

脳疾患画像データベースの医学への応用： アルツハイマー病の治療をめざして

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

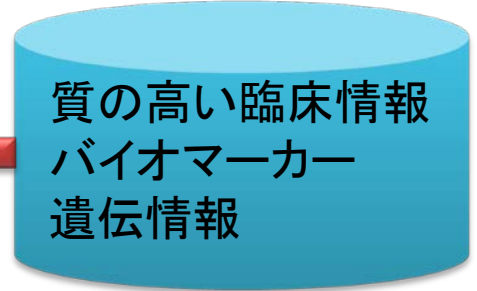
脳疾患画像データベース構想



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～



包括脳--精神疾患の脳画像
(MRI構造、安静時fMRI画像)



国際的に利用可能な
公開DB構築

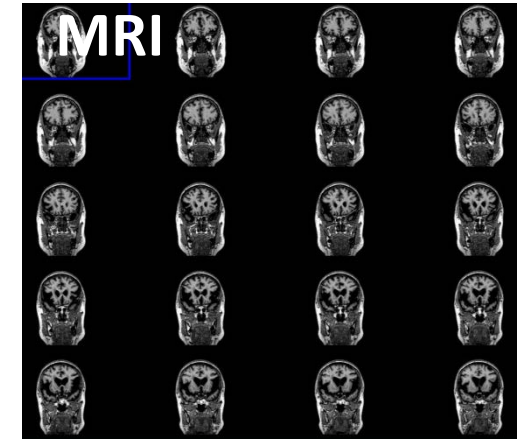


アカデミア
製薬企業
審査当局

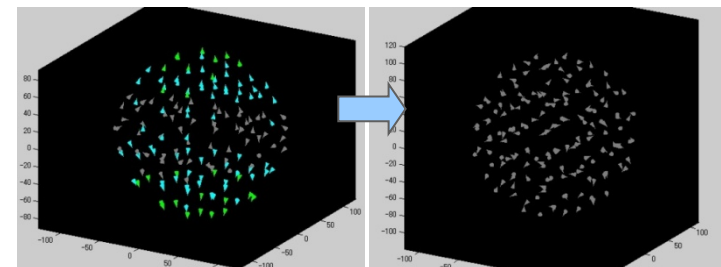
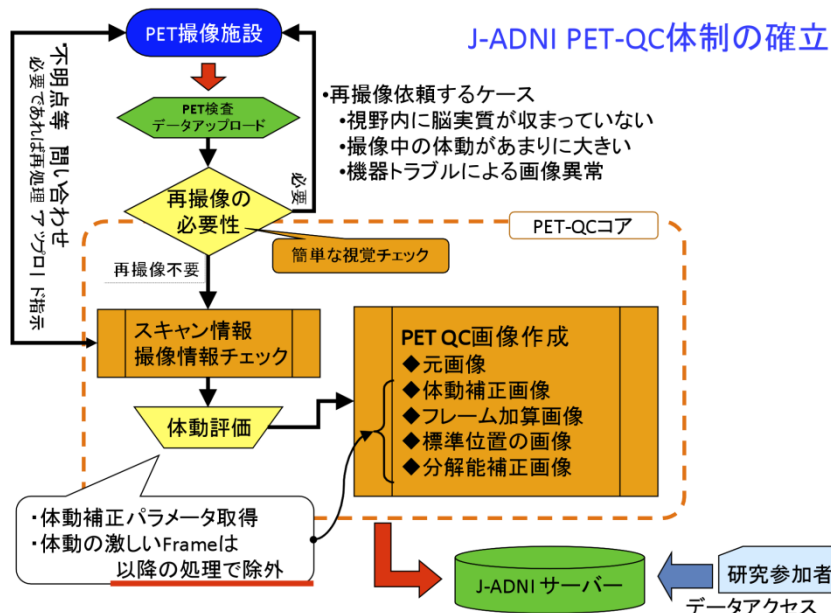
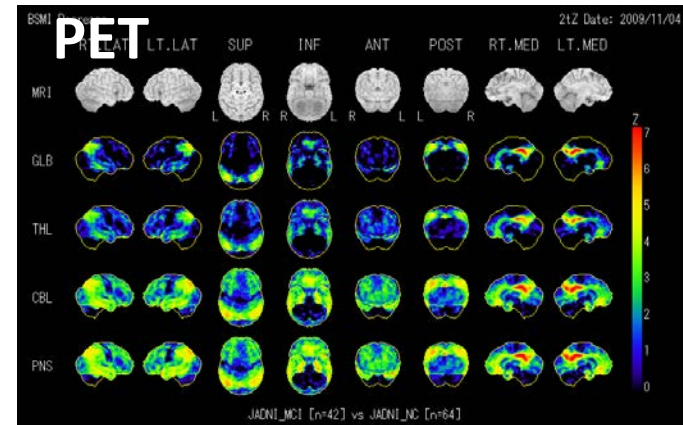
ADと精神疾患の病態解明
治療法開発

