

令和5年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部 内科学講座 内科学第三

氏名 長井 篤

1. 研究テーマ

脳卒中と認知症の危険因子および予知・予防に関する研究

2. 研究者氏名

長井 篤、石田 学、高村真広、安部哲史、金井由貴枝、岩佐憲一、有竹洵、朝山康祐、加藤芳恵、小野田慶一、谷戸正樹、大森直樹

3. 研究概要

背景

脳ドックデータを使用して、脳卒中や認知症の危険因子の解析を行ってきた。2025年には65歳以上の高齢者の5人に1人が認知症に罹患すると推定される。脳血管障害は脳梗塞を発症することにより認知症の発症に関与しているが、脳小血管病といった慢性脳血流障害により認知症が生じたり、アルツハイマー病の原因分子とされる β タンパクの脳からの排泄機構が障害される事で認知症を増悪させることが報告されている。脳血管リスクと認知機能の関連性を明らかにしていくことは認知症のリスク軽減にも益々重要な位置付けを占めてくると思われる。そして、認知症に関連する因子を低減することが、予防にもつながっていく事が推測されるため、脳ドック事業を通じて認知症予防を推進していきたい。ヘルスサイエンスセンター島根と共同で事業を進めながら、複数のプロジェクトが進行しているが、昨年度の主な業績について報告を行う。

認知機能障害が進行する前段階として軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）のステージがあり、進行抑制の介入を行うためには、より早期のMCIの時点で進行するかどうかを判定できることが重要と考え、認知症の予知が可能なMRIによる測定システムを開発した。このシステムは生存分析と深層学習を組み合わせて、認知機能障害に影響を及ぼす脳萎縮部位のパターンについて検討し、健常者及びMCIがADに進行する時期とその時点での確率を予測するものである。昨年度は、我々が開発した認知症リスク検査を実際に脳ドック受検者で検証したので報告する。

4. 研究テーマ 1：脳小血管病に関与する無症候性脳病変と口腔内細菌叢との関連について

方法

2020 年 10 月から 2021 年 3 月に脳ドックを受診した 223 名のうち臨床データが得られた 140 名（男性：85 名、女性：55 名、平均年齢 64.5 ± 11.8 歳）を対象とした。無症候性脳病変の有無については、無症候性脳梗塞（SBI）、脳室周囲白質病変（PVH）2 度以上、深部皮質下白質病変（DSWMH）2 以上、および微小出血（CMBs）いずれかを有する群を無症候性脳病変有り群（asymptomatic brain lesions: ABL）とし、それ以外の noBL 群と比較して口腔内細菌との関連を検討した。口腔内細菌は、唾液から細菌 DNA を抽出し次世代シーケンサーで網羅的に同定し、一部の歯周病菌については特異的なプライマーを用いて PCR 法で同定した。平均存在率が 1%以上であった 14 菌属を解析の対象とした（表 1）。

表1. 参加者の背景データ

	All participants			P value
	(n = 143)	ABL (n = 69)	noBL (n = 74)	
Age (years), mean $\pm$ SD	64.4 $\pm$ 11.8	69.4 $\pm$ 8.7	59.8 $\pm$ 12.4	< .001
Sex, male/female	88 / 55	43 / 26	45 / 26	0.853
Hypertension, n (%)	47 (32.9)	20 (29.0)	27 (36.5)	0.340
Diabetes mellitus, n (%)	25 (17.5)	16 (23.2)	9 (12.2)	0.083
Hyperlipidemia, n (%)	81 (56.6)	32 (46.4)	49 (66.2)	0.017
CKD, n (%)	21 (14.7)	13 (18.8)	8 (10.8)	0.175
Smoking status, n of smoker (%)	28 (19.6)	15 (21.7)	13 (17.6)	0.530
Drinking status, n of drinker (%)	43 (30.1)	22 (31.9)	21 (28.4)	0.648
MMSE, median (IQR)	30 (2.0)	29 (2.0)	30 (1.0)	0.305
FAB, median (IQR)	17 (2.0)	16 (3.0)	17 (2.0)	0.664

ABL, asymptomatic brain lesions; noBL, without brain lesions; CKD, chronic kidney

結果

研究対象の 50.7%に無症候性脳病変を認めた。単変量解析による群間比較の結果、Leptotrichia 属 ($p = 0.007$, Cohen's $d = -0.461$) および Fusobacterium 属 ($p = 0.013$, Cohen's $d = -0.424$) は無症候性脳病変の存在と有意に関連していた。単変量解析で同定された 2 菌属および年齢と性別を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、Fusobacterium が有意に無症候性脳病変の存在と関連していた。($p = 0.027$, Odds ratio = 1.277 : 図 1)。Fusobacterium 属の中でも特に *Fusobacterium species*, *F. nucleatum*, *F. naviforme*, *F. canifelinum* と ABL との関連性が有意に認められた。

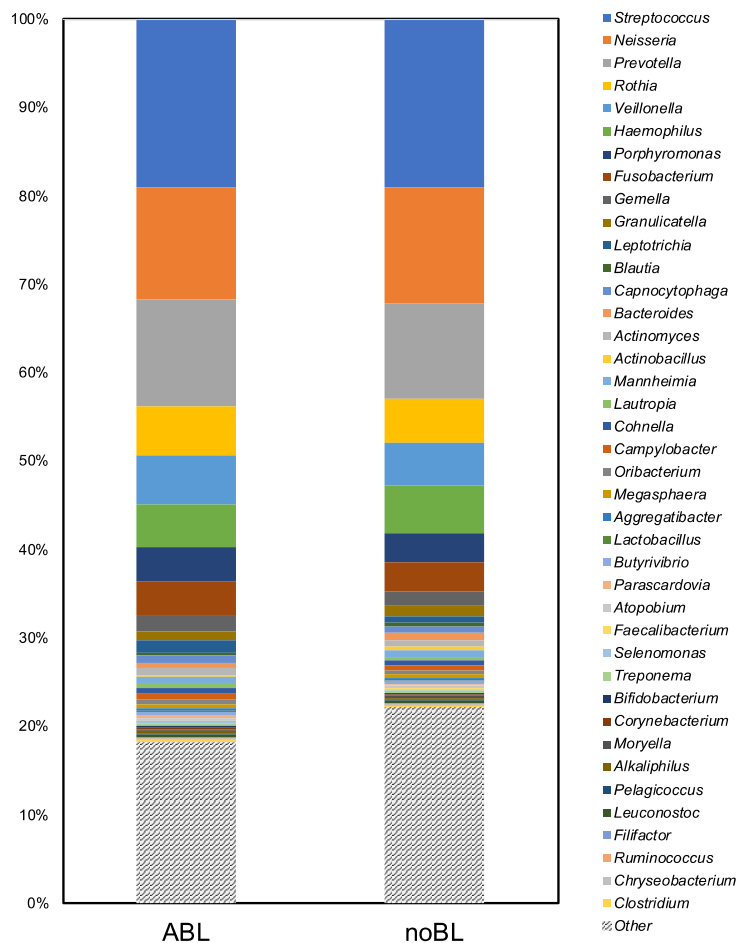


図1. 2群の口腔内細菌叢プロファイル

考察

脳ドック受診者において無症候性脳病変と唾液中の *Fusobacterium* 属との関連が初めて確認された。脳動脈硬化進展や脳小血管病による脳機能低下などに、口腔内細菌叢が関与する可能性があり、口腔内の衛生管理により脳梗塞の発症率の低減も期待される。今後のさらなる検討が必要である。

5. 研究テーマ 2：人工知能を用いた認知症進行予知の検証

方法

本研究で開発・検証を行ってきたアルツハイマー病発症予測する深層生存分析モデル(DSA)は、構造 MRI 画像から灰白質体積の情報を抽出し、深層学習と生存分析を組み合わせるアルツハイマー型認知症(AD)の発症時期と確率を予測する機械学習モデル(DSA)を開発し、ADの早期発見技術の社会実装を目指している。本邦では滋賀医科大学神経難病研究センターで開発された脳年齢予測プログラムが脳 MRI 画

像解析ソフトウェア BAAD version 5 に実装されている。そこで、今回は認知症リスク検査の精度を検証するため、2015 年 1 月から 2021 年 12 月までにヘルスサイエンスセンター島根にて脳ドックを受検し、本研究への参加に同意した 1,796 名のうち、初回検査の時点で 50 歳以上で、1 年以上の間隔をあけて 2 回検査を受けた 113 名を対象として解析を実施した。

結果

113 名の対象者の脳 MRI 画像 (T1 強調画像、スライス厚 1mm、矢状断) を解析し、DSA スコアを算出し、 $DSA=0.25$ を閾値として低リスク群、高リスク群に層別化し、初回の各種認知機能検査について群間比較を行った。初回検査では両群間の有意差は見られなかった (表 2)。

表2. 認知症発症低リスク群、高リスク群の基本プロフィール

Item	Low Risk	High Risk	Difference	P-value *
N	77	36	-	
Age (Average, SD)	67.1, 6.9	67.8, 8.6	0.7	0.829
Sex (Male: Female)	48: 29	27: 9	-	-
MMSE (Average, SD)	28.6, 2.2	28.7, 1.5	0.1	0.319
Okabe (Average, SD)	46.1, 7.0	44.4, 6.6	-1.7	0.153
Kohs (Average, SD)	106.5, 18.3	102.5, 17.4	-4.0	0.208
FAB (Average, SD)	16.6, 1.1	16.6, 1.6	0	0.506
Interval (Average, SD)	1080, 444	1189, 452	109	0.23

次に、低リスク群、高リスク群の 2 回目の各認知機能検査について群間比較を行った。高リスク群で MMSE が有意に低下し、岡部式簡易知的評価尺度、Kohs 検査でも 10% 有意ではあるが低下が認められた (表 3)。

表3. 認知症発症低リスク群、高リスク群の認知機能テストの推移

Item	Low Risk	High Risk	Difference	P-value *	Cohen's d
N	77	36	-	-	-
Age (Average, SD)	70.1, 6.8	71.0, 8.6	0.9	0.755	-
Sex (Male: Female)	48: 29	27: 9	-	-	-
MMSE (Average, SD)	28.9, 1.8	28.4, 2.1	-0.5	0.049	0.285
Okabe (Average, SD)	46.8, 6.4	44.5, 6.0	-2.3	0.060	0.374
Kohs (Average, SD)	105.8, 18.2	99.5, 19.2	-5.3	0.069	0.342
FAB (Average, SD)	16.9, 4.1	16.5, 1.2	-0.4	0.331	0.127

考察

深層学習と生存分析を組み合わせたアルツハイマー型認知症 (AD) の発症時期と確率を予測する機械学習モデル (DSA) を用いて脳ドックの被検者を層別化し、認知機能の変化を検討した。層別化の結果、低リスク群・高リスク群共に各種認知機能検査の結果は正常範囲内で、年齢及び各種認知機能検査の結果に有意差はなかった。初回検査から平均 3 年後に再度脳ドックを受検した際の認知機能検査の結果は MMSE は 5% 有意で低下が見られ、岡部式簡易知的評価尺度及び Kohs 検査は 10% 有意で低下が見られた。以上から、DSA は脳ドックにおいて将来の認知機能低下を予測できる可能性が示唆された。

学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）の発表状況

〈発表論文〉

- 1) Kato Y, Takamura M, Wada K, Usuda H, Abe S, Mitaki S, Nagai A. *Fusobacterium* in oral bacteria flora relates with asymptomatic brain lesions. 2024 (投稿中) .
- 2) Zhang Y, Sheikh AM, Tabassum S, Iwasa K, Shibly AZ, Zhou X, Wang R, Bhuiya J, Abdullah FB, Yano S, Aoki Y, Nagai A. Effect of high-fat diet on cerebral pathological changes of cerebral small vessel disease in SHR/SP rats. *Geroscience* 2024. doi:10.1007/s11357-024-01074-7
- 3) Haque MA, Omori N, Sheikh AM, Yano S, Osago H, Mitaki S, Azad AK, Sakai H, Michikawa M, Nagai A : Analysis of the time-dependent changes of phospholipids in the brain regions of a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1800, 148197, 2023
- 4) Abe S, Onoda K, Takamura M, Nitta E, Nagai A, Yamaguchi S : Altered feedback-related negativity in mild cognitive impairment, *Brain Sciences*, 13, 2023
- 5) Bhuiya J, Notsu Y, Kobayashi H, Shibly AZ, Sheikh AM, Okazaki R, Yamaguchi K, Nagai A , Nabika T , Abe T , Yamasaki M , Isomura M, Yano S : Neither trimethylamine-n-oxide nor trimethyllysine is associated with atherosclerosis: a cross-sectional study in older Japanese adults. *Nutrients*, 15, 2023
- 6) 高村真広, 長井 篤 : (クリニカルトピックス) 認知症発症を予測する AI 画像診断技術を拡張する試み. *BIO Clinica* (通巻 508 号), Vol 38, 2023, 62-65
- 7) 長井 篤 : (私の Vision と経営戦略) 3 年後の AD 発症確率を数値化 認知症にならない未来をつくる. *Vision と戦略* 2023 年 8 月号 (通巻 234 号), Vol 20, 2023, 2-5
- 8) 長井 篤 : AI とメタボローム解析を用いた脳ドック健診による血管性認知症の予知・予防システムの構築. 大樹生命厚生財団 第 54 回医学研究助成研究報告集, 2023, 55-57

- 9) Iwasa K, Onoda K, Takamura M, Takayoshi H, Mitaki S, Yamaguchi S, Nagai A : Development of a stroke risk score with MRI asymptomatic brain lesions attributes to evaluate prognostic vascular events. Journal of the Neurological Sciences, Vol 448, 2023, doi: 10.1016/j.jns.2023.120642

〈学会発表〉

- 1) 朝山康祐, 上田真大, 青木慶仁, 有竹 洵, 岩佐憲一, 金井由貴枝, 高村真広, 安部哲史, 三瀧真悟, 長井 篤: 無症候性脳梗塞および大脳白質病変とアディポネクチンの関連性. 第 64 回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023. 5. 31
- 2) 高村真広: AI を用いた認知症予知システム構築の取り組み. 第 64 回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023. 6. 1
- 3) Takamura M, Nagai A et al. : Domain-specific association between brain volumes and reaction times in a dementia screening test. IAGG-AOR 2023, Yokohama, 2023. 6. 13
- 4) 長井 篤, 高村真広, A Garu, 金井由貴枝, 朝山康祐, 安部哲史: 漢方指標: 気虚・気うつと脳ドック指標の関連性. 第 65 回日本老年医学会学術集会, 横浜, 2023. 6. 17
- 5) 高村真広, 金井由貴枝, 岩佐憲一, 朝山康祐, 安部哲史, 三瀧真悟, 石田 学, 黒田陽子, 長井 篤: 認知症簡易スクリーニング検査 CADi2 遂行時間と海馬体積の関連. 第 65 回日本老年医学会学術集会, 横浜, 2023. 6. 17
- 6) 大森直樹, 石田 学, 高村真広, 堺 弘道, 長井 篤: 脳ドック受診者における血中リゾリン脂質と脳委縮の関連性. 第 32 回日本脳ドック学会総会, 盛岡, 2023. 6. 23
- 7) 石田 学: 認知機能の低下を予測する機械学習モデルの開発. 第 32 回日本脳ドック学会総会, 盛岡, 2023. 6. 23
- 8) 岩佐憲一: 認知症心理検査における所要時間は無症候脳病変の予測に有用か. CADi2 を用いた検証. 第 49 回日本脳卒中学会学術集会, 横浜, 2024. 3.
- 9) 石田 学: 認知症リスク検査と脳画像解析. 2023 年度日本放射線技術学会中国・四国支部セミナー, 出雲, 2024. 1. 27