

平成 30 年 1 月 10 日

健常者における脳の老化・萎縮様式を解明！ ～健常高齢者は認知機能が保たれている謎に迫る～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）神経変性・認知症制御研究部門の祖父江 元（そぶえ げん）特任教授（脳とこころの研究センターディレクター）、量子医学の長縄 慎二（ながなわ しんじ）教授（脳とこころの研究センターセンター長）、脳とこころの研究センターのバガリナオ・エピファニオ特任准教授、渡辺 宏久（わたなべ ひろひさ）特任教授、寶珠山 稔（ほうしやま みのる）教授及び磯田 治夫（いそだ はるお）教授、医学系研究科脳神経外科学の若林 俊彦（わかばやし としひこ）教授、未来社会創造機構の葛谷 雅文（くずや まさふみ）教授、医学系研究科精神医学の尾崎 紀夫（おざき のりお）教授らの研究グループは、健常者における脳の老化・萎縮様式を明らかにしました。

健常な脳の老化・萎縮様式を明らかにすることは、年齢を重ねても認知機能がよく保たれる機序や、アルツハイマー病などの認知症・神経変性疾患の病態機序解明に大きく寄与すると期待されます。一般に、加齢とともに脳容積が減少することがこれまでの研究で知られています。しかし、脳の領域毎で脳容積の減少速度に違いがあるのか、それとも一様に減少するのか、また、萎縮に伴って脳の有する機能の分離の程度、効率性・統合性がどうなるかなど、その詳細な様式は不明でした。

今回、名古屋大学脳とこころの研究センターで進めている健常者の脳画像・ゲノムコホート^{*1}データの中から、一定の基準で選び出した 293 名の磁気共鳴画像 (MRI) のデータを用いて検討を進めました。今回の検討では、ビッグデータから意味のある結果を抽出することが出来るデータ駆動型アプローチ^{*2}と呼ばれる手法を用いて、加齢に伴う脳容積の部位毎の違いを初めて明らかにすることに成功しました。その結果から、脳容積は加齢に伴って一律に減少する訳ではなく、相対的に容積が保たれている領域や、45 歳～50 歳頃までは脳容積がむしろ増加する領域もあることが分かりました。さらに、45 歳～50 歳以降では、加齢に伴って脳構造の機能的な分離は低下するものの、それを補うように効率性や統合性は高くなることが明らかとなり、年齢を重ねても認知機能がよく保たれる機序を考える上で重要である可能性が示されました。今後、認知症などとの比較を行い、その意義を明らかにする予定です。

本研究成果は、2017 年 12 月 7 日付けの「NeuroImage」（電子版）に掲載されました。

健常者における脳の老化・萎縮様式を解明！ ～健常高齢者は認知機能が保たれている謎に迫る～

ポイント

- 健常者 293 例の頭部 MRI において脳全体を細分化したビッグデータを対象に、データ駆動型アプローチを用い、年齢に伴って容積が変化する 192 の領域を見出すことに成功しました。
- 脳容積は加齢に伴って一様に減少するのではなく、相対的に保たれる領域や、45 歳～50 歳頃までは、むしろ増加する領域のあることも明らかにしました。
- さらに 45 歳～50 歳以降は、脳の領域間の情報伝達の効率性・統合性は、むしろ高くなる可能性も見出しました。
- 本研究で明らかにした一連の健常者に内在する脳の老化・萎縮様式は、年齢を重ねても認知機能がよく保たれる機序として重要である可能性が示されました。今後、認知症との比較を行い、その意義をさらに明らかにしていく予定です。

1. 背景

超高齢化社会において、サクセスフル・エイジング^{*3}を目指すことは重要で、そのためには脳を健康に保つこと、認知症を予防することがとても大切です。健常な脳の老化・萎縮様式を明らかにすることは、年齢を重ねても認知機能がよく保たれる機序やアルツハイマー病をはじめとする加齢に伴う認知症・神経変性疾患の病態機序の解明に大きく寄与することが期待出来ます。一般に、加齢とともに脳容積が減少することが、これまでの研究で知られています。しかし、脳の領域毎で脳容積の減少速度に違いがあるのか、もしくは一様に減少するのか、また、萎縮に伴って脳の有する機能（役割の）分離、効率性・統合性がどうなるかなど、その詳細な様式は不明でした。

2. 研究成果

今回の検討では、まず、名古屋大学脳とこころの研究センターにおける脳画像コホート研究に参加した 21 歳～86 歳までの健常ボランティアから、一定の基準で選別した 293 名の脳 MRI 画像を用いて、脳容積の加齢に伴う部位毎の違いを詳細に検討しました。これまでの脳容積と年齢を調べた研究では、既存の脳の解剖学的な地図を用いて行われていましたが、この従来の方法では、加齢と脳容積の関係を正確に検討することは不可能でした。そこで、ビッグデータからバイアスの入らない結果を推定することが出来るデータ駆動型アプローチを用いて脳容積の変化と加齢との関係について解析を進め、年齢との関係に基づいて脳を 192 の領域に分けることに成功しました。

この 192 の領域中、174 領域は年齢と統計学的に有意な相関関係を示しました。さらに大量のデータから本質的に必要なデータを取り出すスパースモデリング^{*4}を用い、192 の領域から抽出した 86 の領域を使った計算式を基に脳の年齢を予測したところ、実際の年齢をよく反映しました。これらは、データ駆動型アプローチで得られた 192 の領域がそれぞれ年齢をよく反映すること、さらに今回の解析結果が妥当であることを支持すると言えます。

次に、個々の領域と年齢との関係を詳細に調べました。多くの領域で年齢とともに脳容積の減少を認め、特に運動機能などに関わる小脳虫部垂、中心前回、中心後回、下前頭回と呼ばれる領域などで高度の減少を認めました。一方、中前頭回、視床、上前頭回、海馬傍回と呼ばれる領域では、他の部位に比して相対的に脳容積の減少は保たれていました。より詳しく調べますと、情動や記憶

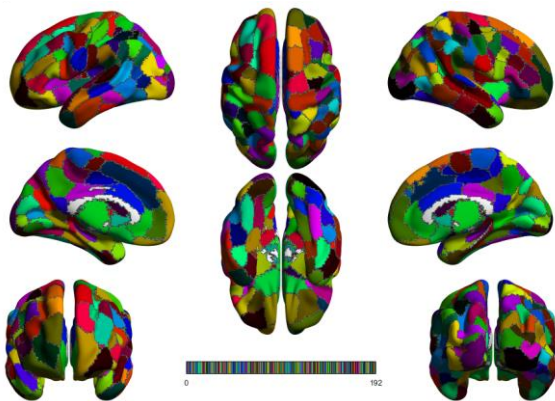
などに関わる扁桃体、海馬傍回、海馬では、脳容積は45歳頃まで増加し、その後に減少してまいりました。また、運動、聴覚、視覚、意味の処理などに関わる被殻、上側頭回、舌状回、中前頭回では、脳容積は45歳頃までは減少し、その後の減少は相対的に保たれていました。このように、脳容積の加齢に伴う変化は、脳の領域によって異なることが分かりました。

さらに、グラフ理論^{*5}という手法を用いて、ある脳領域間の脳容積の相互関係を調べました。その結果、機能的な分離や分化の指標であるクラスター係数 (clustering coefficient)^{*6} と年齢との関係を調べた解析では、45~50歳をピークに機能的な分離や分化は低くなりました。一方で、領域間の情報伝達の効率性・統合性の指標である全体の効率性 (global efficiency)^{*7} と年齢との関係を調べた解析では、同じく45~50歳をピークに効率性 (統合性) は、むしろ高くなることが明らかとなりました。

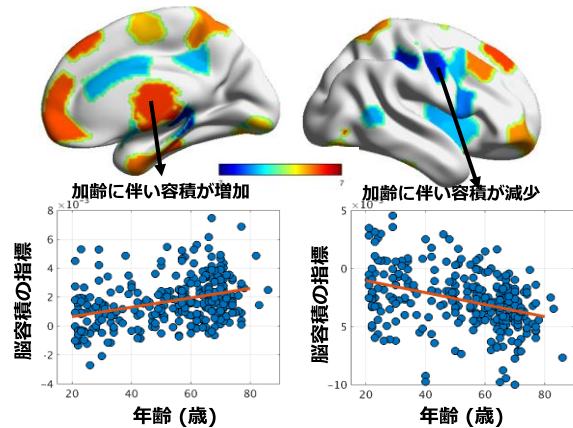
3. 今後の展開

本研究は、データ駆動型アプローチを用いて、初めて脳容積の加齢に伴う部位毎の違いを初めて明らかにすることに成功しました。それにより、脳容積は加齢に伴って一律に減少する訳ではなく、相対的に容積が保たれている領域や、45歳~50歳頃までは脳容積がむしろ増加する領域もあることが分かりました。さらに、脳全体で見た場合、45歳~50歳以降、加齢に伴って機能的な分離は低下し、脳の局所の特異的な処理能力は低下すると想定されるものの、それを補うように効率性や統合性は高くなることが明らかとなり、年齢を重ねても認知機能がよく保たれる機序として重要である可能性が示されました。今後、認知症との比較を行い、その意義をさらに明らかにしていく予定です。

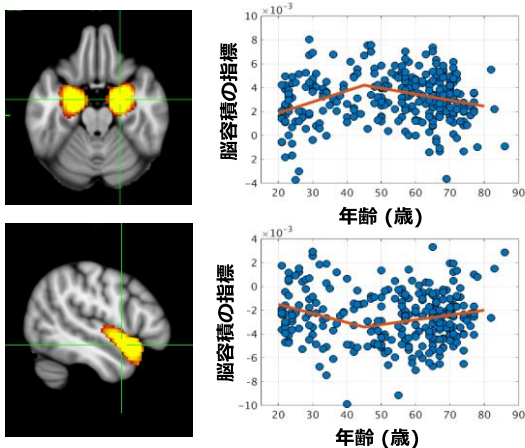
(1) 年齢と関係を取り入れて脳を192の領域に分けることに成功



(2) 脳容積の加齢に伴う変化は、脳の領域によって異なる



(3) U字・逆U字状の加齢に伴う脳容積の変化を示す領域もある



(4) 領域間の情報伝達の効率性・統合性の指標 (グラフ解析指標) は45歳~50歳以降は加齢に伴いむしろ高くなる

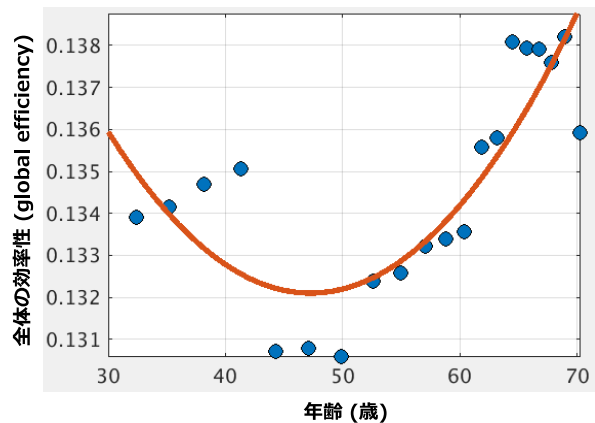


図 今回の主な研究結果

- (1) は年齢に伴って同じように脳容積が変化する 192 の領域が色を変えて示してあります。
- (2) は領域毎の年齢に伴う脳容積の変化の違いです。192 の領域の中で、特に変化が強い領域を示しています。暖色系は脳容積の減少が相対的に保たれる領域、寒色系は脳容積の減少が強い領域を示します。
- (3) は U 字状の変化を示す領域もあることを示しています。上段は両側の扁桃体で下段は上側頭回にあたります。
- (4) は、45 歳～50 歳以降では、脳構造の領域間の情報伝達の効率性や統合性の指標がむしろ高くなっていることを示しています。

4. 用語説明

1. コホート：観察の対象となる集団で、名古屋大学脳とこころの研究センターでは、頭部 MRI、脳磁図、遺伝子、高次脳機能の情報を有する健常者の集団を前方向的に観察するコホートを作っています。
2. データ駆動型アプローチ：情報科学の手法を用い、従来の方法では処理することが困難な巨大で複雑なデータの集合（ビッグデータ）から、恣意性を排除し、データそのものに準拠して法則性や意味のある結果を得ていく手法のことです。今回の検討では脳画像で得られた膨大な信号から、独立した信号を取り出すことが出来る独立成分分析と呼ばれる手法を用いて解析しました。
3. サクセスフル・エイジング：アメリカで生まれた言葉で、良い人生を送りながら、天寿を全うしていくこととされています。サクセスフル・エイジングのためには、認知機能や社会性を保つことや、加齢に伴って出現する病気、特に認知症の制圧が欠かせません。
4. スパースモデリング：少ないデータから全体像を見出すためや、自動的に重要なパラメータを取得するための方法論を指します。
5. グラフ理論：グラフ理論におけるグラフとは、いくつかの点と、それらを結ぶ辺から構成される図形を指します。グラフ理論では、画像上の領域に設定した点と点を結ぶネットワークの強さなどから、そのグラフを構成している各店の機能的の程度などを計算することが出来ます。
6. clustering coefficient：グラフ理論の代表的な指標の 1 つです。その脳の領域をグラフ化（点と点を結ぶネットワークに）した中にどの程度三角形があるのかを示しています。ネットワーク内に三角形が多くあるほど機能的に分離していることを示します。この指標が高いほど、高度に機能的に分化した脳領域が存在することを意味します。
7. global efficiency：同じくグラフ理論の代表的な指標の 1 つです。そのグラフ（ネットワーク）の全ての点と点の最短経路長の組み合わせの逆数を指標としています。この指標が高ければ、特定の情報を広い脳領域から迅速に（短い距離で）処理することが出来ると考えられます。全体効率性が高ければ、領域間の情報伝達がより効率的とみなされます。

5. 発表雑誌

Epifanio Bagarinao¹, Hirohisa Watanabe^{1,2}, Satoshi Maesawa^{1,3}, Daisuke Mori¹, Kazuhiro Hara², Kazuya Kawabata², Noritaka Yoneyama², Reiko Ohdake², Kazunori Imai², Michihito Masuda², Takamasa Yokoi², Aya Ogura², Toshihiko Wakabayashi³, Masafumi Kuzuya⁴, Norio Ozaki⁵, Minoru Hoshiyama¹, Haruo Isoda¹, Shinji Naganawa^{1,6}, Gen Sobue¹

1. Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

2. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

3. Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

4. Department of Community Healthcare and Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine and Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

5. Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

6. Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

" An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan "

NeuroImage (2017 年 12 月 7 日付けの電子版に掲載)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.014>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/NeuroI_20180110en.pdf