

地域在住高齢者におけるフレイルの脳内神経基盤の疫学的解明：日台共同研究(20-23)

主任研究者 西田裕紀子

国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
老化疫学研究部 コホート連携推進研究室 (室長)

研究要旨

本研究では、国立長寿医療研究センターのコホート研究である「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」と国立陽明大学(台湾)が中心となり行っている「I-Lan Longitudinal Aging Study (ILAS)」が共同し、高齢期のフレイル進行のメカニズムの解明を目指す以下の課題に取り組む。1) 日本-台湾 MRI 脳画像共有データベースの構築: NILS-LSA と ILAS による MRI 脳画像共有データベースを構築する。2) フレイルの脳内神経基盤の疫学的解明: MRI 脳画像共有データベースを活用し、高齢期のフレイルの進行に関わる脳内神経基盤を解明する。1年目にあたる2020年度には、当該研究課題についての倫理承認を得るとともに、MRI 脳画像共有データベースの構築に向けた具体的な課題に関して日本、台湾の研究者間で話し準備を進めた。また、NILS-LSA が所有する脳画像データを用いた解析を進めた。

主任研究者

西田裕紀子 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
老化疫学研究部 コホート連携推進研究室 室長

分担研究者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター
バイオマーカー開発研究部 部長
加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 病院 放射線診療部 部長
大塚 礼 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
NILS-LSA 活用研究室 室長

A. 研究目的

フレイルとは、生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態である。本研究では、国立長寿医療研究センターのコホート研究である「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」と

国立陽明大学(台湾)が中心となって行っている「I-Lan Longitudinal Aging Study (ILAS)」が共同し、高齢期のフレイル進行のメカニズムの解明を目指す以下の課題に取り組む。

1) 日本-台湾 MRI 脳画像共有データベースの構築：世界的に高齢化が進み各国がフレイル対策等の健康長寿に向けた共通の課題を有していることから、国外を含む複数の施設間でデータを共有し活用する統合プラットフォームの必要性が指摘されている。本研究では、NILS-LSA と ILAS による MRI 脳画像共有データベースを構築する。

2) フレイルの脳内神経基盤の疫学的解明：身体的フレイルと同様、認知的フレイルや社会的フレイルも要介護支援や死亡のリスクを高めることが報告されている。また、身体的、認知的、社会的な側面は、相互に影響し合いながら進行する。しかしながら、このように多面的なフレイルの進行に関わる脳内神経基盤については明らかにされていない。本研究では MRI 脳画像共有データベースを活用し、高齢期のフレイルの進行に関わる脳内神経基盤を解明する。

1年目にあたる本年度の目的は、1) の課題に焦点を当てて、MRI 脳画像共有データベースの構築に向けた具体的な課題に関して日本と台湾の研究者間で議論し準備を進めるとともに、MRI 脳画像データを共有する国際共同研究という課題の特性を考慮した倫理承認を得ることであった。並行して、ILAS データとの比較あるいは統合解析に向けて、NILS-LSA が所有する脳画像データを用いた解析を進めた。

B. 研究方法

1) MRI 脳画像共有データベースの構築に向けた具体的な課題の検討

COVID-19 の影響により台湾でのカンファレンスへの参加や打ち合わせが不可能となったため、数回のウェブ会議及びメール上において議論を行った。

2) 倫理審査

MRI 脳画像を共有する国際共同研究という本研究の特性をふまえた倫理申請について、治験・臨床研究推進センターの指導のもとに検討した。

3) NILS-LSA データを用いた解析

ILAS データとの比較あるいは統合解析に向けて、NILS-LSA が所有する脳画像データを用いた解析を進めた。

C. 研究結果

1) MRI 脳画像共有データベースの構築に向けた具体的な課題の検討と準備

① MRI 脳画像データの前処理：

本研究で共有する 3D-T1 強調 MRI 脳画像データでは、氏名や生年月日等の情報を削除してもなお、顔の復元可能性（個人を特定できる可能性）を否定できない。そのことをふまえ、Defacing や DICOM 画像の前処理の方法等について議論した。その結果、NILS-LSA 及び ILAS の両コホートにおいて、同一のソフトウェア（Statistical Parametric Mapping

ver.12 及び FreeSurfer ver.5.3)、同一のプログラムを用いて前処理を行った画像データ及び数値データを共有することで合意した。その後、両コホートのプログラムの共有を行い、NILS-LSA では 3D-T1 強調 MRI 脳画像を有する第 6 次参加者 2226 名の DICOM データの前処理を行った。FreeSurfer データについては、既に処理が終了している。

② MRI 脳画像データの施設間差の補正：

NILS-LSA、ILAS とともに同一の機種 of MRI 装置 (Siemens Magnetom Tim Trio; 3.0-Tesla MRI-scanner) で撮像を行っているが、詳細なプロトコルは同一ではないことから、施設間差を確認し補正方法について検証する必要がある。各撮像プロトコルを共有し、それらについて議論を行った結果、各施設の MRI 装置によりファントム (MRI 撮像の較正、空間分解能などの性能評価に用いられる器具) の撮像を行い、空間的歪みと信号の不均一性を評価し補正用のパラメータを取得することとなった (詳細は研究分担報告書 2. 参照)。

