータとして整備し、平成 25 年 10 月にヒト疾患脳画像データベース(<http://bidb.biosciencedbc.jp>)よりオープンデータとして公開した。

また、データベース構築、公開以外では以下の活動を実施した。

- MRI 画像歪み補正法の確立と、有効性に関する検証(松田、岩坪ら)
- 信頼性・有効性の高い臨床データ登録のための臨床研究体制確立(岩田、岩坪、國松、百瀬ら)
- MRI 画像の解析手法をコミュニティに普及させるための活動として「脳画像解析チュートリアル」の実施(笠井、八幡ら)

(2) 研究開発成果のデータベース等

名称	概要	URL	公開日	レコード数	レコード数の定義、説明等	NBDCアーカイブへのデータ提供	備考
ヒト疾患脳画像データベース	アルツハイマー病ならびに精神疾患患者と対照健康者の脳画像データベース。データ項目や手順書などのメタデータのみ公開。	http://bidb.biosciencedbc.jp/	2013/10/4			提供相談中	生データはNBDCヒトDBへの寄託を予定。データ数は、3579("アルツハイマー病:症例(ビジット)数:3609例、被験者545人(内訳:健常高齢者健常群154人、軽度認知機能障害(MCI)239人、早期アルツハイマー病154人)、精神疾患:176症例(内訳:健常群129例、統合失調症37例、うつ病8例、双極性障害2例)"の予定。

§ 2. 研究開発構想(および構想計画に対する達成状況)

(1) 当初の研究開発構想

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

初年度より、J-ADNI 参画機関(東京大学を含む)は、プロトコルに従い、疾患患者ならびに健常対照者の MRI, PET 脳画像と、これに付随する臨床情報・バイオサンプルの収集を継続する。全てのデータを、個人情報の取り扱いに十分配慮しながら、所定のデータ管理チームへ転送し、データ品質や撮像時のプロトコル遵守状況を確認する。一定の基準を満たすことが確認されたデータは、各チームが運営するローカルデータベースに順次蓄積する。各プロジェクトのデータ管理担当者は、統合脳画像データベース構築に向けた準備を開始する。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、ローカルデータベースの構築と、バリデーションを行う。老化脳における MRI 計量・解析技術の開発を進め、補正済 MRI データの搭載に対応する。

第2年度には、データベース統合に向けた検討と作業を本格的に推進する。データの一般性(integrity)を保つためのルール作り、インターフェースの開発、データベースの一般公開後に想定される倫理上・法律上の問題点を洗い出し、その対策を NBDC の専門家と共に検討する。第2年度後半には、統合データベースの試験運用を始める。

第3年次には、アルツハイマー病、精神疾患を統合した脳画像データベースの正式運用を開始する。この時点で、各ローカルデータベースは NBDC に新設したデータベースと融合し、一体化した運用を開始することを想定する。

精神疾患脳 MRI データベースの構築とこれに関連した技術開発

3カ年の研究実施期間を通して、精神疾患患者・健常対照者の脳 MRI 画像を収集し、データベースを構築・公開する。データベースは、各被験者についての MRI データだけでなく付随する臨床情報等も収載する。データ収集は、笠井が代表を務める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、ならびに大久保グループ(日本医科大学)、鈴木グループ(富山大学)と連携しながら進める。各機関は、ここで策定されたプロトコルに従ってデータ収集を3カ年通して行う。各施設で収集されたデータは、個人情報の取り扱いに注意しながら、東京大学に設置されるローカルデータサーバに順次転送・集積され、包括脳 MRI-QCT によるデータ撮像プロトコルの遵守状況・画像品質チェックを受ける。ここで一定基準を満たす品質のデータだけが、統合データベースの収載対象となる。J-ADNI データとの統合作業は、ライフサイエンス統合データベースセンター(DBCLS)などと連携しながら平成 24 年度後半以降に開始する。これと並行して、複数施設で収集された安静時脳機能画像を統合して運用するための技術開発(笠井グループ)、imaging genetics 研究を行うための方法論の確立(笠井グループ)、当該研究の推進に関わる研究倫理の指針策定(大久保グループ)、voxel-based morphometry 法の最適化の検討(大久保グループ)、T1 強調構造画像の複数施設データ統合技術の開発(鈴木グループ)、ROI 体積計測法の開発による利用者支援(鈴木グループ)を行う。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究開発構想

