

## 山川プログラム 外部専門家によるヒアリングの実施について

### 1 基本的な考え方

ImPACT 有識者会議は、ImPACT の着実な推進を図るため、必要に応じて PM に対して助言等を行うこととされているところ、今般の山川義徳 PM が進める「Brain Healthcare チャレンジ (以下、「BHQ チャレンジ」という。)」等に関する報道指摘について、脳科学分野等の専門家の視点から意見を求め、山川プログラムがより効果的に運営されるよう必要に応じて助言等を行うこととする。

### 2 外部専門家の選定

医学、脳科学、研究倫理等を専門とする有識者の中から直接的な利害関係がない候補者を複数名選定する。(別紙 1 参照)

専門家の氏名・所属は公開とする。(とりまとめの際に公表を想定)

### 3 ヒアリングの事項

ImPACT 有識者会議の指摘を踏まえ、主に以下の事項について専門的な見地から意見及び見解を聴取する。(別紙 2 参照)

- (1) 脳科学研究における BHQ の有用性等に関すること
- (2) 民間とのパートナーシップに関すること
- (3) その他、必要な事項

### 4 ヒアリングの実施

原則、非公開(資料及び記録を含む。)とし、事務は内閣府 ImPACT 室が行う。また、山川 PM からの説明・聴取を基本とするが、必要に応じて PM が指示するプログラム参加研究者の出席・聴取も可能とする。

### 5 とりまとめ

議論の結果、有識者間で意見や見解が異なる場合は、それら意見等を並記して有識者会議に報告する。

(別紙1)

### 山川プログラム 外部専門家

氏名	所属・役職	分野
い さ ただし 伊佐 正	京都大学大学院 医学研究科 教授	生理学・ システム神経科学
こまき ふみやす 駒木 文保	東京大学大学院 情報理工学系研究科 教授	統計学・ 脳型情報処理
さだとう のりひろ 定藤 規弘	自然科学研究機構 生理学研究所 教授	画像診断学・ システム神経科学
たかだ ふみお 高田 史男	北里大学大学院 医療系研究科 教授	臨床遺伝医学・ 生命倫理

## 専門家ヒアリング 主な検討項目

### (1) BHQ (Brain Healthcare Quotient) に関すること

- ① 脳健康指標としてBHQが活用できる可能性
- ② 脳科学研究におけるBHQの有用性
- ③ 実験手法の妥当性  
(対照区の設定、サンプル数、被験者の選定法、等)

### (2) 民間とのパートナーシップに関すること

- ① 得られたBHQのデータ及び解釈に係る信頼性確保の在り方は適当であったか
- ② 共同研究の実施におけるガバナンスは妥当であったか  
(企業との分担体制、発表のタイミング及び表現振り、等)

## 外部専門家ヒアリング開催実績

第1回	2017年	7月27日	(木)
第2回	2017年	8月29日	(火)
第3回	2017年	12月28日	(木)
第4回	2018年	2月20日	(火)

## ImPACT 山川プログラムに係る報道発表等の経緯

平成 29 年

1 月 18 日 (株) 明治との共同研究について記者発表会 (報道関係者約 160 名が出席) 及びプレスリリース

⇒ 会場において日経新聞社記者より、仮説段階の成果の発表であることに対して疑念が表明

1 月 21 日 (株) 明治による新聞広告 (日経新聞・朝日新聞等に掲載)

1 月 24 日 日経産業新聞による報道第 1 報

- 明治共同研究の試験設計等について指摘 -

[内閣府、JST、PM 間でこれまでの取り組みについて検証]

4 月 12 日 日経産業新聞による報道第 2 報

- コンテストの試験設計等について指摘 -

4 月 17 日 週刊 AERA による報道

- 明治共同研究の試験設計等について指摘 -

4 月 20 日 ImPACT 有識者会議 (非公開)

・ ImPACT 有識者会議としての検証実施を決定

5 月 12 日 朝日新聞による報道

- 明治共同研究の試験設計等について指摘 -

5 月 18 日 ImPACT 有識者会議 (非公開)

・ 山川 PM からの経過報告

・ 外部専門家の意見を聴取することを決定

## 筑波大学根本准教授説明資料

## 1. GM-BHQ および FA-BHQ の開発に至った経緯

BHQ の背景には、民間企業が脳に大きな可能性を感じつつも、脳情報の取り扱いや脳科学実験の設計が困難であると認識していることがありました。脳の MRI 画像を撮像することができても、解釈が容易な指標を得ることは簡単ではありません。そのため、脳ドックなどで脳 MRI を撮影しても、脳梗塞の有無などはわかっても、脳が年齢を勘案してどの程度健康かといったことを数値化することはなされてきませんでした。

このような状況に対し、松田らは、アルツハイマー病患者では健常者と比べて海馬領域の大脳皮質が萎縮することを利用して、アルツハイマー病で萎縮しやすい領域の大脳皮質の萎縮度を後述するボクセル単位形態計測 (voxel-based morphometry; VBM) を応用して指標化することで、アルツハイマー病の早期発見に寄与することを発表しました<sup>1)</sup>。そして、この一連の解析手法をソフトウェア化し、「VSRAD」という名称のもと、希望する医療機関が利用できるようにしました (図 1)。使いやすいソフトウェアと、アルツハイマー病で萎縮しやすい領域の萎縮度が数値で出ること、また、ちょうど抗認知症薬が上市されたことがあいまって、VSRAD は瞬く間に全国に普及しました。これは別の観点から見ると、医療関係者でも脳 MRI の情報を上手に利用することができていなかったということを示しています。

VSRAD は「病的な脳の萎縮」を数値化しました。これは医療モデルの観点です。それでは、脳の「健康度」を指標化するにはどうしたらよいのでしょうか？ 医療モデルでは、認知症をはじめ、様々な疾患で、ふたつのことが起こることが知られています。1) 大脳皮質が萎縮する。2) 大脳白質の神経線維の統合度が低下する。大脳皮質は神経細胞 (ニューロン) が集まる場所です。大脳皮質の萎縮は好ましくないことは直感的に理解できます。また、加齢で脳は萎縮することも知られています。このため、大脳灰白質 (grey matter; GM) の健康度指標ということで、GM-BHQ (Grey Matter Brain Healthcare Quotient) と名付けました。

- 日本の医療機関で広く使用されているアルツハイマー病早期診断支援ソフト
- VBMを応用している (BHQと同様にVBMそのものではない)
- アルツハイマー病でやすい海馬領域の萎縮度を健常者データを元にZ値を計算し、数値化
- Z値=2 → 健常よりも2標準偏差落ちている → 100人の中では、下位2.5人
- MRIに慣れていない医師でも、海馬の萎縮度をとらえやすいようになった

