

**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：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25780456

研究課題名(和文)高齢者の有意義な視覚情報の処理と記憶の脳賦活領域

研究課題名(英文)Brain regions responsible for processing and storage of meaningful visual information in older adults

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：視覚情報の持つ有意義性が高齢者の視覚情報処理と保持能力に与える影響を吟味すべく、fMRIによって高齢者の視覚的ワーキングメモリ課題遂行中の全脳の計測を試みた。その結果、TSP、N-backもに課題難度の上昇に伴う賦活の亢進が見られた。その差は年代群によって異なり、加えて脳領域によってもパターンが異なることが示された。これらの結果から、視空間認知と意思決定に関わる領域の加齢影響を客観的に検出する認知計測法として、難度の異なる認知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。

研究成果の概要(英文)：The BOLD signals produced in the regions responsible for working memory (WM) are augmented in a task load-dependent manner and are also affected by aging. The purpose of this study is 1) to investigate the effect of meaningfulness of visual information for WM in older adults, 2) to examine whether the WM load-dependent BOLD response gradient (WBG) can be used to assess age-related effects on WM and 3) to identify the optimal brain regions for objectively evaluating the extent of such changes. An analysis of the subjects' imaging data detected an interactive effect between age and WM load on the WBG, which was derived from greater recruitment of neuronal resources and a reduced WM capacity in older adults. In addition, it was found that the age-related differences in the WBG were particularly marked in the bilateral frontal and the left parietal regions. Focusing on these areas might be useful for detecting the effects of aging on WM in the clinical setting.

研究分野：認知心理学

キーワード：fMRI 加齢 記憶 視覚情報

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトは日常認知の多くを視覚モダリティに頼っているが、加齢に伴い視覚情報を記憶する能力は低下することが知られている。特に高齢者になると、直後再認のような短期保持であっても記憶成績が低下する。しかしわれわれは、言語的命名が困難な無意味マトリクス図形では高齢者の記憶成績は低下するが、言語的命名が容易な有意義マトリクス図形では、若年者と高齢者で記憶成績に差が小さくなることを示した。この結果は、視覚情報の持つ有意義性が高齢者の視覚情報処理と保持能力に影響したことを示している。実際、NIRS (Near-infrared spectroscopy) を用いて記憶課題遂行時の活動計測を行った研究では、脳活動の加齢変化に刺激の有意義性による差が生じることが示されている。しかし NIRS は、空間分解能が低い、脳表層の活動しか観察することが出来ない、など記憶課題遂行中の脳活動の加齢変化を吟味する研究としては妥当性に限界があった。また、チャンネル数に制限による局所的な計測となり、差の生じる脳領域の特定が不可能だった。

(2) 加齢、および課題負荷の上昇によって BOLD 信号は亢進する。この現象は、認知機能の加齢影響を客観的に評価する尺度として応用が期待されている。視覚課題を用いた脳賦活応答の年代間の比較は、加齢影響を客観的に検出する認知計測法として応用できる可能性がある。特に、視覚的記憶と特徴把握に関わる部位の検討への応用が期待される。そのためには、認知機能低下の指標となる行動データと、それを反映する脳活動の関係を明らかにする必要がある。特に、再現性がよく高齢者にとって施行が容易であることが臨床検査としての必要条件になる。

2. 研究の目的

そこで本研究では、視覚情報の持つ有意義性が高齢者の視覚情報処理と保持能力に与える影響を吟味すべく、fMRI (functional magnetic resonance imaging) によって高齢者の視覚的ワーキングメモリ課題遂行中の全脳の計測を試みた。データの3次元性を活かした高齢者と若年者の結果の比較から、視覚的記憶課題を用いた加齢影響を客観的に検出する認知計測法としての応用を試みた。(実験1)では、図形の有意義性が高齢者の視覚情報の保持と処理に与える影響を吟味するとともに、視覚情報の処理と保持に関わる機能の加齢影響の臨床検査として、fMRI を用いた視覚的 N-back 課題の妥当性の検討を試みた。(実験2)では実行機能に関わると考えられる Task Switching paradigm (TSP)を用いて、実行機能の加齢差の吟味、加齢尺度として課題の妥当性の検討、および ROIs の特定を試みた。

3. 研究の方法

(実験1) fMRI を用いて視覚的 N-back 課題(Nb)における BOLD 信号の加齢変化を検討した。20-33 歳の男女 20 名(mean age: 23.20 ±3.87, 11 males), 60-78 歳の男女 20 名 (mean age: 68.70 ±4.46, 11 males)が参加した。実験参加者は事前に MMSE によるスクリーニングを受けた。記憶負荷量 (N = 1, 2, 3) と刺激 (無意味図形, 有意義図形) を実験条件とし、課題負荷の上昇に伴う脳賦活の亢進を調べた。GRE-EPI 法を用いて脳機能画像を収集した (3T, Slices = 39, TR = 3000ms, TE = 30ms, Thickness = 3mm, Gap = 0.72mm, FOV = 192mm, 64×64)。取得したデータは Statistical Parametric Mapping (SPM8) を使用して解析を行った (すべて  $p < 0.05$ , FWE, RFX)。

