#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号: 11301

研究種目: 基盤研究(B)(一般)

研究期間: 2016~2019 課題番号: 16H05384

研究課題名(和文)健常人と認知症患者の遺伝要因、生活習慣と脳形態、アミロイドPET、認知力との相関

研究課題名(英文)Brain development aging using large brain MRI database

#### 研究代表者

瀧 靖之 (Taki, Yasuyuki)

東北大学・スマート・エイジング学際重点研究センター・教授

研究者番号:10375115

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 9,400,000円

研究成果の概要(和文):本研究は、脳MRI画像、生活習慣、遺伝情報、認知力等のデータを収集することで、どのような生活習慣要因と遺伝要因が、脳や認知力に影響を与えるかを明らかにすることで、認知症の発症予防、つまり一次予防を目指すものである。更に、アミロイド 、タウタンパクなどの変性タンパクが脳にどのように集積し、それがどのような要因で影響を受けるかも解析した。その結果、これまでの種々の研究成果に加え、骨粗しょう症など、骨の状況と脳形態、脳機能に相関がある可能性が明らかになり、運動等の有用性がより示された。更に、緑内障等の疾患でも脳機能に影響を与える可能性も示された。これらの結果は、認知症予防に おいて大変重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義 本研究の学術的意義は、認知症予防における運動等の生活習慣の重要性を明らかにしたことである。具体的に は、これまでも有酸素運動の認知症予防における有用性は明らかになっていたものの、その機序に関しては不明 な点が多かった。本研究にて、骨と脳の相関が明らかになり、骨粗しょう症は体幹だけでなく脳にも影響を与え うること、また動脈硬化予防の観点からも、運動習慣が重要であることが明らかになった。 本研究の社会的意義は、認知症の発症予防、つまり一次予防において、生活習慣の改善という誰でも努力ででき ることを明らかにしたことで、認知症にける経済的損失が非常に大きい中、個々人の行動変容の重要性を明らか にした点である。

研究成果の概要(英文): We have built a brain magnetic resonance imaging (MRI) database to reveal how brain ages. We have also collected several cognitive functions, lifestyle such as eating and sleeping habits, and genetic data. Using the database, we have revealed normal brain development and aging, and also have revealed what factors affect brain development and aging. For example, several factors such as hypertension, alcohol drinking, smoking, and obese are risk of dementia. In addition, several disorders such as glaucoma and osteoporosis affects brain function. These findings help understanding the mechanism of brain aging.

研究分野: 脳画像解析学

キーワード: 認知症 一次予防 脳MRI 生活習慣

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

### 1.研究開始当初の背景

日本は超高齢化社会に直面しており、現状でも認知症は約 400 万人、軽度認知障害も併せると、約 800 万人になるとの試算がある。そのため、生涯にわたる健康な脳や認知機能の維持は、個人、社会の両者に重要な問題である。健常人における脳加齢と修飾因子は明らかになりつつあるが、脳加齢と認知症がどのように関係しているかを明らかにする必要があり、これを明らかにすることが、認知症の一次予防に繋がると考えられる。申請者はこれまで自身を代表研究者として、5 歳~80歳の 3000 人の健常人を対象に脳 MRI を用いた脳加齢と生活習慣、遺伝要因に関する横断、縦断研究を遂行し、脳発達、加齢による形態変化を明らかにすると共に、血圧、アルコール、肥満等の種々の要因が灰白質体積と有意な負相関があること等を明らかにした。一方で、知的好奇心が高いほど、縦断的に側頭頭頂部等の灰白質減少速度が遅い、つまり灰白質体積が保たれることを明らかにした。このように、健常人における脳加齢と修飾因子は明らかになりつつあるが、遺伝要因と生活習慣要因がそれぞれ、健常者からアルツハイマー病への移行に際して、どのような要因がどの程度影響し、その結果、脳形態や脳血流、ひいては認知力低下にどのように影響するかは明らかではない。これらを明らかにすることは、認知症の一次予防の達成に極めて重要である。