③ MRI 脳画像データの共有方法：

①の方法で前処理を行った MRI 脳画像データの具体的な共有方法について議論を行った結果、Doel et al(Comput meth prog bio, 2017)を参考に、本研究の関係者以外からのアクセスが不可能なパスワード管理された Secure FTP サーバーを用いることとなった。

2) 倫理審査

MRI 脳画像を共有する国際共同研究という本研究の特性をふまえた倫理申請について、治験・臨床研究推進センターの指導のもとに検討を行い、当センター倫理・利益相反委員会から研究実施承認を得た (令和 2 年 9 月 23 日付け、No.1453)。

3) NILS-LSA データを用いた解析

ILAS データとの比較あるいは統合解析に向けて、NILS-LSA が所有する脳画像データを用いた下記の解析を進めた。①フレイルとの関連が深いサルコペニアの脳形態画像解析を行い、サルコペニアの診断基準である筋力 (握力)、身体機能 (歩行速度)、骨格筋量と灰白質局所容積との関連を明らかにした (学会発表 3, 4)。②認知的フレイルと関連する海馬容量の加齢変化について FreeSurfer による数値データを用いた解析を行い、海馬の萎縮は加齢に伴い 2 次曲線的に加速することを明らかにした (学会発表 2、学会奨励賞)。③今後の MRI 脳画像共有データベースの活用にあたり、NILS-LSA データを用いて台湾の研究協力者と共同で身体的フレイルの縦断変化に関する検討 (論文 2) を行うとともに、学際的な脳形態画像解析 (視聴覚機能、栄養摂取、生活習慣との関連) を行った (論文 1 学会発表 1, 5, 6 ; 詳細は研究分担報告書 1. 3. を参照)。

D. 考察と結論

世界的に高齢化が進み各国が健康長寿に向けた共通の課題を有していることから、国外を含む複数の施設間でデータを共有し活用する統合プラットフォームの必要性が指摘され

ている。本研究では、日本－台湾 MRI 脳画像共有データベースを構築し、これに各施設の有する観察データを加えることにより脳形態画像解析への活用が可能となることから、今後の多様な老化疫学研究、国際共同研究への展開が見込まれる。

今後は、日本－台湾 MRI 脳画像共有データベースを活用して、フレイルの進行に関わる脳内神経基盤が明らかにする予定である。フレイルは生活機能障害や死亡のリスクを高め、医療費や介護費の負担を増大させることが知られており、フレイル進行のメカニズムを明らかにすることはその介入策を立案する上でも重要な課題である。しかしながら脳形態学的構造との関連からフレイルの進行を理解しようとする研究は世界的にも数少なく、得られる知見の学術的意義は高いと考える。

NCGG 中長期計画では、研究・開発に関する事項として、フレイル等の加齢に伴って生ずる心身の変化及びそれに起因する疾患に対する戦略的かつ重点的な研究の推進が掲げられている。本課題の研究成果からそれに貢献する国際共同研究の素地が形成されるとともに、国民の健康寿命の延伸に役立つ疫学的知見が見出されることが見込まれる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

主任研究者、分担研究者に下線

論文発表

1. Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Nakagawa T, Ando F, Shimokata H, Arai H: Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dweller. Eur J Clin Nutr (in press).
2. Huang ST, Tange C, Otsuka R, Nishita Y, Peng LN, Hsiao FY, Tomida M, Shimokata H, Arai H, Chen LK: Subtypes of physical frailty and their long-term outcomes: A longitudinal cohort study. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 11: 1223-1231, 2020.

学会発表

1. 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 岩田香織, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 食品摂取の多様性は海馬容積の変化に影響する: 地域住民における 2 年間の検討. 第 62 回日本老年医学会学術集会, 2020 年 8 月 4 日, 東京都.
2. 西田裕紀子, 中村昭範, 大塚礼, 加藤隆司, Kersten Diers, 岩田香織, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 地域一般住民における海馬容積の加

齡変化と APOEε4 の影響 : 10 年間の追跡. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 2020 年 11 月 26 日, 名古屋市.

3. Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Arai H: Links between sarcopenia and brain structure: results from a community-based large-scale cohort study using MRI. The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct, 31st, 2020, Hong Kong.
4. Nishita Y: Association between sarcopenia and brain structure: a voxel-based morphometric study. The 6th ICAH-NCGG Symposium, Oct, 21st, Hsinchu, Taiwan.
5. Nakamura A: Links between sensory deterioration and changes in regional brain volume after middle age. The 6th ICAH-NCGG Symposium, Oct, 21st, Hsinchu, Taiwan.
6. 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 丹下智香子, 富田真紀子, 張姝, 木下かほり, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 地域住民の 2 年間の灰白質萎縮に対する食事・運動・睡眠・飲酒・喫煙・社会活動の影響. 第 31 回日本疫学会学術集会, 1 月 28 日, 佐賀, 2021.
7. Nishita Y: Age-related hippocampal volume changes after middle age: A 10-year follow-up study. 第 6 回老年医学イノベーションフォーラム (ファカルティの会), 1 月 16 日, 名古屋市, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし