

ヒト脳の正常加齢およびその危険因子の解明—健常日本人 脳 MR 画像データベースを用いた画像医学的研究



福田 寛^{*1)}, 滝 靖之²⁾, Wu Kai¹⁾, 木之村 重男¹⁾, 佐藤 和則¹⁾,
井上 健太郎¹⁾, 後藤 了以¹⁾, 岡田 賢¹⁾, 川島 隆太³⁾

1) 加齢医学研究所 機能画像医学研究分野 教授

2) 認知機能発達寄附部門

3) 脳機能開発研究分野

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

1. はじめに

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。世界的な脳画像データベース研究グループとして ICBM(International Consortium for Brain Mapping)がある。ICBM は UCLA の Mazziotta 教授をリーダーとしドイツ、フランス、カナダ、オランダ、および日本の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。

我々は、平成10年から、情報通信研究機構（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（プロジェクトリーダー：福田 寛）。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（青葉1）。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]。また、

平成15年から2年間単位で2回にわたって行われた「仙台市鶴ヶ谷プロジェクトー寝たきり予防検診」（リーダー：東北大学辻教授）に脳画像グループとして参加し、約419例の脳MRI画像を追加した（鶴ヶ谷1、鶴ヶ谷2）。さらに平成19年には7～8年前に脳MRIを撮像した青葉1の被験者450例に対して2度目のMRI撮像を行い、縦断研究のデータとした。以上を合計すると、脳画像データ数は2502例に達している。このデータベースは青葉脳画像リサーチセンタープロジェクト終了当時（H13年）から現在にいたるまで我が国唯一、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。表1に我々が保有している画像データベースの概要を示した。

これまで蓄積してきた約2,500例に及ぶ健常な日本人の脳MRI画像データベース（表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ってその成果を報告して来た[2-5]。本報告では平成20年度前半の研究実績および進行中の研究について報告する。

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

サブデータ ベース名	被験者数		
	男	女	合計
青葉1	805	786	1591
青葉2	184	258	442
鶴ヶ谷1	92	104	196
鶴ヶ谷2	118	105	223
総 計	1199	1253	2452

1.1 脳画像による加齢変化の解析

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 voxel based morphometry (VBM)と呼ばれる方法[6]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、画素ごとの画像統計の手法を用いて局所脳組織容量と背景因子との相関解析を行うもので、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。また、画像の変形パラメータを指標とする形態計測法 (Deformation Based Morphometry-DBM) [7]、あるいは解剖学的な形態情報を用いてグラフ理論に基づいたネットワーク解析[8]などの手法がある。

1.2 加齢に伴う脳灰白質容積の変化—縦断的解析

昨年までに報告した加齢に伴う脳組織容積の変化はすべて横断的解析によるものである。この解析では年齢の異なった集団を同時にそろえて年齢とある変数との間に有意な相関（正あるいは負）があるかどうか検定できるのみである。従って、厳密に言えば異なった世代間の差を見ているに過ぎない。加齢に伴って灰白質が減少するかどうか検定するには、同一人を長期間に渡って観察する縦断的研究が必要である。しかし、実際にはこのタイプの研究を実行することは容易ではなく、また対象人数も限られてくる。我々は脳灰白質容積の加齢に伴う真の変化率を求めることを目的として青葉1の対象者で2回目のMRIを撮像することができた被験者の縦断的解析を行った。

1.3 脳の縦横比の世代間比較

頭蓋の形態は人種間で異なっており、一般にヨーロッパ人種の頭は長頭型でモンゴロイドは短頭であることが知られている。我々は、日本人とドイツ人の若年男女を用いて脳形態の差を解析して、ドイツ人は日本人よりも長頭であること、またドイツ人、日本人同士でも男女差があることを明らかにした[9]。また、同一人種内においても時代によって頭の形態に差があることが知られている。Kouchi[10]は日本人のCephalic index（頭の左右径と前後径との比）に関する自身の報告およびいくつかの報告を集約し、1880年から1980年までの百年間のCephalic indexの変化を解析した。その結果、Cephalic indexは1880年から1960年頃まで増加

（Brachycephalization＝短頭化）したが1960年から1980年にかけて増加は停止してプラトーとなっている。Kouchiはこの現象を「Brachycephalizationは1960年で終了した」と表現している。