アルツハイマー病(AD)等認知症、精神疾患の克服

ヒト脳疾患画像の特徴 (1)



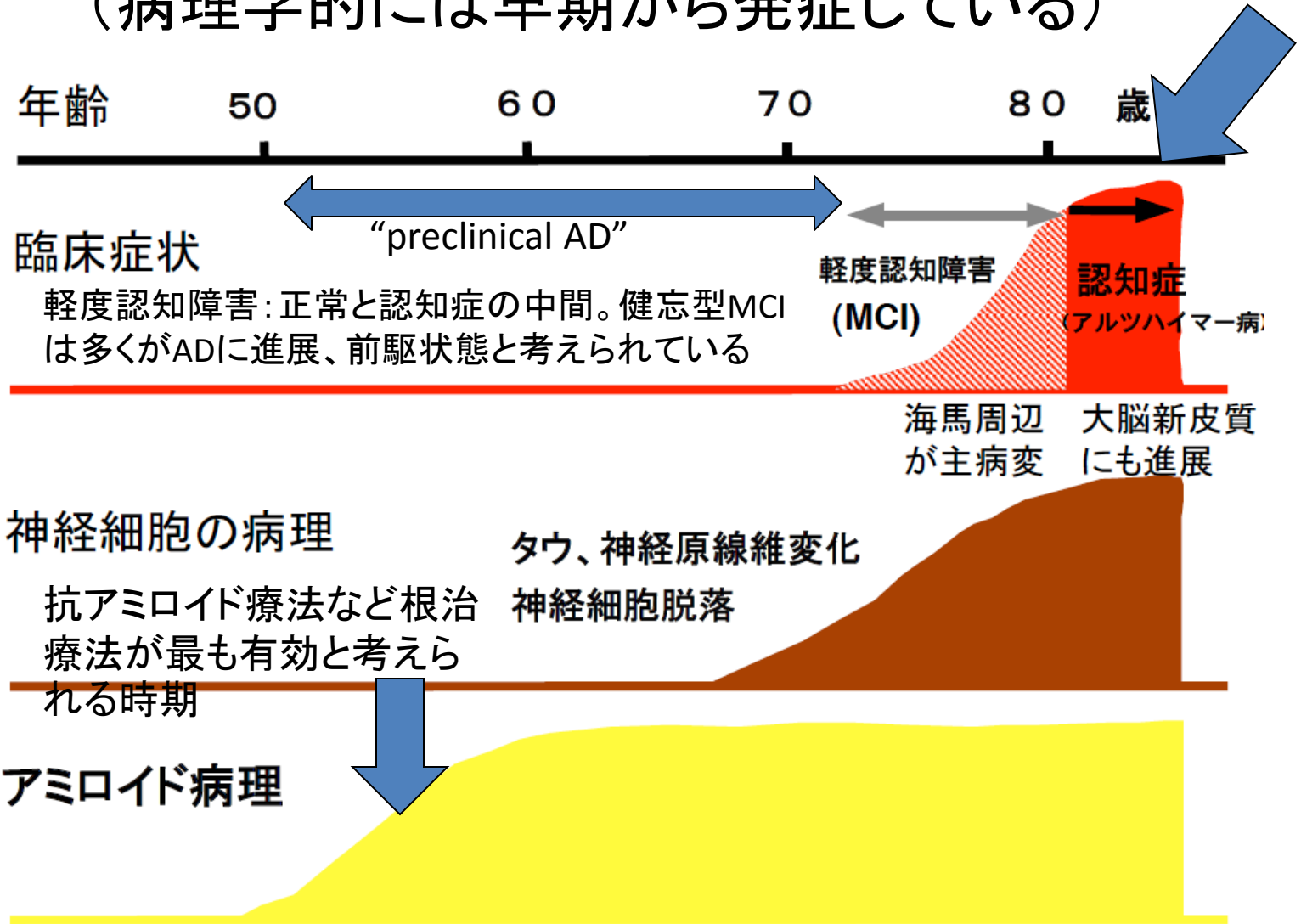
- データサイズが巨大 (例: J-ADNIのMRI: ~150MB x 4000 件、総計600GB)
- DICOM/NIFTIなどの専用画像規格
- 計量的評価のために厳密なQC・補正が必要



