2025 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・リピドミクス解析、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。近年、脳ドック結果について AI を取り入れた分析法を応用した論文がヘルスサイエンスセンター島根と共同で発表できており、さらなる発展が期待される。

4. 研究テーマ 1：脳卒中発症に関与する血圧の影響について：無症候性脳病変の有無による変化

背景と方法

無症候性脳病変（ABL：WMH、無症候梗塞、微小出血）は脳小血管病の指標であり、将来の脳卒中や認知機能低下の重要な予測因子とされる。しかし、ABL を有する個人において最適な血圧管理目標は明確でなく、現行ガイドラインでも MRI 所見に基づく層別化は行われていない。本研究は、ABL の有無によって収縮期血圧（SBP）と脳卒中リスクの関係が異なるかを検証し、画像情報を用いたリスク層別化の可能性を探ることを目的とした。方法として、地域住民を対象とした Brain Dock コホートから、神経学的に健常な 2363 例を抽出し、平均 8.9 年間追跡した。ベースライン MRI で ABL（WMH、無症候梗塞、微小出血）を定義し、ABL の有無で層別化した。SBP と脳卒中発症の関連は、Cox 比例ハザードモデルおよび制限付き立方スプラインを用いて連続変数として解析し、年齢、性別、HbA1c、LDL-C、降圧薬使用で調整した。

結果

追跡期間中に 60 例（約 2.5%）の脳卒中が発症した。SBP が上昇するほど脳卒中リスクは連続的に増加し、この傾向は ABL の有無にかかわらず認められた。SBP と ABL の交互作用は有意ではなかったが、ABL 陽性群では比較的低い SBP 域からリスク上昇が示唆された。ABL 陽性者は全体としてリスクが高く、特に WMH がその傾向に寄与していた。

考察

ABL は血圧上昇に対する脳血管の脆弱性を反映し、個別化された血圧管理の指標となり得る可能性が示唆された。特に ABL 陽性者ではより低い SBP からリスク増加が見られる傾向があり、従来の一律な降圧目標を見直す契機となる。この研究結果は、縦断データを有する当施設の脳ドックの強みを活かした研究であり、潜在性脳病変の

ある場合には、より厳格な血圧管理の必要性を示唆する意味深いものと言える。

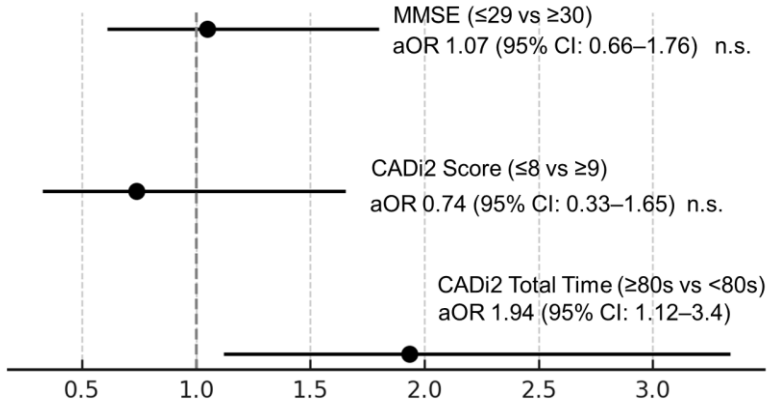
5. 研究テーマ 2：iPad を用いる簡易認知機能テスト Cadi2 結果と脳萎縮との関連性

背景と方法

認知症の早期段階では、MMSE などの従来のスコア型検査は天井効果により異常を捉えにくい。一方、アルツハイマー病では認知機能低下に先行して海馬などの脳萎縮が進行するため、より感度の高い指標が求められる。本研究は、タブレット型認知検査 CADi2 の「正答率」ではなく「回答時間」に着目し、健常者における微細な脳萎縮との関連を検討し、前臨床段階の検出指標としての有用性を評価することを目的とした。地域住民 511 名（平均 61 歳）を対象とした横断研究で、CADi2（10 項目）を実施し、総得点と総所要時間を取得した。同時に 3T-MRI による脳構造画像を取得し、VBM 解析により灰白質体積との関連を検討した。年齢・性別・頭蓋内容積を共変量として補正し、脳全体で統計解析を行った。また、外部データに基づく深層生存解析（DSA）により将来の認知症リスクとの関連も評価した。

結果

CADi2 スコアはほぼ満点に集中し天井効果が認められたが、回答時間には大きなばらつきがあった。CADi2 所要時間は海馬・側頭葉などの灰白質萎縮と有意な負の相関を示し、特に左海馬領域との関連が最も強かった。一方、スコアと脳萎縮の関連は認められなかった。また、認知症リスク予測においても、回答時間のみが有意な関連（図：OR 約 1.9）を示し、スコアや MMSE を上回る性能であった。



考察

本研究は、認知検査の「処理速度（時間）」が、正答率よりも早期の脳萎縮を反映する可能性を示した。特に海馬萎縮との関連は、前臨床 AD における神経変性を捉え

ている可能性がある。時間指標は注意・処理速度・実行機能の微細な低下を反映し、従来検査の限界を補完する。本研究は、簡易認知テストの有用性を確認し、今後軽度認知障害を簡便に検知するツールとして用いられる可能性を提唱する意味深い論文である。

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] Omori N, et al.: Enlargement of perivascular spaces associated with habitual sake (Japanese rice wine) consumption in participants of brain health checkups. Neuroradiology 2026.
[2] Omori N, et al.: Graded Association of Familial Stroke Burden with Asymptomatic Cerebrovascular Lesion. Neuroepidemiology 2026:1–13.
[3] Iwasa K, et al.: Cognitive test completion time as an indicator of early brain atrophy: Findings from the Cognitive Assessment for Dementia, iPad version 2 (CADi2) in healthy adults. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2026, 109:799–809.
[4] Iwasa K, et al.: Systolic blood pressure and future stroke risk by asymptomatic brain lesions in a community MRI cohort: a retrospective study. Hypertens Res 2026.

【学会発表】

Omori N，Ishida M，Takamura M，Tamegai H，Aoki Y，Aritake S，Iwasa K，Abe S，Nagai A : Hyperuricemia is associated with reduced volume in the putamen and caudate nucleus head．第 66 回日本神経学会学術大会，大阪，2025.5.21

Bhuiya J，Shibly AZ，Sheikh AM，Tabassum S，Zhang Y，Wang R，Abdullah FB，Aritake S，Yano S，Nagai A : Cystatin C aggregates and their effects in CAA-positive AD Patients．第 66 回日本神経学会学術大会，大阪，2025.5.21

古村とう花，小澤知也，松村和輝，岩佐憲一，根本卓也，長井　篤：肥満が脳小血管病発症にもたらす影響の検討．第 66 回日本神経学会学術大会，大阪，2025.5.21

岩佐憲一，大森直樹，青木慶仁，金井由貴枝，有竹　洵，長井　篤：ベースラインの無症候性脳病変を考慮した高血圧症の脳卒中発症リスクと治療方針．第 66 回日本神経学会学術大会，大阪，2025.5.23

大森直樹：脳ドック受診者における Frontal Assessment Battery 得点傾向と皮質容積の関連．第 34 回日本脳ドック学会総会，東京，2025.6.27

黒田陽子，安部孝文，辻本健彦，山崎雅之，磯村　実，長井　篤：高齢者におけるアパシーと抑うつ傾向の後期高齢者質問票のフレイル指標との関連性の違いの検討．第 67 回日本老年医学会学術集会，千葉，2025.6.29

黒田陽子，山崎雅之，塩飽邦憲，長井　篤：農村地域在住高齢者の農作業従事日数と身体的機能を介したアパシーとの関連．第 74 回日本農村医学会学術総会，大垣，2025.10.24

高椋昭良，岩佐憲一，片岡　諒，松本源樹，田部井寛，大森直樹，有竹　洵，金井由貴枝，長井　篤：MRI を用いた血圧管理目標の検討：無症候性脳病変の有無による脳卒中発症リスクの差異．第 37 回日本老年医学会中国地方会，岡山，2025.11.22

大森直樹：脳底動脈低形成に伴う脳容積の潜在的変化-脳ドックデータから読み解く「正常」の多様性-．第 31 回日本脳神経外科救急学会，広島，2026.2.28