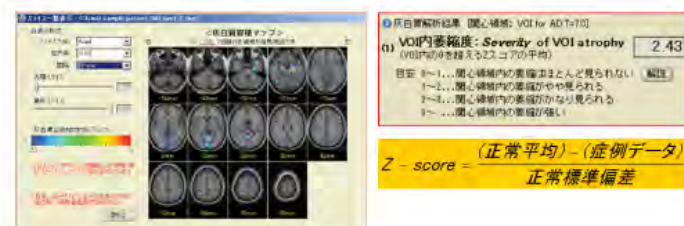


図 1 VBM の臨床応用: VSRAD

一方、大脳白質は神経線維の集まりです。大脳白質の研究では、神経線維の評価に統合度

(integrity) が用いられてきました。これは神経線維がどれだけきれいに揃っているかという指標です。たとえで言うと神経線維は電線に似ています。電線は細い電線の集まりです。統合度が高い神経線維は新品の電線で、中にある細い電線がきちんとそろっています。一方、統合度が低い神経線維は使い古された電線で、一部、細い線が断線していたり、ゆるみが出てしまったりしています。この統合度を指標化できると大脳白質の質を評価することができると考えました。この統合度は、大脳白質の解析で得られる指標のうち、異方性比率(fractional anisotropy; FA)であらわされます。このため、FA-BHQ (Fractional Anisotropy Brain Healthcare Quotinet) と名付けました。

## 参考文献

- 1) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci. Lett.* 382: 269–74, 2005.

## 2. なぜ通常の VBM や FA ではないのか

図 2 および図 3 に一般的な VBM および FA 解析の流れを示します。VBM では、T1 強調画像から、灰白質画像を抽出します。また、同時に白質、脳脊髄液についても評価を行い、被験者の頭蓋内容積を算出します。その後、集団で解析をするために、解剖学的標準化を行います。解剖学的標準化の後、画

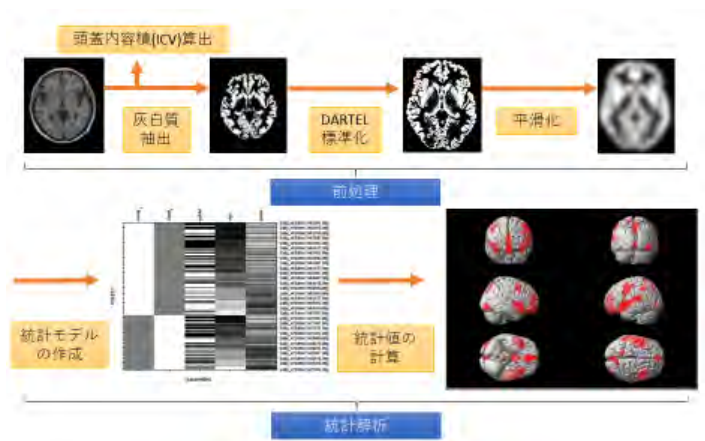


図 2 VBM の概要

像が正規分布に近くなるように平滑化という処理を行います。ここまでの解析を「前処理」といいます。前処理された画像のボクセル値は脳容積となります。1mm 立方のボクセルにおいて、ボクセル値が 0.8 だとすると、そのボクセルにある脳の容積は 0.8mm<sup>3</sup>ということになります。その後、研究者は自らもつ仮説に従って、統計モデルを作成し、統計学的仮説検定を行います。その結果得られる画像のボクセル値は統計値となります。研究者はその値を用いて、「VBM の結果、脳のある領域では、統計学的有意に萎縮していた」などと報告します。ポイントは、VBM は前処理と統計解析の双方から成り立つ統計学的解析手法ということです。

FA 解析には様々な手法がありますが、VBM と同じようにボクセル単位で解析する手法があります。FA 解析では、拡散テンソル画像を撮影します。拡散テンソル画像は撮像したままの状態では、渦電流による歪みが生じています。このために、まず渦電流の補正を行います。次に、脳外組織を取り除いたうえで、渦電流を補正した画像から、FA 画像を作成します。そして、集団解析のために、解剖学的標準化を行います。FA 解析では、ここまでが前処理です。前処理後の画像のボクセル値は FA 値となります。その後、VBM と同様に、研究者は自らもつ仮説に従って、統計モデルを作成し、統計学的仮説検定を行います。その結果得られる画像のボクセル値は VBM と同様に統計値となります。研究者はその値を用いて、「FA 解析の結果、脳のある領域では、統計学的有意に FA が低下していた」などと報告します。ポイントは、FA 解析も前処理と統計解析の双方から成り立つ統計学的解析手法ということです。

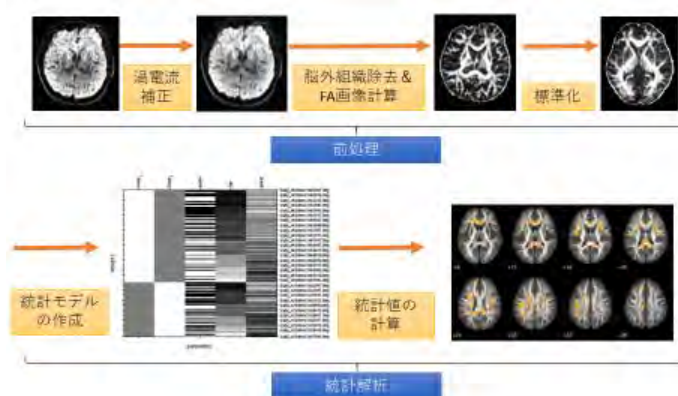


図 3 FA 解析の概要

これらの解析に共通することがあります。それは、VBM や FA 解析を行う際、研究者は脳の「局所」に関心をもって解析を行います。つまり、前提条件に「脳のどこかに特徴がある」という仮説をたてます。このために、脳を 1 辺 1mm~1.5mm 程度の小さな格子（これをボクセル voxel といいます）に区切り、ひとつひとつのボクセルに対して統計を行います。健康な脳は約 1500ml ありますので、大脳全部で考えると、1 辺が 2mm 立方のボクセルでは、おおよそ 20 万弱のボクセル分の情報を持つこととなります。脳画像解析では、この 20 万弱のボクセルに対して統計的仮説検定を行い、多重比較補正などを行っていきます。統計学的に適切な結果を得るためには、十分に大きなサンプルサイズを必要とします。また、局所評価ですので、全体的な特徴量の評価はできません。さらに、これらの解析はあくまでもある集団に対しての特徴を見つけ出すためのものであり、個々人の評価はしていません。このため、個人を評価するためには、応用が必要となります。前項で紹介した VSRAD では、VBM の前処理を行った後、アルツハイマー病で萎縮しやすい領域に対して、健常者データから健常者の平均値、標準偏差を求め、これらの値を使って各個人の領域内のボクセル値を Z 変換するという手法をとっています。
$$Z = \frac{(\text{健常者平均} - \text{被験者ボクセル値})}{\text{健常者標準偏差}}$$
これによって、 $Z=2$  という値が出ると、「健常者に比べて、2SD 小さい」という解釈ができるようになったわけです。この概念と同じ手法を BHQ は採用しています。詳細は次項で述べますが、BHQ では、脳全体を、すでによく知られている脳領域に分