MRI幾何学的歪みの補正

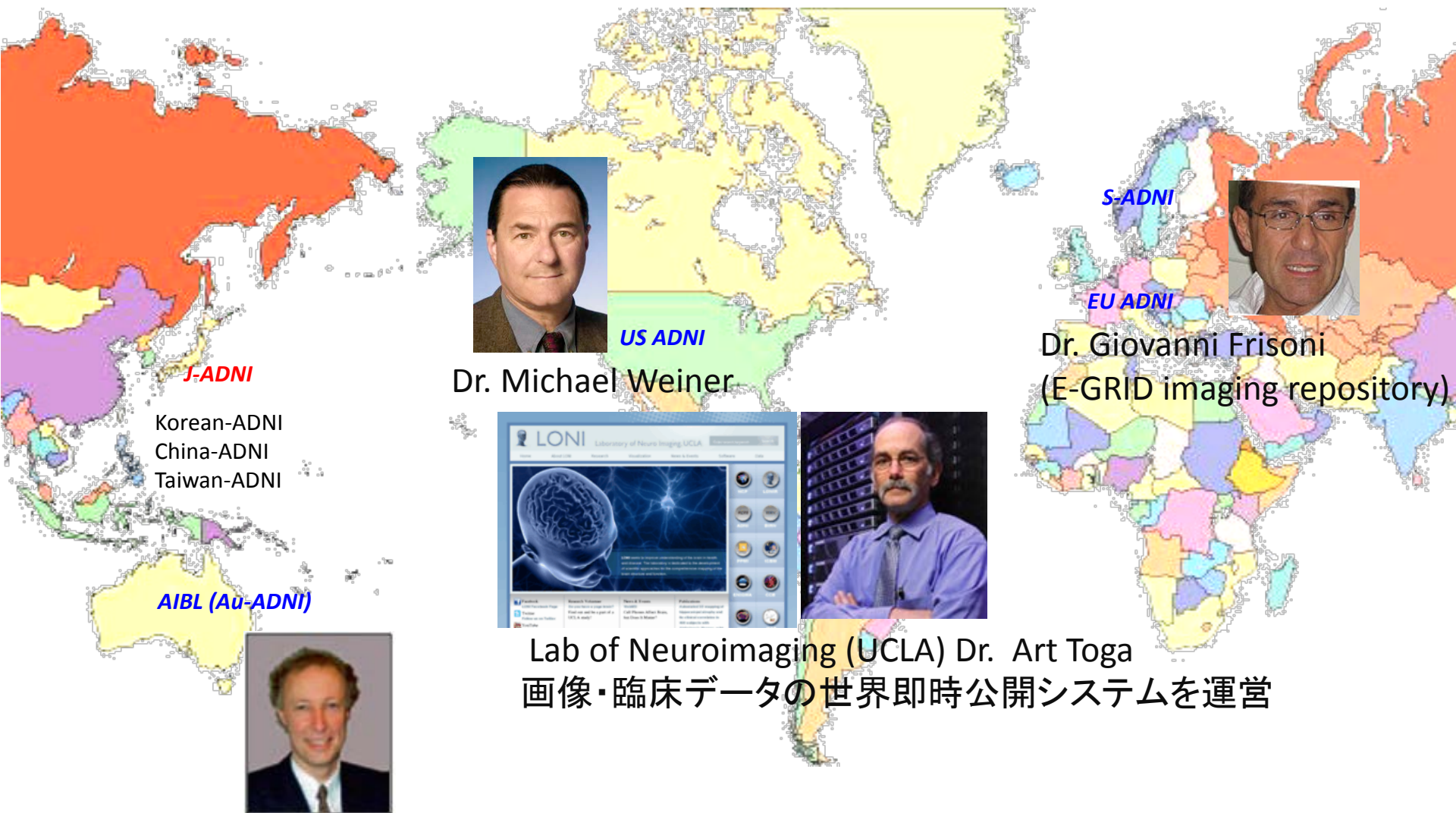
アルツハイマー病進行の時間経過 (病理学的には早期から発症している)

現在の治験が行われている時期



Disease-modifying therapy成功には、可及的早期の治療 (AD<MCI<preclinical?)が必要。それにはバイオマーカーが必須!