特になし。

(3) 達成状況

細い黒点線が当初計画、太い黒実線が実際の実施状況

研究項目	H23 年度	H24 年度	H25 年度	変更点
<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・J-ADNI データベースの構築(岩坪グループ、榎野グループ) ・J-ADNI データベース・統合脳画像データベースの公開(岩坪グループ、榎野グループ) ・J-ADNI の multimodal 多施設データベースの検証(岩坪グループ、榎野グループ) ・J-ADNI 画像・臨床データ解析技術、検索法の開発による利用者支援(岩坪グループ、榎野グループ) ・脳画像・臨床データベースの品質管理技術の開発(榎野グループ) ・老化脳 MRI 計量・解析技術の開発(榎野グループ) 				<p>メタデータ公開開始遅延</p>
<p>2. 精神疾患脳画像データベースの構築</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精神疾患脳画像ローカルデータベースの構築(笠井グループ) ・精神疾患脳画像データベース・統合脳画像データベースの公開(笠井グループ) ・脳 MRI データベース品質管理技術開発(笠井グループ) ・安静時脳機能画像の複数施設データ統合技術開発(笠井グループ) ・imaging-genetics 解析法の開発による利用者支援・研究開発概要(笠井グループ) ・気分障害・健常人 MRI データの取得(大久保グループ) ・脳 MRI データベースの研究倫理検討(大久保グループ) ・Voxel-based morphometry 法の開発による利用者支援(大久保グループ) ・統合失調症を中心とする MRI データ取得(鈴木グループ) ・MRI 複数施設データ統合技術開発(鈴木グループ) 				

(4) 研究開発の今後の展開について

- 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なるものと期待される。
- ADなどの脳疾患の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なる。
- 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することが視野に入る。
- 規制当局による治療薬評価基準策定にも貢献できる。
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・共有に向けての、基盤と共通の方法論を構築することができた

§ 3 研究開発実施体制

(1) 研究チームの体制について

- 「○」は研究代表者又は主たる共同研究者
- 「*」は本事業研究開発費から人件費を支出した者(専任RAを除く)
- 「■」は本事業専任RA(博士課程で年間 200 万円程度の給与)

① 「研究代表者:岩坪 威」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	研究開発項目	参加時期
○岩坪 威	東京大学大学院医学系研究科	教授	総括	H23.4～H26.3
國松 聡	大学院医学系研究科・放射線医学	准教授	MRI 画像 DB 利用支援	H23.4～H26.3
百瀬 敏光	大学院医学系研究科・放射線医学	准教授	PET 画像 DB 利用支援	H23.1～H24.3
荒川 義弘	医学部附属病院・臨床研支援センター	准教授	DB利用支援、バリデーション	H23.4～H26.3
岩田 淳	大学院医学系研究科・分子脳病態科学	准教授	DB 利用支援、バリデーション	H23.4～H26.3
*松尾祥子	東京大学大学院医学系研究科	技術補佐員	データ整理、解析補助	H25.4～H26.3
*坂口知子	東京大学大学院医学系研究科	技術補佐員	データ整理、解析補助	H25.4～H26.3

② 「研究代表者:笠井 清登」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	研究開発項目	参加時期
笠井 清登	東京大学大学院医学系研究科	教授	研究総括	H23.4～H26.3
八幡 憲明	東京大学大学院医学系研究科	特任助教	MRI データ収集・データベース構築・安静時脳機能画像のデータ統合技術開発	H23.4～H26.3

