

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告（総合報告）

脳画像とバイオマーカーを用いた認知症をきたす脳神経外科疾患の研究（22-13）

主任研究者 百田 洋之 国立長寿医療研究センター 脳神経外科部（医長）

研究要旨

脳神経外科疾患には、正常圧水頭症、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫など、治療可能な認知症をきたす疾患が複数ある。それらの疾患に対し、脳画像の特徴やバイオマーカーを探索することにより、疾患の治療効果予測因子や予後因子を見つけ、患者の治療法や診断方法の開発に寄与することを目標に、本研究を計画した。脳画像の解析は、2020年度から行っている研究の継続であり、脳画像データを収集し、機械学習などの画像解析を行うことで、治療効果や予後に関わる画像所見を探索した。バイオマーカーは、当センターのバイオバンクに保存してある脳脊髄液（髄液）や脳腫瘍組織などの試料を用いて、蛋白質や核酸などを抽出・解析し、疾患の診断や治療に役立つバイオマーカーの同定を目指した。臨床データの収集は、究補助員を雇用し、電子カルテを参照して行った。生体分子の解析は、髄液の蛋白解析については、研究所の分担研究者に依頼し、ELISA法を用いて行った。APOE ジェノタイプや、髄液の Aβ、タウ蛋白については、バイオバンクで測定済みのデータを入手して解析した。3年間の研究期間で、正常圧水頭症について、脳画像データ、臨床データ、髄液の蛋白データ、バイオバンクの測定データを収集し、解析することができた。本研究により、正常圧水頭症の治療効果に関わる画像所見や髄液のバイオマーカーを見つけることができ、臨床情報も論文にまとめて報告することができた。本研究成果を利用した臨床試験も実施中であり、さらなる成果を期待して、本研究開発費による新たな研究課題にて研究継続中である。

主任研究者

百田 洋之 国立長寿医療研究センター 脳神経外科部（医長）

分担研究者

里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部（部長）

篠原 充 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部（副部長）

研究期間 2022年4月1日～2025年3月31日

A. 研究目的

本研究は、認知症をきたす脳神経外科疾患を対象に、脳画像の特徴やバイオマーカーを見つけ、患者の診断と治療に役立てることを目的とした。3年間の研究期間内に、脳画像では機械学習による画像解析やソフトの開発を、バイオマーカーでは疾患特異的な生体分子の同定を目指した。

B. 研究方法

脳画像解析については、正常 300 名、脳腫瘍 200 名、水頭症 200 名、頭蓋内出血 200 名の脳画像の収集し、機械学習のプログラミングコードを作成して、AI 画像解析ソフトの開発を目指した。脳画像データは、当センターを受診した患者の画像を使用できるように計画・承認されており、放射線技師の協力のもと、センター内の画像サーバーから CT と MRI 画像を収集した。プログラミング環境は当初、Google Colaboratory を利用し、ブラウザ上でプログラミング言語の Python を実行することにより行った。研究の後半では、外部企業（FUJIFILM）との共同研究の形で、既製の画像解析システム（SYNAPSE Creative Space）を使用した。また、Horos や OsiriX などの画像解析ソフトを利用し、収集した脳画像の計測を行った。

バイオマーカーの探索は、バイオバンクに保存してある生体試料を使用することとし、正常圧水頭症や認知症患者の凍結された髄液を 114 検体入手して解析に用いた。髄液は、分子基盤研究部の分担研究者（里・篠原）により、ELISA 法を用いて蛋白濃度を測定した。測定限界以下の低濃度蛋白は、超高感度 ELISA（Simoa）を用いた。認知症や炎症関連の分子である Aβ-40、Aβ-42、GFAP、CD163、LYVE1、TREM2、YKL-40、Cathepsin D、CCN1 について測定し、Aβ-42、T-tau、P-tau、APOE ジェノタイプについては、バイオバンクで測定したデータを入手した。

臨床データの収集は、研究補助員を 1 名雇用し、電子カルテの参照や電話での確認により、患者の年齢、性別、身長、体重、既往・合併症、検査データ、治療法と効果、生存期間などの情報を収集し、データベース化した。

