

2024 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、青木慶仁、加藤芳恵、田部井寛、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いる。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。脳血管障害は脳卒中の戦略的部位の単独病変や多発・再発性に脳卒中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。脳ドックデータに、プロテオミクス・リポドミクス解析、口腔内・腸内フローラ解析データを組み合わせて、新規の発症予測バイオマーカー開発に取り組んでいる。

4. 研究テーマ 1：脳小血管病に關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

背景と方法

口腔内細菌叢が脳卒中危険因子と関係があるかどうかを検討した。脳ドック受検者の唾液採取を行い、次世代シーケンサーで 16S-RNA gene 解析により口腔内細菌叢を分析し、脳動脈硬化因子、頭部 MRI の虚血性変化との関連性について解析したところ、一定の細菌叢が頭部 MRI の動脈硬化リスクと有意に関連していることが確認され、論文として発表した(Kato Y. et al. Heliyon, 2024)。

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。

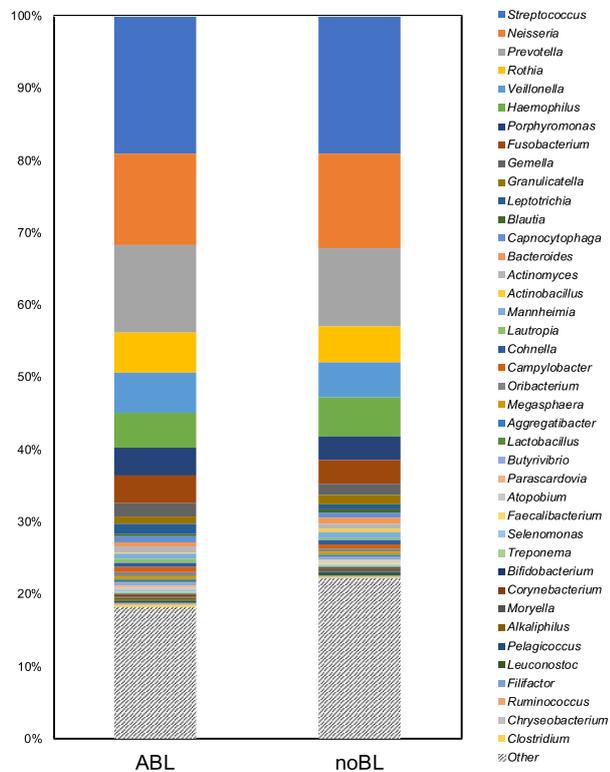


図1. 2群の口腔内細菌叢プロファイル

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。脳梗塞発症リスクとなる頭部 MRI の無症候性病変に細菌叢の関与が明らかとなったことより、MRI 病変と認知機能や認知症性疾患との関連性についても関連性がある可能性があり、今後の研究テーマとして進めていきたい。

5. 研究テーマ 2：人工知能を用いた脳体積と脳ドックパラメーターの分析

背景と方法

脳ドックで得られた各種検査結果について、大脳皮質体積を詳細に分析する voxel-based morphometry (VBM 法) を用いて関連性を検討しており、AI 技術を用いた脳体積に影響を及ぼす因子を見出すべく研究が進捗している。

結果

VBM 法を用いた脳体積と脳ドックパラメーターとの関連分析では、新たな知見を発表した。健常者において、大脳病変と喫煙との関連性を検討した論文では、大脳基底核の血管周囲腔拡大と現在の喫煙との関連性を発見され、喫煙による基底核の動脈硬化リスクが証明された (図 2)。また、貧血と脳体積との関連性を検討した論文では、辺縁系の萎縮が貧血と関連しており、認知症との関連性も示唆された。

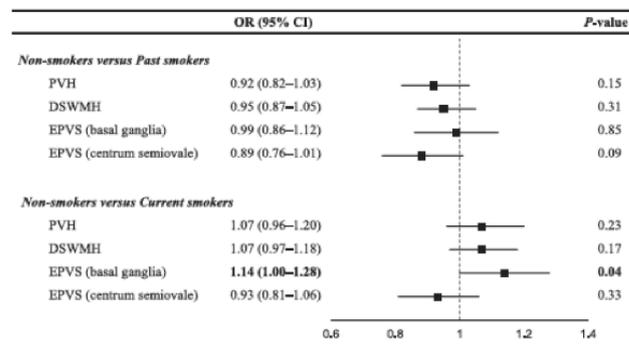


図2. 経年的にみた喫煙者と非喫煙者における頭部MRI病変の変化。現在の喫煙者では、喫煙量が多いほど基底核の血管周囲腔拡大所見が優位に多くみられる。PVH：脳室周囲高信号、DSWMH：皮質下白質高信号、EPVS：血管周囲腔拡張。

考察

認知症の治療薬として抗アミロイドβ抗体薬が採用される中、軽度認知障害や認知症予防への関心も高まっている。運動や生活習慣への介入により MCI 期、早期 AD 期においても認知機能低下を予防する一定の効果が認められている。さらに認知症予防に寄与する因子を探索するべく、脳ドックで得られる検査のパラメーターと大脳皮質の体積との関連性を引き続き解析していく予定である。今年度も引き続き脳ドック受検者で概ね 3 年後に再度受検された方またはそのような方にドック受検を勧誘し、ウェアラブルデバイスを装着頂く。集積されたデータを人工知能(AI)によって解析し、脳萎縮と生活習慣の関連性を分析する予定である。申請者らが開発した 3 年後の認知症に移行する確率を予測する認知症リスク検査について、妥当性を検証し、認知症の予知・予防の実現可能性について検討を重ねる予定である。

学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）の発表状況

【学術論文】

- 1) Kato Y, Takamura M, Wada K, Usuda H, Abe S, Mitaki S, Nagai A : Fusobacterium in oral bacterial flora relates with asymptomatic brain lesions. *Heliyon*, 10: e39277, 2024
- 2) Omori N, Ishida M, Takamura M, Abe S, Nagai A : Anemia-associated smaller brain volume and sex differences: a cross-sectional study of magnetic resonance imaging in brain health checkups. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16 : 1444308, 2024
- 3) Omori N, Ikawa F, Chiku M, Kitamura N, Tomimoto H, Aoyama A, Yamaguchi S, Nagai A : Dose-Dependent Effect of Current Smoking on Enlarged Perivascular Space Identified on Brain Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovascular Diseases*, 1-7, 2024

【学会発表】

- 4) 安部哲史 : AI を用いた認知症予測. 第 47 回日本脳神経 CI 学会総会, 長崎, 2024. 4. 20
- 5) 長井 篤, 高村真広 : AI による認知症診断. 第 66 回日本老年医学会学術集会, 名古屋, 2024. 6. 13
- 6) 安部哲史 : 脳ドックにおける認知症スクリーニングのための IT 活用について. 第 33 回日本脳ドック学会総会, 広島, 2024. 6. 14
- 7) 大森直樹 : 線形混合効果モデルを用いた脳ドック反復測定データの分析. 第 33 回日本脳ドック学会総会, 広島, 2024. 6. 14
- 8) 安部哲史 : 認知症早期発見のための脳ドックの取り組み. 第 8 回日本脳神経外科認知症学会学術総会, 名古屋, 2024. 6. 29
- 9) 岩佐憲一, 石田 学, 長井 篤 : 健常者の認知機能低下は頭部 MRI 画像から予測できるか. 第 43 回日本認知症学会学術集会, 郡山, 2024. 11. 21