これまで報告されたCephalic indexはすべて頭蓋骨もしくは生きている人間の頭皮の上から測定した数値である。頭蓋骨の容量が脳の発達を規制するのか、あるいは脳の発達が頭蓋骨サイズを決定するのか不明であるが、我々はMRIデータベースを用いて、脳そのもののサイズを計測し、Kouchiの報告と比較した。

1.4 脳白質線維連絡と脳局所グルコース代謝との関係

脳神経細胞やグリア細胞の活動は脳グルコース代謝とリンクしている。また、神経細胞の活動は神経繊維連絡との相互差作用によってなされている。拡散テンソル画像(Diffusion Tensor Imaging-DTI)は、水分子拡散の異方性(Fractional anisotropy-FA)を計測することにより、白質繊維の走行や神経路を画像化することができる。正常加齢により特定の神経繊維束のFAが減少することが知られている。本研究の目的は加齢に伴う神経線維路の変性と脳グルコース代謝との間に相関があるかどうか検討することである。

1.5 脳局所灰白質容積を用いた解剖学的ネットワーク解析

一般に脳のネットワーク解析はPETやfMRIなどの脳機能データを用いて数学的手法により行うことが多い。モントリオール神経研究所のグループは、脳局所の皮質厚さの情報を用いて、グラフ理論に基づくネットワーク解析の手法を開発した[8]。彼らはこの方法で計算した結果からネットワークの特性を示すパラメータを抽出してネットワークパターンがsmall-worldの特性を示すかどうか検討している。本研究では、脳局所灰白質容積を用いて、ネットワーク解析を行った。

2. 方法

2.1 被験者

青葉1の被験者は、主として仙台市や宮城県に在住する健康な日本人男女1637名を対象としてい

る。脳 MRI 検査に先立って、悪性腫瘍、頭部外傷、脳血管障害、てんかん、神経・精神疾患の既往や原病歴のある者は除外した。

青葉 1 で撮像した 1591 例のうち 930 名に対して 2 度目の MRI 撮像の協力を呼びかけた。そのうち 513 名から反応があり、469 名の協力が得られた。この中で実際に MRI 撮像を行ったのは、442 名であった（青葉 2）。この中から青葉 1 で決めた基準を満たさない者 59 名を除外して、最終的には 383 名を解析の対象とした。

鶴ヶ谷プロジェクトは、仙台市鶴ヶ谷地区に在住する 69 歳以上の高齢者に参加を呼びかけて行った悉皆研究である。この中から 196 名を任意に選択して MRI を撮像した（鶴ヶ谷 1）。また、2 年後に同じ母集団から認知機能維持に学習が与える効果を検討するプロジェクトに協力する被験者を 223 名選択した（鶴ヶ谷 2）。

2.2 MRI 撮像法

0.5 T の MR 装置（Signa contour; GE-YM）を用いて撮像を行った。用いた撮像パルスシーケンスは以下のとおりである。124 連続、1.5-mm-厚、軸断面の 3D T1-強調画像（spoiled gradient recalled acquisition in steady state: 繰り返し時間（TR）, 40 ms; エコータイム（TE）, 7 ms; フリップ角, 30 度; 画素サイズ, $1.02 \times 1.02 \times 1.5$ mm）。また、S/N を向上させるために NEX(number of examination)は 2 とした。

