

ヒト脳の正常加齢および脳加齢危険因子の解明—健常日本人脳 MR 画像大規模データベースを用いた画像医学的解析



福田 寛^{*1)}, 滝 靖之¹⁾, 木之村 重男¹⁾, 佐藤 和則¹⁾, 川島 隆太²⁾

1)加齢医学研究所 加齢脳・神経研究部門 機能画像医学研究分野

2)脳機能開発研究分野

教授

E-mail: hiro@idac.tohoku.ac.jp

1. はじめに

脳の構造と機能のメカニズムを明らかにすることは、21 世紀の医学の最大のテーマである。急速な進歩を遂げている分子生物学の手法を用いて神経情報伝達の分子機構を明らかにする研究が脳科学の中で重要な位置を占めつつある。しかし、これらの手法はマウス・ラットあるいはそれ以下の下等動物レベルで原理原則を明らかにする点では優れてはいるが、ヒト脳には応用できない。また、得られた結果を前頭葉が大きく発達して質的に異なるヒト脳に敷衍できるかという問題もある。ヒト脳を扱う脳科学では画像装置を用いる研究が独壇場である。脳機能を画像化する手段としては、ポジトロン CT(PET)をはじめ、機能的 MRI(fMRI)、近赤外光を用いる光トポグラフィーなどがある。

最近、欧米の国を代表とする脳研究機関を中心としてヒト脳画像のデータベースを構築する試みが積極的に行われている。その学問的、社会的意義は、1) 脳研究コミュニティにおいて画像データを電子的に共有できること、2) 多数の脳画像データから正常脳の形態と機能に関する仮想的標準脳を作製し、ヒト脳を対象とする神経科学の領域に重要な基盤データを提供すること、および3) 脳疾患の自動診断システム開発の基本となる正常データベース（平均値と標準偏差値を持つ）を作製すること、4) 多数の脳画像データから脳加齢を形態と機能の両面から解析すること、などが上げられる。我々は、平成 10 年から、旧通信放送機構の研究資金を得て「青葉脳画像リサーチセンター」を設立した。このセンターの目的は光専用回線高速通信ネットワークで複数の脳研究機関を接続して仮装脳研究室を構築すること、その通信環境を利用して各サイトが収集した脳画像をセンターに集積すること、仮装脳研究室環境にお

いて画像データおよびソフトウェアを共有し、画像処理、解析、研究討論などを行って脳研究を推進することであった。本プロジェクトの研究終了時に、約 1,600 人の脳 MRI 画像を集積した。この脳画像とともに被験者の年齢、性、身長、体重、血圧、病歴などの背景データを登録してデータベースを構築した[1]。このデータベースは当時、および現在においても我が国唯一、世界でも有数の日本人脳画像データベースである。また、被験者は 20 歳代から 70 歳代まで各年代、男女別に十分なデータ数を有しており、脳加齢研究を行うには最適である。また、平成 15 年から 2 年間行われた「仙台市鶴ヶ谷プロジェクト—寝たきり予防検診」（リーダー：東北大学公衆衛生学辻教授）に脳画像グループとして参加し、約 400 例の脳 MRI 画像を追加して合計 2000 例とした（図 1）。さらに平成 19 年には 7～8 年前に脳 MRI を撮像した 400 例に対して 2 度目の MRI 撮像を行い、縦断研究の材料とした。

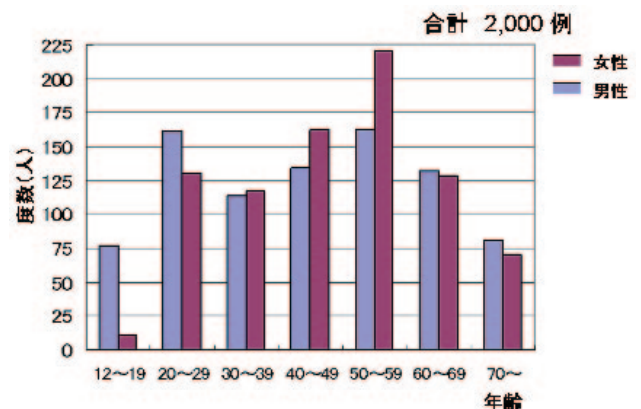


図 1. Number of subjects for each age group and sex in brain MRI database

我々の研究グループは ICBM (International Consortium for Brain Mapping) の一員でもある。ICBM は UCLA の Mazziotta 教授をリーダーとしてドイツ、フランス、カナダ、オランダ、および日本(本研究グループ)の6カ国、7施設が参加している脳画像データベースプロジェクトである。アジアでは唯一、我々だけが参加している。

最近の脳形態研究の流れとして注目すべきは、画像統計学的手法を用いて脳の微細な形態変化を解析する方法である。この方法は多数の脳画像に対して解剖学的標準化、組織分画を行い、画像統計学的手法を用いて脳形態の画像解析を行うもので、正常加齢に伴う脳形態変化のみならず統合失調症や痴呆などの脳疾患の解析も可能となっている。従来、脳機能画像は形態の変化に先行して病変を捉えることができると信じられていたが、分解能に優れた脳形態解析によって、早期の病変を検出できる可能性が高まってきている。

これまで蓄積してきた 2,000 例に及ぶ健常な日本人の脳 MRI 画像データベース[1] (図1) を対象としてヒト脳の加齢変化に関する画像解析を行い、これまで極めて興味深いデータを公表してきた。本報告では、これらの成果をまとめるとともに、本年度の研究経過および将来の問題点について述べる。

2. 方法

2.1 解剖学的標準化・組織分画

大量の脳画像の特徴抽出を自動的に行うためには各個人脳形態を標準的な脳の形態に合わせる解剖学的標準化(anatomical standardization)および脳組織を灰白質、白質、脳脊髄液腔、脳外の組織などに分ける組織分画(tissue classification)が必要である(図2)。解剖学的標準化では、まず直線変換で大まかに形態をそろえた後に、非線形のパラメータで細部を合わせ込むのが一般的である。この解剖学的標準化により、異なった被験者でも、同じ座標は同じ解剖学的構造に対応することになり、後に述べる画素ごとの画像統計が可能となる。

脳組織分画では、各組織のMR信号強度の差を利用して自動的に境界を決定する。本研究では主に、T1強調画像上のみでの信号強度の差を利用して組織分画を行ったが、後述する虚血性病変を自動抽出するアルゴリズムでは、T1、T2強調画像、PD(水素密度強調画像)三種類の画像上におけるそれぞれの組織の信号強度の分布を三次元空間に配置し

て、ニューラルネットワークスにより組織の境界を弁別する方法を用いた。

分画された各組織に属する画素数をカウントすることにより各組織の容積を計算することができる。厳密に言うと、それぞれの画素が当該組織である確率は、 $0 \leq x \leq 1.0$ で表されるので、これらの画素ごとの組織存在確率を合計したのが容積ということになる。

2.2 画像統計解析

図2で示した組織分画を行った画像にスムージングを行い(図2)、各組織の存在確率を独立変数として被験者の背景因子、例えば年齢、性、高血圧、糖尿病、肥満の有無などの因子を説明変数として、両者の相関を画素ごとに検定することができる。各因子は相互に独立で線形和であるという仮説(general linear model)に基づいて偏相関解析を行うことができる。この画像統計解析を行うと、ある特定の因子と相関して灰白質が減少する脳局所を同定することができる。この手法を voxel based morphometry (VBM)と呼んでいる。VBMを用いれば、各画素の信号強度が、様々な背景因子

