

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 2 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300186

研究課題名(和文) 潜在的な認知機能低下を可視化する認知ストレス画像法DSCSIの開発

研究課題名(英文) Development of Dynamic and Spatial Cognitive Stress Imaging-High Sensitive Detection of Potential Cognitive Decline

研究代表者

中井 敏晴 (NAKAI, TOSHIHARU)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・長寿医療工学研究部・神経情報画像開発研究室長

研究者番号：30344170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：個人差の大きな高齢者の脳機能マップの特徴抽出を行うために、段階的認知負荷(PST)によるエンコーディングに対する脳全体のシステム応答と自律神経に見られる反応を潜在的な認知機能低下の指標として可視化するための要素技術開発を行った。PSTを使ったfMRIにより、加齢による処理速度の変化により神経回路結合のパターンが変化し、作業方略が変化する過程が抽出できた。瞳孔径同時計測により瞳孔径はfMRIによる脳機能計測中の反応時間や正答率などの行動データと有意の相関が認められた。今後の臨床試験により早期認知症の診断精度を向上させ、介入時期や方法を最適化する判断材料を提供しうると期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to extract the characteristics of age-related changes in brain maps, which may be affected by individual backgrounds, a system to enhance the detection of potential cognitive decline by using an encoding protocol, processing progressive stress test and simultaneous measurement of autonomic nerve reflex for evaluation of response of the whole brain system were developed. It was observed that functional connectivity patterns of the neuronal circuits changed depending on the processing speed in each age group, suggesting the change of cognitive strategies to reach the goal. The ratio of pupil diameter change during task performance significantly correlated with the behavioral data, such as reaction time and correctness of performances. These results suggested that DSCSI would be potentially useful to improve the detection of early cognitive decline and optimize the intervention to delay cognitive decline.

研究分野：神経情報学 人間工学 医用システム

キーワード：加齢 軽度認知機能低下症(MCI) fMRI 脳機能計測 瞳孔反射

1. 研究開始当初の背景

近年、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment, MCI) が注目されているが、加齢による緩徐な認知機能低下 (stable MCI; sMCI) と、認知症への転換が急速に進む可能性が高い型 (progressive MCI; pMCI) が含まれ、その鑑別が重要である。早期の MCI に対して運動療法や認知訓練などの介入を行うと認知機能の改善が見られ、脳機能マップでもそれに対応する変化が検出されることが報告されている。しかし、多くの場合、経験的な情報を根拠にして行われており、神経科学的な根拠は不十分であった。特に高齢者では生活歴や職業歴、疾病の影響など多様な背景を有するので、介入効果を評価するためには認知機能低下の程度をより客観的に反映する脳機能計測の方法が必要となる。我々はそのような軽度、又は潜在的な認知機能の低下を高感度で可視化する技術開発を進めてきた (基盤研究 (B), #18300179, #18300179)。加齢に伴って神経回路の結合性 (functional connectivity, FC) が低下し、それを補うための代償機能が不十分になると臨床症状が見え隠れし始め、やがて MCI に進行すると考えられる。我々は加齢により生じる脳機能信号変化の特徴を解析し、その機序を神経生理学的に説明する「demand-reservation 仮説」を提唱した (Nakai et al., ISBN 978-4-9902522-1-2, 85-88, 2009)。

2. 研究の目的

高齢者では個人の背景より作業パフォーマンスにバラツキが見られ、行動データをそのまま脳機能マップ上の変化と対比させても有意差が見出せない場合が少なくない。より頑強な指標として段階的認知負荷応答テスト (progressive stress test; PST) を開発する。また、個人の脳機能マップに見られる変化を客観的に評価する新たな手がかりとして、自立神経反射情報 (autonomic nerve response; ANR) を導入する。具体的には瞳孔反射 (pupillary reflex) を fMRI による脳機能信号と同時計測するモーションキャプチャシステムを試作し、課題実行中の散瞳程度、BOLD 信号強度、課題施行パフォーマンスの関係を明らかにする。この 2 つの要素技術を統合して潜在的な脳機能低下をより高感度で評価する手法としての Dynamic & Spatial Cognitive Stress Imaging (DSCSI) の可能性を評価する。

