

課題番号 79

MRI 定量値を媒介とした食事パターンが 血管性認知症に及ぼす影響に関する研究

[1] 組織

代表者：山本 修三
(東北大学病院・加齢・老年病科)
対応者：舘脇 康子
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：
陳 俐穎
(東北大学大学院医学系研究科)
壹岐 ひかり
(東北大学大学院医学系研究科)
Benjamin Thyreau
(東北大学 SA センター)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

生活習慣は認知症発症の危険因子となりうる。近年、食事がアルツハイマー病 (AD) を中心とする認知症の発症や進行に与える影響が注目されており、個々の食品を単独で摂取するよりも食品の組み合わせがより重要であるという報告が出始めている。

認知症の 3 大原因疾患のひとつである血管性認知症

(VaD) は脳卒中を原因とする認知症で、脳卒中の再発を防ぐことで進行予防ができる。そのため、VaD の効果的な治療・予防戦略の開発は、患者の QOL の維持に直結する重要な課題である。MRI は軽微な脳の構造変化を鋭敏に反映する定量指標のひとつであり、脳卒中の客観的な指標となる。血管障害に関係して脳内には白質病変と脳梗塞の二種類の病変が出現し、これらは臨床的な脳卒中のリスクと直結することが知られている。しかしながら、MRI で検出される脳梗塞の大半は無症候性のため臨床的に顕在化しないという背景がある。既存の脳卒中や VaD に関する研究は臨床症状を中心に評価を行っているために脳卒中全体のごく一角を見ているに過ぎず、食事と脳卒中との関連性については未だ詳細に解明されていない。とりわけ、MRI でみられる脳卒中関連指標と食事パターンとの関連を調べた研究はほとんどみられず、MRI 指標を媒介として食事パターンと脳卒中患者の認知機能の

予後について検討した報告は皆無である。本共同研究では、脳 MRI から得られる客観的指標を拠り所として、食事パターンの VaD の機能予後への影響とその脳内基盤を明らかにすることを目的として研究を行った (図 1)。本研究の実施に関連し、申請者と加齢研受け入れ教員、研究分担者、および栄養学の国内第一人者である中村学園大学の内田和宏教授の間でデータの共有および解析方法についての打ち合わせを頻回に行った。

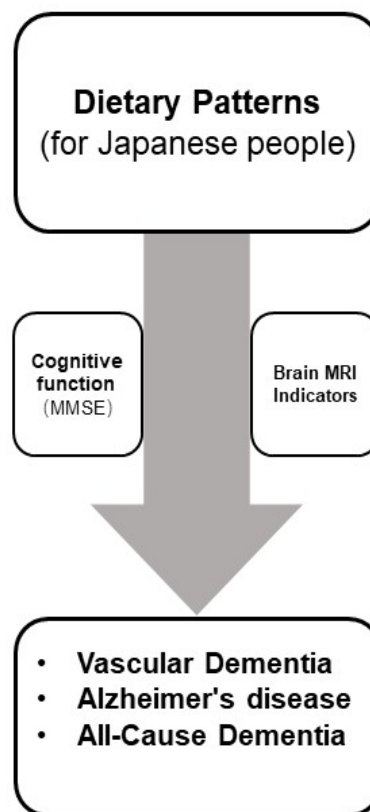


図 1：研究全体構想のシエマ

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず、VaD に対する効果的な食事パターンを抽出するために、栄養疫学方法の RRR (Reduced Rank Regression) の実施を試みた。RRR は、どの食事パタ

ーンが疾患の発症と関連しているかを判断する上で、従来の主成分分析よりも強力な方法である。脳卒中や認知症をはじめとする疾患の罹患リスクには単独な食品よりもむしろ栄養素が深く関係している。RRRは、疾患の発症リスクに関連する栄養素を基準に用いることで、これらの栄養素の変数をできるだけ多く含む食品の組み合わせを統計学的に得ることができ、その疾病に関連する食品パターンを効果的に特定することができる。今年度は、認知症のリスクまたは予防因子として合計7つの栄養素のMUFA、PUFA、SFA、ビタミンC、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びFFQから得られた食品項目に基づいて19の食品グループを中村学園大学の内田和宏教授と検討して確立した。各栄養素は、栄養密度法によりエネルギー摂取量を調整した。現在、10508例のデータベース症例に対してSAS統計ソフトウェアのPROC PLSプロシードを用いてRRR解析を実施中であり、近日中に特定の食事パターンが抽出される見込みである。今後は、抽出された食事パターンを基に、各被験者の食事パターンの数値化を行い、認知症に関連した食事パターンを示す定量値として使用する。前述の食事パターンスコアと各栄養素間でのピアソンの相関係数を算出し、抽出された食事パターンについて検証を行う。