川久保 友紀	東京大学大学院 医学系研究科	助教	MRI データ収集	H23.4～H26.3
金生 由紀子	東京大学大学院 医学系研究科	准教授	MRI データ収集	H23.4～H26.3
垣内 千尋	東京大学大学院 医学系研究科	准教授	MRI データ収集・ Imaging-genetics 解析法開発と利用 者支援	H23.4～H26.3
山末 英典	東京大学大学院 医学系研究科	准教授	MRI データ収集	H23.4～H26.3
荒木 剛	東京大学大学院 医学系研究科	講師	MRI データ収集	H23.4～H24.3
栃木 衛	東京大学大学院 医学系研究科	講師	MRI データ収集・ Imaging-genetics 解析法開発と利用 者支援	H23.4～H26.3
桑原 斉	東京大学大学院 医学系研究科	助教	MRI データ収集	H23.4～H26.3
管 心	東京大学大学院 医学系研究科	助教	MRI データ収集	H23.4～H26.3
滝沢 龍	東京大学大学院 医学系研究科	助教	MRI データ収集	H23.4～H24.3
永井 達哉	東京大学大学院 医学系研究科	助教	MRI データ収集・ データベース構築	H23.4～H24.3
*齋藤 紘一	東京大学大学院 医学系研究科	技術員	MRI データ収集・ データベース構築	H23.4～H24.3

③ 「研究分担者:榎野 正」 グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	研究開発項目	参加時期
○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	総括	H23.4～H26.3
山下典生	同上	研究員	ローカル DB 構 築	H23.4～23.12
舞草伯秀	同上	研究員	MRI 画像補 正,DB 構築	H23.4～H23.12
田中健一郎	同上	研究員	統合化 DB 構 築	H23.4～H24.3
千田哲子	同上	研究員	MRI 画像補 正、統合化 DB 構築	H23.10～H26.3
上野正孝	同上	部長	臨床心理デー タ統合化DB構 築	H24.4～H26.3

④ 「研究分担者:大久保 善朗」グループ
研究参加者

氏名	所属	役職	研究開発項目	参加時期
○大久保 善朗	日本医科大学大学院 精神行動医学分野	教授	精神疾患脳 MRI データベース構築 脳 MRI データベ ースの研究倫理 検討 Voxel-based morphometry 法 の開発による利用 者支援	H23.4～H26.3
舘野 周	日本医科大学 付属病院精神神経科	講師	精神疾患脳 MRI デ ータベース構築 脳 MRI データベ ースの研究倫理検討 Voxel-based morphometry 法 の開発による利用 者支援	H23.4～H26.3
上田 諭	日本医科大学 付属病院精神神経科	病院講師	精神疾患脳 MRI データベース構築 脳 MRI データベ ースの研究倫理 検討 Voxel-based morphometry 法 の開発による利用 者支援	H23.4～H26.3
肥田 道彦	日本医科大学 付属病院精神神経科	助教	精神疾患脳 MRI データベース構築 脳 MRI データベ ースの研究倫理 検討 Voxel-based morphometry 法 の開発による利用 者支援	H23.4～H24.3
*新貝 慈利	日本医科大学大学院 精神行動医学分野	大学院生	臨床データ、心理 検査データ収集の 補助	H23.4～H26.3
*坂寄 健	日本医科大学大学院 精神行動医学分野	大学院生	MRIデータ収集 の補助	H23.4～H26.3
*大森 中	日本医科大学大学院 精神行動医学分野	大学院生	臨床データ、心理 検査データ収集の 補助	H24.4～H26.3
*寺西 美佳	日本医科大学大学院 精神行動医学分野	大学院生	臨床データ、心理 検査データ収集の 補助	H24.4～H26.3

⑤「研究分担者:鈴木 道雄」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	研究開発項目	参加時期
○鈴木 道雄	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)	教授	統合失調症の脳 MRI データベース構築、技術開発・支援	H23.4～H26.3
高橋 努	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)	助教	統合失調症の脳 MRI データベース構築、技術開発・支援	H23.4～H26.3
中村 主計	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)	助教	統合失調症の脳 MRI データベース構築	H24.4～H26.3
池田 英二	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)	助教	統合失調症の脳 MRI データベース構築	H23.4～H26.3
古市 厚志	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)	D4	統合失調症の脳 MRI データベース構築	H23.4～H26.3
木戸 幹雄	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)	D3	統合失調症の脳 MRI データ解析技術開発	H23.4～H26.3