収集した脳画像データ、脳脊髄液の分子マーカー、臨床情報を、Microsoft Excel や JMP などのソフトを使用して統計解析し、患者の診断や治療効果、生存期間に関わる因子を調べた。

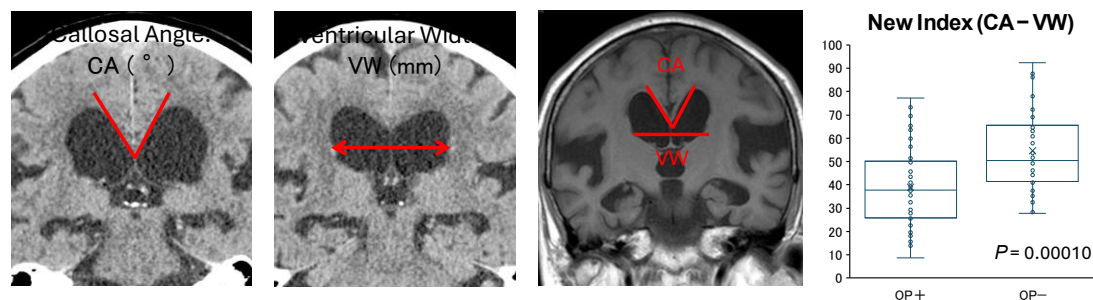
（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行われ、被験者のプライバシーは個人情報保護法に則って守秘され、個人情報暗号化とアクセス制限により、当センターの規定の場所・方法において厳密に管理される。本研究での患者データの使用に関わる倫理審査は、当センターの倫理・利益相反

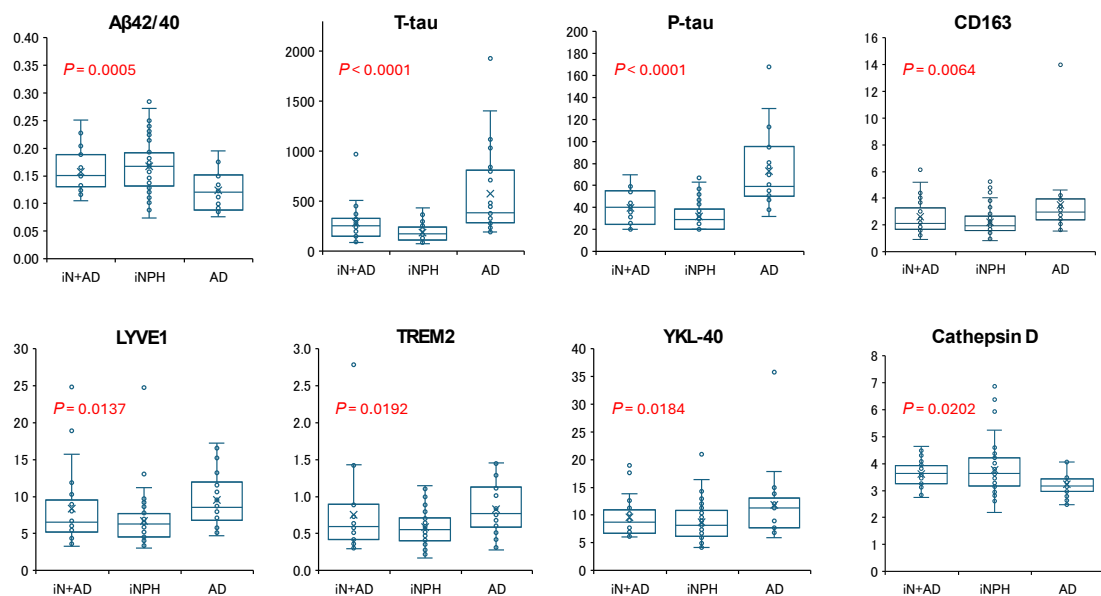
委員会において、2022年5月25日（受付番号 №.1608）と2023年7月6日（受付番号 №.1608-2）に承認済みである。被験者登録後の同意撤回は任意であり、インフォームドコンセントは「研究実施についての情報公開」により行われる。当センターのバイオバンクに保存されている生体試料と測定データは、所定の申請・承認を経て使用されている。研究成果の発表においては、個人を特定できるような内容を含めない。

