

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17634

研究課題名（和文）脳が萎縮しても認知機能が維持されるメカニズムの解明

研究課題名（英文）Understanding the gap between age-related brain atrophy and cognitive function

研究代表者

浅原 亮太（Ryota, Asahara）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究員

研究者番号：90847584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：認知症は、認知機能検査や脳の形態評価から総合的に診断されるが、脳萎縮と認知機能に対応しない高齢者が多く存在し、認知症の早期発見を困難にしている原因の一つと考えられる。本研究の目的は、脳の形態と認知機能の“不一致”を解き明かすことである。健常高齢者50名、軽度認知障害者50名の脳の形態計測から、脳の萎縮の程度は海馬など一部の領域を除き、健常高齢者と軽度認知障害者で大きな差はなかった。一方で、認知課題時の脳活動、脳血流動態に関しては、健常高齢者と軽度認知障害者で異なる動態を示すことが確認された。この結果は、脳活動や脳血流動態が、脳の形態と認知機能の“不一致”を説明する可能性があることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脳萎縮が引き起こしうる認知機能低下を抑止するための、残存している脳神経の活動亢進という新たな認知機能制御のメカニズムが解明された。本研究成果は、脳の萎縮と認知機能の“不一致”を説明する基礎的メカニズムの解明のみならず、脳の構造と活動の評価により、認知症の前段階である軽度認知障害と診断されるよりもさらに早い段階で、認知機能低下の兆候を検出することにもつなげられる可能性がある。これは、認知症の進行を抑制する薬剤や運動などの早期介入による効果の最大化、ひいては健康寿命の延伸につながることを期待出来る。

研究成果の概要（英文）：Dementia is diagnosed based on cognitive assessments and brain morphology, but there are many older people whose brain atrophy does not correspond to their cognitive function. The gap between the extent of brain atrophy and cognitive function may be one of the reasons why early detection of dementia is difficult. The purpose of this study was to clarify the “discrepancy” between brain morphology and cognitive function. Brain morphometry data of 50 cognitively healthy older (HO) adults and 50 older adults with mild cognitive impairment (MCI) revealed that the degree of brain atrophy was not significantly different between HO and MCI adults, except for some regions such as the hippocampus. On the other hand, brain activity and cerebral blood flow dynamics during cognitive tasks were different between HO and MCI adults. These results suggest that brain activity and cerebral blood flow dynamics may explain the “discrepancy” between brain morphology and cognitive function.

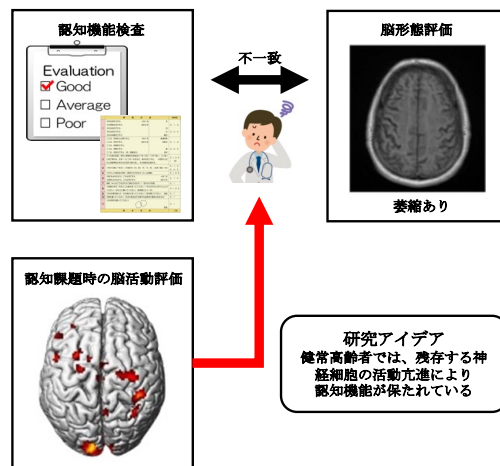
研究分野：脳認知機能、加齢、運動生理学、循環機能

キーワード：脳萎縮 脳白質の統合性 MRI 認知機能 加齢

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国では、認知症高齢者の急増が医療・社会的問題となっている。これまでアルツハイマー型認知症をはじめとする認知症疾患の治療薬の開発が盛んに進められ、薬剤投与により認知機能が保持され、病気の進行を抑えられる効果が報告されている。薬物療法以外にも、認知症のない高齢者や軽度認知障害者への運動介入が、認知機能低下を抑制したとの報告もある。薬物療法・非薬物療法による効果を最大化するためにも、認知症、認知機能低下の兆候を早期に発見することは非常に重要である。