AD Neuroimaging initiativeの世界ネットワーク



J-ADNI

Korean-ADNI
China-ADNI
Taiwan-ADNI

AIBL (Au-ADNI)

US ADNI

Dr. Michael Weiner

S-ADNI

EU ADNI

Dr. Giovanni Frisoni
(E-GRID imaging repository)

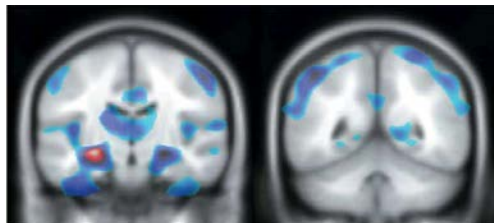
Lab of Neuroimaging (UCLA) Dr. Art Toga
画像・臨床データの世界即時公開システムを運営

Dr. Chris Rowe

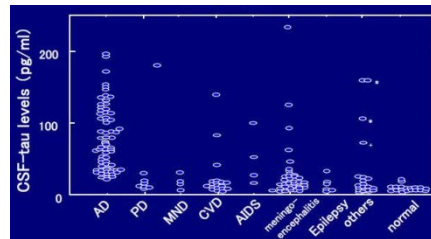
J-ADNI臨床研究：AD創薬のための画像バイオマーカー樹立

- NEDO, 厚労省連携 2007-
- 38臨床施設
- 600例を検討(現530例)
- 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)

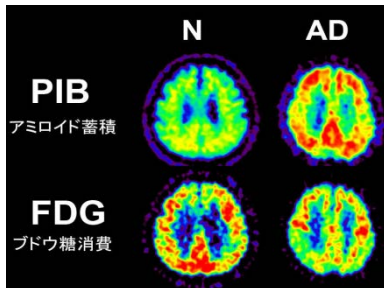
検討群 (60-84歳)	症例数	フォローアップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年