3. 研究の方法

本研究開発では、認知負荷に対する応答性を基にして潜在的脳機能低下の程度や pMCI への移行リスクを推定する指標を確立するために 2 つの要素技術を開発する。

PST による認知負荷抽出法の基礎検討

pMCI のリスク評価を念頭においた鋭敏な

指標となる PST を開発するために、作業記憶が中心の課題と、2 つの認知処理を同時あるいは連続して行う課題の有用性を検討する。

2 価の作業切替課題 (task switch, TS) (図 1) は、複数の課題を切り替えながら行う認知課題であり、作業記憶だけでなく実行機能を反映する。

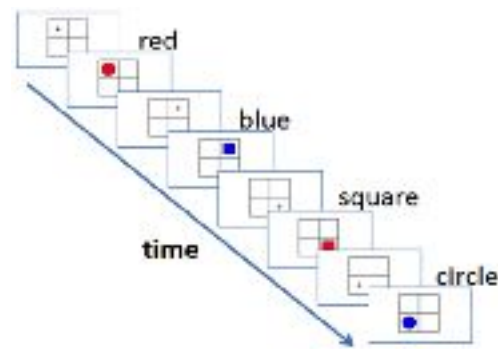


図 1 Task Switch 課題の基本構成

2x2 の 4 升上に定速で時計回りに刺激が呈示される。被験者は上段のマスでは色、下段では形を回答した。反刺激が呈示される直前に呈示される固視点の長さによって低速 (ISI=1250) 中速 (ISI=650) 高速 (ISI=50) 3 段階の速度条件が作業負荷量として設けられた。

N-back (NB) 課題 (図 2) は、記憶の短期的保持とその更新を行う処理機能を反映する純粋な作業記憶課題である。作業記憶は目標指向性の高い場面において重要な機能を持つが、加齢による影響を受けやすいので、日常認知の加齢影響を客観的に吟味する際に用いられる。記憶負荷量は N = 1、2、3 の 3 段階とし、難度と脳活動の関連を調べた。

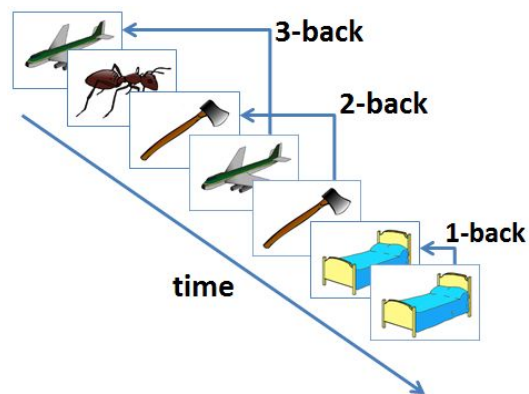


図 2 視覚的 N バック課題

被験者は連続呈示される絵を注視し、現在呈示されている刺激が N 個前に呈示された絵と同じかどうかを判断した。

脳機能イメージングは当センター倫理規程に基づいて口頭および書面によりインフォームドコンセントを実施した若年群 20 名、高齢群 20 名を対象とした。脳機能画像の収集は 3T MRI 装置を用いて行った。脳機能マップを作成するための画像処理に必要な形

態画像として、T2画像とT1画像を取得した。視覚提示には、ゴーグル型の液晶提示システム、行動データの記録はMR対応型の押ボタンシステム、課題発生にはE-Prime 2を用いた。取得したデータはStatistical Parametric Mapping (SPM8)を使用して解析した (<0.001 , uncorrected)。

臨床計測用改良版の課題による評価実験

臨床計測用PSTのプロトコルを開発するために、1回の測定で段階的認知負荷をかける方法を検討した。作業の難易度は3段階の課題実行間隔 (ISI) を設定して調整した (HS, 50ms; MS, 650ms; LS, 1250ms)。インフォームドコンセントを実施した20名の若年被験者 (20~30才) からデータを取得した。一次統計画像に対して conjunction analysis を行った後に共分散構造解析を用いて神経回路結合 (脳活動のコヒーレンス) が課題処理速度によってどのような影響を受けるかを評価した。

脳機能計測中の自律神経反射同時計測システムの開発

インフォームドコンセントを実施した右利きの若年被験者30名を対象としてfMRI計測中の瞳孔径測定を行った。被験者はヘッドホンによってランダムに聴覚提示される一桁の数字 (0-9) を聞き、その数字に対するカテゴリー判断を行った。2段階の作業負荷レベル (low-load condition; LL, high-load condition; HL) を設けた。LLでは提示された数字の偶数/奇数判断, HLでは偶数/奇数判断に加え、呈示音声は男性か女性かの判断も行った。

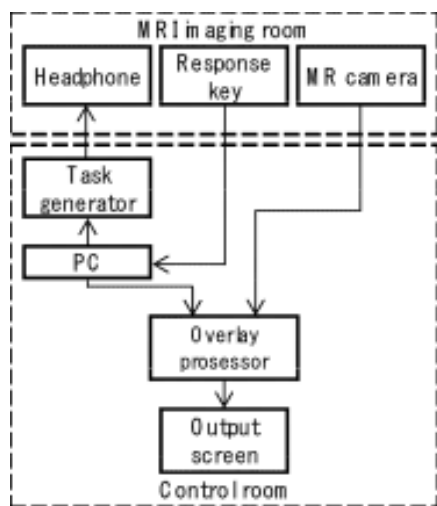


図4 瞳孔径同時計測システム概念図

被験者はボタン押しにより回答し、刺激提示および行動データの取得はE-Prime 2.0を使用した。測定は3T MR装置の頭部用送受信コイルにMR装置対応型のCCDカメラを着装し、脳機能計測中の瞳孔径を同時に撮影した。脳機能計測と瞳孔撮影の同期

を行うために、被験者に聴覚刺激を呈示する時に使用されない視覚提示画面とカメラからの出力画像をAVミキサーで統合した (図4)。CCDカメラのレンズに光吸収・赤外線透過フィルタを着用し、MR対応型の赤外線LED光源を使って瞳孔の撮影を行った。得られた眼球表面の映像から瞳孔径を抽出する画像処理プログラムを産業技術総合研究所との共同研究において開発し、瞳孔径の時系列データの抽出を行った (図5)。

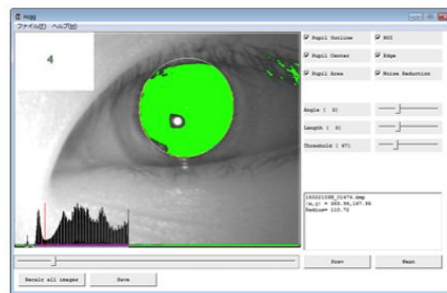


図5 PiPSによる瞳孔径自動抽出

瞳孔反射同時計測を行うfMRIによる脳機能計測課題はBlock Designを用いて構成した。4課題Block(SOA 3s x 10 trials + instructions 2s x 2 = total duration 34s)と5休止Block(30s)を交互に配置し、難易度の低いLLと、難易度の高いHL条件の測定を行った。脳機能計測と解析はPSTの開発 (前項)と同様である。