割し、各領域ごとに Z 値を求めました。しかし、BHQ で評価するものは患者データよりも、健常者データが多いことが予想されたため、Z 値を知能指数 (IQ) に代表される平均 100、標準偏差 15 であらわされる分布に変換しました。そして、各領域の BHQ の平均値を求めることで、総合的な BHQ(GM-BHQ, FA-BHQ)を得る方略をとりました。これにより、健常者と比べて自分の脳がどの位置にあるのかを指標化することができたわけです。これまで述べてきているように、GM-BHQ、FA-BHQ はともに VBM や FA の前処理は一般的な処理を踏襲していますので、得られる数値の本質的な意味に手を加えているものではありません。あくまでも、「局所」を見るのではなく、「全体的な評価」を知ることができるように脳の領域を勘案した平均値を算出したということになります。現在は単一の指標を用いていますが、脳領域ごとの BHQ も求めていますので、「記憶に関連する脳領域の BHQ」といった応用も可能です。

### 3. GM-BHQ 及び FA-BHQ の算出方法

以下、GM-BHQ 及び FA-BHQ とその算出の考え方について示します。BHQ の具体的な指標の候補として、まずは、脳科学研究における測定手法の中でも比較的頑健に結果の得られる MRI の構造画像を基にしたものを取りあげました。これらが、灰白質の容積を示す GM-BHQ(Gray Matter-BHQ)と白質の神経線維の状態を示す FA-BHQ(Fractional Anisotropy-BHQ)の2つとなります。

#### VBM を用いた GM-BHQ の算出方法 (図 4)

灰白質の容積については、3次元 T1 強調画像から、神経科学の研究で数多く使われている SPM というソフトウェアに搭載されている Voxel Based Morphometry (VBM) と呼ばれる手法<sup>1)</sup>を用いて灰白質画像を得ま



図 4 GM-BHQ の算出方法

す。さらに、個々人を比較できるように、「標準脳」とよばれる脳に個々の脳を変形します (解剖学的標準化)。その後、健常者データを元に各ボクセルの Z-score を計算し

ます。さらに、BHQ を  $100+15 \times Z\text{-score}$  の計算式により求めます。その後、脳領域別の BHQ を求めます。脳領域の区分は、Automated Anatomical Labeling (AAL) アトラス<sup>2)</sup>によって分類された 116 領域を用います。各領域のボクセル BHQ の平均をとることにより、各領域における BHQ を得ることができます。最後に、各領域の BHQ を平均した値を計算し、GM-BHQ としました。脳は部位により萎縮しやすい領域とそうでない領域があります。単純に全脳で計算するのではなく、各領域について計算した後に、総合的な指標ということで平均することにより、脳領域を勘案した指標となっています。これらの計算は自動化されています。

### DTI を用いた具体的な FA-BHQ の算出方法 (図 5)

神経線維の状態は、拡散テンソル画像 Diffusion Tensor Imaging (DTI) から、FSL というソフトウェア<sup>3)</sup>を用いて、拡散異方向性 Fractional anisotropy (FA) 画像を得

ます。そのために、渦電流補正、脳外組織の除去、FA 値の計算、FA 画像の標準化を行います。その後、GM-BHQ と同じように健常者データを元に各ボクセルの Z-score を求めます。さらに、 $BHQ = 100 + 15 \times Z\text{-score}$  の計算式に

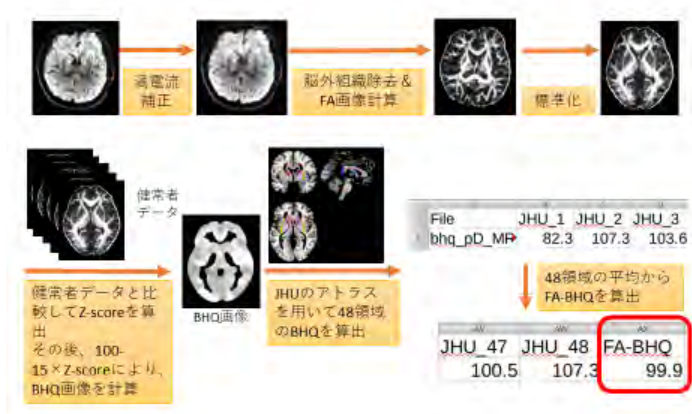


図 5 FA-BHQ の算出方法

より、BHQ も求めま

す。その後、脳領域別の BHQ を求めます。白質の脳領域の区分は、ジョンズ・ホプキンス大学 (JHU)によって提供されている 拡散テンソル画像ベースの白質画像アトラス (4) によって分類された 48 領域を用います。最後に、各領域の指標を平均した値を計算し、FA-BHQ としました。

前項でも述べましたが、GM-BHQ、FA-BHQ の算出は、従来技術を踏襲したものであり、得られる数値の本質的な意味合いにまで手を加えているものではありません。その為、GM-BHQ や FA-BHQ の科学的信頼性について議論を行う際には、基本的にはそれぞれの基となっている従来技術での議論に立ち返ることになります

## 参考文献

- 1) Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38: 95-113, 2007.
- 2) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15: 273-89, 2002.
- 3) Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage* 62: 782-90, 2012.
- 4) Mori S, Oishi K, Jiang H et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage* 40: 570-82, 2008.

## 4. VBM 手法を用いた灰白質容積の変化と「脳の加齢・可塑性」に関する研究

GM-BHQ を作成した背景として、VBM を用いた研究において、加齢により大脳皮質の容積がどのように変化していくか、そして、学習や練習によって大脳皮質の容積に変化があるのかという報告が数多くなされています。本節では、それらの研究報告の中から代表的なものを記述いたします。

### ・VBM の基盤となる細胞レベルでの変化

VBM の解析対象である大脳皮質の変化は、脳の「可塑性 **plasticity**」を反映したものと考えられています。現在、大脳皮質の変化をもたらす要因として、以下の 5 つが考えられています。

1) 軸索の伸長、2) 樹状突起におけるシナプスの増加、3) ニューロンそのものの新生、4) グリア細胞の変化、5) 血管新生。Zatorre ら<sup>1)</sup>は、学習によって脳容積が増加する時には、これらの要因が関与しているだろうと考察しています (図 6)。逆の観点からは、加齢や疾患などで容積が低下するときには上記にあげたことの逆の減少が起こっていることが推測されます。

・VBM手法を用いた灰白質容積と加齢の関係

加齢により脳が萎縮することは従前よりよく知られています。VBMにおいても、そのことが確認されています。Peelleら<sup>2)</sup>は、18歳~77歳の健常者420名のデータを用いて、加齢により全脳容積がどう変化していくかを示しました。そして、頭蓋内容積を考慮することで、全灰白質容積がより適切に評価できることも示しました(図7)。このため、GM-BHQでは、灰白質容積を求めた後、頭蓋内容積で除することで、より適切な

値を得るように工夫しています。この研究も含め、多くの研究が、加齢により大脳皮質の容積が減少することを示しています。何らかの介入によって、大脳皮質容積を増加させることができるならば、その介入は脳に対してアンチエイジング効果を持つこととなります。