2.3 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 1）。

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。

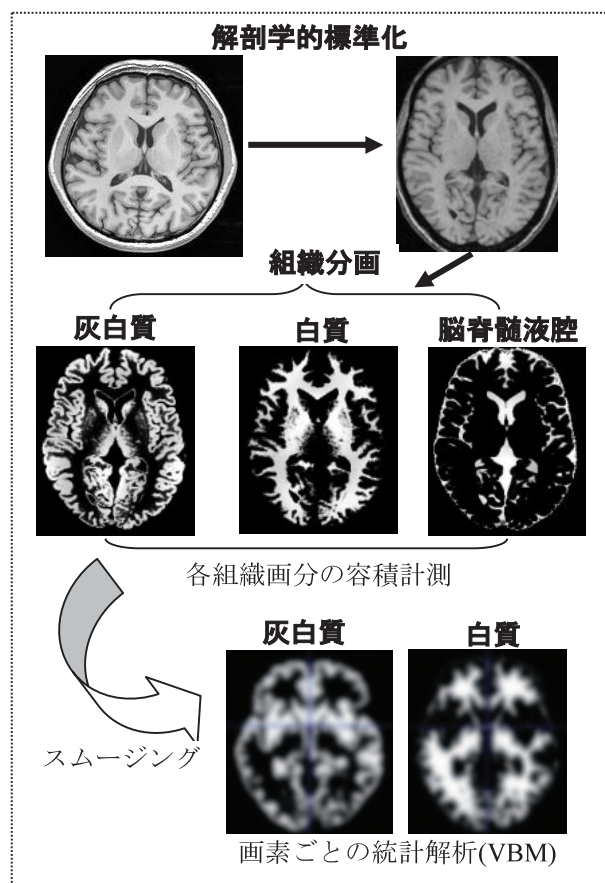


図 1. Anatomical standardization and tissue segmentation of the brain MRI

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。これら一連の画像処理は、Statistical Parametric Mapping (SPM2) を用いて行った。

2.4 脳の縦横比の測定

脳 MRI データベースから 1920 年生まれから 1980 年生まれまでの男性 270 名（年齢 19 歳～79 歳）をランダムに抽出した。脳 MRI 画像の脳の外側にある脳以外の組織を取り除いたあと、脳の前後径および左右径を自動計測した（図 2）。次いで脳の左右径／前後径(a/b)を計算し、これを Brain Shape Index と定義した。なお頭皮上で計測した A/B は cephalic index と呼ばれている。

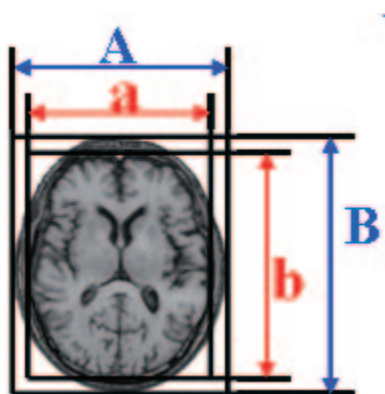


図 2. Measurement of brain shape index a/b: brain shape index, A/B: cephalic index.

2.5 脳白質線維連絡と脳局所グルコース代謝との関係の解析

鶴ヶ谷 2 の被験者から選択した 15 例の健常被験者（男 8 名，女 7 名，年齢 73.0 ± 2.2 歳）を対象とした。217±32MBq の ^{18}F -FDG を静注し，投与 45 分後から PET 撮像を開始した。グルコース消費量の定量は行わず，定性的画像を得た。脳 MRI は 1.5 T の MR 装置を用いて T1 強調画像および DTI 撮像を行った。DTI 撮像パルスシーケンスは以下の通りである。Single shot diffusion-weighted echo planar imaging 法を用いた。テンソル成分を得るために，b 値 1000 (秒/mm²) で MPG 印加軸を 6 軸とする撮像を行い，また拡散強調なしの画像 (b=0) も撮像した。

2.6 脳局所灰白質容積を用いるネットワーク解析

脳画像データベースから男性 860 名，女性 840 名を対象として以下の解剖学的ネットワーク解析を行った。

SPM 2 に装備されている Pick Atlas ソフトを用いて脳領域を左右それぞれ 28 領域合計 56 領域に自動的に分割した。次に，それぞれの領域の脳灰白質容積を計測した後，56 領域どうしの Pearson 相関計数を所属する被験者すべてを対象として計算してグラフ理論に基づいて 56x56 の脳領域間相関マトリックスを作成した。次に適当な閾値を設定して，閾値以上の相関を示す領域を 1 としてそれ以下の領域をゼロとして二値化したマトリックスから解剖学的結合マップを得た（図 3）。

次にこのマトリックスから，ネットワークの特性を示すパラメータすなわち Clustering coefficient=C, Characteristic path length=L を計算した。また，small-

worldness の特性を示すパラメータとして $\gamma = C/C_{\text{rand}}$, $\lambda = L/L_{\text{rand}}$ およびその比である $\sigma_{\text{sw}} = \gamma/\lambda$ を計算した。 C_{rand} および L_{rand} はそれぞれランダムネットワークを示す場合の C, L を示す。ネットワークが small-world を示すためには， $\gamma = C/C_{\text{rand}} > 1$, $\lambda = L/L_{\text{rand}} \approx 1$, $\sigma_{\text{sw}} = \gamma/\lambda > 1$ の条件が必要である。