C. 研究結果

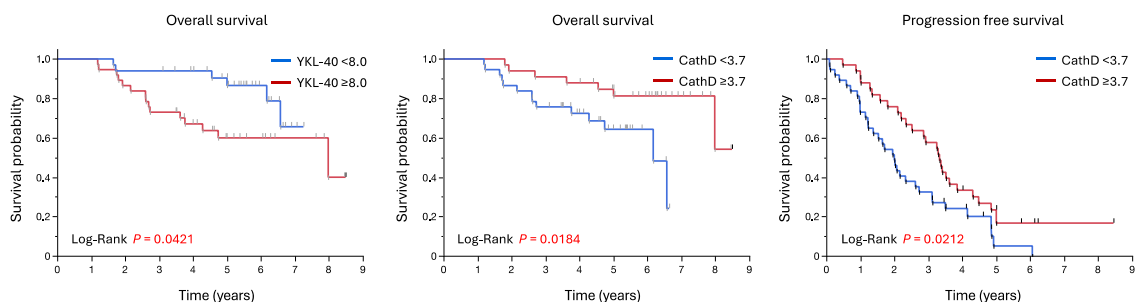
脳画像解析ソフトの開発については、センター内の画像サーバーから DICOM 形式で画像データの出力を行い、脳画像 300 症例分のデータを入手した。機械学習のプログラミングは、Google Colaboratory を用い、ブラウザ上で Python を実行することで行ったが、コードの入力や実行は行えたものの、実用面で課題が多く、ソフトの開発までには至らなかった。そこで、FUJIFILM 社との共同研究の形で既製の画像解析システム（SYNAPSE Creative Space）を使用することとし、脳腫瘍 100 例での病変抽出モデルを作成したが、想定していたほどの機械学習効果は得られなかった。機械学習は、専門性が高く、競合の激しい分野であるため、それ以上の開発は断念し、一般的な画像解析ソフトを使用した疾患特異的な画像所見の抽出へ研究テーマを変更した。その結果、正常圧水頭症の患者において、予後と関連性の高い脳画像所見や、診断に有用な脳室拡大の測定法などを発見することができた。



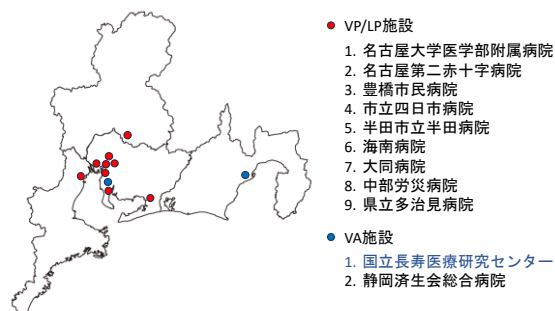
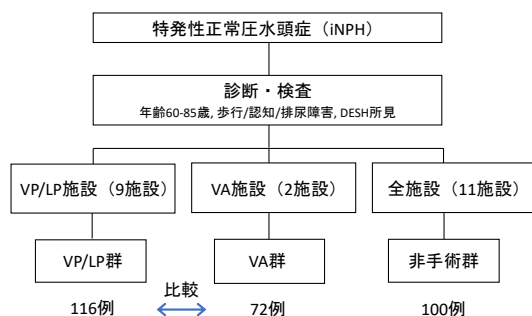
髄液バイオマーカーの測定は、バイオバンクから正常圧水頭症とアルツハイマー病患者の髄液 114 検体を入手し、分子基盤研究部の協力を得て、ELISA 法での髄液蛋白の測定を行った。YKL-40、TREM2、LYVE1 など、炎症関連マーカーを中心に 9 種類の分子で測定に成功し、バイオバンクでの tau 蛋白や APOE ジェノタイプの測定結果とともに、患者の脳画像所見や臨床情報との相関性を調べた。正常圧水頭症（52 例）、アルツハイマー病（22 例）、両疾患合併（22 例）の 3 群で比較すると、正常圧水頭症患者では、YKL-40、TREM2、LYVE1、CD163、CCN1、T-tau、P-tau は低値、Cathepsin D と Aβ-42/Aβ-40 は高値であり、統計学的な有意差を認めた。