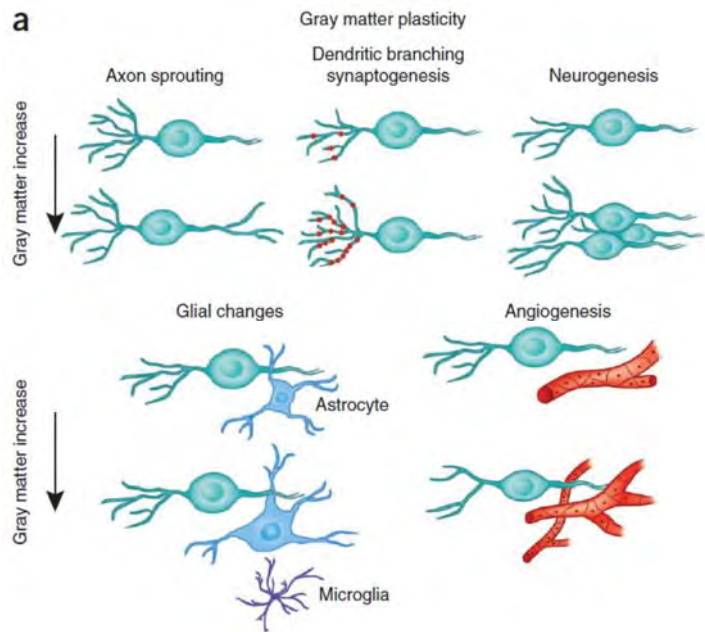


図6 大脳皮質の可塑性の要因

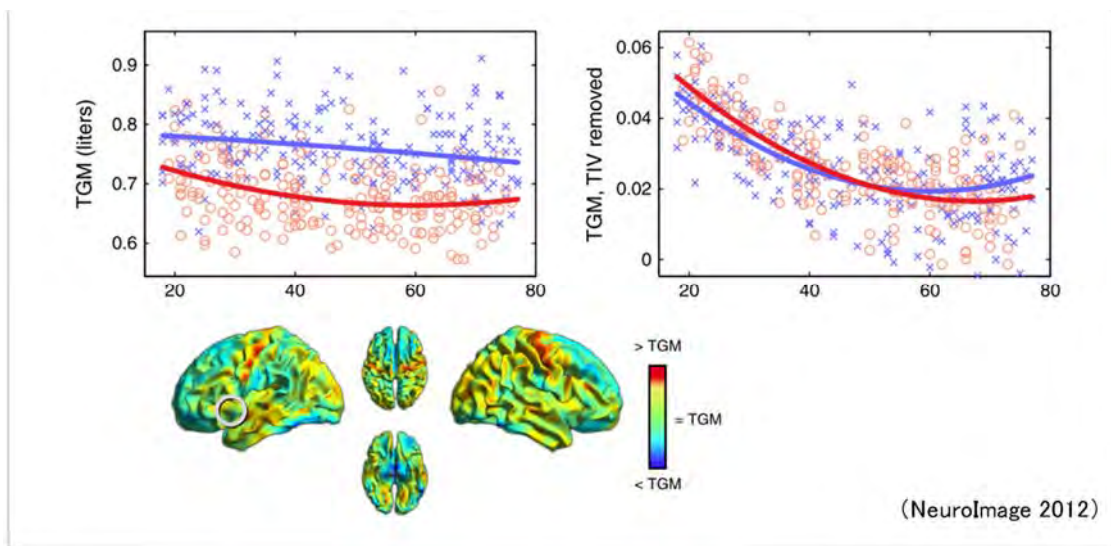


図7 年齢と全灰白質容積、局所灰白質容積の関係

## ・VBM手法を用いたと職種に特化した能力と灰白質容積の関係

特化した能力を必要とする職種の大脳皮質を調べることにより、大脳皮質の容積とスキルに相関関係があることが報告されています。

Maguire ら<sup>3)</sup>は、ロンドンのタクシー運転手の運転経験が、脳の形態にどのように影響を及ぼすかを評価しました(図8)。対象者は、16人の男性タクシー運転手(32-62歳、平均年齢44歳、タクシー運転歴14.3年、1.5-42年)と50名の年齢を合致させた男性の対照群です。両群の群間比較を行うと同時に、タクシー運転手の運転歴と相関する脳領域を求めました。その結果、タクシー運転手は、対照群と比べて両側の後部海馬の容積が大きく、両側の前部海馬の容積は小さいという結果が得られました。海馬体全体の容積には群間差はありませんでした。また、ドライバーの経験歴と後部海馬の容積に正の相関を認めました。

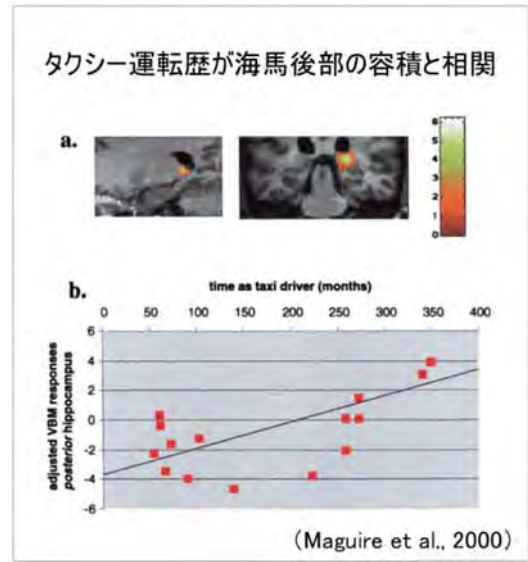


図8 タクシー運転歴と関連する脳領域

この結果から、筆者らは、海馬後部と空間情報の記憶に関係があること、また、環境に応じて脳の構造は変化しようと考察しています。

Foster ら<sup>4)</sup>は、健常者の音楽的な能力と大脳皮質容積の関係を調べています(図9)。68人(うち女性39名、平均年齢25歳)の健常者に対し、様々な音楽のタスクを行い、タスクの成績と相関する脳領域を検討しました。その結果、相対音感タスク(音楽のモチーフをキーを変えて提示し、同じパターンか違うパターンかを判別させるタスク)において、タスクの成績と右聴覚野および両側頭頂間溝に正の相関があることを見出しました。音楽的な才能がある人は聴覚野の容積が大きいことは繰り返し報告されています。それに加えて、相対音感タスクでは、両側頭頂間溝でも相関を認めました。頭頂間溝には様々な役割があることが知られていますが、音楽を演奏することをイメージすることでこの領域が活性化すること

