

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390295

研究課題名(和文)成人の脳形態、脳機能と遺伝子、生活習慣、認知力との相関

研究課題名(英文)Relationship among brain structure, genetic factor, lifestyle, and cognitive functions

研究代表者

灌 靖之(Taki, Yasuyuki)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：10375115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではこれまで遂行してきた大規模脳MRIコホート研究の再追跡である。その結果、200名余りの被験者より脳画像、遺伝子、生活習慣、認知力のデータを収集出来た。これらの結果から、加齢に伴う脳萎縮速度、性差、生活習慣要因の脳萎縮速度への影響が明らかになり、併せて、遺伝要因と環境要因との相互作用が明らかになった。例えば、加齢による脳萎縮は、知的好奇心レベルと相関しており、知的好奇心を高めることが認知力維持に重要である可能性を示唆した。更に、動脈硬化レベルが脳萎縮に与える影響も明らかにした。他にも複数の解析を施行中であり、追って国際雑誌への投稿を予定している。

研究成果の概要(英文)：We have collected brain magnetic resonance imaging, cognitive function, gene, and lifestyle data from healthy subjects. As a result, We have shown that the rate of brain volume decline with aging, that relationship between brain volume decline rate and lifestyle such as sleeping habit, and that relationship between brain volume decline rate and genetic factor. These results are useful for early diagnosis of dementia as well as maintaining healthy brain throughout life.

研究分野：脳画像解析学

キーワード：脳MRI データベース 加齢 遺伝子 生活習慣

1. 研究開始当初の背景

脳は加齢や種々の脳血管障害危険因子等で、灰白質体積、脳血流量、白質微小構造(以下、脳形態や機能と記す)に変化が起きることが分かっている。また健常人において脳形態や機能は、認知力と有意な相関があることも分かっている。申請者らは、20歳代~80歳代の多数の健常成人を対象に、横断的、縦断的に脳形態 MRI を用いて灰白質体積と年齢との相関を明らかにし、更に生涯飲酒量と前頭前野の灰白質体積が有意な負の相関を呈すること、肥満の指標である Body Mass Index (BMI)と海馬体積には負の有意な相関が有ることを明らかにした。このように申請者らは、脳 MRI を用いて脳形態と加齢、生活習慣との相関を多変量解析の手法にて明らかにしてきた。

近年、種々の遺伝子の一塩基多型 (SNP) や対立遺伝子も、脳形態や機能、生活習慣、認知力等に影響を与えていることが明らかになってきた。例えば、ApoE の e4 対立遺伝子保有者は、非保有者と比べ海馬体積が有意に小さいことや認知力低下の高リスク群であることが明らかになっている。また、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 対立遺伝子の差により、飲酒の体内への影響が異なることも明らかになっている。これらのことから、健常若年成人~高齢者を対象に脳形態や脳機能と、生活習慣、遺伝子及びこれらの相互作用を明らかにすることは、健康な脳や認知力を生涯に渡って保つ上で重要であるが、このような研究は未だ殆ど見られない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、健常若年成人から高齢者までの多数の健常被験者を対象に、脳磁気共鳴画像 (MRI) を用いて、脳灰白質体積、脳血流量、白質微小構造等と、飲酒や食習慣などの生活習慣、脳形態に影響があることが明らかになっているアポリポタンパク E (ApoE)、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)、カテコール O メチル基転移酵素 (COMT)、脳由来神経栄養因子 (BDNF) 等の遺伝子、作業記憶などの認知力のデータを収集し、どのような遺伝要因、生活習慣要因、及びこれらの相互作用が、脳形態や脳機能、認知力と相関があるかを包括的に明らかにすることである。

3. 研究の方法

4年の研究期間で、20~80歳台の健常被験者 280人の脳 MRI および種々の生活習慣、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、脳形態や機能と相関が見られるもの等の遺伝子の多型部位の対立遺伝子や SNP を解析対象とする。脳 MRI は形態、安静時血流量、白質微小構造 (異方性、磁化移動比) に関するパラメーターを収

集し、解析する。具体的には、撮像した MRI を Matlab、SPM というソフトウェアを用いて、全自動で標準座標空間上に脳画像を解剖学的標準化し、次いで灰白質、白質へ組織分画し、平滑化という処理を行い、統計検定を行うためのデータとなる。遺伝子解析に関しては、唾液から収集した遺伝子に対し、細胞膜融解、DNA 結合蛋白の除去、DNA 濃縮により DNA を抽出し、解析まで冷蔵庫にて保管する。認知力テストは、WAIS- を用いて行い、下位項目の粗点だけでなく、言語理解、注意記憶、知覚統合、処理速度と言った群指数等も用いて、包括的に認知力を算出する。更に、認知力低下のスクリーニングとして MMSE を MRI 撮像前に 50 歳以上の全被験者に施行し、27 点以上の被験者を対象にデータ収集を行う。生活習慣データは、睡眠、食習慣、飲酒、喫煙等の情報を収集する。認知力データは、WAIS- を中心に収集する。これらを全てデータベース化し、脳 MRI と生活習慣、遺伝要因、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行う。具体的には、先行研究と同様の手法で、重回帰分析などの多変量解析を用いる。例えば従属変数として、形態 MRI から得られる局所灰白質量、灌流 MRI から得られる局所脳血流量、拡散テンソル画像から得られる fractional anisotropy、磁化移動比画像から得られる磁化移動比を、それぞれ独立した解析で従属変数とし、年齢、性、BMI、ApoE 対立遺伝子 (ダミー変数化) をそれぞれ独立変数とし、一般線型モデル等の多変量解析で、各独立変数と有意な相関を呈する領域を求める。併せて、有意な相関を呈した領域で、認知力と灰白質量、血流量等との相関を解析する。他には、解析の手法は同様であるが、先行研究からの知見に基づき、有意な相関が予想させる仮説を得られた因子間で解析を行う。具体的には、COMT、BDNF 等、他の遺伝子の SNP あるいは対立遺伝子 (ダミー変数化) を独立した解析で入れ、生活習慣の因子として、例えば食習慣 (例: 朝食の有無をダミー変数化)、睡眠習慣 (例: 睡眠時間) 等を入れて多変量解析を行う。統計学的有意水準は多重比較補正の $p < 0.05$ として、各因子と有意な相関を呈する脳領域を明らかにする。

4. 研究成果

本研究ではこれまで遂行してきた大規模脳 MRI コホート研究の再追跡である。その結果、200 名余りの被験者より脳画像、遺伝子、生活習慣、認知力のデータを収集出来た。これらの結果から、加齢に伴う脳萎縮速度、性差、生活習慣要因の脳萎縮速度への影響が明らかになり、併せて、遺伝要因と環境要因との相互作用が明らかになった。例えば、加齢による脳萎縮は、知的好奇心レベルと相関しており、知的好奇心を高めることが認知力維持に重要である可能性を示唆した。更に、動

脈硬化レベルが脳萎縮に与える影響も明らかにした。他にも複数の解析を施行中であり、追って国際雑誌への投稿を予定している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Taki Y, Kinomura S, Ebihara S, Thyreau B, Sato K, Goto R, Kakizaki M, Tsuji I, Kawashima R, Fukuda H. Correlation between pulmonary function and brain volume in healthy elderly subjects. *Neuroradiology* 55:689-95, 2013. (査読有り)

Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study of age- and gender-related annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Human Brain Mapping* 34:2292-301, 2013. (査読有り)

Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kakizaki M, Tsuji I, Kawashima R, Fukuda H. Correlation between high-sensitivity C-reactive protein and brain gray matter volume in healthy elderly subjects. *Human Brain Mapping* 34:2418-24, 2013. (査読有り)

Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study of the relationship between personality traits and the annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Human Brain Mapping* 34:3347-53, 2013. (査読有り)

Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. Correlation between baseline regional gray matter volume and global gray matter volume decline rate. *Neuroimage*, 54: 743-749, 2011. (査読有り)

Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiology of Aging*, 32: 907-915, 2011. (査読有り)

Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. Correlation between gray/white matter volume and cognition in healthy elderly people. *Brain and Cognition* 75:170-176, 2011. (査読有り)

Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto

R, Kawashima R, Fukuda H. Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals *PLoS ONE* 6(7):e22734, 2011. (査読有り)

Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. Correlation between degree of white matter hyperintensities and global gray matter volume decline rate. *Neuroradiology* 53: 397-403, 2011. (査読有り)

〔学会発表〕(計 2 件)

瀧 靖之, Benjamin Thyreau, 木之村重男, 佐藤和則, 後藤了以, 川島隆太, 福田 寛. 健常成人における性格と局所灰白質体積減少速度との相関. 第 23 回日本老年医学会東北地方会、秋田県総合保健センター(秋田県秋田市) 2012.10.13 (口演)

Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study on the relationship between educational level and the annual rate of volume change in regional gray matter in healthy adults. The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Seattle, WA, USA, 19th, June, 2013 (Poster).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.nmr.idac.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧 靖之 (Yasuyuki Taki)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：10375115

(2) 研究分担者

富田 博秋 (Hiroaki Tomita)

東北大学・災害科学国際研究所・教授

研究者番号：90295064

(3) 連携研究者

()

研究者番号：