

令和 6 年 4 月 4 日現在

機関番号：34309

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19696

研究課題名（和文）pre-MCIの早期発見・改善に向けた抑制機能を指標とするソフトウェア開発

研究課題名（英文）Development of inhibitory function assessment software for early detection and improvement of pre-MCI

研究代表者

兒玉 隆之（Kodama, Takayuki）

京都橘大学・健康科学部・教授

研究者番号：80708371

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：認知症高齢者が急増している我が国では、脳内で潜在的に進行する微細な認知機能の変化時期となる「前軽度認知機能障害（pre-MCI）」をいかに早期に発見し対応するかが重要となる。本研究では、「抑制機能」がpre-MCIの段階から機能低下を生じる点に着目し、アプリを開発し有用性を検証した。その結果、高齢者のアプリ実行時の脳機能活動は、脳波N2成分および後期成分共に前頭極を中心とした神経活動を認め、これまで報告されている報告（植田、兒玉ら、2021）と同様の結果が示唆された。さらに、抑制機能には多くの感覚情報が影響を及ぼすため精緻な変化を検出できる神経生理学的評価を用いることの重要性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によるアプリの開発および応用への取り組みは、医師、理学療法士などの認知症ケアの実践家を中心に構成されていた。さらに医学（病態診断）のみならず機械工学や感性工学（アプリ開発・安全性検証）などの専門家を巻き込んだ学際的・領域横断的な研究であった。また、本アプリは、従来の評価法に比べて大幅に小型化・簡易化され、評価件数の増加・利用者の拡大が見込まれるため、病院施設や介護施設のみならず一般社会においても認知機能低下や認知症の予防対策ツールとなる可能性が期待される。よって、本研究成果は認知症予防の方向性を大きく変革させる可能性を有すると考える。

研究成果の概要（英文）：In Japan, where the number of elderly people with dementia is rapidly increasing, it is important to detect and respond to pre-mild cognitive impairment (pre-MCI) at an early stage, which is the period of subtle cognitive changes that are potentially developing in the brain. In this study, we focused on the point at which 'inhibitory function' begins to decline from the pre-MCI stage, developed an app, and verified its usefulness. As a result, neural activity centered on the frontal pole was observed in both the N2 and EEG late components of the functional brain activity of the elderly when running the app, suggesting results similar to those reported so far (Ueda, Kodama et al., 2021). Furthermore, the importance of using neurophysiological assessments to detect precise changes in inhibitory function was clarified, as sensory information influences this function.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：pre-MCI 脳波 事象関連電位 ゲーティング 抑制機能 アプリケーション

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢人口の急速な増加を迎えた日本において、高齢化率および平均寿命は増加の傾向を示している。一方で、平均寿命と健康寿命の差は、社会保障給付費の増大につながる一要因として社会問題視されている。これら超高齢社会における深刻な医学的問題の一つに、「認知症」がある。認知症に対する根本的な治療法が確立していない現状においては、加齢や生活様式によって脳内で潜在的に進行する微細な認知機能の変化をいかに早期に発見し対応するかが重要となる。これまで、認知症を早期から検出する取り組みとして、従来提唱されてきた軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) や前認知症期 (プロドローマル期) の概念に留まらず、主観的認知機能低下 (Subjective Cognitive Decline: SCD) や MCI より前段階の認知症前臨床期 (プレクリニカル期) の概念が提案されている。MCI は認知症に先行して出現し、SCD は MCI よりも先行する前臨床期の症状段階になり得る可能性があると考えられる一方で、SCD は前臨床期に必ず出現するとは限らないとする報告もある。これらのことは、認知機能変化を早期から検出するためには、顕在化された認知症の初期段階を捉えるだけでは不十分である可能性を示唆している。また、MCI で認知機能障害が顕在化した段階では、神経細胞の変性や脱落を阻止し改善させることは困難 (不可逆的変化) となるため、認知症の症状が顕在化していない「プレクリニカル期」以前の脳機能の微細な変化を捉えることが重要となる。しかし、その様々な取り組みや有効性の検証が行われているものの、未だ確立していない。

