

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

脳画像と生体試料を用いた認知症をきたす脳神経外科疾患のバイオマーカーの探索
(25-15)

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（部長）

研究要旨

高齢者の脳神経外科疾患のうち、正常圧水頭症、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫は、治療可能な認知症をきたす代表的な疾患である。これらの疾患において、脳画像の特徴や、脳脊髄液などの生体試料から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、新たな診断方法や治療法の開発に寄与することを目標に、研究を行う。

脳画像は、当センターを受診し画像検査を行った患者の CT、MRI、PET 画像等を用い、サーバーから電子データとして出力して匿名化した画像について解析する。脳脊髄液などの生体試料は、バイオバンクへ保存してある脳脊髄液、脳腫瘍組織、硬膜下血腫貯留液などを分譲申請して入手し、蛋白質、核酸、エクソソームなどのバイオマーカーを測定して解析する。

本研究は、2022-2024 年に長寿医療研究開発費（22-13）で行った研究内容を継続するものであり、本研究で用いる画像データや生体試料に必要な倫理・利益相反申請は、2022 年 5 月 26 日付で承認されている（受付番号 No.1608）。

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（部長）

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）

A. 研究目的

脳画像の特徴や生体試料の測定から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する。研究期間は 3 年間を予定し、疾患特異的な画像所見や生体分子の同定を目指す。

B. 研究方法

1. 臨床データの収集と解析

正常圧水頭症、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫などの認知症をきたす脳神経外科疾患に対し、患者の臨床データ（脳画像を含む）を幅広く収集する。臨床情報は主に電子カルテから収集し、患者の年齢、性別、BMI、血液データ、認知機能、運動能力、治療法、臨床経過などの項目を調べる。また、脳画像は、画像管理システムの PACS サーバーから電子ファイルとして取り出し、CT、MRI、PET、SPECT などの画像データを収集する。集めた臨床データは匿名化した電子ファイルとして保存し、診断や治療効果に関連するバイオマーカーの存在を網羅的に解析する。画像解析には、富士フイルム社の画像解析サービス

(SYNAPSE) や、これまでの研究で蓄積した機械学習の手法を用い、客観的な判定ができるような解析手法の開発を目指す。また、収集した脳画像データを用いて、3D デザイン・解析ソフトの SOLIDWORKS による脳脊髄液の流体解析にも着手する。臨床情報の収集は、研究補助員を雇用して継続的に行う予定であり、研究協力者である脳神経外科部の齋藤剛医師の協力も依頼する。脳画像データの収集には、研究協力者として放射線診療部の鈴木進太郎技師、阪井洋平技師の協力も引き続き依頼する。また、脳画像のデータ解析については名古屋大学脳神経外科の奥村衣里子病院講師と名古屋大学放射線科の田岡俊昭特任教授の協力が、3D デザインソフトを用いた流体解析には名古屋大学工学研究科の伊藤靖仁教授の助言を得られる見込みである。

2. 生体試料の収集と解析

脳神経外科疾患の生体試料として、脳脊髄液、脳腫瘍組織、硬膜下血腫貯留液などがあり、脳神経外科部では検査や手術の時に患者の同意のもと、これらの生体試料を収集しバイオバンクへ保存してきた。脳脊髄液は、正常圧水頭症の患者を中心に 300 名分以上が保存されており、現在もタップテスト検査や髄液シャント手術時の採取で年間 20 例程のペースで検体が増えている。正常圧水頭症の場合、同一患者で 1 から 3 回の髄液採取ができ、1 回の採取で 500mL のクライオチューブに 5-9 本分の脳脊髄液を採取できるため、十分な検体量があり、これまでも脳脊髄液の蛋白分子解析を行ってきた。本研究でもこれらの生体試料収集と解析を継続し、蛋白質、核酸、エクソソームなどのバイオマーカーを抽出して測定し、解析する。バイオマーカーの測定と解析は、分担研究者である当センター分子基盤研究部の里直行部長と篠原充副部長に依頼して行う予定である。分子基盤研究部には超高感度 ELISA (Simoa) があり、これまでに、Aβ1-40、Aβ1-42、Aβx-40、Aβx-42、GFAP、PSD95、CD11b、SYT1、Tau、P-Tau、NFL などの測定が可能となっている。市販されている ELISA プレートも利用し、正常圧水頭症のバイオマーカーを網羅的に探索する。昨年度までに、約 100 名分の脳脊髄液を用いて 9 つの髄液蛋白マーカーの発現を調べたが、本研究ではさらに拡大して検体数を増やし、15~20 種ほどのマーカーを測定・解析できるよう目指す。

(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」を遵守して行われる。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、個人情報は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。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。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26日に承認済みである(受付番号 No1608)。生体試料は、当センターのバイオバンクに保存されているものを、所定の申請・承認を経て使用する。研究成果を学会・論文等で発表する際は、個人を特定できる内容を含めない。

C. 研究結果

2022年から長寿医療研究開発費で行なってきた研究(22-13)を引き継ぎ、正常圧水頭症などの認知症をきたす脳神経外科疾患に対し、脳画像を含む患者の臨床データを幅広く収集し、データ解析を行なっている。臨床情報は、患者の年齢、性別、BMI、血液データ、認知機能、運動能力、治療法、臨床経過などの項目を、主に電子カルテから収集している。脳画像は、画像管理システムのビューワー上での測定、または PACS サーバーから電子ファイルとして取り出し、CT、MRI などの画像データや測定データとして収集している。集めた臨床データは匿名化した電子ファイルとして保存し、生体試料の測定結果と合わせ、診断や治療効果に関連するバイオマーカーの存在を網羅的に解析している。

生体試料は、脳脊髄液、脳腫瘍組織、硬膜下血腫貯留液などを、脳神経外科の検査や手術時に患者の同意のもとに収集し、バイオバンクへ保存している。特に正常圧水頭症では、十分な量の脳脊髄液を採取できるため、現在もタッピング検査や髄液シャント手術時の採取で年間 30-40 例のペースで検体が増えている。本研究ではこれらの脳脊髄液を使用し、蛋白質の分子マーカーを抽出して ELISA 法にて測定・解析している。2025 度は Cathepsin D (図 1) や CCN1 という脳脊髄液中の蛋白に注目し、正常圧水頭症の予後や、認知症関連蛋白との相関を見出して、学会発表や論文投稿を行なった(学会発表 1, 2, 論文発表 2)。

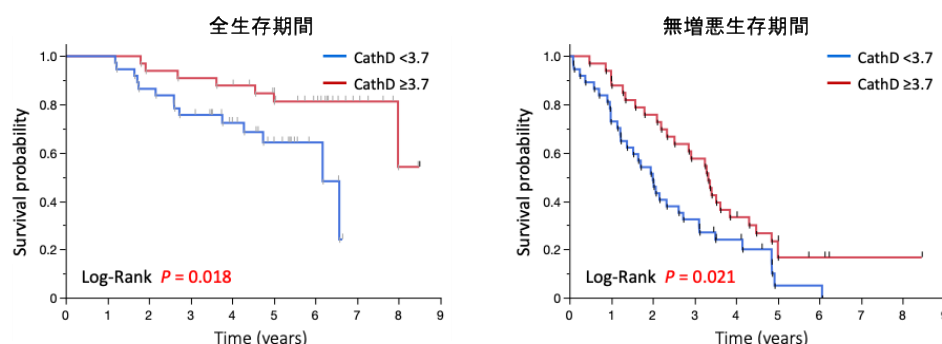


図 1. 正常圧水頭症における髄液中の Cathepsin D (CathD) 濃度と生存期間の関係
また、本研究成果の一部を利用した特発性正常圧水頭症の治療法に対する臨床試験を

2024 年 12 月から開始しており（図 2）、当センターの登録患者数は参加 11 施設中で現在最も多くなっている。本臨床試験のプロトコル論文は、主任研究者の百田が責任著者となり、本研究費の補助を受けて 2025 年 11 月に発表した（論文発表 1）。

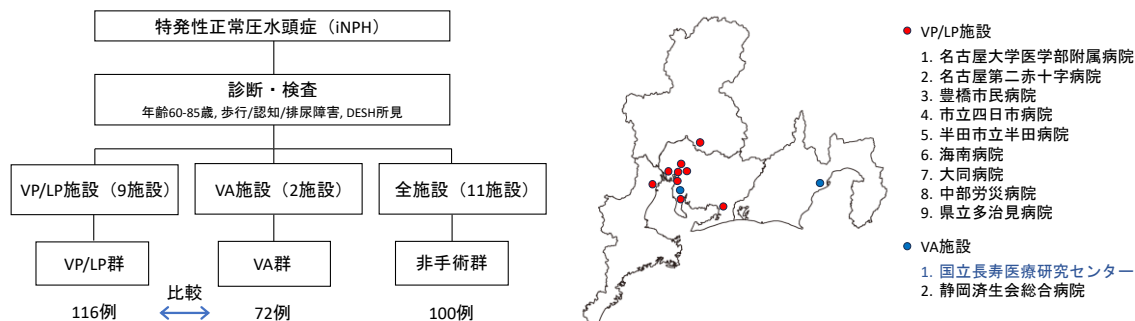


図 2. 正常圧水頭症のシャント術式を比較する多施設前向き観察研究の概要

D. 考察と結論

3 年を予定した研究の 1 年目であり、前年度までの本研究費での研究を引き継いでいるため、必要物品の購入と研究環境の構築、データの収集と測定、結果の発表などは、予定通りスムーズに進めることができた。

前年度まで行っていた機械学習やプログラミングについては、独自の開発は困難であったため、今年度からの研究ではその部分は撤退した。しかしながら、大手企業の画像システムや AI 解析では逆に難しい、手術成績などの臨床情報を絡めたマニュアル的な作業が必要な解析方法を用いることで、新規性や独自性のある画像解析ができると考えている。当センターの手術症例が多いこと、長期間の治療成績があること、生体試料をセットで保存していることの強みを活かし、画像データの測定・解析を続けていく予定である。

バイオマーカーの探索は、ELISA による脳脊髄液中の蛋白の測定に焦点を絞り、検体の確保と測定システムの構築を行ってきた。測定作業は一段落したが、今後は新たなマーカーの測定や、セットで保存してある DNA の解析を進め、治療効果の予測など臨床に役立つ指標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

- 1) Okumura E, Takeuchi K, Momota H*, Nagatani T, Taoka T, Aimi Y, Hashizume A, Okazaki M, Saito R. Registry-Based Assessment of Shunt Operation Methods and Outcomes in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (RASHOMON Study): Protocol for a Multicenter Prospective Observational Cohort Study.

JMIR Res Protoc. 2025;14:e80678.

* corresponding author

- 2) Shinohara, M[#], Momota, H[#], Saito T, Takenobu C, Kasuga K, Ghani G, Kawai K, Morishima M, Saito Y, Shindo A, Yasuno F, Ikeuchi T, Fukumori A, Sato N. CCN1/Cyr61 associates with β -amyloid levels in human cerebrospinal fluids. iScience. 2026 (accepted).

[#] co-first author

2. 学会発表

- 1) 百田 洋之, 齋藤 剛, 篠原 充, 里 直行. 正常圧水頭症における髄液シャント術後の長期予後. 日本脳神経外科学会第 84 回学術総会, O77-3 水頭症・髄液循環 (口演発表). 2025 年 10 月 31 日, 横浜市.
- 2) 篠原 充, 武信 千咲子, 齋藤 剛, 百田 洋之, 里 直行. CCN1/Cyr61 は髄液 A β やリン酸化タウとよく相関する. 第 44 回日本認知症学会学術集会, P006 学会奨励賞候補演題 (口演およびポスター発表). 2025 年 11 月 21 日, 新潟市

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