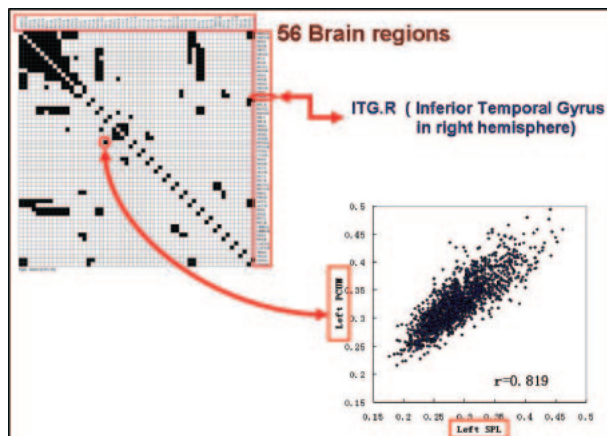


図 3. Correlation matrix using regional gray matter volume across subjects.

3. 結果と考察

3.1 加齢に伴う脳容積の変化（縦断研究）

まず，最初に男 860 人を対象とした横断研究の結果を図 4 に示した。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。図 4 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

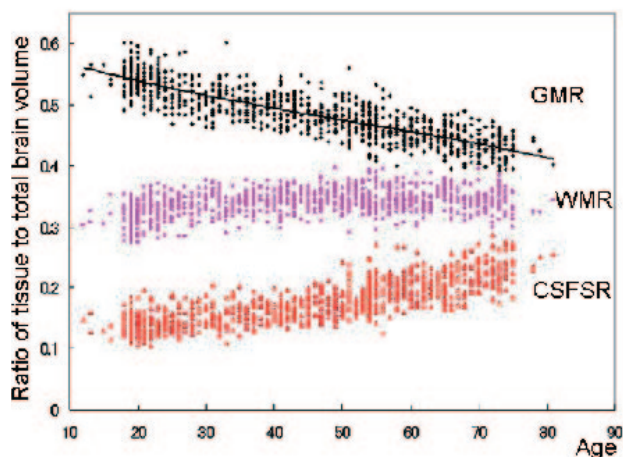


図 4. Age-related volume change of the human brain (cross sectional study). GMR: gray matter ratio, WMR: white matter ratio, CSFSR: cerebrospinal fluid space ratio.

質容積の全脳容積に対する割合を脳灰白質比—gray matter ratio (GMR)と定義した。GMR は加齢と負の相関が見られた（直線的な減少パターン）。一方，WMR（白質容積比）は加齢に伴う有意な変化は見られなかった。バラツキが大きいものの，WMR は 20～40 歳代でやや上昇するように見えるが，その後プラトーとなる傾向が見られた。CSFSR（脳脊髄液腔容積比）は加齢と正の相関を示した（増加パターン）。結果は示していないが，女性も男性とほぼ同様のパターンを示した。

図 5 は 8 年間の間隔で 2 回測定した縦断解析の結果を示したものである。同一被験者の 2 点における測定データを直線で結んである。ほぼすべての被験者で加齢とともに GMR は減少している。全体の傾向（赤線）を見ると男性（図 5 a）では，横断研究と同様に加齢とともに直線的に減少している。一方，女性（図 5 b）では，男性に比べて緩やかに減少しており，50 歳以降は男性とほぼ同じ傾きを示す二相性のパターンを示した。横断研究では見えなかった男女差が明解に示されている。

結果は示していないが，一回目および二回目の撮像でそれぞれの時点での横断的解析を行って，回帰直線の傾き（擬似的な灰白質の減少率）を求めると，男女とも縦断研究で求められた真の減少率よりも小さな値を示した。このことは，横断研究で得られた結果から灰白質の減少率は推定できないことを示している。

これまで男女差に関する縦断的研究は少数例の報告のみであるが，今回の結果と同様の結果が得られている。この差については，動物実験等の結果から女性ホルモンの関与が想定されている。女性ホルモンは脳細胞に対して保護的に働くとする報告がいくつかある。

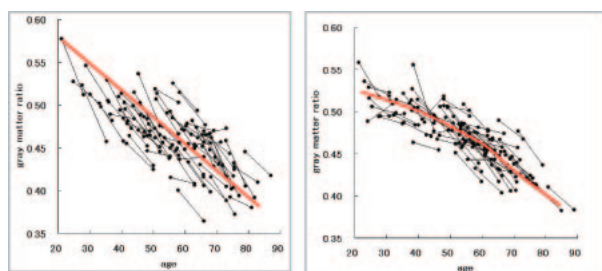


図 5. Age-related change in gray matter ratio (GMR) for men (upper) and women (lower) by longitudinal study.