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

ADNI 研究を通じて米国、豪州、欧州など世界の ADNI と連携するとともに、アルツハイマー病根本治療薬の創薬基盤形成を通じ、製薬産業、画像産業、IT 産業とも緊密な学術的連携が形成されつつある。また、精神疾患患者ならびに健常対照者のデータを多施設で統一プロトコルにて収集・管理・共有する方法が確立され、当該事業の参画施設を超え、国内多数の臨床機関とともに画像・臨床データを運用する体制を構築する動きへと継承されている。

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1 研究課題名: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(東京大学岩坪グループ)

研究開発実施内容及び成果

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(3D-T1 強調 MRI, FDG ならびにアミロイド PET)、臨床情報、遺伝情報(ApoE 遺伝子型)、体液生化学情報(脳脊髄液、末梢血)を経時的に収集し、品質管理と補正を行うことである。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を行うことである。同じ J-ADNI に参画している榎野グループとは、ほとんどの研究項目を一体的に実施した。

J-ADNI ローカルデータベースの構築については、初年度より全国 38 臨床施設から収集したデータを一元管理するローカルデータベースの構築とデータの格納を開始した。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、各研究コアに統合データベース構築の趣旨を説明し、データ提供への協力を得

た。各研究コアと議論し、生データをローカルデータベース構築チームに収集するための運用フローを決定した。生データだけでなく、メタデータとなる各データ項目の説明文やバリデーション、補正処理フロー等についても整備した。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[10]。ローカルデータベースへの格納は、被験者を追跡調査するため、3 年間にわたり継続した。岩坪はこれらの成果を参考に、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[1]。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。

J-ADNI データベース・統合脳画像データベースの公開に関しては、まず、倫理面への配慮をしつつ、データ利用手続きが不要な完全オープンデータとしてできるだけ多くのデータを公開できないかを検討した。特にMRI脳画像に関しては、スライスデータを3次元再構成することによって、顔貌を確認できる可能性があり、個人の特定につながる恐れがあることから、脳部分だけを抽出したり、逆に目、耳、鼻などの顔貌部分を削除したりして、被験者個人を特定不能にできないかを検討した。画像匿名化処理前後での脳容積の定量に対する影響を回避する必要もあり、このような脳画像匿名化の実現可能性を既存のツールを用いて検討した。その結果、画像匿名化処理が脳容積の定量に有意の影響を与えることが判明し、現段階ではMRI脳画像を完全オープンデータとして公開できないと判断した。平成 24 年度の中期以降は、技術的なアプローチだけではなく、運用面、制度面を整備して、データの一般公開を実現する方法を検討し始めた。ちょうどその頃NBDCがヒトデータを扱うための枠組みとして、NBDCヒトデータ共有ガイドラインならびにNBDCヒトデータ取扱いセキュリティガイドラインの作成の検討を始めた。平成 24 年度中に複数回開催されたNBDC ヒトデータ共有分科会に岩坪が出席し、疾患脳画像研究者ならびにデータ提供者の立場から、一般公開の在り方について意見を述べ、ガイドラインの作成に参加した。最終的には、NBDC ヒトデータベースに個人由来の生データを寄託することとし、NBDC ヒトデータベースに寄託可能なデータ形式でローカルデータベースからデータを出力できる方向性で進めている。出力時にはNBDCヒトデータ共有ガイドラインで定めている被験者IDの再匿名化を実施し、場所(臨床施設名)や時間情報(検査日)については、データ解析に不要な場合は公開対象から削除した。検査日によって検査値の基準値が異なる場合は、基準値を特定できる粒度に検査日を丸め処理した。さらに、国際化対応として臨床データ、心理検査データのUS-ADNI形式へのデータファイルの変換を実施した。生化学情報、遺伝情報に加えて撮像機器情報などの画像データの付加情報についても英語化を実施した。そして、誰もが制限公開データの利用を検討できるように、データ項目の説明や品質管理手順を含むデータ産生過程を確認できる手順書をメタデータとして整備し、平成 25 年 10 月にヒト疾患脳画像データベース(<http://bidb.biosciencedbc.jp>)より完全オープンデータとして公開した。一般公開の在り方については、アルツハイマー病グループ、精神疾患グループが定期的に協議し、脳画像を用いた臨床研究を実施している利用者の立場から望ましい形を模索した。