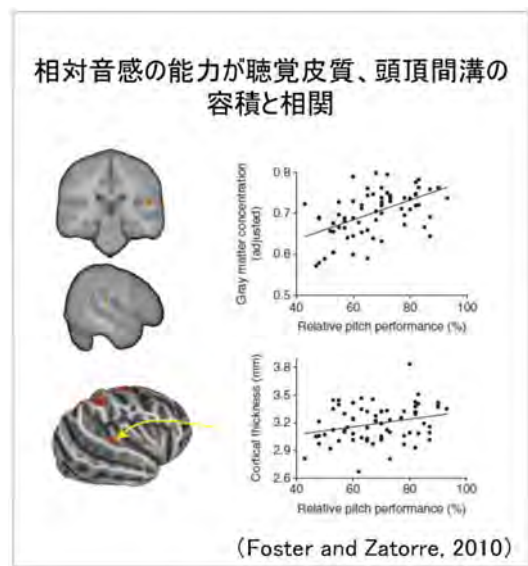


図9 相対音感と関連する脳領域



が報告されています。筆者らは、相対音感には、聴覚野だけでなく、脳の様々なネットワークを使う必要があるのだろうと考察しています。

### ・VBM手法を用いた学習による灰白質容積の変化

特定の個人に対して、介入を行い、介入前後でMRIを測定し、容積変化を調べることにより、学習による大脳皮質の変化について報告されています。

Driemeyerら<sup>5)</sup>は、ジャグリングを学習することで、脳形態がどう変化するかを検討しています(図10)。ジャグリングが全くできない20人の健常者(女性11名、平均年齢26.5歳)に対し、初回のMRIを撮像した後、3つのボールを使ったジャグリングのトレーニングを行い、7日後には60秒間できることを確認したうえで2回目のMRIを撮像し、同様に14日後には120秒間できることを確認したうえで3回目のMRIを撮像し、28日後には180秒間続けられるか確認したうえで、4回目のMRIを撮像しました。その後、ジャグリングの練習をすることを禁じたうえで、2ヶ月後に5回目、4ヶ月後に6回目のMRI撮像を行い、容積がどのように変化したかを検討しました。その結果、ジャ

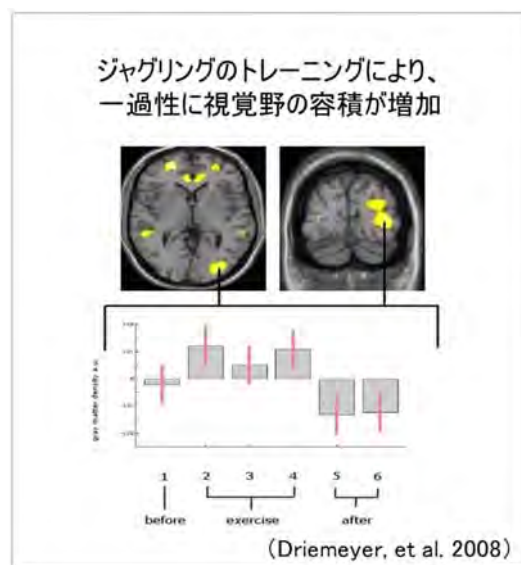


図10 技能習得による脳容積の一過性変化

グリング練習開始後7日目で、視覚野のV5/MT野に容積の増加を認め、その後はジャグリングを継続している間は容積が維持されました。その後、ジャグリングの中止とともに、V5/MT野の容積は減少しました。筆者らは、この変化の背景にあるものとして、学習によって脳構造に変化は起きるが、技能が十分に獲得されると、容積は元に戻るのではないかと考察しています。

Draganski ら<sup>6)</sup>は、ドイツの医学生が2年生終了時に行われる医師国家試験の前試験"Physikum"(筆記試験2日+口述試験1日)のために3ヶ月間勉強することにより、どれだけ脳形態に変化があるかを検討しました(図11)。対象者は、38人の医学生(うち女性21名、平均年齢 $24 \pm 2.3$ 歳)と12人の理学療法学科に所属する対照群(うち女性8名、平均年齢 $22.1 \pm 1.7$ 歳)です。医学生は、試験3ヶ月前に初回のMRIを撮像しました。そして、試験翌日か翌々日に2回目の撮像を行い、3

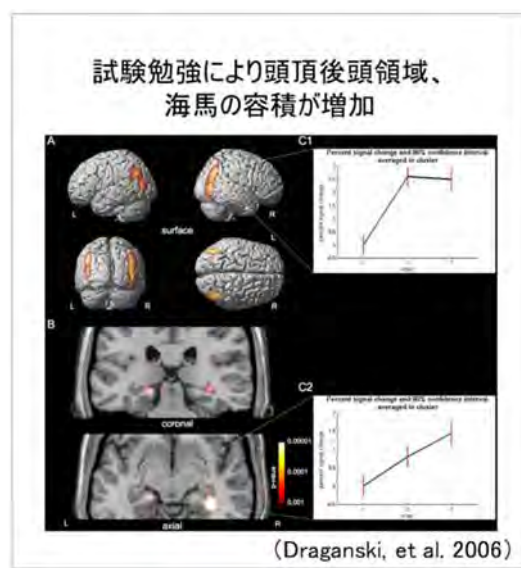


図11 抽象的内容の学習による容積増加

ヶ月後に3回目の撮像を行いました(3回目の撮像は23名)。対象となった医学生の成績は平均的なものでした。理学療法学科の学生は、過去6ヶ月に試験がなく、試験勉強をしなかった人を対象としています。対照に対しては、初回と3ヶ月後の2回MRIを撮像しています。解析としては、初回画像については群間比較を行いました。そして、医学生に関しては、3回の画像に対して反復測定分散分析を行いました。さらに、医学生と対照者のグループ×時間の相互作用も検討しました。その結果、初回画像での群間比較では群間差は認められませんでした。医学生の反復測定分散分析では、頭頂後頭領域と海馬での容積増加を認めました。ただ、容積変化には特徴があり、頭頂後頭領域は、初回から2回めで増加するが、その後は変化しなかった。しかし、海馬は、試験直後で増加していたが、その3ヶ月後にはさらに増加していた。また、交互作用に関しては、医学生のみ変化が認められ、対照では容積変化は認められなかった。これらの結果を受けて、筆者らは、新しい情報を学ぶことは、容積に変化が起きるが、領域によって変化量は変わるかもしれないと考察しています。

#### ・VBM手法を用いた生活習慣や健康と灰白質容積の関係

身体的生活習慣や健康と脳構造との関係も明らかになりつつあります。

Erickson ら<sup>7)</sup>は、日頃から歩く習慣があることが、9年後の脳容積および13年後の認知機能低下に影響を及ぼすかを調べました(図12)。299人(うち女性182名、平均年齢78歳)に対して1週間に何ブロック歩くかを調べ、歩行距離と9年後の脳容積にどのような相関があるかを調べました。また、歩行距離に応じて4群にわけ、容積増加を起こす歩行距離の閾値があるのかも調べました。さらに、9年後の脳容積がそれから4年後(初回から13年後)の認知機能低下にどう影響するかを調べました。その結果、高齢者の歩行距離は1週間で全く歩かない人から300ブロック歩く人までさまざま、平均値は $56.3 \pm 69.7$ ブロック、中央値は25ブロックでした。相関解析の結果、歩行距離が長い人ほど、9年後に脳の容積が大きいことが示されました。また、容積が増加するためには、1週間に72ブロック(約9-14km)歩いていることが必要でした。さらに、脳容積とその後の認知機能低下に関連があり、容積が小さいと認知機能低下のリスクが2倍になることが示されました。これらの結果から、筆者らは、一定の距離を歩くことがその後の脳容積に影響し、ひいては認知機能低下のリスクを下げる可能性があると考えしています。

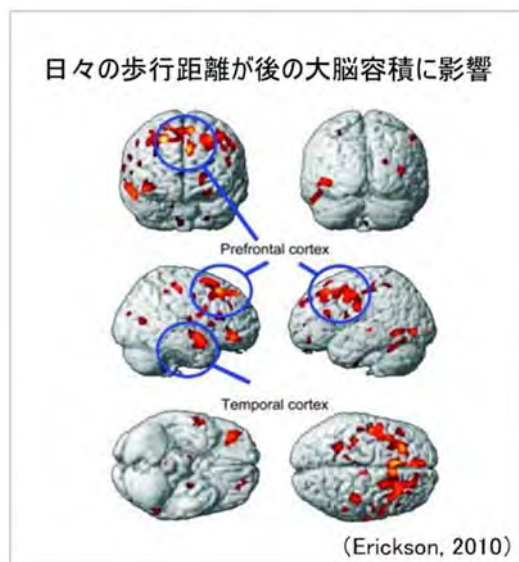


図12 生活習慣が数年後の  
大脳容積に及ぼす影響



Alosco ら<sup>8)</sup>は、心不全患者の運動機能と大脳皮質容積/皮質厚および認知機能の関係を調べました(図 13)。心不全患者 69 名(平均年齢 68.1 ± 8.0 歳)に対して、MRI および 2 分間昇降テスト、Mini-mental state examination を施行し、運動機能と全大脳皮質容積/皮質厚の相関を検討しました。なお、本研究では、大脳皮質の抽出は SPM ではなく、FreeSurfer というソフトを用いています。その結果、心不全患者の運動機能は全大脳皮質容積および平均皮質厚と正の相関を示しました。さらに、大脳皮質容積と皮質厚は認知機能とも相関していました。このことから、心不全患者において、運動機能低下と認知機能低下の関係に大脳皮質容積低下が介在しているのではないかと考察しています。

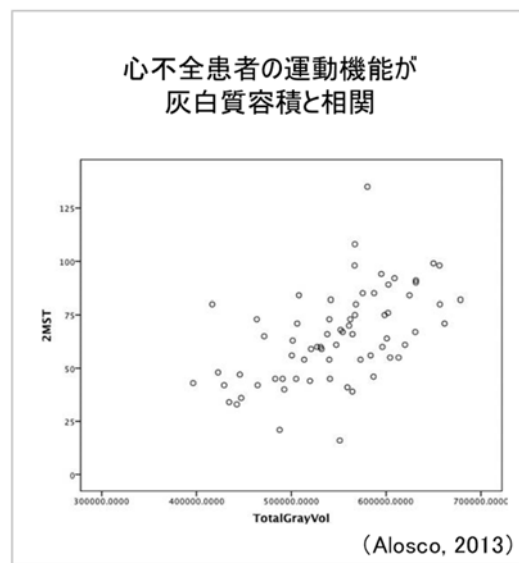


図 13 健康が大脳皮質に及ぼす影響

#### ・VBM 手法を用いた灰白質容積と脳の健康・可塑性について

VBM に関しての先行研究をまとめると、以下のことが言えます。

- 脳には可塑性があり、灰白質は様々な要因で増え得ることが示されている
- 灰白質容積の減少の大きな要因は、加齢である
- 横断研究において、学習能力や経験年数と灰白質の容積には相関があることが示されている
- 縦断研究においては、ヒトは学習することで灰白質の容積が増加することが示されている
- 身体の健康が大脳皮質の容積に影響する

脳の「若返り」を何によって定義するかにもよりますが、先行研究からは、加齢により灰白質の容積が減少すること、そして、様々な介入により、灰白質の容積が増加することを勘案すると、脳の容積を増加させるような介入は、灰白質容積の観点からは、本来は萎縮すべきものが萎縮しなかったという点でアンチエイジング効果があると考えられることとなります。前述のように、GM-BHQ は VBM の手法を応用したものであり、得られる数値の本質的な意味合いに手を加えているものではありません。このため、GM-BHQ 自体も VBM と同様に脳の可塑性を反映しうると考えられます。

## 参考文献

- 1) Zatorre RJ, et al. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci* 15: 528-536, 2012.
- 2) Peelle JE, et al. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60, 1503–16, 2012.
- 3) Maguire EA, et al. Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Taxi Drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 4398–4403, 2000.
- 4) Foster NEV and Zatorre RJ. Cortical Structure predicts success in performing musical transformation judgements. *Neuroimage* 53: 26-36, 2010
- 5) Driemeyer J, et al. Changes in Gray Matter Induced by Learning—Revisited. *PLoS ONE* 3, e2669, 2008.
- 6) Draganski, B, et al. Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning. *The Journal of Neuroscience*, 26: 6314-6317, 2006.
- 7) Erickson KI, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood. *The Journal of the American Academy of Neurology*, 75: 1415-1422, 2010.
- 8) Alosco ML. et al. Poorer physical fitness is associated with reduced structural brain integrity in heart failure. *J. Neurol. Sci.* 328: 51-57, 2013.

## 5. BHQ を使った脳の健康・可塑性との関係性についての研究

本プログラムにおいても、GM-BHQ や FA-BHQ が脳の健康指標となり得るかを明らかにするための取り組みとして、実験協力者の年齢性別や様々なアンケート、心理テストと BHQ の関係についての研究を進めております。

### ・BHQ とその他の指標との関係性分析

前述のように、VBM が対象とする大脳皮質は年齢とともに低下すると報告されていることから、GM-BHQ 及び FA-BHQ が年齢とともに減少するかを確認しました。このため、神経疾患の既往歴のない健常者 144 名(平均年齢：48.4±8.0 歳)の年齢とそれぞれの BHQ の値の関係を検証しました。検証に用いた MRI データは、京都大学(60 名、平均年齢：44.6±8.0 歳)、東京大学(54 名、平均年齢：52.5±7.3 歳)、理化学研究所(30 名、平均年齢：48.8±5.1 歳)の 3 拠点で取得しました。

結果、GM-BHQ も FA-BHQ も年齢と共に低下する傾向があることを確認しました((GM-

BHQ and age (n = 144, R = 0.610, b = -0.618, p < 0.001)、FA-BHQ and age (n = 144, R = 0.417, b = -0.219, p < 0.001))。

また、撮像拠点ごとに得られた年齢と GM-BHQ と FA-BHQ の傾向に違いがないかを検証しました。GM-BHQ と年齢の関係については、各拠点でも年齢と共に低下する傾向が見られました(京都大学 (n = 60, R = 0.568, b = -0.560, p < 0.001)、東京大学 (GM-BHQ and age (n = 54, R = 0.547, b = -0.506, p < 0.001)、理化学研究所 (GM-BHQ and age (n = 30, R = 0.506, b = -0.594, p < 0.01))。FA-BHQ と年齢の関係については、京都大学と東京大学で撮像したデータについて年齢と共に低下する傾向が見られましたが、理化学研究所で撮像したデータについては傾向が見られませんでした(京都大学 (n = 60, R = 0.363, b = -0.148, p < 0.01)、東京大学 (FA-BHQ (n = 54, R = 0.361, b = -0.194, p < 0.01)、理化学研究所 (FA-BH (n = 30, R = 0.129, b = -0.080, n.s.))。