図 6 は白質容積の変化を示したものである。男女ともバラツキは大きいものの，20 歳代から 40 歳代まで上昇し，その後減少するパターンを示した。

白質はシナプス形成と選択（synapse pruning）が長期間にわたって持続すると言われており，前半の WMR の増加はこれを反映していると考えられる。一方，後半の減少は老化による変性を反映していると考えられる。これら灰白質，白質の変化は脳領域毎に異なることが予想され今後解析を進める予定である。

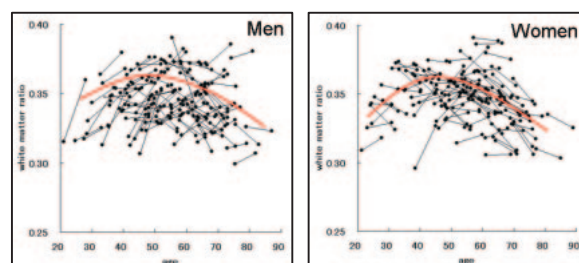


図 6. Age-related change in white matter ratio by longitudinal study. Upper: men, lower: women.

3.2 脳の縦横比

図 7 は Kouchi [9]の報告した 1880 年から 1980 年まで，百年間の日本人の Cephalic Index の変化を示したものである。このグラフに本研究で計測した Brain Shape Index の結果を重畳して示した。Cephalic

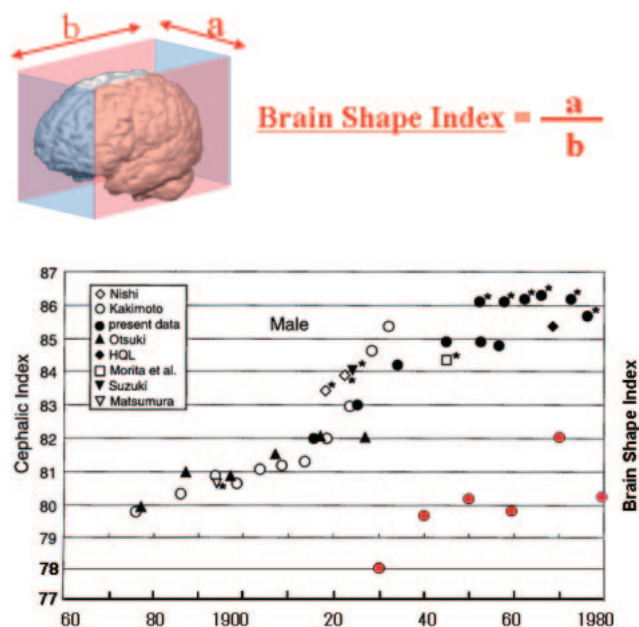


図 7. Change of brain shape index over 50 years
Red circle: brain shape index superimposed on the graph reported by Kouchi M (J Physical Anthropology, 112(3), 2000).

Index は 1880 年では 80 を示しているが、年代の進行とともに増加して 1960 年頃には 86 に達している。以後はほぼ同じ値を示してプラトーとなっている。一方、Brain Shape Index は 1930 年に 78 を示し、年代とともに増加し 1970 年には 80 前後でプラトーを示している。Brain Shape Index の値は Cephalic Index より小さな値を示すが、ほぼ同様の傾向を示した。成人後頭蓋骨のサイズの変化はないと考えられるので、Cephalic Index はいつ測定してもほぼ一定と推定される。しかし Brain Shape Index の場合には、高齢者の脳は萎縮するので、値が過大評価されるのか過小評価されるのか検証する必要がある。また、今回は男性 270 名だけの結果を示したが、男女それぞれ 800 名について計算を行う予定である。

3.3 脳白質線維連絡と脳局所グルコース代謝との関係の解析

DTIによって計測したFA値と年齢、FA値と脳灰白質容積、および灰白質容積と年齢との間には相関がみられなかった。一方、脳膝部とFA値と両側前頭葉外側の¹⁸F-FDG集積との間に正の相関が見られた(図8a)。左前頭葉の矢印部におけるFA値と¹⁸F-FDG集積との関係を図8bに示した。¹⁸F-FDG集積低下部位の脳灰白質の減少は見られなかった。一方、脳梁膨大部のFAとの間には相関の部