J-ADNI の multimodal 多施設データベースの検証に関しては、予め定めた手順に沿ってMRIならびにPET画像を取得ならびに補正し、施設毎に異なる撮像機器や撮像時の被験者の体動などに依存する誤差が最小限になるようにした。特にJ-ADNI MRI研究コアは、MRI画像の被験者と同一条件で撮像した球形ファントムの基準点を元に幾何学的な歪み場の推定と補正を行う手法を開発し、従来法よりも誤差の少ないMRI画像を取得することを実現した。

J-ADNI 画像・臨床データ解析技術、検索法の開発による利用者支援については、ローカルデータベースに格納したデータをJ-ADNI内で共有することにより、統合的な解析を実施した。具体的には、J-ADNIの生化学コアが産出した血液検査データを同じJ-ADNIのMRI研究コアへ提供した。MRI研究コアでは、血液中のコレステロール値によって被験者を群分けし、海馬や嗅内皮質の体積比較を実施した。このことは、将来的に一般公開を通じて、国内外のアカデミアのみならず産業界の利用者が様々な切り口から本データベースの脳画像データの解析が可能であることを示唆している。また、公開データベースの検索法については、US-ADNI データが公開されているアーカイブデータベース LONI Image Data Archive(IDA)(<https://ida.loni.usc.edu/>)などの既存

の脳画像データベースを普段から利用しているが、公開データベースのウェブサイトで複雑な操作を行うことはほとんどなく、データセットをダウンロードしてローカルサーバ上でデータを解析したり可視化したりしている。そういった経験から必要な範囲のデータセットが簡単にダウンロードできることを最重要視した。これはデータを寄託する予定の NBDC ヒトデータベースの設計方針とも一致しており、NBDC ヒトデータベースの方針に沿って公開することにより実現できる予定である。

4. 2 研究課題名: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(バイオ組合 榎野グループ)

本グループの研究項目のうち、J-ADNI データベース(ローカルデータベース)の構築ならびに J-ADNI データベース・統合脳画像データベースの公開、それに伴う J-ADNI の multimodal 多施設データベースの検証については、岩坪グループと一体的に実施した。

榎野グループで独自に実施した脳画像・臨床データベースの品質管理については、各研究コアで実施しているバリデーションに加え、データ統合後に、データセンターが管理する各種申請情報を含む被験者の検査計画と、各研究コアが管理する検査の測定データとの対応づけが可能になり、より詳細にデータの欠損や不備等を検出することができた。データの欠損や不備が発見された場合はデータ提供元の臨床施設に問い合わせるなどして、一次データの内容を確認したうえでローカルデータベースを修正し、品質向上に努めた。

老化脳 MRI 計量・解析技術については、軽度認知機能障害(MCI)、早期アルツハイマー病患者(AD)での萎縮が見られる海馬並びに嗅内皮質の容積を MRI 画像から精密かつ効率的に定量するため、自動化手法の検証を実施した。その結果、FreeSurfer(<http://freesurfer.net/>)が、用手的手法と比較しても高い精度で海馬並びに嗅内皮質の容積を定量できることを確認した。上述の MRI 画像補正技術と組み合わせることにより、従来法よりも少ない検体数で、MCI や AD での海馬や嗅内皮質の萎縮を有意に検出することができた。

4. 3 研究課題名: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(東京大学 笠井グループ)