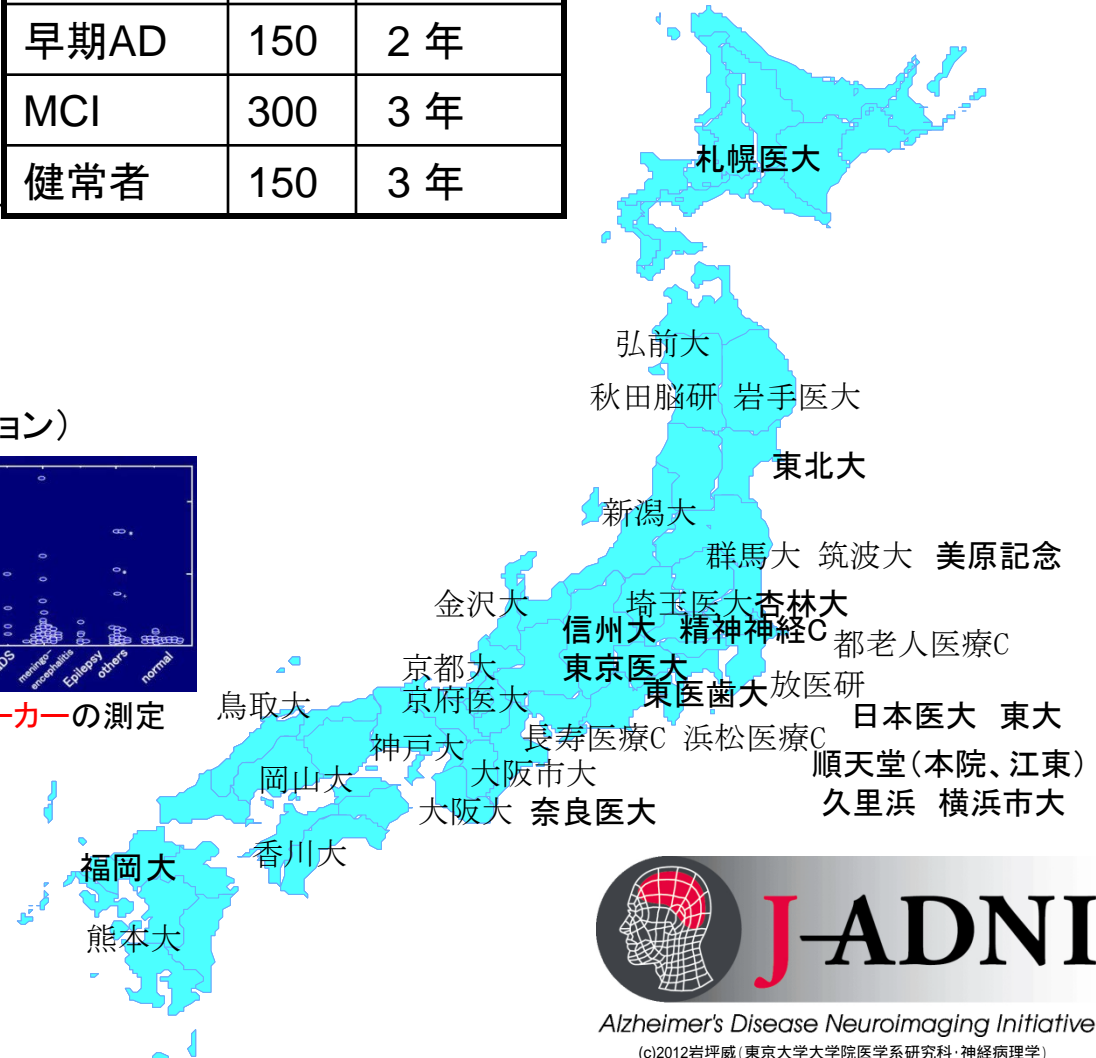
MRIによる精密な脳容積の測定



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

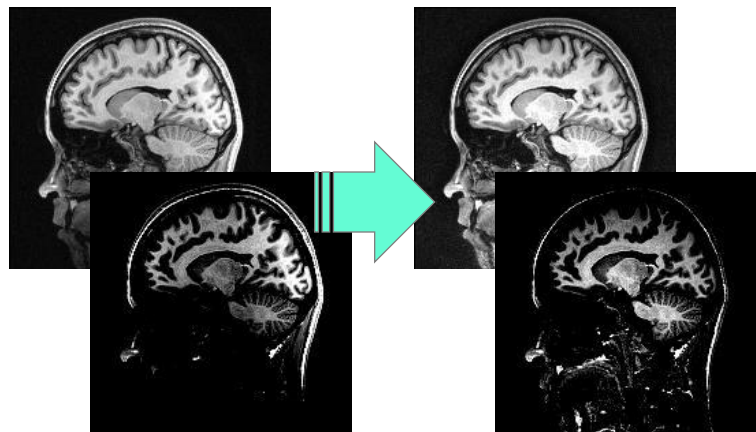


Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

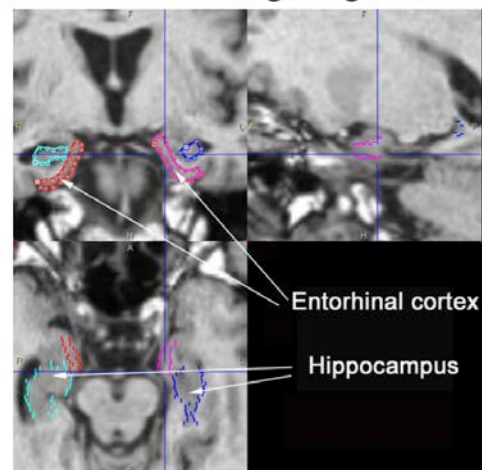
(c)2012岩坪威(東京大学大学院医学系研究科・神経病理学)

J-ADNI MRIコアの成果：既に3000件の画像を 収集；Volumetric analysis by structural MRI

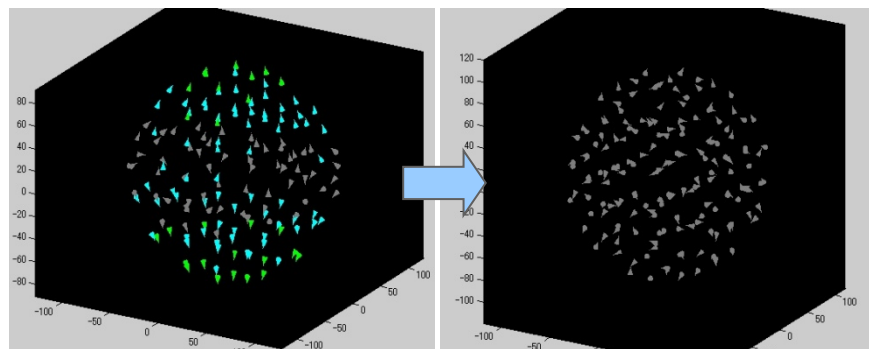
- 機種間差補正のアルゴリズムを完成
- むら、歪み補正プログラムの確立



Correction of signal equity

MRI core PI
松田博史

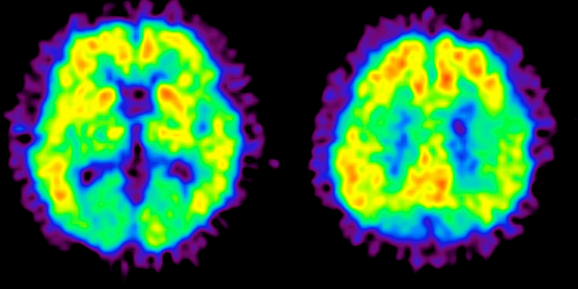
Group	Left Hippocampus		
	screening	12mo later	Atrophy rate % /y
HC	3.74±0.46 (2.50±0.31)	3.71±0.46 (2.48±0.32)	0.7± 4.2
MCI-NC	3.12±0.55 (2.11±0.37)	3.04±0.61 (2.05±0.39)	2.7± 4.8
MCI-C	2.83±0.48 (1.94±0.30)	2.69±0.47 (1.85±0.30)	4.8± 4.9
AD	2.60±0.45 (1.88±0.38)	2.45±0.45 (1.76±0.36)	5.7± 7.1



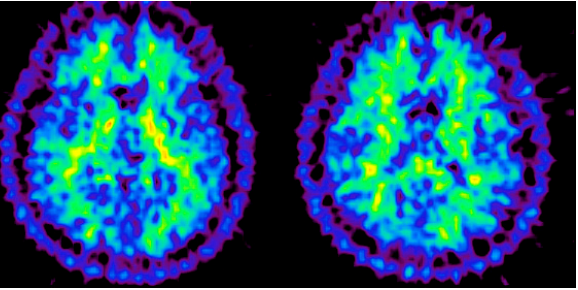
Correction of distortion

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！

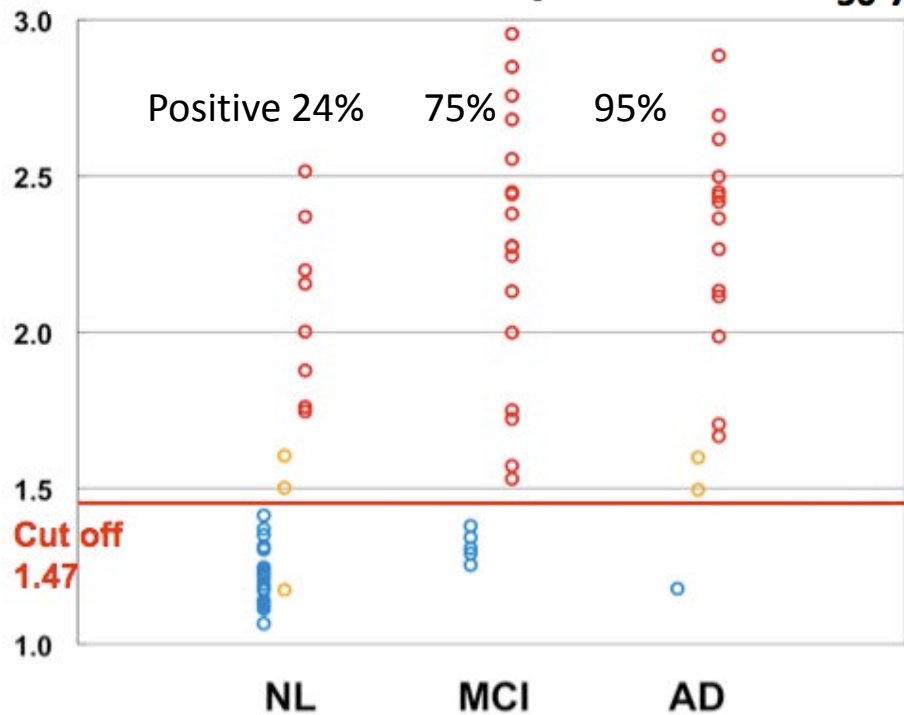
positive



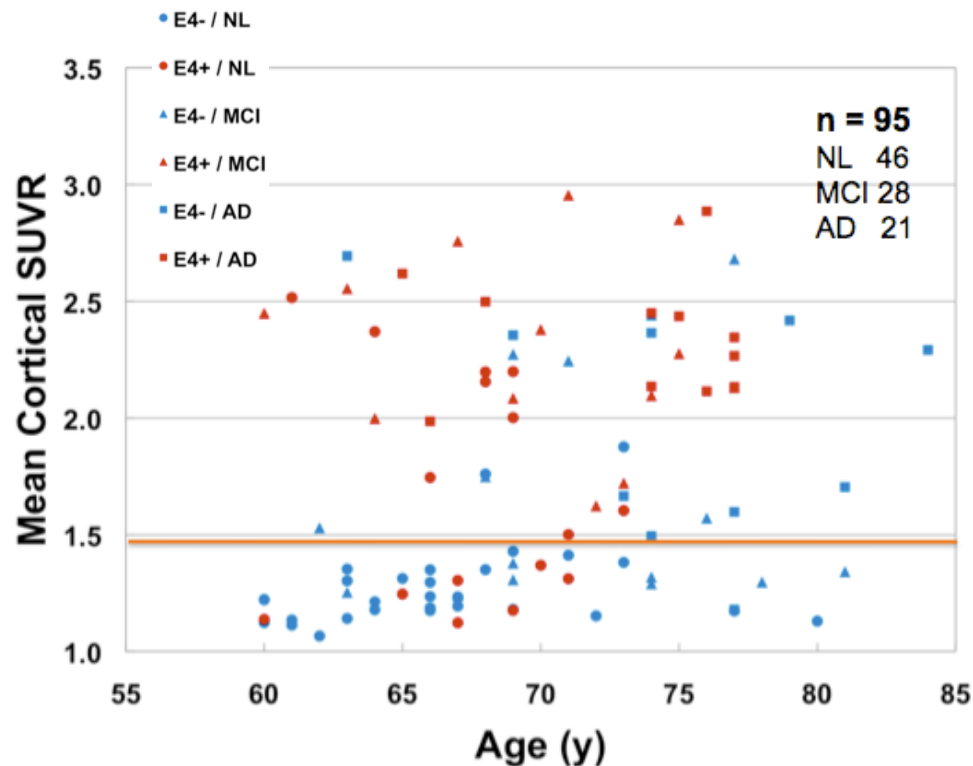