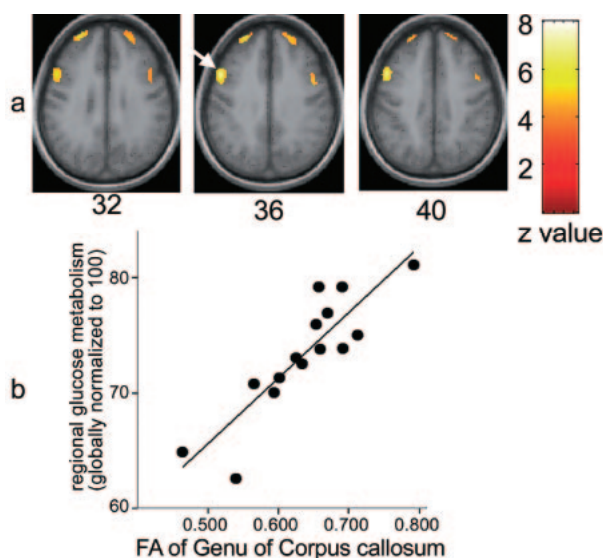


図8. Areas that showed a statistically significant positive correlation of glucose metabolism with the FA of the genu of the corpus callosum (a). The arrow points a cluster on the right middle frontal gyrus, of which a plot of the relationship between glucose metabolism and the FA (b).

位は認められなかった[10]。以上の結果は、両側前頭葉の糖代謝の低下は同部の灰白質の萎縮を伴わずに脳梁線維の変性をもたらすことを示唆している。

3.4 脳局所灰白質容積を用いるネットワーク解析

ネットワークのパターンには、regular, small-world, random の三種類がある。図9にそれぞれの概念図を示した。

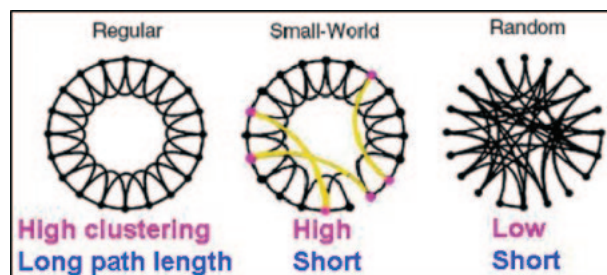


図9. Schematic diagram of anatomical network pattern

Regular network はそれぞれの node が規則正しく結合されており、ネットワーク密度は高いが(high clustering)、反対側の node に連絡しようとする、数多くのステップを要する(long path length)。一方、random network では node を結合するネットワークの密度は低い(low clustering)が反対側の node に連絡する結合があるため到達するためのステップは少ない(short path length)。Small world は random network を起点として、ネットワーク密度が高く(high clustering)および平均到達距離が短い(short path length)ネットワークである。

K=6 の条件下で計算したネットワークパラメータを表2に示した。女性では γ 値は 2.414 (1.0 以上)、 λ は 1.089 で 1.0 近くの値、両者の比である σ は 2.235 で 1.0 以上を示しており、いずれも small-world の条件を満たしていた。男性においては、 γ 値は 3.791 (1.0 以上)、 λ は 1.254 で 1.0 近くの値、両者の比である σ は 3.044 で 1.0 以上を示しており、いずれも small-world の条件を満たしていた。男女を比較すると、C、 γ 、 σ の値にそれぞれ有意差が見られた。

これまで、解剖学的ネットワーク解析である特定の集団に対して解析を行った研究はあるが、男女差についての報告は本報告が初めてである。また、本研究では、男女それぞれ 20 歳代から 70 歳までの年齢・性別の集団に対して、ネットワークパラメータの計算を行っているところである。中間

結果を見ると、年齢によるネットワークパラメータの差が見られており、興味深い。さらに解析を進めて次年度に報告する。

また、モントリオール神経研究所のグループは以下の述べる脳局所の **cortical thickness** を指標としたネットワーク解析を進めており、我々脳局所灰白質容積を指標とする解析と同じ結果が得られるか、あるいは異なった結果が得られるのか、興味深い所である。