### 2.研究の目的

健常高齢者における灰白質体積と遺伝、生活習慣要因、及び認知力、一部の被験者には更に A 、タウ蛋白集積の相関を明らかにする。

#### 3.研究の方法

4年の研究期間のうち、最初の2年は横断研究で、引き続く2年は縦断研究で、それぞれ健常者50人、アルツハイマー病患者50人の脳MRI、A及びタウ蛋白のPET画像、生活習慣、遺伝子、認知力データの収集を行う。遺伝子は唾液から非侵襲的に収集し、ApoE対立遺伝子、BDNFのSNPを解析対象とする。脳MRIは形態画像、血流画像、拡散テンソル画像を収集する。生活習慣データは、運動習慣、睡眠習慣、食習慣等の情報を質問紙にて収集する。認知力データは、ウェクスラー記憶検査等で収集する。全てデータベース化し、脳MRI、PET画像と生活習慣、遺伝要因、環境要因、認知力との相関を一般線型モデル、共分散分析等の多変量解析の手法にて横断、縦断的に解析し、併せてこれらの要因の健常群、認知症群への影響の差違を解析する。当初の目的に加えて、生活習慣をウェアラブルデバイス(腕時計型の身体活動量等の情報を収集する器機)を用いた収集を行い、その妥当性を確認するとともに、PET装置が使える期間が非常に限られた状況になったことから、MRIにてアミロイド集積の程度を測定する、PADREという手法の検討を行った。併せて、これらのデータを深層学習を用いて解析する手法にも着手した。

## 4. 研究成果

- ・ウェアラブルデバイスを用いて、運動習慣の量をセンシングで測定し、これまで質問紙での収 集が主体であった運動習慣等のデータを客観的に扱える可能性を明らかにした。
- ・収集データから、骨塩量と脳形態、脳機能の相関という、これまでにない骨脳相関に関する解析を行い、骨塩量と後部帯状回の脳灰白質量に有意な正相関があることを明らかにした。これは、骨塩量が減少することで、単に運動量が減ることが認知症リスクを上げるというだけでなく、骨そのものの状態が脳に影響する可能性も示唆した結果で、日本骨粗しょう症学会にて発表を行うとともに、英語原著論文も受理された(1)。
- ・アミロイド の集積を、MRIの PADRE という手法を用いることとして、データ収集を行い、アミロイド PET との相関も解析を行った。その結果、脳の複数の灰白質領域において、有意な相関がみられたことから、PADRE によるデータ収集、解析を行い、複数の学会にて発表を行った。
- ・疾患群として認知症と相関がある可能性が示唆されている緑内障患者群においてデータを収 集、解析し、学会発表も行った。
- ・ヒトの内面が認知症リスクにどう影響するかの基礎研究として、性格特性と脳形態との相関に関しても解析を行い、学会発表を行った。これらの研究成果から、認知症の一次予防を遂行するための基礎研究がさらに進んだ。
- ・脳の様々な領域における局所灰白質体積を、深層学習を用いて、これまでの解析で 10 時間程度かかっていた解析を数分程度まで短縮し、かつより高精度で算出する手法を開発し(図 1) 学会発表を行うとともに、英語原著論文も発表した(2)

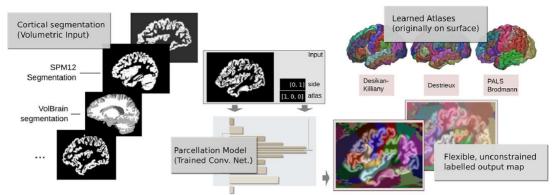


図1 深層学習を用いた脳画像解析手法(文献2より)

# 参考文献

- (1) Takano et al., Voxel-Based Morphometry Reveals a Correlation between Bone Mineral Density Loss and Reduced Cortical Grey Matter Volume in Alzheimer's Disease. Front. Aging Neurosci. in press
- (2) Benjamin et al., Learning a cortical parcellation of the brain robust to the MR segmentation with convolutional neural networks. Medical Image Analysis, 61, 101639, 2020.

### 5 . 主な発表論文等

「雑誌論文 〕 計1件(うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件)

「無誌論又」 計1件(つら直読的論文 1件/つら国際共者 1件/つらオーノファクセス 0件)	
1.著者名	4 . 巻
B. Threau, Y. Taki	101639
2.論文標題	5 . 発行年
Learning a cortical parcellation of the brain robust to the MR segmentation with convolutional	2020年
neural networks	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Medical Image Analysis	1-15
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101639	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	該当する

# 〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1	発表者名

諸田直哉、舘脇康子、松平泉、高野由美、國時景子、戸恒智子、山本修三、武藤達士、荒井啓行、瀧靖之

2 . 発表標題

アルツハイマー病に関わる脳領域の灰白質体積と骨密度の相関

3.学会等名

第20回日本骨粗鬆症学会

4 . 発表年 2018年

1.発表者名

瀧 靖之

2 . 発表標題

Brain development using large brain MRI database

3 . 学会等名

第77回日本医学放射線学会総会

4.発表年

2018年

1.発表者名

國時 景子、瀧 靖之

2 . 発表標題

APOE遺伝子 4多型の健常小児海馬体積への影響

3 . 学会等名

第7回日本認知症予防学会

4 . 発表年

2017年

# 〔図書〕 計0件

# 〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6.研究組織

0	. 饥九組織		
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考