4. 研究成果

PSTによる認知負荷抽出法の基礎検討

図6に基礎検討で用いた3回測定法の結果を示す。TS課題では年代群に関わらず視覚野および前頭前野の広範囲にわたる賦活が見られた。速度条件で比較すると、負荷強度が強いほど認知や意思決定を行う前頭前野背外側部 ([BA] 46) や視覚的注意と視覚情報の言語化を担う右角回 ([BA] 39) の賦活が有意に強く見られた。年代群間で比較すると前頭前野背外側部のほか、色と形の判断に関係すると考えられる左右の紡錘状回 ([BA] 18) の賦活に差が見られ、高齢者の方のより高い活動ピークが検出された。

このように、TS課題で時間あたりの試行回数による負荷に対する応答として年齢依存性の領域と非依存の領域が区別された。特に、前頭前野背外側部のほか、色と形の判断に関係すると考えられる左右の紡錘状回 ([BA] 18) の賦活に差が見られ、高齢者の方のより高い活動ピークが検出された。この結果はTS課題が視覚的作業記憶、視覚的注意、言語化に関わる部位の加齢影響を推定できる課題として応用可能であることを示唆している。

本研究では先行研究を基に条件設定を行ったため、被験者の特性を考えると必ずしもTSを臨床診断として用いた場合の最適な条件間隔であるとは言えない。条件間隔の妥当

性の検討と最適化が今後の課題である。

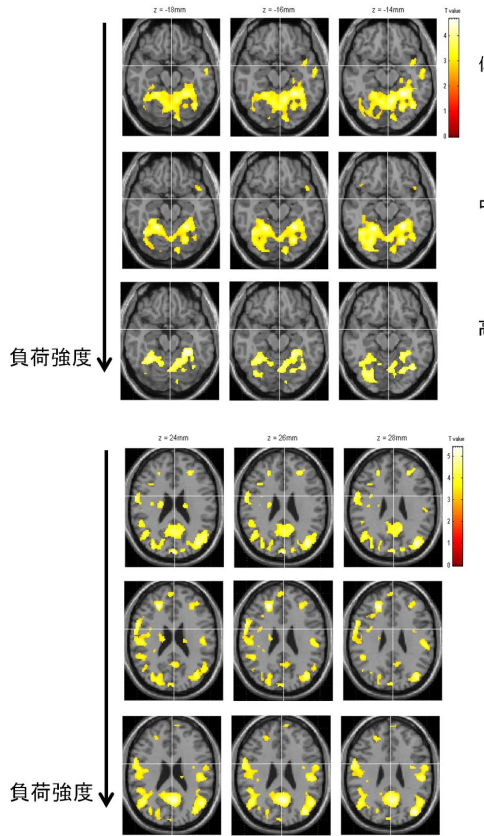


図6 TSによる脳活動の年齢差(高齢者>若年者)

標準脳座標の $z = -18 \sim -14$ (上), $z = 24 \sim 28$ (下)に見られる年代群間の賦活差(高齢者>若年者)。前頭前野背外側部、紡錘状回において年代群間のピークレベルの差が負荷強度の上昇とともに強くなる。

図7にNB課題を使ったPSTの結果を示す。線画条件(具体的事物)では腹側皮質経路(What経路)、マトリクス条件(抽象的事物)では背側皮質経路(Where経路)の賦活差が観察され、それぞれの課題で被験者が異なる視覚認知処理を行っていることが示された。

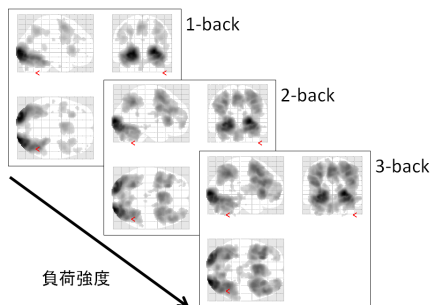


図7 線画条件における脳賦活応答

全被験者における課題条件ごと(N=1, 2, 3)の脳賦活応答の結果。負荷強度が強いほど認知や意思決定を行う前頭前野背外側部([BA] 46)や視覚的注意と視覚情報の言語化を担う右角回([BA] 39)の賦活が強く見られた。