Table 2 Parameters for small-worldness in each gender

	Female		Male		Sig.
	Mean	S. D.	Mean	S. D.	
C	0.514	0.037	0.628	0.082	.011*
L	2.682	0.212	3.055	0.453	.097
γ	2.414	0.230	3.791	1.072	.012*
λ	1.089	0.088	1.254	0.188	.080
σ	2.235	0.326	3.044	0.739	.034*

▲ K=6;

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

4. 新規プロジェクトと今後の研究計画

研究プロジェクト (1) 3.0 T の MRI 装置の導入と小児を対象とした脳発達研究

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。データベース全体に占める割合の大きいのは 0.5 T 装置で収集したものである。この画像は磁場の不均一性が少ないため画像の歪みが少ないという利点はあるが信号・雑音比が低いという不利な点がある。

平成 19 年度末に 3.0 T の MRI 装置を導入した。本装置は、0.5T、1.5 の装置と比べて空間分解能や組織の濃度分解能、信号／雑音年齢比の高い脳画像を得ることができる。特に組織密度比が高いため組織分画の精度が向上し、より精度の高い研究を行うことが期待できる。

図 10 は 3.0T の MRI 装置で撮像した脳画像を示したものである。0.5 T ないし 1.5T の装置で撮像した画像と比べて灰白質、白質のコントラストが大きい。

本年 4 月から小児を対象として脳発達研究プロジェクトを開始した。プロジェクトの概要は以下のとおりである。

目的：

6 歳から 20 歳までの被験者を対象として、小児の脳発達を明らかにする。

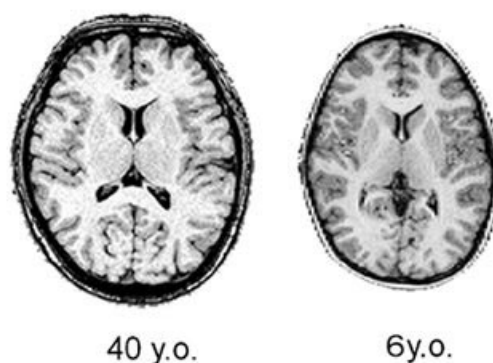


図 10. Brain MRI of subjects with 40 (left) and 6 (right) years old taken by 3T MRI.

検討項目：

脳発達に伴う脳灰白質、白質容積の変化、脳血流、拡散異方性の変化を検討する。また、特定の脳機能と脳局所容積との相関、知能 (IQ/EQ) と脳容積との相関を見当する。

検査項目：

上記の解析を行うために、以下の検査を行う。

1. 形態的 MRI
2. 拡散強調 MRI
3. 灌流 MRI
4. 機能的 MRI
5. フルスケール IQ,

本年 4 月より、研究を開始して現在、6 歳から 17 歳までの 50 名の検査を終了している。Preliminary な解析では、脳灰白質はこの年齢窓の中で緩やかに増加していたが、白質容積はほぼ直線的に大きく増加していた。一方、gray matter ratio は年齢増加とともに低下していた。また white matter ratio は、年齢増加とともにやや増加していた。今後データ数を増加させて小児の脳発達に伴う、脳の形態と機能の発達を明らかにする予定である。

研究プロジェクト (2) 皮質厚み (cortical thickness) を指標とする脳加齢の解析

これまでは、脳萎縮の指標として脳局所灰白質容積 (確率) を用いてきた。モントリオール神経研究所のグループの研究により Cortical thickness が脳局所の萎縮の指標として優れていることを明らかにした。図 11 は Cortical thickness の計算方法を示したものである。灰白質、白質、脳脊髄液腔の組織分画 (ステップ 1) を行ったのち、白質表面 (ステップ 2) および灰白質表面の画像 (ステッ

プ 3) を計算する．ついで、これらの画像から、灰白質表面から白質表面までの距離をそれぞれの部位で計算し（ステップ 4，5），三角形のメッシュ（vertex）で表示する．