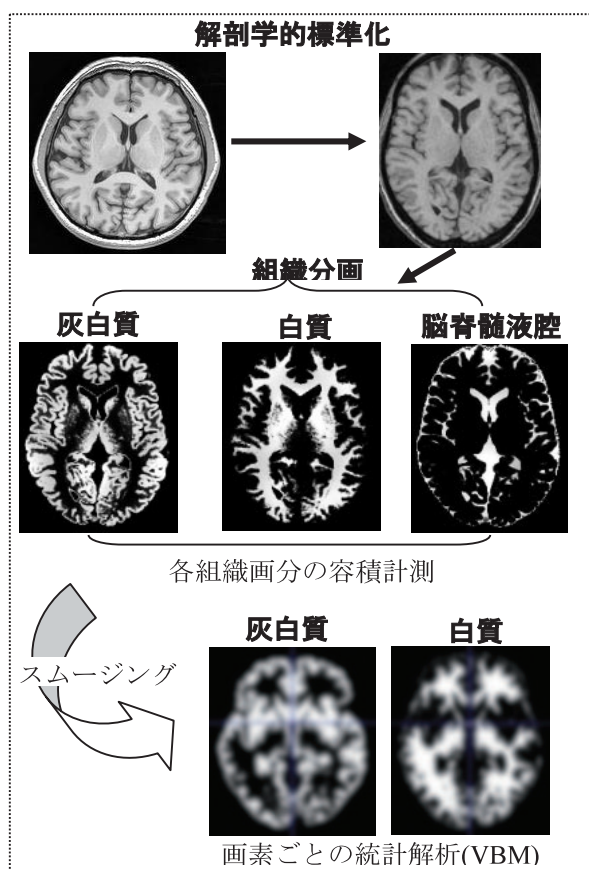


図2. Anatomical standardization and tissue segmentation of the brain MRI

(説明変数) と相関があるかどうか検定することが可能となる。

3. 結果

3.1 加齢に伴う脳容積の変化

被験者 860 人について脳を灰白質、白質、脳脊髄液腔に分けてそれぞれの容積を計測した。その結果、灰白質容積は加齢とともに直線的に減少した。一方、白質容積は加齢に伴って増加した。脳脊髄液腔容積は加齢とともに増加した (図 3) [2, 3]。

次にデータベースに登録してある青葉脳画像データベースの全体 1,600 例について各組織の容積を計測した。図 4 は灰白質、白質、脳脊髄液容積を同じグラフ上に表示したものである。このグラフでは、全脳容積に対する各組織の割合を表示してある。灰白質容積の全脳容積に対する割合は灰白質比—gray matter ratio (GMR) と定義する。容積の絶対値で表示した時と同様に、灰白質比は加齢とともに直線的に減少し、白質比は 20~40 歳代でやや上昇するように見えるが、全体として大きな変化は見られない。脳脊髄液腔容積は加齢とともに上昇した。

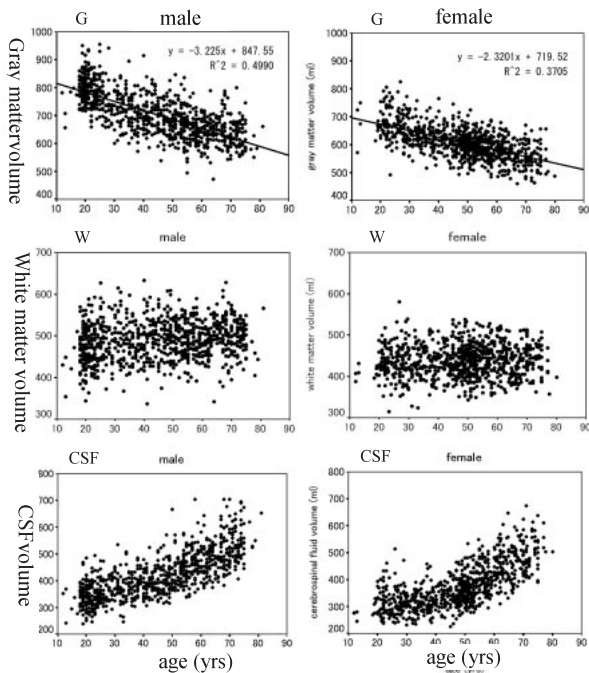


図 3. Age-related volume change of the human brain
G: gray matter, W: white matter, CSF: cerebrospinal fluid space

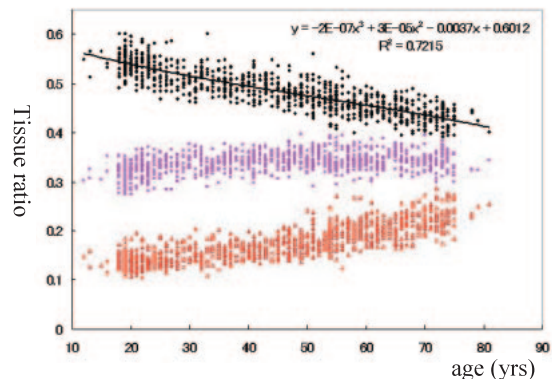


図 4. Age-related volume change of the human brain

3.2 年齢相応の脳の定義

これまで、年齢相応の萎縮度の脳の定義は存在せず、画像診断医の主観によっていた。図 4 から灰白質容積は加齢とともに直線的に減少することがわかったので、減少の回帰直線上 (図 5) にある GMR 値をその年齢相応の脳灰白質容積と定義することにした[2]。これは初めて客観的な脳萎縮の指標を提案したことになる。

図 6 は先に定義した 70 歳の基準 GMR を有する脳 (上段) と、この値から 2 標準偏差低い GMR を有する脳 (下段) を示したものである。年齢相応の脳と比べて、萎縮した脳は脳室の拡大と脳溝の開大が見られる。

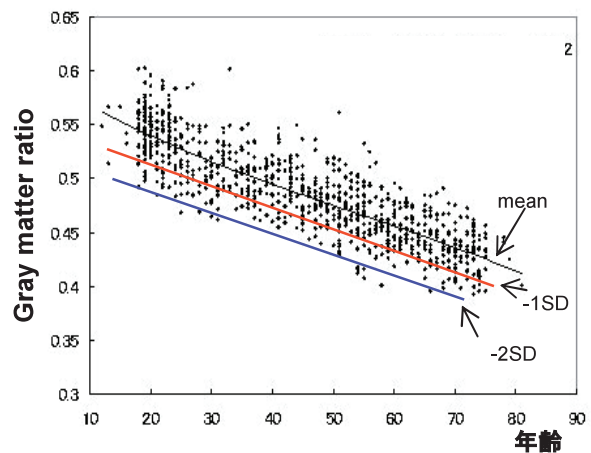


図 5. Regression line for gray matter decrease for men

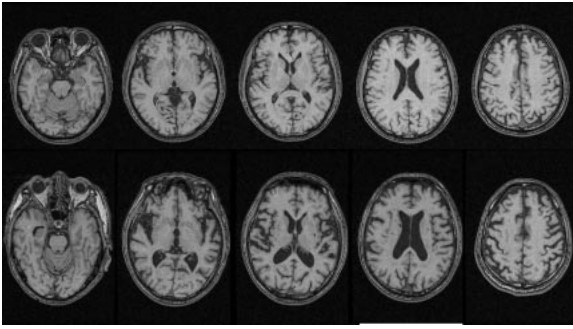


図 6 . T1 weighted brain MRI of 70 year-old male
Upper column: a normally aged brain for his age
Lower column: an atrophic brain for his age

3.3 脳萎縮（灰白質減少）を加速する因子

3.3.1 高血圧

まず全脳灰白質量の減少と相関する因子の解析を行った。その結果、血圧、飲酒、喫煙、肥満、うつ傾向などの因子が有意に相関していた。ついで、これらの因子について VBM の手法を用いて、脳局所とこれらの背景因子との相関を解析した。図 7 は、高血圧と相関して灰白質容積が減少していた部位を示したものである。これらの部位の多くは脳動脈（前、中、後大脳動脈）の分水嶺に位置しているが、そうでない部位もあり、その意義については、さらなる検討が必要である。

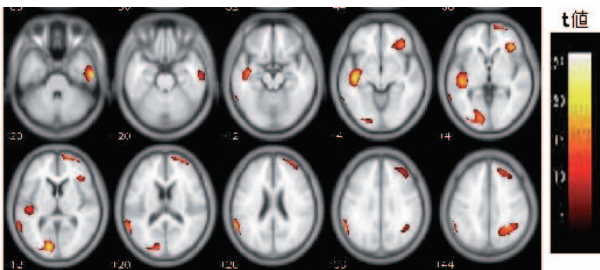


図 7 . Brain regions that showed negative correlation between gray matter volume and systolic blood pressure

3.3.2 アルコール摂取

アルコール中毒を含まないアルコール摂取者の生涯アルコール摂取量を log 変換した数値と脳局所灰白質容積との相関を解析した。図 8 はその解析結果を示したものである。男性においてのみ両

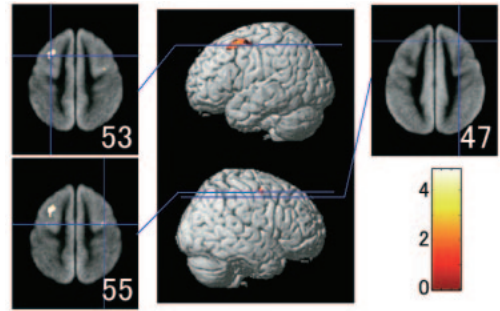


図 8 . Brain regions that showed negative correction between gray matter volume and life time alcohol intake