研究背景とアイデア

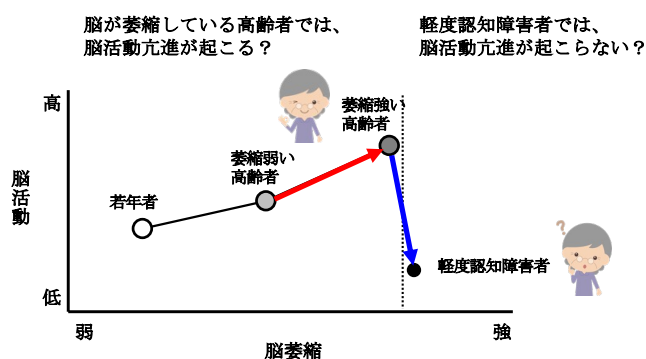
(2) 認知症の臨床診断は、認知機能検査や形態画像検査（コンピュータ断層診断装置や核磁気共鳴画像診断法、以下 MRI と呼ぶ）から行われる。例えば、アルツハイマー型認知症は、MMSE などを用いて認知機能障害がスクリーニングされ、形態画像により内側側頭葉の萎縮が目立つことから診断される。しかし、脳の形態と認知機能が対応しない（脳は萎縮していないが認知機能は低下している、逆に、脳は萎縮しているが、認知機能は保たれているような）認知症者や高齢者も多く存在する。これまで、脳の形態と機能の“不一致”が生じるメカニズムは全く解明されておらず、この不一致が認知症の診断や早期発見を困難にしている原因の一つと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、『脳が萎縮している高齢者でも認知機能が保たれている高齢者では、残存している脳神経細胞や神経ネットワークが代償的に活動することによって機能を保っている』という独創的な仮説を検証することである。これまでの知見では、

「脳の萎縮」＝「認知機能の低下」と考えられてきた。本研究は、脳の

萎縮に着目するだけではなく、「脳の萎縮の程度に応じて神経活動も変化する」という独自の観点を取り込むことで、脳と認知機能の関連の全容解明を目指す。本研究が完成すれば、脳萎縮が引き起こしうる認知機能低下を抑止するための、残存している脳神経の活動亢進という新たな認知機能制御のメカニズムが解明される。本研究は、基礎的メカニズムの解明のみならず、脳の構造と活動の評価により、認知症の前段階である軽度認知症と診断されるよりもさらに早い段階で、認知機能低下の兆候を検出することにもつなげられる可能性を有している。これは、認知症の進行を抑制する薬剤や運動などの早期介入による効果の最大化、ひいては健康寿命の延伸につなげられることが期待出来る。



研究の全体像
脳形態と脳活動の統合的な評価から、健康高齢者の認知機能が維持される基礎的メカニズムを解明する

3. 研究の方法

「健常高齢者では脳の萎縮が生じていても、神経活動により代償されることで認知機能が維持される、一方で軽度認知障害者では脳の萎縮だけでなく、代償的な神経活動が生じないため、認知機能が維持されない」ことを若年者、認知機能に問題のない健常高齢者、軽度認知障害者を対象にした実験により検証した。

(1) 若年者 30 名、健常高齢者 50 名、軽度認知障害者 50 名を対象に、認知機能検査および脳の形態評価を行った。認知機能検査は、認知機能障害や認知症のスクリーニングに用いられる MMSE-J や CDR、さらに注意機能、遂行機能を評価する TMT を実施した。脳の形態評価は、MRI で行い、大脳皮質灰白質の萎縮や白質神経線維の統合性の程度を評価した。

(2) 認知課題時の脳の活動評価は、functional MRI で行った。認知課題は、特に日常生活活動を円滑に送るうえで重要な高次脳機能である“遂行機能”を賦活するタスクスイッチング課題を用いた。遂行機能は、加齢により、また認知症により低下することが報告されており、遂行機能が低下すると、複数の作業が出来なくなったり、行動が開始できなくなったりするなど日常生活、社会生活全般に支障をきたす。

(3) 本研究の鍵は、脳は萎縮しているにも関わらず、認知機能が保たれている高齢者の脳活動の特徴が捉えられるかである。そこで、認知機能に問題のない健常高齢者、軽度認知障害者、若年者を含めた 3 群で、脳萎縮や白質線維の結合性の程度、認知課題時の脳活動を比較検討した。さらに脳活動に必要な酸素を頭蓋内に供給する、内頸動脈・椎骨動脈の血流量の計測を行った。

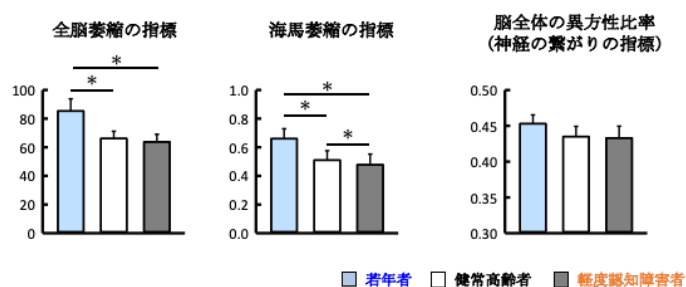
4. 研究成果

(1) 加齢と軽度認知障害が認知機能に与える影響

日常生活から評価される認知機能の指標である CDR、Wechsler Memory Scale-R 論理的記憶 II、MMSE-J の成績を基準に、軽度認知障害者、健常高齢者を選別した。若年者と比べて、健常高齢者、軽度認知障害者では、記憶機能、注意機能、実行機能が低下していた。健常高齢者と比べて、軽度認知障害者では、注意機能が低下していた。