また、正常圧水頭症でシャント手術を行った患者の予後と髄液バイオマーカーとの関係を調べると、YKL-40 低値と Cathepsin D 高値で全生存期間が長く、Cathepsin D 高値では ADL 維持期間も長くなった。



臨床データの収集においては、正常圧水頭症の長期予後についてまとめ、論文発表することができた。現在、本研究で明らかとなった正常圧水頭症における予後データや画像所見をもとに、正常圧水頭症の治療方法（VP, LP, VA シャント術）を比較する多施設臨床試験を実施中である。



D. 考察と結論

3年間の研究期間内で、認知症をきたす脳神経外科疾患の中で、正常圧水頭症においては脳画像解析と髄液バイオマーカーの探索を行うことができ、それぞれ科学的に新しい知見を得ることができた。

一方で、脳画像解析については、当初は機械学習による画像解析ソフトの開発を目指していたものの、単独での高度な機械学習のプログラミングは困難であったため、外部企業との共同研究へ移行せざるを得ず、既製の画像解析システムを使用していたソフト開発も、十分な機械学習精度が出なかったため、断念する結果となった。しかし、収集した画像データは、臨床情報やバイオマーカーとの関連性の解析に用いることができ、新たな知見や画像測定法の発見につながったため、有効に活用できた。

バイオマーカーの探索は、ELISAによる髄液タンパクの測定に焦点を絞り、検体の入手や測定方法の確立に時間を要したが、研究2年目で髄液114検体を用い数種類の髄液マーカーを測定することができた。研究3年目には、測定する分子を増やすとともに、バイオバンクの測定データや電子カルテから収集した臨床データと合わせて統計解析を行い、興味深い知見を得ることができた。現在、得られた知見について学会や論文での発表を段階的に行っており、また、研究成果を利用した正常圧水頭症に対する臨床試験も開始したところである。今後も研究を継続・拡大していき、新たな脳画像の指標やバイオマーカーの発見に繋げていきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2024年度

- 1) Momota H, Saito T. Long-term outcomes after shunt surgery in older patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Clin Neurol Neurosurg. 2025 Feb;249:108783.

2. 学会発表

2022年度

- 1) 百田 洋之, 齋藤 剛. 高齢者の認知機能と QOL を重視した悪性脳腫瘍の治療戦略. 第 40 回日本脳腫瘍学会学術集会, ポスター16, 高齢者膠芽腫. 2022 年 12 月

4 日, 鴨川市.

- 2) Hiroyuki Momota, Tsuyoshi Saito. Therapeutic strategy for glioblastoma in older patients. 2023 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Mini Oral Session 22, Rare Cancer. 2023.3.16 Fukuoka, Japan.

2023 年度

- 1) 百田 洋之, 齋藤 剛. 正常圧水頭症における髄液シャント術後の長期予後. 第 82 回日本脳神経外科学会学術総会, 一般口演 068-8, 水頭症・髄液循環 1. 2023 年 10 月 26 日, 横浜市.
- 2) Hiroyuki Momota, Tsuyoshi Saito. Growth speed of meningioma in older patients. 2024 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Mini Oral Session 27, Rare Cancer. 2024.2.23. Nagoya, Japan.

2024 年度

- 1) 百田 洋之. 正常圧水頭症における髄液シャント術の長期予後. 第 1 回東海 認知症・運動障害研究会, 招待講演. 2024 年 7 月 5 日, 名古屋市.
- 2) 百田 洋之, 齋藤 剛. 正常圧水頭症における治療効果予測因子の検討. 第 83 回日本脳神経外科学会学術総会, ポスター64-2, 脳神経外科一般 01 水頭症・髄液循環. 2024 年 10 月 16 日, 横浜市.
- 3) 齋藤 剛, 百田 洋之. 慢性硬膜下血腫に対してドレナージ術を行った患者の長期予後. 第 83 回日本脳神経外科学会学術総会, 一般口演 0045-7, 神経外傷 03 慢性硬膜下血腫 1 手術. 2024 年 10 月 16 日, 横浜市.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし