

受付番号： I2025-120

課題名：アルツハイマー型認知症における複数の症状の長期的プロファイルの予測と症状間の関連性の検討

1. 研究の対象

ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) および J-ADNI (Japanese ADNI) 及びに登録された健常高齢者、MCI (mild cognitive impairment) 患者、早期 AD (Alzheimer's Disease) 患者

【用語解説】

ADNI：アルツハイマー病の早期発見と進行を追跡するための、北米で始まった大規模な国際的縦断研究プロジェクト。

J-ADNI：日本人を対象として、ADNI と同様の研究デザインで行われた研究。

MCI：軽度認知障害を指します。記憶障害があり、認知症と診断される一歩手前の状態。

早期 AD：初期のアルツハイマー病の状態。MCI から進行し、認知機能の低下が日常生活に支障をきたし始めた状態。

2. 研究期間

研究実施許可日～2030 年 3 月 31 日

3. 試料・情報の利用及び提供を開始する予定日

当院で試料・情報の利用を開始する予定日及び外部への提供を開始する予定日は以下の通りです。

利用開始予定日： 研究実施許可日

提供開始予定日： 該当なし

4. 研究目的

アルツハイマー型認知症における複数の症状について、短期的な追跡データから長期的なプロファイルを予測します。さらに、複数症状の悪化がどのような順序で、どの程度の時間差をもって進行するのか、その時間的な関連性を統合的に検討するための統計学的方法論を開発します。開発した統計的方法論を J-ADNI 及び ADNI に適用し、その有用性を評価・検証します。

5. 研究方法

本研究では、文部科学省所管の NBDC ヒトデータベースに登録されている J-ADNI のデータ (Data Set ID : JGAD00000000051/Research ID : hum0043.v1) 及び南カリフォルニア大学の Laboratory of Neuro Imaging (LONI) が Image Data Archive (IDA) というプラットフォームで管理している ADNI データ (<http://adni.loni.usc.edu/>) を利用します。NBDC ヒトデータベースは公的なデータベースであり、倫理審査承認等の所定の手続き

(<https://humandbs.biosciencedbc.jp/data-submission>) を経て J-ADNI データを利用します。ADNI データは LONI の IDA のウェブサイトから利用申請を行い、データを利用します。

本研究では、Hirakawa et al. (2022)、Sato et al. (2025) の方法を J-ADNI 及び ADNI に適用し、AD における複数症状（認知機能、日常生活動作、認知症に伴う行動・心理症状など）のスコアの長期的変化を予測します。さらに、数症状の悪化がどのような順序で、どの程度の時間差をもって進行するのか、その時間的な関連性を統合的に検討するための統計学的方法論を開発します。具体的には、以下のステップで構成されます。

(1) 個別症状の変化率のモデリング：

各症状スコアの変化率（例：減少率）を微分方程式で表現し、その変化率のパターンを統計モデルを用いてモデル化します。

(2) 長期プロファイルの予測式導出：

積分計算等を通じて微分方程式を解き、短期間の追跡データから各症状の長期的なプロファイルを予測します。

(3) 症状間関連性の定量化：

長期プロファイル推定後、各症状の予測曲線を比較します。特に、疾患の潜在的な進行度を共通の時間軸（潜在疾患進行時間）と仮定し、各症状がその時間軸上でどの程度先行または遅延して変化するかを、多変量混合効果モデル等の枠組みを用いて推定します。

(4) 関係性の可視化・検討：

推定された時間的なずれを考慮して調整した時間軸上で各症状の予測曲線を描画し、症状が悪化する順序や時間差といった時間的関連性を視覚的に評価・検討します。

開発する統計的方法論の統計学的妥当性と性能を評価するため、様々な条件下で生成したシミュレーションデータ（乱数データ）を用いたコンピュータシミュレーション実験を行います。また、開発した統計的方法論を、J-ADNI 及び ADNI のデータに適用し、AD 患者における各症状スコアの長期的なプロファイルを予測します。さらに、予測された各症状のプロファイルを比較し、症状間の進行順序や時間的関連性を具体的に検討します。加えて、患者背景因子（年齢、性別、教育歴、APOE ϵ 4 遺伝子型保有の有無など）が、これらの長期プロファイルや症状間の関連性に与える影響についても評価・検討します。

6. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究では、NBDC からダウンロード可能な J-ADNI データ

(<https://humandbs.biosciencedbc.jp/hum0043-v1>) 及び ADNI データ

(<http://adni.loni.usc.edu/>) のうち、臨床・心理検査データを用います。画像データは研究に使用しません。使用するデータセットに含まれる主な評価項目を以下の通りです。

アルツハイマー病評価尺度 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; ADAS-Cog)、臨床認知症評価法 (Clinical Dementia Rating; CDR)、Mini Mental State Exam; MMSE)、機能評価質問紙法 (Functional Activity Questionnaire)、神経精神インベントリー質問紙 (Neuropsychiatric Inventory Q)、性別、年齢、APOE 遺伝子、アミロイド β 蛋白など

7. 外部への試料・情報の提供

該当なし

8. 研究組織

研究代表者

共同研究機関及び研究責任者

日本イーライリリー株式会社 牧内武

研究分担者

○本学の研究分担者

東京科学大学大学院臨床統計学分野 佐藤宏征

東京科学大学病院ヘルスサイエンス R&D センター 花澤遼一

東京科学大学病院ヘルスサイエンス R&D センター 北林遼

東京科学大学病院ヘルスサイエンス R&D センター 渡辺晋

○共同研究機関の分担者

日本イーライリリー株式会社 鍵谷英明

9. 利益相反（企業等との利害関係）について

利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われえないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。本研究は日本イーライリリー株式会社との共同研究費を用いて行われます。また研究を実施するにあたり特定企業との利害関係はありません。本研究の実施にあたっては、本学利益相反マネジメント委員会に対して研究者の利益相反状況に関する申告を行い、同委員会による確認を受けています。この研究の結果により特許権等が生じた場合は、その帰属先は研究機関及び研究者等になります。あなたには帰属しません。

10. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

当院における照会先及び研究への利用を拒否する場合の連絡先：

担当者の所属・氏名：東京科学大学大学院 臨床統計学分野 平川晃弘

連絡先：03-5803-5150

a-hirakawa.crc@tmd.ac.jp

担当者の所属・氏名：日本イーライリリー株式会社 鍵谷英明

連絡先：078-242-8409

hideaki.kagitani@lilly.com

研究代表者：東京科学大学大学院 臨床統計学分野 平川晃弘

1 1. 苦情窓口

東京科学大学 研究推進部研究基盤推進課 生命倫理グループ

03-5803-4547（対応可能時間帯：平日9:00～17:00）