またモード差によらず視覚的ワーキング

メモリを担う前頭前野背外側部([BA] 46)、視覚的注意と視覚情報の言語化を担う角回([BA] 39)の活動が顕著であった。

注目される結果は、両年代群において視覚的な作業記憶を担う下前頭回([BA] 44, 45, 47)、中前頭回([BA] 9, 10, 46)、視覚的注意と視覚情報の言語化を担う下頭頂小葉([BA] 39)の活動の亢進が見られたことである。これらの領域の賦活応答は難度の上昇とともに亢進したが、難度×年代群間の交互作用が見られた。このことから、高齢者は若年者に比べ認知負荷の増大に対するBOLD信号の応答性変化の低下が確認された。

以上の結果から、加齢影響を客観的に検出する認知計測法として、難易度の異なる視覚的Nバック課題の脳賦活応答の比較を臨床画像診断に応用できる可能性が示唆された。特に視覚的ワーキングメモリ、注意、言語化に関わる部位の検討への応用が期待される。また、線画条件の方が負荷レベルの違いによる応答の相異を検出する上で高齢者向け検査として適していると考えられた。

臨床計測用改良版の課題による評価実験

1回測定法により測定時間は27分から10分15秒と大幅に短縮された。速度条件による負荷強度が強いほど認知や意思決定を行う前頭前野背外側部([BA] 46)や視覚的注意と視覚情報のコーディングを担う角回([BA] 39)、前帯状皮質([BA] 24, 32)における年代群間の賦活の差が強く見られ、1回測定法でも十分な検出力が得られることが確認された。色/形条件と音韻/書字条件の比較実験においては、行動データの結果から課題の難易度はほぼ同じであると推定される。音韻/書字条件の違いによって、実行制御プロセスに役割があるとされる左脳の前頭前野背外側部BA 9に差が生じたものの、賦活した領域は先行研究に示されている領域と概ね一致した脳活動が見られたことから、今回用いたいずれの刺激も同等にPST検査として使用可能であると考えられた。

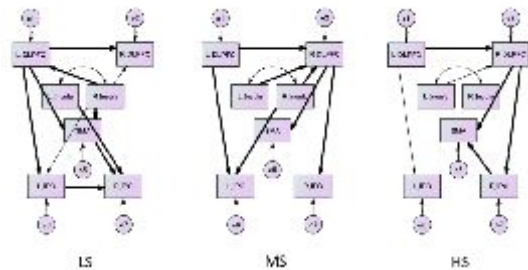


図8 各試行速度における神経回路結合の評定

パス解析の結果を図8に示す。いずれの課題実行速度においてもモデルは良好な適合性を示しているが($\chi^2 = 8.48$, $p = 0.58$, ns., $GFI = 0.90$, $RMSEA = 0.00$), MS ($\chi^2 = 10.72$, $p = 0.64$, ns., $GFI = 0.87$, $RMSEA = 0.00$), HS ($\chi^2 = 11.08$, $p = 0.68$, ns., $GFI = 0.87$,

RMSEA =0.00)、処理速度により神経回路結合のパターンが変化し、作業方略が変化してゆく過程が反映されていると考えられた。

以上の結果より TS 課題が高齢者の視覚的作業記憶、視覚的注意、コーディングに関わる部位の加齢影響を推定する検査法の有力な候補となった。

脳機能計測中の自律神経反射同時計測システムの開発

図 9 に fMRI と瞳孔径を同時計測 (記録) するシステム (操作室側) を示す。



図 9 瞳孔径同時計測システム (操作室側)

被験者による数字のカテゴリ判断の平均正答率 (%) は LL = 98.75 ± .51、HL = 87.10 ± 1.84、平均反応時間 (ms) は LL = 950.11 ± 30.18、HL = 1198.62 ± 29.67 であった。平均瞳孔変動量 (%) は LL = 2.67 ± .56、HL = 4.83 ± 1.03 であり、両者には有意差が検出された ($t(28) = 2.70, p < .05$)。図 10 に結果の要約を示す。

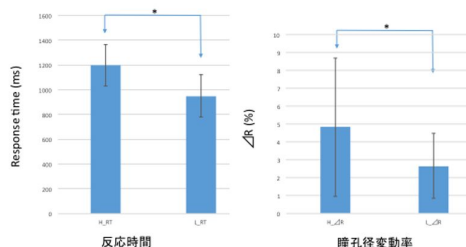


図 10 瞳孔径・反応時間と難易度の関係

いずれの条件においても両側の一次運動野 (M1; [BA] 6)、作業記憶の中央実行機能 (central executive system; CES) を担う前頭前野背外側部 (DLPFC; [BA] 8, 9, 45, 46, 47)、注意に関わる上下頭頂小葉 (SPL, IPL [BA] 5, 7, 39, 40)、および音韻処理に深い関連があると考えられる BA 22 を含む外側溝に有意な賦活がみとめられた ($p < .05$, FEW)。さらに両条件間で脳活動レベルを比較すると、両側 M1、SPL と IPL において有意差が検出された (2-sample t -test in HL minus LL, $p < .05$, FWE)。この結果は HL における注意の切り替えに伴う活動亢進を反映していると考えられる。さらに、視床、上前頭回 (SFG; [BA] 8)、眼窩前頭葉 (OFC; [BA] 11) において脳賦活と瞳孔径変動の間に有意な相関が検出された ($p < .001$, uncorrected)。

以上の結果から (1)聴覚呈示課題においても課題負荷は瞳孔の散大に影響を与えること、(2)瞳孔径の変動量は瞳孔散大筋をコントロールする間脳のほか、判断や注意に関連する領域と相関を持つことが分かった。

これまで fMRI による脳機能計測中に ANR の同時計測を行った報告はほとんど無いが、本研究開発により汎用性の高いコンポーネントの組み合わせによって測定系が構築できること、瞳孔径は fMRI による脳機能計測中の反応時間や正答率などの行動データと有意の相関が認められることが確認された。瞳孔径の変化を回帰係数として導入することにより、脳機能マップ上に見られる課題試行条件間の差を、神経生理学的な側面から裏付ける手段を確立できた。

まとめ

本研究開発では段階的認知負荷 (PST) によるエンコーディングに対する脳全体のシステム応答を潜在的な認知機能低下の指標として可視化の対象にする点が新しい着想である。従来の脳機能イメージングでは、特定の認知プロセスに個々の脳領域がどのように関与しているかが関心の対象であったが、加齢による脳活動の変化がよく現れる前頭葉や頭頂葉などの連合野は、そのような局在的な理解には馴染まない。

PST を使った fMRI と瞳孔径同時計測の組み合わせにより DCSI システムの基盤が構築された。今後の臨床試験により pMCI の診断精度を向上させ、介入時期や方法を最適化する判断材料を提供しうると期待される。本システムは MRI 装置に対するアドオンとして使用できるため、臨床診断への普及において制約はほとんど無い。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(下記他、合計 20 件)

- 1 Nakai T, Taya F, Bezerianos T, Bagarinao E, Harada A, Chen SHA, Aging Brain and Cognitive Intervention - The Role of Neuroimaging and Neuroengineering in Geriatrics and Gerontology. Transactions of Japanese Society for Medical and Biological Engineering 53, 2015 (in press), 査読有
- 2 Wu CY, Koh JYS, Ho MHR, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Age-related Differences in Effective Connectivity of Brain Regions Involved in Japanese Kanji Processing with Homophone Judgment Task, Brain and Language 135, 32-41, 2014, 査読有
- 3 Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T, Distant functional connectivity for bimanual finger coordination declines with aging: An fMRI and SEM exploration, Front Hum Neurosci 8, 251 1-13, 2014 査読有
- 4 Chen SHA, Wu CY, Lua RP, Miyakoshi M, Nakai T, Age-related Changes in Resting-State and Task-Activated Functional MRI Networks. IEEE