2. 研究の目的

研究代表者らは、顕在的な遂行機能や記憶といった高次の認知機能の基層となる「抑制機能」(Friedman, 2008)が、無症候期の pre-MCI の段階から機能低下を生じる点に着目し、神経生理学的見地 (脳波研究) から検証を行ってきた。それらの結果、高齢者の抑制機能は若年健康者とは差異を有し、独自に開発した抑制機能課題が pre-MCI 検出の有用な評価指標になり得ることを示唆した(植田, 児玉, 2021)。本研究では、これまでの研究を応用し、抑制機能低下の度合いを基準とする pre-MCI 評価のためのアプリを開発しその有用性を検証した。さらに、アプリ実施時の脳活動への影響要因を検討するため、脳内のゲーティング機能に着目した。ゲーティング機能とは、不必要な情報を遮断し、必要な情報のみを選択的に処理する脳の機能であり、抑制機能と密接に関連していると考えられる。そこで、ゲーティング機能の働きを評価し、抑制機能との関連性を明らかにすることが重要と考えた。脳波計測は、非侵襲的かつ時間分解能に優れた手法であり、認知機能の評価に広く用いられている。本研究においても、抑制機能課題遂行時の脳活動パターンを詳細に分析し脳活動変化を捉えることを目指した。これにより、アプリによる pre-MCI 評価の妥当性を脳活動の観点から裏付けることが可能となる。

3. 研究の方法

1) 抑制機能評価アプリの開発および評価の有用性検証

大がかりなシステム装置構成のため汎用性の低かった抑制機能課題を、操作性や視認性を高め、デバイスへ重畳した抑制機能評価アプリ (以下、アプリ) (図1) を開発し、その有用性を検証した。対象は、京都府、愛知県および岡山県にある4つの高齢者施設に通所している地域在住高齢者 80 名。実験手順は、抑制課題条件とし

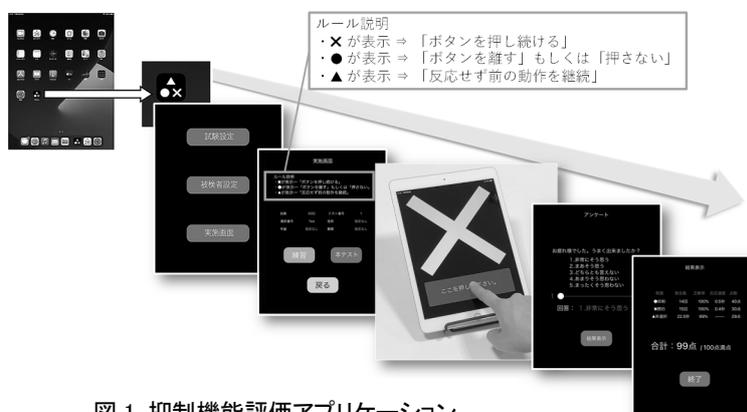


図1 抑制機能評価アプリケーション

て、1 施行呈示刺激回数 100 回 (抑制刺激は出現率 30%) を 3 回実施し、正答率と反応時間の平均値を求めた。その際、画面上の刺激図形出現時をトリガー同期させ脳波事象関連電位 (ERP) を算出し加算平均値を求める。そこから、刺激の認識と判断をそれぞれ反映する脳波成分 N2 および後期成分と成分出現時の脳活動を LORETA イメージング解析にて同定した。

2) 抑制機能の機能基盤となるゲーティングと認知機能の関連性についての神経生理学的検証
 ヒトは目的とする行動に必要な感覚情報へ注意を向けることで、効率的な行動を可能としている。抑制機能発動においては、意思決定へ向けいかに外界からの感覚情報を制御し、円滑な情報処理を実現させるかが重要となる。そこで本実験では、認知処理を行うための感覚情報フィルター機能 Sensory Gating (以下、ゲーティング) に着目し、ゲーティングを反映する事象関連電位 P50 成分と認知機能を反映する P3 成分の関連性について検証した。対象は認知機能障害および聴覚障害のない健常若年者 20 名と健常高齢者 26 名とした。方法は聴覚ペアパルス課題 (課題①) と聴覚ペアパルス課題と聴覚刺激による弁別課題を組み合わせた課題 (課題②) を実施し脳神経活動を比較検討した。

