

研究に関するホームページ上の情報公開文書

研究課題名：脳内回路の加齢変化・空間ナビ機能・認知機能との関係
ならびに病態の解明研究

本研究は藤田医科大学の医学研究倫理審査委員会で審査され、学長の許可を得て実施しています。

1. 研究の対象

精神神経疾患の既往がなく、下記除外基準に該当しない 20 歳以上を対象とします。

除外基準

1. 重篤な頭部外傷歴のある方
2. 重篤なうつ病をはじめ精神疾患の既往のある方
3. 脳神経内科疾患に罹患中の方
4. 被験者の身体内部や表面の MR 非対応金属が有る方
5. 妊娠中の方
6. 閉所恐怖症の方
7. 画像を処理するうえで 3mm 以上の体動の有った方
8. 上背部に皮脂の採取が困難となりうる皮膚疾患のある者。
9. その他、MR 検査の禁忌事項がある方

2. 研究目的・方法・研究期間

(目的)

健常者を対象に、頭部 MRI（拡散 MRI、安静時機能的 MRI、脳容積 MRI、脳形態画像）を用い、ヒトの脳における神経回路網と形態の状態を可視化し、1) 脳内神経回路網の多様性の解明、2) 加齢に伴う脳内神経回路網の変化や脳老化の実態の解明を行います。脳老化の評価としては、一般的な高次脳機能評価に加え、共同研究者である高島らの開発した 3D-VR ゴーグルを用いた三次元仮想空間課題とパソコンで利用可能な二次元仮想空間課題を用いて進路統合能をはじめとするナビ機能指標の年齢別・経時的変化を探索します。脳のナビ機能をはじめ、各種臨床指標との脳機能・回路画像、嗅内野体積、血液マーカー、生活習慣との関係を検討し、前臨床期・前駆期アルツハイマー病のナビゲーション機能異常とその神経回路基盤解明を明らかにします。同意の得られた場合には、連結可能匿名化した上で、本学の倫理委員会にて承認された学内研究における健常者コントロールデータとして用います。

意義：健常者における神経回路網の老化の状態や神経回路網の経時的変化の解明は、脳老化の制御へとつながる可能性があります。また、疾患との対比により、神経変性疾患の、早期診断および、病態や高次脳機能障害の理解に対して新機軸の視点を提供するとともに、神経回路網の破綻を指標とする新しいバイオマーカー開発に繋がることが期待されます。さらに、動作原理に根ざしたナビゲーション機能評価方法の確立により、認知症の前臨床期や前駆期の診断、ならびに創薬や予防方法の開発に大きく貢献できます。本学において健常者の神経回路網データを多数例で有することは、神経変性疾患以外の脳疾患の診断や病態把握研究を飛躍的に進める上で、本学の様々な部門の研究を推進する重要な基盤となります。このように、健常者の神経回路網の加齢に伴う変化と認知症の前臨床期や前駆期の神経回路基板の解明、その多様性の理解は、脳とこころを扱う領域の研究において大きなブレイクスルーとなりえます。

(方法)

【基本情報、高次脳機能、その他臨床情報】

自己記入式の質問紙（生年月、年齢、性別、身長、体重、教育年数、利き手、身体疾患の合併・既往歴、精神疾患の合併・既往歴、家族歴、同意取得日）記載、うつ病の自己評価シート（老年期うつ病評価尺度（Geriatric depression scale 15 ; GDS15）・自律神経機能障害の質問票（SCOPA-Aut）・REM 睡眠行動障害のスクリーニング問診票（RBDSQ-J））の記入、さらに嗅覚機能検査として OSIT-J を確認する。高次脳機能検査として、それぞれ 15 分程度の時間で終了する ACE-R と MoCA-J を行います。適宜脳神経内科医より 10 分ほどの神経学的診察を行います。

栄養関連評価は内科外来に設置された体成分分析装置 Inbody770 および脳神経内科外来の間接熱量計、ナビゲーションタスクは脳神経内科外来の VR システム・PC、言語・音声機能解析に関しては脳神経内科外来の録音システムを用いてそれぞれ測定を行い、後日本学または共同研究施設で解析を行います。

【MRI】

脳容積画像（voxel based morphometry, VBM）は、脳全体を 10 万以上の小さな 3 次元の小さな立方体（ボクセル）単位に分割し、標準脳テンプレートを用いて標準脳座標に変換し、各ボクセルの持つ信号強度の情報と、そのボクセルの位置情報から推測される灰白質である確率を基に、灰白質、白質、脳脊髄液を区分し、濃度の差を統計解析することで、自動的に全脳の形態学的解析を行う方法です。

拡散画像は、脳における水分子の挙動を数値化する撮像方法です。空間的制限が無い水分子はランダムにブラウン運動を行うが、脳の白質を主に構成する軸索に存在する水分子は、軸索の方向に動きが制限されます。拡散画像では、この水分子の動きの制限の強さや、水分子の動きの方向性を評価することで、軸索の破綻の程度や、軸索の走行を評価する方法です。評価指標としては、幅