側の中前頭回で有意な減少が見られた[4]。この部位はアルコール中毒患者で灰白質が減少している部位の一つに含まれており、健常者においても減少が見られたことは興味深い。

3.3.3 肥満

最近、メタボリック症候群が社会的問題となっているが、脳と肥満との関係を解析した。肥満の指標として body mass index (BMI)を用いた。図 9 は対象被験者の男女別 BMI のヒストグラムを示したものである。男女とも、ほぼ正規分布を示している。まず、全脳灰白質量と BMI との相関を検討したところ、男性においてのみ有意な相関が見られた。図 10 は BMI と灰白質量とが有意な相関を示した部位を示したものである。海馬周辺の両側内側側頭葉、両側後頭葉および両側小脳前頭葉は負の相関を示した。一方、小脳後頭葉、シルビウス裂周辺の前頭葉、側頭葉、両側眼窩前頭回は BMI と正の相関を示した[5]。このように極めて興味深い結果が得られているが、その生物学的意義については脂質代謝関連物質などの関与が推定されるものの、全く不明である。

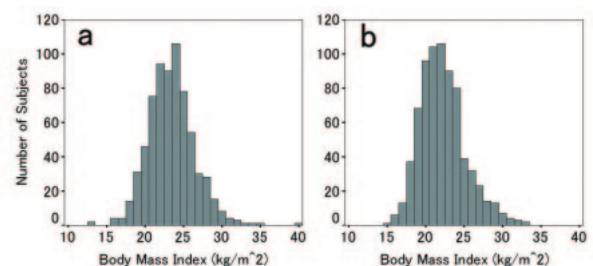


図 9 . Histograms of BMI in male and female

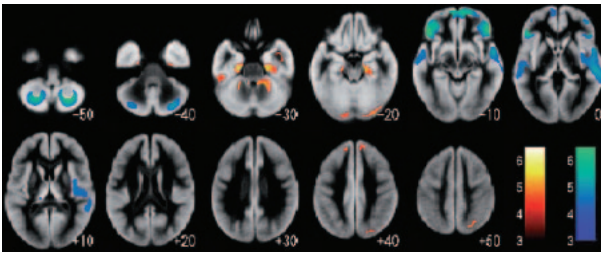


図 10. Brain regions that showed correlations between gray matter volume and body mass index (BMI). Red and blue color indicated negative and positive correlations, respectively.

3.3.4 精神状態

うつ病は高齢者で最も一般的な精神疾患で、社会の高齢化とともに今後その対策が重要視されている。疫学的調査により、うつ症状がありながら大うつ病に診断基準を満たさない集団があることが知られている。しかし、この集団は身体的疾患に高頻度に罹患したり、身体機能の低下や死亡率が高いこと、自殺率が高いことなどから、臨床的にはうつ病症候群として扱うべきであると考えがある。このような背景から、この集団は閾値下うつ病と呼ばれている。

仙台市鶴ヶ谷地区の住民を対象として行った寝たきり予防検診において、精神科のグループはGDS(Geriatric Depression Scale)テストを行って閾値下うつ病の可能性のあるものを選定した。ついで対象被験者に対して精神科的診察、検査を行い、大うつ病、正常者の除外を行って閾値下うつ病群を選択した(34名)。これらの被験者を対象として脳MRI検査を行った。また、健常者109名についてもMRI撮像を行った。

図 11 GDS スコアが高いほど(うつ傾向があるほど)灰白質が減少していた部位を示したものである。男性においてのみ、両側内側前頭葉および右の中心前回が健常者と比べて灰白質が減少していた[6]。この部位は、大うつ病患者においても減少している部位として知られているが、大うつ病で減少している海馬については、閾値うつ病群では減少していなかった。海馬領域は病状の程度の相関がある可能性が示唆される。

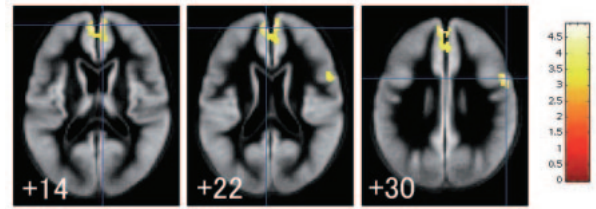


図 11. The brain areas in which gray matter volume decreases in sD compared to age-matched control.

3.4 白質虚血性病変の評価

脳 T2 強調 MRI 画像上で白質の高信号は脳虚血性変化(図 12)を示すとされ、加齢とともにその頻度や面積が増加することが知られている。また、加齢のみならず高血圧などの脳動脈硬化危険因子により増加するとされている。しかし、健常者における虚血性白質病変の臨床的意義、抗血液凝固剤の積極的投与などの予防措置を講じるべきかどうか、明らかではないことが多い。そこで、脳加齢との関係など虚血性疾患の臨床的意義の確定を目的として研究を開始した。従来、虚血性病変は一定の画像判断基準に基づいて、放射線科医あるいは神経放射線科医が行うのが一般的であった。この方法は定性であるため、診断医間の再現性に欠けること、大量にデータを処理するには適さないなどの欠点があった。まず、客観的、自動的な病変検出システムの開発を最初に行った。このシステムがあれば病変の程度と脳加齢との関係、危険因子との相関を定量的に解析することが可能となる。そこで、カナダのモントリオール神経研究所の A. Evans 教授のグループと共同研究を行い、脳虚血性病変の自動検出・定量システムを開発した。

3.4.1 虚血性病変の自動検出システム

脳虚血性病変は T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で正常白質と同等の信号、水素密度強調画像(PD)ではやや高信号を示す。一方、ラクナ梗塞巣は T2 高信号、T1 低信号、PD はやや低信号を示す。このことを利用して組織ごとに 3 種類の画像上の信号強度の分布を三次元空間に配置して、それぞれ組織の信号の境界値を Neural networks ニューラルネットワークスにより判定するシステムを構築した[7]。教師信号としては、高度に訓練された 3 名の放射線科医がマニュアルで病変の境界を決定した 10 症例を用いた。また、判定制度を評価する

ために、先の 10 症例とは別のマニュアルで病変の境界を決定した 10 症例を用いた。

このシステムを用いた最初の予備的な検討から、脳室と白質の境界部で病変のない部位が病変として検出されることがわかった。そこで、灰白質、白質、脳脊髄液腔の解剖学的位置情報を a priori な情報として input layer に追加した。これにより、虚血性病変は灰白質、脳室内には存在しないという知識が加わることになる。

図 14 はある一症例における本システムの病変判定精度を示したものである。黄色は病変が正しく判定された真陽性部位、緑色は病変があるのに検出されなかった偽陰性部位、青色は病変がないのに病変と判定された擬陽性部位である。偽陰性の割合がやや高いが、概ね満足すべき結果であった。

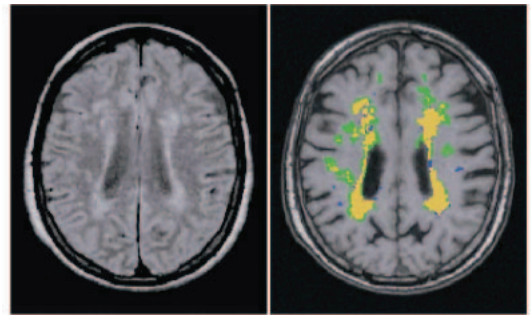


図 14. A sample image of proton density weighted image (left) and subcortical ischemic lesions superimposed on T1WI (right). Yellow indicates true positive, green false negative, blue false positive, respectively.

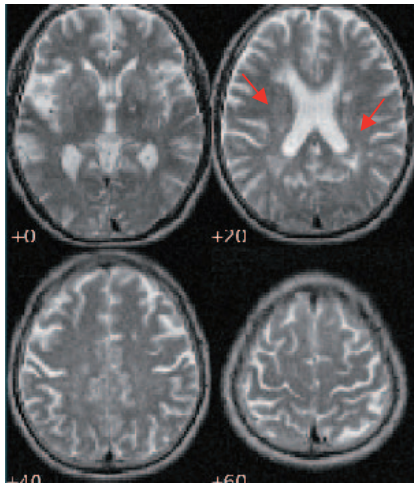


図 12. Ischemic lesions(T2 weighted images)
Hyperintensity areas were seen mainly around the ventricle (red arrow).