negative



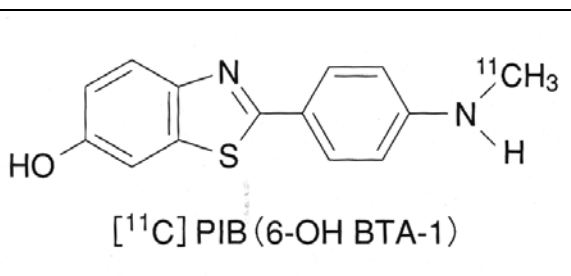
Mean cortical PiB uptake: SUVR₅₀₋₇₀



J-ADNIアミロイドPETの成果



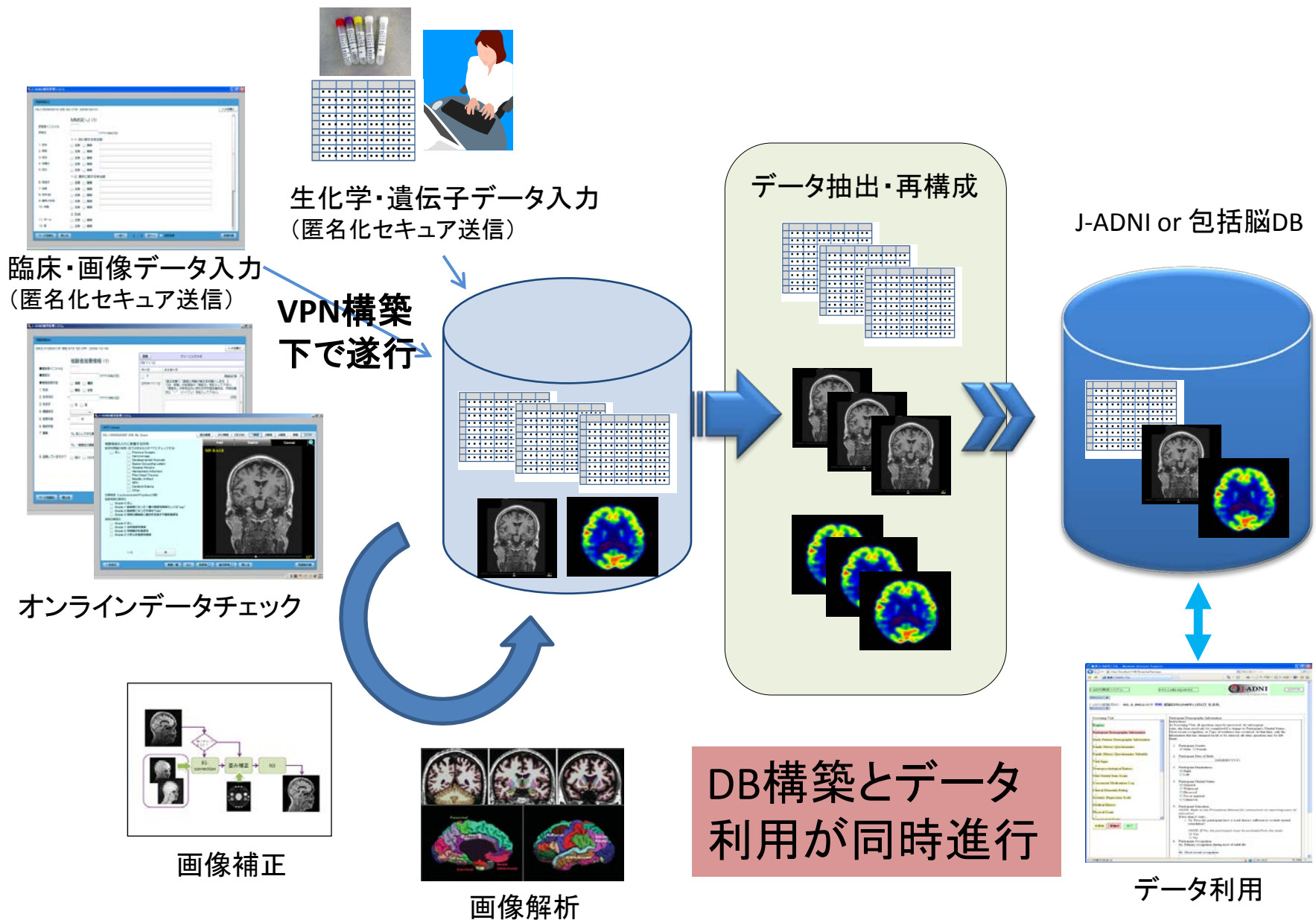
apoE ϵ 4陽性者では健常者、MCIでも60代からアミロイド陽性例が多数出現



Amyloid PETコア

PI 石井賢二

J-ADNI, 包括脳で行っている画像・臨床データ処理の流れ



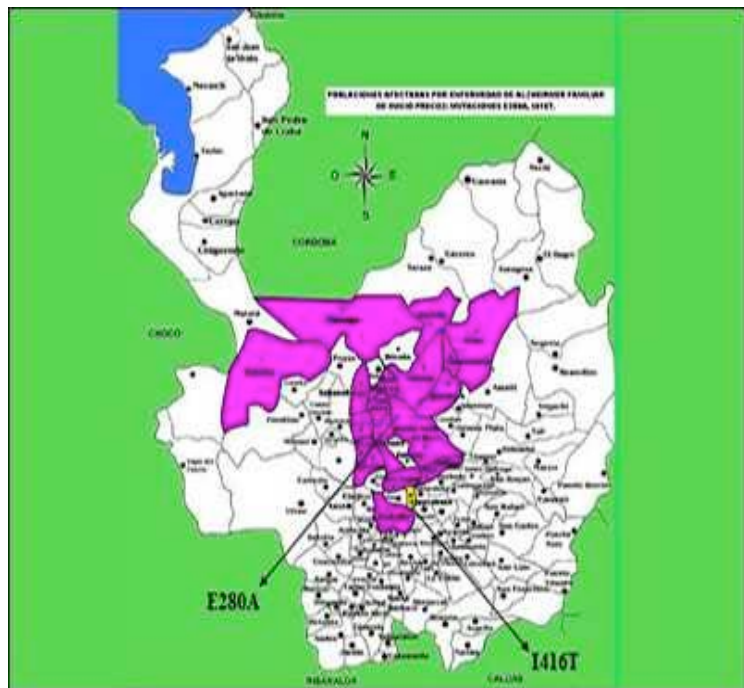
今後のアルツハイマー病治療とADNIの方向性

- 認知症発症後(臨床的なアルツハイマー病=AD dementia)では、根本治療・予防は遅い？
- 軽度認知障害(従来のlate MCIに加えて、“early MCI”も)、プレクリニカルAD(症状はないがアミロイドなど病理発症)段階での予防的治療がベスト？
- 高血圧、コレステロールを健康時からコントロールして動脈硬化を防ぎ、vascular eventを予防。同様の発想で、アルツハイマーでもアミロイドなどを抑えて発症を予防する「先制医療」を目指す方向性
- preclinical AD, ITクラウド、脳イメージング技術開発などにfocusした”J-ADNI2”プロジェクトを準備中
- アルツハイマーから精神疾患、各種疾患へのデータベースづくりの応用展開へ！

IT融合プラットフォーム：脳疾患画像DBとJ-ADNI1/2臨床研究



Preclinical ADに対する薬剤介入研究が米国で進展：
抗Aβ抗体医薬の予防治験(API)がNIHにより承認、Genentech社によるサポート
南米コロンビアのpresenilin 1 E280A変異家系未発症キャリアを対象



The New York Times

The Opinion Pages

EDITORIAL

A New Attack on Alzheimer's

Published: May 20, 2012 | 31 Comments

The Obama administration has announced a bold research program to test whether a drug can prevent the onset of Alzheimer's disease well before any symptoms appear. It is a long shot, but the payoff could be huge.

While work continues on those fronts, the new clinical trial will test whether the drug, Crenezumab, made by Genentech, can prevent the disease in a group of people whose genetic heritage guarantees that they will develop it.

The study will cost more than \$100 million and is being financed mostly by Genentech, buttressed by \$16 million from the National Institutes of Health and \$15 million raised by the Banner Alzheimer's Institute in Phoenix, which is leading the study.

このほかにDominantly Inherited AD Network (DIAN), Anti-Amyloid treatment of Asymptomatic Alzheimer (A4)も2013年にかけて始動

我が国でもプレクリニカル期の先制医療をめざして！