(2) 加齢と軽度認知障害が脳構造に与える影響

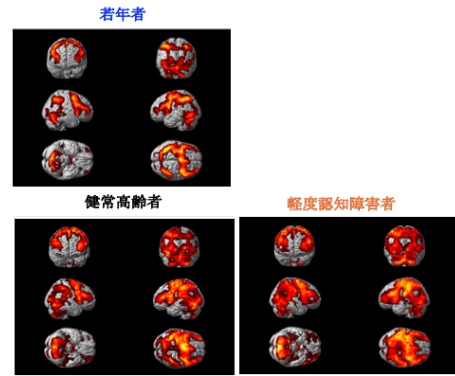
脳構造は、灰白質容積、記憶を司る領域である海馬容積、神経の繋がり指標である脳全体の異方性比率を若年者、健常高齢者、軽度認知障害者間で比較した。灰白質容積、脳全体の異方性比率は、加齢により低下していた。健常高齢者と軽度認知障害者の比較では、灰白質容積、脳全体の異方性比率に違いはなかったが、海馬容積は、軽度認知障害者で低下していた（下図）。



健常高齢者、軽度認知障害者における、脳萎縮

(3) 加齢と軽度認知障害が脳活動に与える影響

認知課題時の脳活動を若年者、健常高齢者、軽度認知障害者間で比較した。若年者では、認知課題に関係する脳領域が活動していた。健常高齢者、軽度認知障害者では、若年者と比べて、脳活動の範囲が拡大していた。課題遂行のために脳活動範囲を拡大させている可能性が考えられた。健常高齢者と軽度認知障害者の比較では、脳活動範囲に違いは認められなかった（右図）。

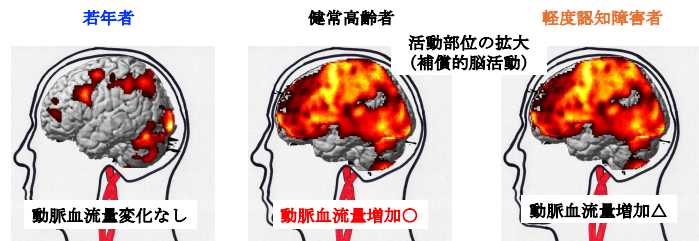


健常高齢者、軽度認知障害者における、脳活動範囲の拡大

(4) 加齢と軽度認知障害が脳血流量に与える影響

安静時、および認知課題時の脳血流量（内頸動脈、椎骨動脈）応答を若年者、健常高齢者、軽度認知障害者間で比較した。安静時の血流量は、加齢により低下していた。健常高齢者と軽度認知障害者間では、安静時脳血流量に差はなかった。認知課題時の脳血流量に関して、若年者では課題によって血流量増加は生じなかった。他方で、健常高齢者では、認知課題時に脳血流量が増加した。軽度認知障害者では、脳血流量が増加する者、変化しない者がいた。

以上、若年者、健常高齢者、軽度認知障害者間の比較より、認知課題時の脳活動や脳血流動態が、脳の形態と認知機能の“不一致”を説明する可能性があることを示唆した。



認知課題における脳活動と脳血流応答の関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ryota Asahara, Kanji Matsukawa.	4. 巻 325
2. 論文標題 Prefrontal oxygenation is quantified with time-resolved near-infrared spectroscopy: effect of sex on baseline oxygenation and the response during exercise	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	6. 最初と最後の頁 R31-R44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpregu.00048.2023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 浅原亮太、石井圭、小林吉之、小峰秀彦	4. 巻 40(9)
2. 論文標題 運動から認知を予測する	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 理学療法	6. 最初と最後の頁 835-843
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryota Asahara, Kei Ishii, Nan Liang, Yukari Hatanaka, Kei Hihara, Kanji Matsukawa	4. 巻 322
2. 論文標題 Regional difference in prefrontal oxygenation before and during overground walking in humans: a wearable multichannel NIRS study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	6. 最初と最後の頁 R28-R40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpregu.00192.2021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ryota Asahara
2. 発表標題 Prefrontal oxygenation was quantified with a time-resolved near-infrared spectroscopy: effect of sex on baseline oxygenation at rest and the response during exercise
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------