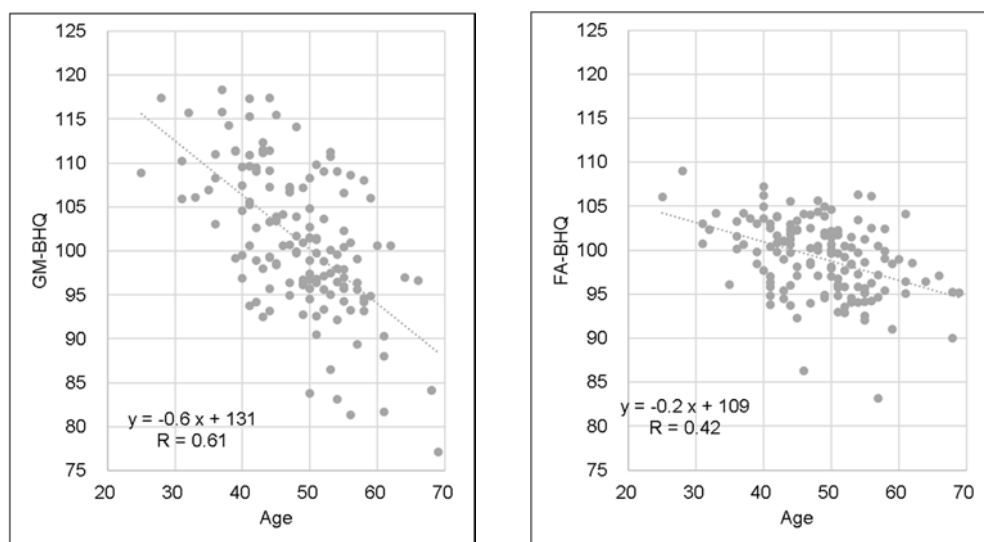


図 14 BHQ と年齢の関係 (n=144)

一方、身体の健康に関する指標として生活習慣病やメタボリックシンドロームの検診などにも用いられる BMI や血圧(高血圧や低血圧の有無)、脈拍と BHQ の関係を調べました。結果、BMI が 25 以上の肥満と言われる人は GM-BHQ が低い傾向があることに加えて、低血圧の人は FA-BHQ が有意に低いことが確認されました (Table1 Model1,2)。このことは、因果関係は分かりませんが、脳の状態を示す BHQ と身体の健康の間には、関連があることが示唆されます。一方、生活スタイルの中で仕事のある平日と仕事のない休日における生活時間(睡眠時間や食事の時間、仕事の時間など)と BHQ との関係についての分析も進めました。生活時間との関係については、平日に十分な休養を取ることや食事をゆっくりとすること、逆に休日に

はあまりゆっくりと食事をしたり休息をしないことが GM-BHQ や FA-BHQ を高い状態になっていることが明らかになりました (Table1 Model3)。このことは、一般に健康な生活、つまり平日に働き過ぎず、一方で休日に休み過ぎない生活が、GM-BHQ や FA-BHQ と関連していることを示しており、健康に関する多面的な評価の一つとしてこれら二つの指標を用いることが可能になると考えております。

表 1 GM-BHQ、FA-BHQ と身体 の健康、生活時間との関係

	Model 1.1		Model 1.2		Model 1.3 <sup>a</sup>							
	GM-BHQ		FA-BHQ		GM-BHQ		FA-BHQ					
	b <sup>b</sup>	p-value	b	p-value	b	p-value	b	p-value				
Age	-0.531	<0.001 ***	-0.210	<0.001 ***	-0.534	<0.001 ***	-0.229	<0.001 ***	-0.542	<0.001 ***	-0.231	0.001 ***
sex (male = 1, female = 2)	6.539	<0.001 ***	1.129	0.101	6.320	<0.001 ***	1.371	0.044 *	5.074	<0.001 ***	1.126	0.077
BMI												
obesity (BMI ≥ 25.0)	-2.761	0.030 *	0.598	0.496	-2.306	0.085	0.814	0.371	-2.097	0.071	-	-
emaciation (BMI < 18.5)	0.451	0.777	-1.695	0.127	0.322	0.844	-1.270	0.256	-	-	-	-
blood pressure												
hypertension	-	-	-	-	-1.979	0.103	-0.534	0.517	-	-	-	-
hypotension	-	-	-	-	-0.114	0.946	-2.830	0.015 *	-	-	-2.822	0.010 *
Pulse	-	-	-	-	0.059	0.176	-0.048	0.108	-	-	-	-
daily time use												
weekday: rest	-	-	-	-	-	-	-	-	0.990	0.006 **	-	-
weekday: housework	-	-	-	-	-	-	-	-	0.418	0.063	-	-
weekday: meal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.164	0.013 *
holiday: personal business	-	-	-	-	-	-	-	-	1.207	0.002 **	-	-
holiday: meal	-	-	-	-	-	-	-	-	-1.272	0.006 **	-	-
holiday: rest	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.454	0.030 *	0.259	0.072
holiday: travel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.701	0.035 *
R	0.746	<0.001 ***	0.448	<0.001 ***	0.754	<0.001 ***	0.505	<0.001 ***	0.799	<0.001 ***	0.543	<0.001 ***
R <sup>2</sup>	0.556		0.200		0.569		0.255		0.639		0.295	

現在、この内容に加えて、階層帰属意識や主観的幸福感など主観的社会経済状況などについてのアンケート結果と GM-BHQ や FA-BHQ などとの関係も分析したものを論文として投稿しています (MRI-based Brain Healthcare Quotients: A bridge between neural and behavioral analyses for keeping the brain healthy, PLOS one, 2017)。

(株)明治との共同記者発表資料 (2017年1月18日)

NEWS RELEASE



明日をもっとおいしく

meiji 株式会社 明治

2017年1月18日

**内閣府 ImPACT 山川プログラムと明治による共同研究**  
**日本初の試み！高カカオチョコレート継続摂取による**  
**脳の若返り効果の可能性に道筋**  
 ～開かれた科学を通じたチョコレートによる脳の健康効果解明へ～  
 1月18日にメディアセミナー実施

株式会社 明治(代表取締役社長：川村 和夫)は、内閣府 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) 山川プログラム<sup>(※1)</sup>とともに“チョコレートによる脳の健康効果解明への取り組み”について「オープンサイエンス中間報告会」(会場：日本橋三井ホール)を実施しました。

高カカオチョコレート(カカオ分70%以上のチョコレート)による脳の健康効果に関する実証トライアルの結果、高カカオチョコレートの摂取が脳皮質の量を増加させ、学習機能を高める(脳の若返り)可能性があることを確認しました。

## 【内容】

## ■演題名

内閣府 ImPACT 山川プログラム

「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」オープンサイエンス中間報告  
 ～株式会社 明治との共同研究：開かれた科学を通じたチョコレートによる脳の健康効果解明へ～