3) 抑制機能課題時の脳内情報処理ネットワークの解明

本実験では、抑制機能を評価するサイモン課題中の脳波解析を用いて MCI 地域在住高齢者の神経生理学的特徴を検討した。対象となった健常対照者 402 名と MCI 高齢者 47 名に対して、人口統計学的特徴、認知機能、身体機能、安静時 MRI と脳波 (rs-EEG)、サイモン課題中の事象関連電位 (ERP)、課題の正答率と反応時間を評価した。MCI 高齢者の rs-EEG ネットワークを評価するために eLORETA-ICA を用いて解析した。

4. 研究成果

1) 抑制機能評価アプリの有用性効果

高齢者の抑制課題条件実行時の脳機能解析の結果、神経活動値が 2SD を超えた脳領域として N2 成分出現時は右側頭極および前頭極 (図 2)、後期成分出現時は右前頭極が同定された (図 3)。N2 成分の側頭極は、形態認知の際に活動する領域であり、前頭極は側頭極と密接な関係を持ち、外的刺激に対する探索活動や判断を担う領域であることが示唆されている。若年者と高齢者の脳内情報処理過程においては、N2 成分の刺激の一致もしくは不一致を反映している初期的な認知処理過程から、後期成分の意図活動の監視や調整に至るまでの処理過程に、機能的差異を有する可能性が示唆された。現段階では本脳領域のネットワーク解析や SVM による解析を進めており、研究成果を英文誌に投稿予定となっている。

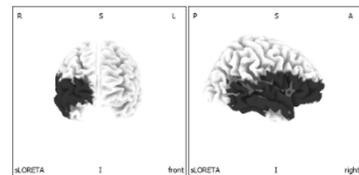


図 2 N2 成分出現時の脳活動領域

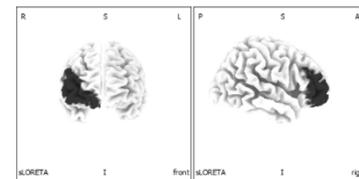


図 3 後期成分出現時の脳活動領域

2) 抑制機能の機能基盤となるゲーティングと認知機能の関連性

課題①では、若年者群と高齢者群で聴覚 SG 比に有意な差は認めなかった。課題②では、若年者群と高齢者群の比較において、P300 成分の潜在時は若年者群と比較して高齢者群で有意に遅延した。また、聴覚ゲーティングと P300 成分の潜在時 ($r=0.77, p<0.01$) および振幅値 ($r=0.66, p<0.05$) の間に有意な正の相関を認めた。脳活動部位の比較について、P300 成分出現時に若年者群で左背側後帯状皮質に有意に高い活動性を認め、S1P50 成分出現時は両側島皮質、S2P50 成分出現時は左体性感覚連合野にいずれも若年者群で有意に高い活動性を認めた (図 4)。神経機能的連関性については、脳神経活動領域の同定結果を踏まえ右前頭極と右体性感覚連合野、左体性感覚連合野の 3 領域における中心領域 (MNI 中心座標) を、前頭極 ($x, y, z : 0, 55, 0$)、体性感覚連合野の 2 領域 ($x, y, z : 0, -45, 65$) および ($x, y, z : 0, -65, 45$) として ROI 設定された。これら ROI 間の機能的連関についてコネクティビティ分析した結果、①と③の間において、若年者は高齢者に比較し β 波帯域において有意に強い神経機能的連関性を認めた (図 5)。本成果は、学会発表および論文として公表されている。

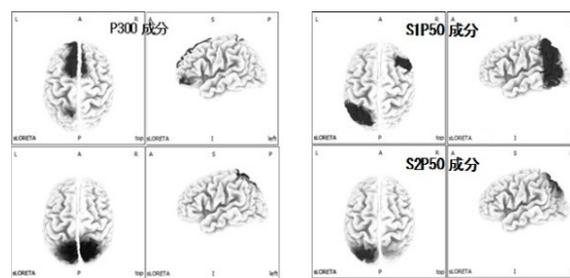


図 4 後期成分出現時の脳活動領域

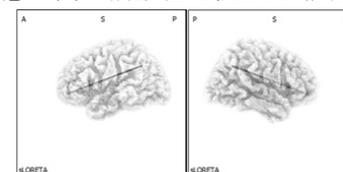


図 5 コネクティビティ解析結果

3) 抑制機能課題時の脳内情報処理ネットワークの解明結果

MCI 高齢者は、サイモン課題の正答率は低く、反応時間が遅いことが観察された ($p < 0.01$)。また、健常者と MCI 高齢者の脳容積には差がないにもかかわらず、MCI 高齢者では背側注意ネットワーク (DAN) 活動の有意な低下 ($p < 0.05$) と ERP の N2 振幅値の低下 ($p < 0.001$) が観察された。さらに、MCI 高齢者において、DAN 活動は、教育 ($R_s = 0.32, p = 0.027$)、全般的な認知機能 ($R_s = 0.32, p = 0.030$)、処理速度 ($R_s = 0.37, p = 0.010$) と有意な相関関係を認めた。eLORETA-ICA ネットワークを追加した MCI の識別精度は、0.7817 から 0.7929 の範囲であり、曲線下面積は 0.8492 から 0.8495 の範囲であった (表 1)。これらのことから、脳波 (eLORETA-ICA アプローチ) は、MCI 高齢者における特異的な変化を捉える可能性を示唆した。このことは、地域在住の高齢者における MCI の早期発見に役立つ可能性を意味する。本成果は、論文として公表されている。

表 1 SVM とロジスティック回帰分析による MCI の判別

	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Precision	F1 Score	AUC
SVM						
Model 1	0.7372	0.6605	0.8077	0.7594	0.7065	0.8077
Model 2	0.5434	0.0465	1.0000	1.0000	0.0889	0.5063
Model 3	0.7394	0.6465	0.8248	0.7722	0.7038	0.7996
Model 4	0.7817	0.7209	0.8376	0.8031	0.7598	0.8400
Model 5	0.7751	0.7070	0.8376	0.8000	0.7506	0.8424
Model 6	0.7929	0.7163	0.8632	0.8280	0.7681	0.8495
Logistic						
Model 1	0.7238	0.6651	0.7778	0.7333	0.6976	0.7941
Model 2	0.6125	0.3070	0.8932	0.7253	0.4314	0.5063
Model 3	0.7416	0.6884	0.7906	0.7513	0.7184	0.7986
Model 4	0.7684	0.7395	0.7949	0.7681	0.7536	0.8408
Model 5	0.7706	0.7395	0.7991	0.7718	0.7553	0.8419
Model 6	0.7795	0.7535	0.8034	0.7788	0.7660	0.8492

Model 1: Cognitive function tests (Word list memory, TMT-A, TMT-B, and SDST)

Model 2: eLORETA-ICA network activities composite score

Model 3: Combination of Model 1 and Model 2

Model 4: Combination of Model 3 and confounding factors

Model 5: Combination of Model 1, confounding factors, and MRI data

Model 6: Combination of all factors

SVM support vector machines, Logistic logistic regression, AUC area under the curve