本研究では、大久保グループ(日医大)・鈴木グループ(富山大)、包括脳ネットワーク・精神疾患リソース拠点での各参画機関で収集された精神疾患患者ならびに健常対照者の脳 MRI データについて撮像・装置較正・画像処理の各段階でプロトコル管理を行い、精神疾患研究のコミュニティで運用可能な MRI データベースの整備を行った。また岩坪ら AD グループと共同で、統合脳画像データベースの構築を行った。H23~H25 年度の成果として、全 176 症例(健常群 129 例、統合失調症 37 例、うつ病 8 例、双極性障害 2 例)の MRI データならびに臨床情報の収集が行われ、東京大学内に設置されたローカルサーバにて品質管理等を行った後、NBDC ヒトデータベースを通じた公開の準備を進めている。収集されたデータの一部は、精神疾患 imaging genetics の多施設共同研究である Imaging Genetics Consortium(名古屋大学・尾崎紀夫代表)に対しても提供され、解析支援を行った。今後、精神医学研究に重要性が増すと考えられる安静時脳機能画像については、使用 MRI 装置の機種が必ずしも一致しない複数施設で収集された場合でも、データを統合し相互比較が可能となるような撮像条件・パラメタが検討され、研究コミュニティへの周知が行われた。また、脳画像解析の方法論をコミュニティに普及させることを目的とした支援・教育活動を行った。

4. 4 研究課題名: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(日本医科大学 大久保グループ)

本研究では、まず笠井グループ(東京大)・鈴木グループ(富山大)と連携しながら、主に健常者ならびに気分障害患者の脳 MRI 画像と臨床指標の収集を行った。さらに多施設で収集されたデータからデータベースを構築し、これをユーザーに提供する上で必要な倫理的側面が検討され、参加者から研究協力を得る際の説明方法・同意取得方法、ならびに収集されたデータを統合脳画像データベースへ提供する際の匿名化方法について詳細な検討が行われた。また笠井グループと共に、脳構造画像へ voxel-based morphometry (VBM) を適用する際、Diffeomorphic

Registration Algorithm (DARTEL; Ashburner 2007)を用いて解析の精度を高める工夫について検討が行われた。この手法も含め、笠井グループが行った解析方法の普及活動に協力を行った。

4.5 研究課題名: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(富山大学 鈴木グループ)

本研究では、まず笠井グループ(東京大)・大久保グループ(日医大)と連携しながら、主に統合失調症患者の脳 MRI 画像と臨床指標の収集を行った。さらに笠井グループや AD グループとも適宜情報交換を行いながら、複数施設で収集された T1 強調画像を用いて統計解析を行う場合に必要なデータ収集・管理方法について検討を行い、関係機関に周知した。また、疾患との関連が示唆される脳部位の局所体積を用手的に計測する方法(ROI 体積計測法)に関して、主に統合失調症研究における主要部位において計測方法の標準化を進め、他機関が同様の計測を行う際の指針作りと周知を行った。

§5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 14件)

1. 著者、論文タイトル、掲載誌 巻、号、発行年、DOI

1. 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

2. Iwashiro N, Suga M, Takano Y, Inoue H, Natsubori T, Satomura Y, Koike S, Yahata N, Murakami M, Katsura M, Gonoi 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* 137: 124-131, 2012. DOI : 10.1016/j.schres.2012.02.024

3. 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

4. Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gonoi 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

5. 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

6. 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: Avoxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp*

32:1762-1773, 2011. DOI: 10.1002/hbm.21145

7. 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)

8. 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)

9. 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

10. 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

11. 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* 40:062303, 2013

12. 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* 27:452-459, 2013

13. 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* 55:869-875, 2013

14. 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)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

八幡憲明、笠井清登、岩坪 威 我が国のデータベース構築・統合戦略【最終回】ヒト脳画像データベースの構築と統合 細胞工学 Vol.31 No.4 2012 年 4 月号

八幡憲明、三橋信孝、鶴瀬和彦、榎野正、櫛田達矢、笠井清登、岩坪 威 ヒト脳疾患画像データベースの構築に向けて JSBi ニュースレター第 26 号 2013 年 4 月

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

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演(国内会議 0 件、国際会議 2 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

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

2.Kasai K: Integrative neuroimaging investigations into early psychosis. 4th 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 口頭発表(国内会議 0 件、国際会議 0 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