## ■概要

45～68歳の成人男女30人(男性15人、女性15人)に、高カカオチョコレート(カカオ分70%以上のチョコレート)を4週間摂取いただき、その前後の脳の健康度を「脳皮質の量」「神経繊維の質」という2つの観点から評価するというもので、高カカオチョコレートの新たな可能性を見出すための新たな試みといえます。

そしてこの度、同実証トライアルの結果、高カカオチョコレートに脳皮質の量を増やし、学習機能を高める(脳の若返り)可能性があることを確認しました。

## ■結果

高カカオチョコレート摂取前後での介入効果の検定として GM-BHQ (Gray Matter-BHQ・脳皮質の量)を測定したところ、摂取前に比べて、摂取後の方が有意に GM-BHQ の値が増加しました。高カカオチョコレート摂取前の平均値が94.7ポイントでしたが、4週間摂取後には95.8ポイントに増加しました。(平均で1.1ポイントの増加。)

なお、GM-BHQの値は、平均が100になるように設定していて、脳皮質の量を意味し、この値が増加することで、新しいことが学べる能力が高まる可能性が期待されます。また、過去の研究から認知症によって脳皮質の量が減少することなどもいくつか報告されていることから、今後これらの関係も調べることができると考えられます。

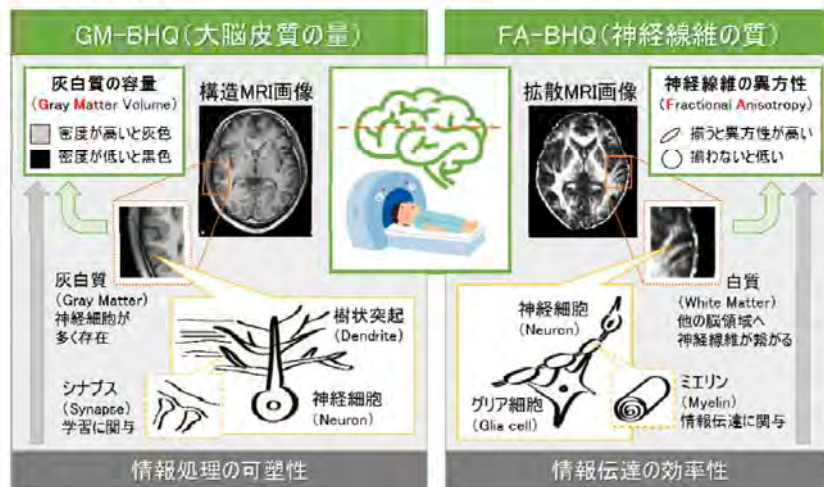
(※1)：革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) 山川プログラム

内閣府が、日本を「世界でもイノベーションに適した国」にするという目的のもと、国家重点プログラムとして取り組んでいます。ImPACTは、公募で選出された16名のプログラム・マネージャー (PM) による、さまざまなジャンルの研究開発があります。山川義徳プログラム・マネージャーが統括する「ImPACT 山川プログラム」(ImPACT 山川プログラム「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」)も、16あるImPACTプログラムのひとつとして推進されています。昨今、日本だけではなく世界的にもうつ病や認知症、脳卒中などの脳・精神疾患患者数が大きな社会的・経済的問題になっています。これに対し、「ImPACT 山川プログラム」では、世界で進む脳・精神疾患の治療研究や脳の機能代償 (機器やIoT (Internet of Things) ※等による失われた機能のサポート) ではなく、脳の健康維持・増進を目的とした研究を行ってきました。中でも、「脳の健康」を考える際に課題になっていた「脳の健康指標」づくりを推進してきました。こうした取り組みの一環として、国際標準化を推進している「脳の健康指標」の検証も兼ねた、開かれた科学としてのBHQ (※2) チャレンジをさまざまな企業と行ってきました。その中で、株式会社 明治との共同研究として高カカオチョコレートによる脳の健康効果に関する実証トライアルを行いました。

※IoT (Internet of Things) : 通信機能を様々な世の中の物に持たせることで、情報通信や制御を可能とすること。

(※2) : BHQ

脳の健康度を測る国際標準指標のこと。現在、脳の「健康度」を測る明確な手法は確立されておらず、IQなどに代表される「脳の働き」を測定するものしかありませんでした。このため「ImPACT 山川プログラム」では、先端科学 (尖った科学) による価値の深掘りとともに、オープンサイエンス (開かれた科学) による非医療分野での脳情報利用の拡大を通じて、「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」を目指しています。多様な心の有り様を可視化する脳情報のデコーディング技術と自分が望む脳の状態へと整えるフィードバック技術、加えて大規模脳情報蓄積基盤の開発とその国際標準化などを中心テーマとして研究活動を推進しています。



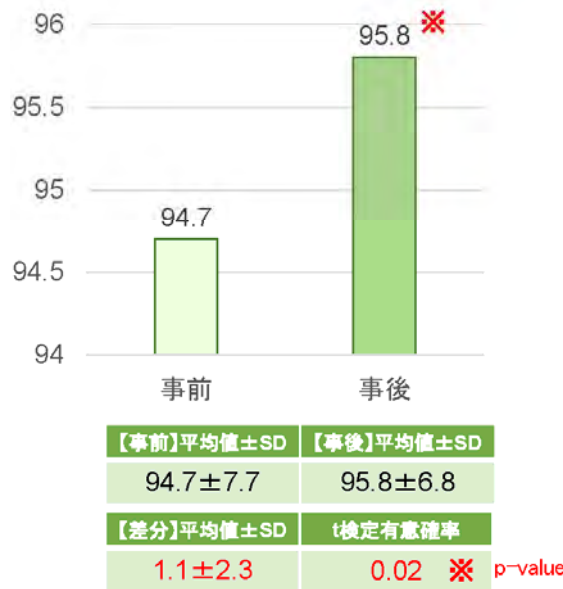


図.高カカオチョコレートの摂取によるGM-BHQの変化

※p-valueは<0.05 (0.05未満) の場合は統計的に有意といえるので、今回の結果 (=0.02) は有意性が認められます。

#### 明治との実証トライアルにおける結果まとめ

※今回の実証トライアルで、以下のことがわかりました。

- 高カカオチョコレートの摂取前後で、GM-BHQ (大脳皮質の量) が有意に増加しました。
2. 大脳皮質の灰白質(Gray Matter)には神経細胞が多く存在し、情報処理の可塑性(学習効果)に関与していることが知られており、大脳皮質の量が増加したことで、学習機能を高める(脳の若返り)可能性が確認出来ました。
  3. 大脳皮質の量と年齢には負の相関関係があることが分かっており、BHQ指標を用いたことで、高カカオチョコレートの継続摂取による「脳の若返り効果」の可能性が見えてきました。

#### 【研究詳細のお問い合わせ】

内閣府 ImPACT山川プログラム

「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」

PM補佐 福田 紘己(フクダ ヒロキ)、岡 宏樹(オカ ヒロキ)

Tel:03-6380-9012

【本件の報道に関するお問い合わせ先】

株式会社 明治 広報部

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-4-16 TEL:03-3273-0700 FAX:03-3273-0900