広く使われている拡散異方性を示す Fractional anisotropy (FA) 値と拡散の強さを示す Meandiffusivity (MD) 値を用います。TBSS や、Fixel based analysis、Rich Club Hub analysis など、有用性が確立されており、本研究目的に合致した解析手法を用います。解析には、我々の有するハイスペック PC を用い、世界的に汎用されているソフトである Statistical Parametric Mapping (SPM) 12、Voxel Based Morphometry (VBM) 8、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)、FMRIB Software Library (FSL) などを駆使して解析を行います。

次に、安静時脳機能 MRI について概説します。ヒトの脳では、特定の脳活動を行うと、局所の血液中のヘモグロビンが消費・酸化され、その酸化ヘモグロビンを補うためにヘモグロビンが増加し、局所の磁化率の変化が生じます。これを BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) 効果と呼び、機能的 MRI では BOLD 効果を可視化して、脳活動部位を見出します。近年の研究では、課題を遂行している時のみならず、安静時（ボーッとしている時）でも脳は活動を休止しているわけではなく、特定の部位では活発な活動が行われていることが明らかとなりました。安静時の BOLD 信号の低周波 (0.1Hz 以下) のゆらぎ成分に着目すると、脳の特定領域毎に違いと関係のあることが示されるが、この脳活動の時間的相関関係（機能的結合関係）を評価する方法が安静時脳機能 MRI です。安静時脳機能 MRI は、世界的な標準解析手法の 1 つとなっている FSL、MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) を用い、独立成分分析法 (ICA) により、領域毎に心拍成分や呼吸成分を取り除き、BOLD 信号の低周波性のゆらぎ成分を抽出し、領域毎の比較を行うことで、それぞれの機能的結合関係を描出します。さらに、グラフ理論や seed based analysis などを目的に応じて用いて解析を進める。また参加者の自由意思に基づいて、同意が得られた場合のみ、本学での検査後日に、共同研究機関である名古屋大学 脳とこころの研究センター（大幸）の 3T MRI 装置を用いて、上記の 5-7-1⑤に記載されたナビゲーションタスク下での機能的 MRI (gradient-echo echo-planar imaging sequence [GEEPI]) の追加を行います。

【生体サンプル測定】

血漿・血清・全血から分離したリンパ球・皮脂検体中の炎症関連分子や神経栄養因子類の定量については当大学の共同利用研究設備サポートセンターの質量分析計による解析、ELISA のアッセイキット、The Hong Kong University of Science and Technology における高感度多項目タンパク質測定プラットフォームを利用して施行します。さらに神経伝達物質やその代謝産物についても測定を行います。また血清リソソーム水解酵素活性測定は、人工基質の 4-MU 誘導体を用いて行います。さらに共同利用研究設備サポートセンターの受託を利用して DNA を抽出保存し、各種の神経変性疾患で関与が報告されている遺伝子変異についてマイクロアレイを用いた発現プロファイリングで確認を行います。また SNP 解析によって多因子遺伝性疾患のゲノムワイドの疾患感受性遺伝子の

有無も確認します。加えて、Global Parkinson's Genetics Program (The Michael J Fox Foundation) において、ジェノタイピング、全ゲノム解析、ロングリードシーケンス解析を実施いたします。

神経変性疾患で蓄積が認められる各種の病的タンパク質については、共同研究施設である量子科学技術研究開発機構で超高感度なデジタルアッセイ技術である Simoa (Single molecular array; 米国 Quanterix 社) や The Hong Kong University of Science and Technology における高感度多項目タンパク質測定プラットフォームを用いて測定を行います。

そのうえで神経回路や高次脳機能を含む各種の臨床情報と、血液や髄液における炎症関連分子・神経栄養因子・栄養アセスメント蛋白・エネルギー媒介物質類・神経伝達物質・リソソーム関連・病的タンパク質・遺伝子情報などとの関係について必要に応じて AI を取り入れつつ、数理モデルを作りながら解析を行います（例えば、各種機械学習、グラフ理論、ディープラーニング（畳み込みニューラルネットワーク）を使うなど）。

(研究期間)

倫理審査委員会承認日～2030 年 03 月 31 日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液 20ml、皮脂

情報：脳 MRI 情報、生年月、年齢、性別、身長、体重、教育年数、利き手、身体疾患の合併・既往歴、精神疾患の合併・既往歴、家族歴、同意取得日、うつ病の自己評価シート（老年期うつ病評価尺度（Geriatric depression scale 15 ; GDS15））、SCOPA-Aut、RBDSQ-J、CDR、OSIT-J、高次脳機能検査として ACE-R、MoCA-J、WAB、音声情報、ナビゲーションタスクデータ、栄養関連指標。（脳 MRI 情報には本学で撮像された MRI 情報のみでなく、自由意思に基づいて撮像された、名古屋大学 脳とこころの研究センターでのタスク下機能的 MRI の情報も解析の対象となります。）