- Proceedings, Medical Information and Communication Technology (ISMICT) 2013, 218-222, 2013, 査読有
- 5 Iidaka T, Miyakoshi M, Harada T, Nakai T, White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala is associated with autistic trait in healthy humans, *Neuroscience Letters* 510, 154-8, 2012, 査読有
 - 6 Miyakoshi M, Chen AS, Matsuo K, Wu CY, Suzuki A, Nakai T, Extensive stimulus repetition leads older adults to show delayed functional magnetic resonance imaging adaptation, *Brain Imaging and Behavior* 6, 357-65, 2012, 査読有
 - 7 Iwaki S, Bonmassar G, Belliveau JW, Dynamic cortical activity during the perception of three-dimensional object shape from two-dimensional random-dot motion. *Journal of Integration Neurosciences* 12, 355-367, 2013, 査読有
- [学会発表](下記他、合計 69 件)
- 1 Kunimi M, Matsuda K, Kiyama S, Takashima I, Nakai T, Investigation of the task load-dependent physiological response using simultaneous measuring method. The 21st Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 1660, Honolulu, June 14-18, 2015
 - 2 Nakai T, Tanaka A, Kunimi M, Kiyama S, Shiraishi Y, Age-Related Change of Brain Activation During Virtual Performance of Combined Operation Task is Most Detected at Task Switching Timing - An ER-fMRI Study. ISMRM 22th Annual Meeting & EXHIBITION, Milan, Italy, May 10-16, 2014
 - 3 Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Investigation of Age-related Changes in Blood Oxygenation Level Dependency Signals during the visuospatial N-back using Functional MRI. ISMRM 22th Annual Meeting & EXHIBITION, Milan, Italy, May 10-16, 2014
 - 4 Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T, Age-related decline in inter-hemispheric connectivity for complex bimanual finger movements, The 20th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 8-12, 2014
 - 5 Nakai T, Kunimi M, Kiyama S, Iidaka T, Tanaka A, Shiraishi Y, The Dependency of Parietal Activation on Visuospatial Operation Performance in the Elderly-An Event-Related fMRI Study *Neuro Informatics* 2014, Leiden, The

- Netherlands August 25-27, 2014
- 6 Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, The difference of brain activation depending on stimuli of visual N back task, The 19th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, J Seattle, WA, June 16-20, 2013
 - 7 Nakai T, Kamiya N, Miyakoshi M, Matsuo K, The Dependency of Correlation between the BOLD Based Aging Index and MMSE Score on the Cognitive Contents, ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, Melbourne, Australia, May 5-11, 2012

[その他]
ホームページ等

<http://sites.google.com/site/niinfncgg/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中井 敏晴 (NAKAI TOSHIHARU)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
長寿医療工学研究部・
神経情報画像開発研究室長
研究者番号：30344170

(2) 研究分担者

松尾 香弥子 (MATSUO KAYAKO)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
長寿医療工学研究部・研究員
研究者番号：70399509

國見 充展 (KUNIMI MITSUNOBU)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
長寿医療工学研究部・研究員
研究者番号：70460384

田中 あゆ子 (TANAKA AYUKO)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
長寿医療工学研究部・研究員
研究者番号：50463203

中根 俊樹 (NAKANE TOSHIKI)
名古屋大学・医学部附属病院・
病院助教
研究者番号：60569789

岩木 直 (IWAKI SUNAO)
独立行政法人産業技術総合研究所・
人間福祉医工学研究部門・
研究グループ 長

研究者番号：70356525

(3) 連携研究者

Epifanio Bagarinao
名古屋大学・脳とこころの研究センター・
特任准教授

研究者番号：00443218