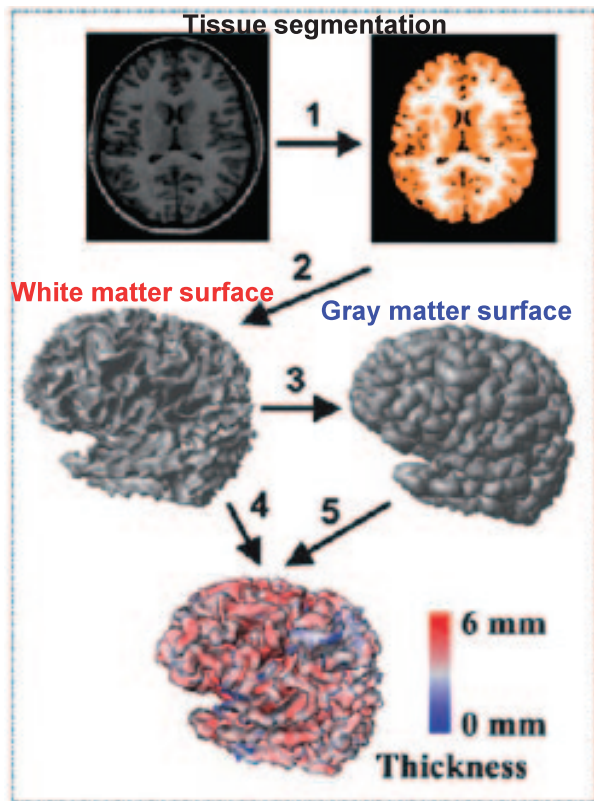


図 11. Calculation of cortical thickness

図 12 は、データベースから選択した 450 名の加齢に伴う Cortical thickness の変化を解析したものである．加齢に伴う Cortical thickness の減少の傾き（回帰直線の傾き）の大きさをカラー表示で示している．この図から前頭葉，特に内側面および内側下面の減少の傾きが大きいことがわかる．これらの結果は局所脳灰白質容積（密度）を指標として計測した結果と概ね、一致していた．この結果は我々の脳画像データベースを先方に転送したものを、先方の共同研究者が解析したものである．これは cortical thickness の計測がモントリオール神経研究所でしかできなかったためである．本年 3 月に共同研究打ち合わせのために先方を訪問し、ソフトウェアを遠隔で仙台、加齢研にインストールすることに成功し、仙台で解析できる環境を整えた．今後は、加齢に伴う脳局所の cortical thickness の減少とその危険因子の解析、脳局所の cortical thickness を指標とした解剖学的ネットワーク解析を進める予定である．

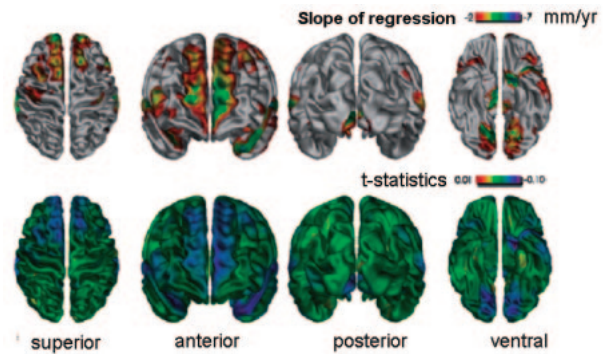


図 12. Age-related change of the cortical thickness in 450 healthy subjects

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、ヒト脳の形態と機能から見た正常加齢過程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・改良を行いながら脳画像データベースの解析を行って正常脳加齢およびその加速因子に関する理解を深めるとともに、これらの知識を利用して、正常からの逸脱すなわち脳加齢疾患の自動診断システムを開発する．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．

謝 辞

本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金萌芽研究（No 20659183）の援助を受けた．

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] 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.
- [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 volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity* **16**, 119-124, 2008.
- [6] 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.
- [7] Chung MK, Worsley KL, Robbins S, Paus T, Taylor J, Giedd JN, Rapoport JL, and Evans AC. Deformation-based surface morphometry applied to gray matter deformation. *NeuroImage* **18**, 198-213, 2003.
- [8] He Y, Chen ZJ, and Evans AC. *Cerebral Cortex* **17**, 2407, 2007.
- [9] Zilles K, Kawashima R, Dabringhaus A, Fukuda H, and Schormann T: Hemispheric shape of European and Japanese brain:3-D MRI analysis of intersubject variability,ethnicity and gender differences. *NeuroImage* **13**, 262-271, 2001.
- [10]Kouchi M. Brachycephalization in Japan has ceased. *Am J Physical Anthropology* **112**, 339-347, 2000.
- [11]Inoue K, Ito H, Uchida S, *et al.* Decrease in glucose metabolism in frontal cortex associated with deterioration of microstructure of corpus callosum measured by diffusion tensor imaging in healthy elderly. *Human Brain Mapping* **29**, 375-84, 2008.