4. 外部への試料・情報の提供

共同研究機関に記載のある名古屋工業大学へ、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙および音声情報（一回の送付につき 30 名分程度）を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（生年月・年齢・性別・生体サンプルの測定結果・内服薬・認知機能検査結果・ナビゲーションタスクの結果・神経回路等の画像情報・音声情報など）

また共同研究機関に記載のある学習院大学・東京都立大学・名古屋大学 脳とこころの研究センター・中部大学へ、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙（一回の送付につき 30 名分程度）を送付します。用紙の記載項目は次の通

りです（生年月・年齢・性別・内服薬・認知機能検査結果・生体サンプルの測定結果・ナビゲーションタスクの結果・神経回路等の画像情報など）

さらに共同研究機関に記載のある量子科学技術研究開発機構・細胞工学研究所へ、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙と血清・血漿・皮脂などの生体サンプル（一回の送付につき 30 名分程度）を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（生年月・年齢・性別・内服薬・認知機能検査結果など）

共同研究機関に記載のある株式会社 Splink へは、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙と匿名化された脳 MRI の画像情報（3D T1 画像、T2 強調画像など）を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（生年月・年齢・性別・内服薬・認知機能検査結果など）

共同研究機関に記載のある Global Parkinson's Genetics Program (The Michael J Fox Foundation) へは、本研究の計画書に基づき、匿名化された参加者の DNA (全血試料から抽出したもの) を送付します。併せて、臨床情報（診断名・年齢・性別・臨床スコア・臨床ステージなど）を証明書などを利用したセキュアなネットワーク環境上のデータ通信を用いて送付します。

共同研究機関に記載のある The Hong Kong University of Science and Technology へは、本研究の計画書に基づき、匿名化された参加者の血漿を送付します。併せて、臨床情報（診断名・年齢・性別・臨床スコア・臨床ステージなど）を証明書などを利用したセキュアなネットワーク環境上のデータ通信を用いて送付します。

また、2020 年 12 月 5 日から 2025 年 5 月 10 日までの期間で、本研究に参加された方の脳 MRI の情報は、本学リハビリテーション科の研究計画「脳卒中患者の脳画像と行動変化に関する後方視的検討」に、コントロール情報として提供されます。当該データの提供を希望しない研究参加者については、本研究の事務局に連絡することで、該当者のデータは提供対象から除外されます。参加者の同意確認はオプトアウト方式で行うものとし、藤田医科大学脳神経内科学教室のホームページにて情報公開を行い、参加者の権利を確保します。

5. 研究組織

研究機関名：藤田医科大学医学部 脳神経内科学教室

本学の研究機関の長：藤田医科大学 学長 岩田 仲生

本学の研究責任者：

藤田医科大学医学部 脳神経内科学教室 主任教授 渡辺 宏久

共同研究機関

国立大学法人 名古屋工業大学 情報工学専攻

教授 加藤 昇平

役割 臨床スコア・各種生体サンプルの解析データ・画像データに関して AI、特にディープラーニング（畳み込みニューラルネットワーク）解析

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所
脳機能イメージング研究部

部長 樋口 真人

医長 徳田 隆彦

役割 超高感度なデジタルアッセイ技術である Simoa（Single molecular array; 米国 Quanterix 社）を用いた疾患関連異常タンパク質の測定

学習院大学、理学部生命科学学科

教授 高島 明彦

役割 ナビゲーションタスクの開発とデータ解析

東京都立大学 健康福祉学部 放射線学科 人間健康科学研究科 放射線科学域

講師 畑 純一

役割 MRI 実験、画像解析

名古屋大学

脳とこころの研究センター

准教授 バガリナオ エピファニオ

教授 礪田 治夫

名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻

博士前期課程 天野恵太

役割 脳神経回路解析、数理モデル解析、タスク下の機能的 MRI

大阪市立大学 大学院工学研究科 教授/細胞工学研究所 代表取締役

立花 太郎

役割 抗 tau 抗体による tau 蛋白の測定

株式会社 Splink 代表取締役

青山 裕紀

役割 AI による脳 MRI 画像解析

中部大学 創発学術院

大学院 工学研究科 創造エネルギー理工学専攻

AI 数理データサイエンスセンター

教授 津田 一郎

准教授 塚田 啓道

役割 画像および生体情報に関する数理モデル構築

Global Parkinson's Genetics Program (The Michael J Fox Foundation)

Senior Associate Director Justin C. Solle

役割 全ゲノム解析およびロングリードシーケンス解析

The Hong Kong University of Science and Technology, Division of Life Science

Professor Kin Ying MOK

役割 血漿中の神経変性・神経炎症関連タンパク質の網羅的解析

6. 除外の申出・お問い合わせ先

情報が本研究に用いられることについて研究の対象となる方もしくはその代諾者の方にご了承いただけない場合には、研究対象から除外させていただきます。下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも、お申し出により、研究の対象となる方その他に不利益が生じることはありません。

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

また、ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

藤田医科大学 医学部 脳神経内科学教室

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

Tel: 0562-93-9295、Fax: 0562-93-1856

藤田医科大学病院 神経内科外来

Tel: 0562-93-9295（診療時間内のみ）