③ ポスター発表(国内会議 6 件、国際会議 0 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

発表者 岩坪威, 榎野正, 上野正孝, 千田哲子

タイトル J-ADNI 統合DBの構築

学会名 トーゴの日シンポジウム

場所 日本科学未来館

月日 平成 23 年 10 月 5 日

発表者 笠井清登, 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 日本科学未来館

月日 平成 23 年 10 月 5 日

発表者 三橋信孝, 千田哲子, 鶴瀬和彦, 榎野正, 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

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

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神経画像・死後脳研究の技術的支援
 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 25 年 10 月 4 日

発表者 三橋信孝, 千田哲子, 石田剛, 鶴瀬和彦, 榎野正, 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 25 年 10 月 5 日

(4)知財出願

① 国内出願

なし

② 海外出願

なし

③ その他の知的財産権

なし

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マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

なし

③その他

なし

§ 6 研究開発期間中に主催した会議等

主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2011 年 10 月 19 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	5 人	研究進捗報告のためのミーティング
2011 年 11 月 9 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	5 人	研究進捗報告のためのミーティング
2011 年 11 月 15 日	J-ADNI 生化学コアヒアリング(非公開)	新潟大学	8 人	統合DB構築の説明ならびにデータ収集のためのヒアリング
2011 年 11 月 21 日	J-ADNI PET コアヒアリング(非公開)	先端医療センター	7 人	統合DB構築の説明ならびにデータ収集のためのヒアリング
2011 年 11 月 24 日	J-ADNI アミロイド PET コアヒアリング(非公開)	東京都健康長寿医療センター	6 人	統合DB構築の説明

2011年11月30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	研究進捗報告のためのミーティング
2011年12月21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	研究進捗報告のためのミーティング
2012年1月6日	J-ADNI PET コアヒアリング(非公開)	長寿医療研究センター	6人	統合DB構築の説明
2012年1月13日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	バイオ組合	5人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年1月25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	5人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年2月3日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	バイオ組合	5人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年2月9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	研究進捗報告のためのミーティング
2012年2月22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	進捗報告会に向けての打ち合わせ
2012年3月2日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	バイオ組合	7人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年3月23日	岩坪・楨野チームミーティング(非公開)	バイオ組合	7人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年4月12日	岩坪・楨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・楨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・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	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・楨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・楨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・楨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・楨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・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
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・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1月10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12日	岩坪・楨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4月12日		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4月19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5月16日	岩坪・楨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5月30日	J-ADNI PET コア 打ち合わせ(非公開)	精神・神経研究医療センター	4人	PET のデータベース化に関する打ち合わせ
2013年6月4日	J-ADNI 生化学コア 打ち合わせ(非公開)	新潟大学	人	生化学情報のデータベース化に関する打ち合わせ
2013年6月18日	岩坪・楨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7月19日	J-ADNI 臨床コア ヒアリング(非公開)	筑波大学	5人	臨床データ収集に関するミーティング
2013年7月22日	J-ADNI 心理コア ヒアリング(非公開)	杉下ビル	4人	心理データ収集に関するミーティング
2013年7月24日	岩坪・楨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8月15日	岩坪・楨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9月18日	岩坪・楨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10月16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11月11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12月18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
2014年1月21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2月19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

§ 7 ユーザー評価結果への対応

≪平成25年7月に実施した「NBDCにおける事業活動のユーザー評価」(<http://biosciencedbc.jp/user-hyouka-2013/result-summary>)で得られたユーザーの意見、提案等(詳細は別紙2を参照)に対し、実施済み若しくは実施予定の対応策等を具体的に記載してください。)

① 実施済み

平成25年10月にヒト疾患脳画像データベース(<http://bidb.biosciencedbc.jp>)のサイトの公開を開始し、データベースの概要やデータQC手順書など、個人特定につながらないメタデータをオープンデータとして公開した。

② 実施予定

各被験者から取得した、いわゆる生データの公開をNBDCヒトデータベースから実施するために、準備を進めている。

§8 その他

(1) 研究代表者として、研究開発、プロジェクト運営等について、上記以外に報告したいことがあれば、自由に記載してください。

なし

以上