第2に、認知症の脳MRIの定量指標を測定する独自の画像自動解析ソフトウェアの開発を行った。白質病変自動検出プログラムは半定量的な視覚評価方法に比べ、大規模脳画像データベースにおける白質病変のMRI指標をより迅速かつ正確に得ることができる。今年度は、加齢研受け入れ教員および分担者のThyreau、陳により、研究室で保管している1万人の高齢者の大規模データベース(AMED: JPSC-AD コホート)のうち約7000人のMRI画像を用いてAIによる白質病変自動検出プログラムを開発し、並行して舘脇、陳の放射線科医2名により視覚的に白質病変を評価してFazekas分類に添ったスコアリングを行い、ソフトの精度検証を行った。完成した当該プログラムはweb上(白質病変プログラム ConvNet: <https://github.com/bthyreau/deep-T1-WMH>)に公開し、方法論について詳述した論文は、近日中に国際誌に掲載される見込みである(図2)。

今後は、一般化線形回帰分析とロジスティック回帰分析で食事パターンスコアと白質病変などの脳卒中に関連した画像指標との相関を調べ、さらに、食事パターンとVaD発症率との関連について解析を行う。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究を通して、研究代表者および加齢研受け入れ教室や研究分担者間での交流が飛躍的に活性化

するとともに、VaD患者の認知機能の予後に影響する具体的な食事パターンおよび、その脳内基盤についての重要な知見を得ることができると考えられる。より効果的な食事パターンを示すことは実臨床に還元される重要な知見を提供し、VaDの効果的な治療・予防戦略の開発に貢献でき、超高齢社会におけるスマートエイジングを実現するための認知症の予防・進行抑制に大きく寄与していくことが期待される。

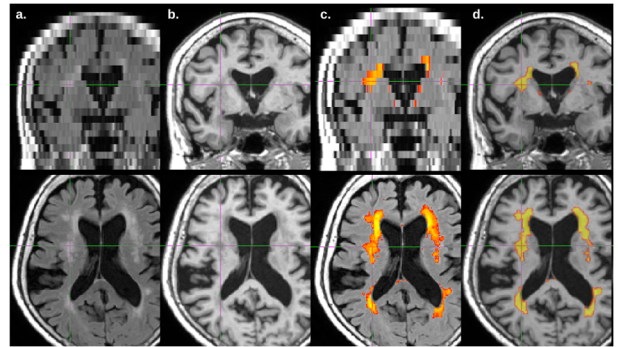


図2: 独自開発した白質病変自動解析プログラム(ConvNet)による処理例を示す。FLAIR画像、3D-T1強調画像から高精度かつ高速で白質病変の解析が可能。

[4] 成果資料

- (1) 白質病変解析プログラム ConvNet Github URL: <https://github.com/bthyreau/deep-T1-WMH>
- (2) Takeishi J, Tatewaki Y, Nakase T, Takano Y, Tomita N, Yamamoto S, Mutoh T, Taki Y. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Use of MCT Oil and a Ketogenic Diet. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 15;22(22):12310. doi: 10.3390/ijms222212310.
- (3) Mutoh T, Yamamoto S, Moriya T. Post-Event Application of Neurotrophin Protects against Ischemic Insult toward Better Outcomes in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Biomedicines.* 2021 Jun 10;9(6):664. doi: 10.3390/biomedicines9060664.
- (4) Thyreau B, Tatewaki Y, Living C, Takano Y, Hirabayashi N, Furuta Y, Hata J, Nakaji S, Maeda T, Shinohara NM, Mimura M, Nakashima K, Mori T, Takebayashi M, Ninomiya T, Taki Y, and on behalf of the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD) study group. Quantification of White Matter Lesions on T1-weighted Images by a Convolutional Neural Network trained on over 7500 FLAIR 2D Images. *Human Brain Mapping*, under review