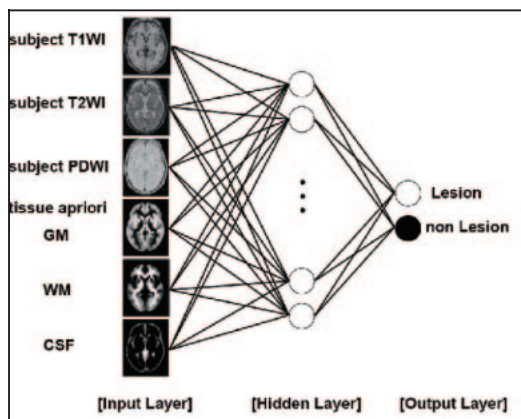


図 13. Neural networks system for automatic detection of ischemic lesions.

3.4.2 虚血性病変確率マップと加齢変化

この虚血性病変検出システムを用いて加齢と脳虚血性変化の相関について解析した。図 15 は 69～75 歳の虚血性病変を有する被験者 200 例の病変を自動検出した後、加算平均した画像である。この画像は病変の局所存在確率を示すことになる。図 15 から病変は主として脳室周囲、基底核周囲の白質に多いことがわかる。

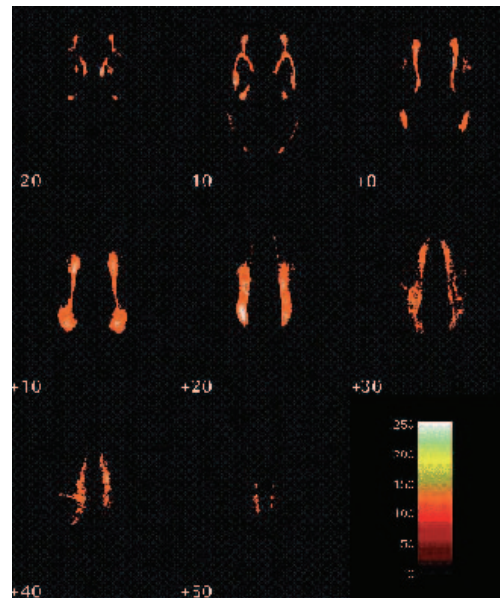


図 15. Mean total ischemic lesion map of 200 subjects with age 40-70.

図 16 は 40 歳代から 70 歳代まで 10 歳ごとの集団の平均病変確率マップを示したものである。加齢とともに病変の容積が増大していることがわかる。このように虚血性病変増加の最大に危険因子は年齢である。このシステムを用いて今後、病変面積の増大と相関のある危険因子は何か明らかにすることができる。また危険因子が脳局所のどの部位と相関があるかを解析することも可能となるので、今後検討する予定である。

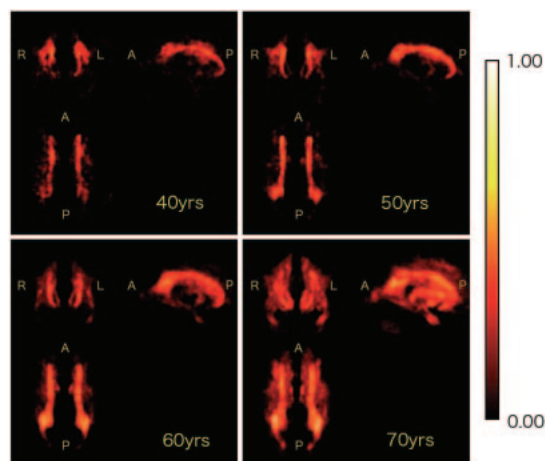


図 16. The probabilistic lesion map for each decade (40th, 50th, 60th and 70th year-old)

4. 今後の研究計画と実施状況

本グローバル COE の開始に当たって以下の研究計画を立案し研究を推進してきた。

計画 1) 糖尿病、肥満などの脳動脈硬化危険因子と脳萎縮（灰白質減少）との相関を明らかにする。

実施状況

結果 3.3.3 で述べた通り、肥満 (BMI) と脳灰白質量との相関を明らかにした。男性のみ BMI の値と相関して海馬周辺海馬周辺の両側内側側頭葉、両側後頭葉および両側小脳前頭葉、糖尿病の有無との有意な相関は認められなかった。今後、他の危険因子との相関を検討する予定である。

計画 2) 脳虚血性変化の定量的測定を行い、病変の程度と全脳あるいは灰白質容積との相関を解析する。

実施状況

これまでに開発してきた脳虚血性病変の自動検出システムを用いて、69～75 歳の被験者 200 例の

病変を自動検出し、これを加算平均することにより、病変確率マップ (lesion probability map) を作成した。このことにより、どの部位に病変が多いか客観的に示したことになる。また、40 歳代から 70 歳代まで 10 歳ごとの群の病変確率マップを作成した。年代ごとの変化を比較することにより、加齢により虚血性病変がどの部位でどのくらい増加するか、明らかにすることができた。

計画 3) これまで行ってきた研究は、いわゆる横断研究であり、若年から高齢まで年齢の異なった被験者の脳の容積を計測し、これを「加齢変化」と見なしている。しかし厳密に言うと、この計測は世代間の脳容積の違いを見たもので、厳密には加齢変化ではない。そこで 7～8 年間の間隔で 2 回脳 MRI の撮像を行った被験者を対象として、同一人の加齢変化の解析を行う（縦断研究）。

実施状況

これまで、青葉脳画像リサーチセンターの脳データベースプロジェクトに協力いただいた約 600 名の被験者に研究協力要請を行い、うち 380 名の同意が得られた被験者の脳 MRI 撮像を本年 9 月末までに完了した。現在その解析を行っているところであるが、途中の予備的な解析では、男性と女性で灰白質容積の減少パターンが異なるという結果が得られている。すなわち、男性では横断研究と同様に 20 歳代から直線的に減少するが、女性では 50 歳頃までは、男性より緩やかに減少し、その後、男性とほぼ同じ傾きで減少していた。この男女差については女性ホルモンの関与（脳細胞保護作用）が想定されており極めて興味深い結果である。

一方、白質容積のバラツキは大きいもの 20 歳代から 40 歳頃まで増加してその後減少するパターンを示した。横断研究においては、わずかにその傾向が見えていたが明確でなかった。この現象には白質の髄鞘化・シナプス形成など発達の過程と加齢・老化の過程が含まれていると解釈している。今後、20 歳代以下の若年者の集団を加えることにより、発達—加齢の全過程を含むデータを完成させることが将来の目標である。

計画 4) 3.0 T の MRI 装置の導入

これまで収集した脳画像は 0.5 T ないし 1.5 T の MRI 装置を使用して撮像したものである。平成 20 年度以降は、3.0 T の MRI 装置を用いて、空間分解能、組織の濃度分解能および信号／雑音比の高

い脳画像を収集して、より精度の高い研究を行うことを計画している。

実施状況

3.0 T MRI 装置の仕様決定、官報公示、入札等が順調に進んでおり、平成 19 年度末には加齢医学研究所に納入される予定である。

5. 最後に：ヒトを対象とする加齢医学，予防臨床医学としての展望

超高齢化社会を迎える我が国において、加齢医学の重要性はますます高まっている。とりわけ脳の加齢に伴う認知症などの疾患予防に繋がるヒト脳を対象とする加齢研究が重要となってきた。本研究プロジェクトでは、画像解析、画像統計学の最新の手法を用いて、ヒト脳の正常加齢の理解と脳加齢を促進する因子を解析しようとするものである。このプロジェクトにおいては解析方法論・技術の開発・改良をめざすとともに、脳加齢を促進する因子を明らかにしたい。最終的には、これらの結果を臨床の現場に還元して、脳加齢の予防医学に繋げたい。

文献

[1] Sato K, Taki Y, Fukuda H, and Kawashima R. Neuroanatomical database of normal Japanese brains. *Neural Networks* **16**, 1301-1310, 2003.

[2] Taki Y, Goto R, Evans A, et al. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* **25**, 455-63, 2004.

[3] Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, et al. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* **14**, 685-700, 2001.

[4] Taki Y, Kinomura S, Sato K, et al. Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: A volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin Exp Res* **30**, 1045-1050, 2006.

[5] Taki Y, Kinomura S, Sato K, et al. Relationship between body mass index and gray matter volumes in 1428 healthy individuals. *Obesity*, 2008(in press).

[6] Taki Y, Taki Y, Kinomura S, Awata S, et al. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: A voxel-based morphometry. *J Affect Disorders* **88**, 313-320, 2005.

[7] Kinomura S, Lerch L, Zijdenbos AP, et al. Automatic detection of subcortical ischemic lesion from 3-D MRI data in the aged brain. In *10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, Budapest, Hungary, 2004.