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 山内 良祐, 牟禮 努, 小寺 晶子, 加藤 あずさ, 大角 しずか, 引野 伽乃, 池尻 生実, 村田 伸, 兒玉 隆之	4. 巻 12
2. 論文標題 精神運動発達遅滞児にとっての他者の違いが情動および認知機能へ及ぼす神経生理学的影響	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ヘルスプロモーション理学療法研究	6. 最初と最後の頁 107 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9759/hppt.12.107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 合田 明生, 兒玉 隆之, 中野 英樹, 満丸 望, 森田 喜一郎, 村田 伸	4. 巻 12
2. 論文標題 地域在住高齢女性における表情画像観察が脳神経活動に及ぼす影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ヘルスプロモーション理学療法研究	6. 最初と最後の頁 75 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9759/hppt.12.75	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 AKIO GODA, KAZUYA INOKO, MAYUMI KAGAMI, TAKAYUKI KUMEI, TOMOHIRO UEDA, KANO HIKINO AND TAKAYUKI KODAMA	4. 巻 74
2. 論文標題 Effects of Tactile Stimulation by Foams of Different Viscosities on Electroencephalogram Signals From Brain Regions Involved in Emotional Processing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cosmetic Science	6. 最初と最後の頁 81 ~ 91
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 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 Goda Akio, Shimura Takaki, Murata Shin, Kodama Takayuki, Nakano Hideki, Ohsugi Hironori	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Robot-Assisted Activity Using a Communication Robot on Neurological Activity in Older Adults with and without Cognitive Decline	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4818 ~ 4818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12144818	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小田桐匡, 岩瀬弘明, 兒玉隆之, 日沖義治, 吉田武史, 中地佑果, 村上貴士, 駒垣裕澄, 柴田真明	4. 巻 43
2. 論文標題 右半球脳損傷後遺症者の路上運転時の視覚探索	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 高次脳機能研究 (日本高次脳機能障害学会誌)	6. 最初と最後の頁 111 ~ 112
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 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 兒玉隆之	4. 巻 25
2. 論文標題 認知症前臨床期の早期発見・改善に向けた抑制機能を指標とするアプリケーション開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 40 ~ 44
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 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 兒玉隆之	4. 巻 25
2. 論文標題 抑制機能評価アプリを用いた認知機能低下の早期発見と改善戦略の探求	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 100 ~ 103
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 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 Katayama Osamu, Stern Yaakov, Habeck Christian, Lee Sangyoon, Harada Kenji, Makino Keitaro, Tomida Kouki, Morikawa Masanori, Yamaguchi Ryo, Nishijima Chiharu, Misu Yuka, Fujii Kazuya, Kodama Takayuki, Shimada Hiroyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Neurophysiological markers in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment: an EEG study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Alzheimer's Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13195-023-01368-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 引野伽乃, 植田智裕, 兒玉隆之
2. 発表標題 高齢者における聴覚ゲーティング機能が認知処理過程に及ぼす影響
3. 学会等名 第25回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 合田明生, 志村孚城, 村田伸, 兒玉隆之, 中野英樹, 安彦鉄平, 宮地諒, 大杉紘徳, 奥山恵理子
2. 発表標題 早期認知機能低下を検出するアプリケーションの妥当性 - 脳波空間解析を用いた検証 -
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 合田明生, 牧貴紀, 兒玉隆之
2. 発表標題 音の明瞭度を向上させるスピーカーの使用が 聴覚刺激に対する脳内情報処理に及ぼす影響 - 健常成人男性における事象関連電位を用いたパイロット研究 -
3. 学会等名 第40回BME on Dementia研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小田桐匡, 岩瀬弘明, 日沖義治, 吉田武史, 大村佑果, 柴田真明, 石田洸, 猪又千広, 大手一慶, 阪本彩澄香, 兒玉隆之
2. 発表標題 脳損傷後遺症者の路上運転時の視覚探索の特徴: 標識・信号への注視行動分析より
3. 学会等名 第7回日本安全運転医療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山内 良祐, 牟禮 努, 小寺 晶子, 木村あずさ, 大角しずか, 池尻生実, 伊藤大輝, 村田伸, 兒玉隆之
2. 発表標題 精神運動発達遅延児でコミュニケーション対象者の違いがもたらす脳機能ネットワークの差異についての検証
3. 学会等名 第10回日本小児理学療法学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秦 堯史, 井上真理, 兒玉隆之
2. 発表標題 異なる接触方法におけるタオルの風合い評価と脳波分析
3. 学会等名 日本繊維機械学会 第76回年次大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 青山敦、上田一貴、兒玉隆之 他	4. 発行年 2024年
2. 出版社 (株) R & D支援センター	5. 総ページ数 210
3. 書名 脳波計測・解析の実用ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>兒玉研究室ホームページ https://www.tk-lab.net/</p>

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
研究分担者	村田 伸 (Murata Shin) (00389503)	京都橋大学・健康科学部・教授 (34309)	
研究分担者	片山 脩 (Katayama Osamu) (60845999)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 老年学・社会科学研究センター・外来研究員 (83903)	
研究分担者	森田 喜一郎 (Morita Kiichiro) (20140642)	久留米大学・付置研究所・客員教授 (37104)	

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