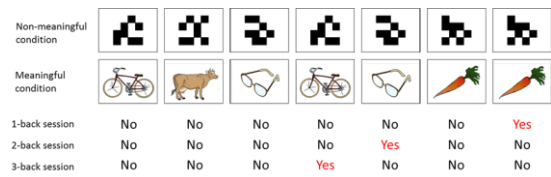


Figure 1 A schematic illustration of an N-back task trial

(実験2) fMRI を用いて2価の Task Switch 課題(TSP)における BOLD 信号の加齢変化を検討した。

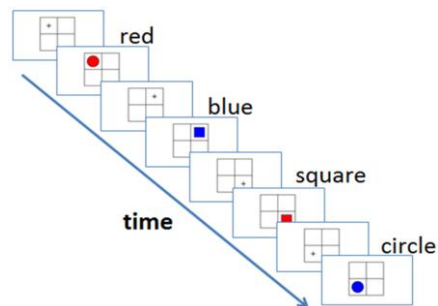


Figure 2 A schematic illustration of a TSP task trial

20-33 歳の男女 20 名 (mean age: 23.85 ±5.43, 9 males), 65-83 歳の男女 20 名 (mean age: 67.35 ±4.27, 9 males) が参加した。実験1と同様に、実験参加者は事前に MMSE によるスクリーニングを受けた。TSP では速度 (低負荷 LS; CSI = 50ms, 中負荷 MS; 650ms, 高負荷 HS; 1250ms) の3条件を実験条件とし、課題負荷の上昇に伴う脳賦活の亢進を調べた。GRE-EPI 法を用いて脳機能画像を収集した (3T, Slices = 39, TR = 3000ms, TE = 30ms, Thickness = 3mm, Gap = 0.72mm, FOV = 192mm, 64×64)。取得したデータは Statistical Parametric Mapping (SPM8) を使用して解析を行った (すべて  $p < 0.05$ , FWE, RFX)。

4. 研究成果

(実験1) 高齢者における無意味図形条

件の行動データ(再認率; %) はチャンスレベルにとどまったため、本研究では無意味図形を用いた場合の高齢者向け視覚的 N-back 課題の臨床応用は妥当性が低いと結論付け、無意味図形条件における高齢者のイメージングデータを解析から除いた。

若年者のみのイメージングデータを用いて、刺激条件間で脳賦活応答を比較すると、有意図形条件における背側視覚経路、無意味図形条件における腹側視覚経路の賦活がみとめられた。これは刺激の有意性が視覚情報処理の差を生じさせ、高齢者の課題難度に影響を与えた可能性を示している。

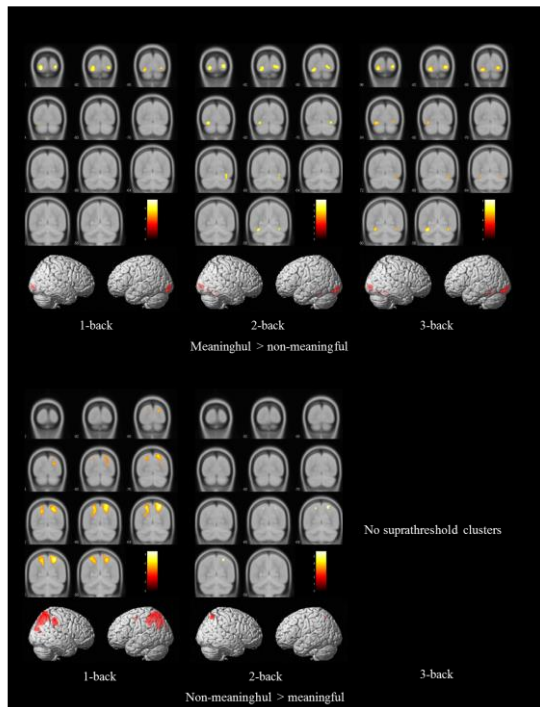


Figure 3 The results of 2-sample *t*-tests in which the data obtained with the non-meaningful condition were subtracted from the data obtained with the meaningful condition (top row) or vice versa (bottom row) in the young group ( $p < 0.05$ , FWE, RFX).

有意図形条件では、両年代群とも、visual cortex (VC: [BA] 17, 18, 19), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC: [BA] 8, 9, 45, 46, 47), premotor and supplementary motor area (SMA: [BA] 6), inferior and superior parietal lobule (IPL, SPL: [BA] 5, 7, 39, 40), thalamus and fusiform gyrus (FG: [BA] 18) の有意な賦活が見られた ( $p < 0.05$ , FWE, RFX)。これらの賦活は負荷(N)の上昇とともに亢進した。年代群間で比較すると SMA([BA] 4, 6), DLPFC ([BA] 45, 46), FG ([BA] 18), IPL ([BA] 39, 40), and SPL ([BA] 5, 7)において有意な差が見られた ( $p < 0.001$ , uncorrected, RFX)。これらの差は脳領域によって差があった。

(実験2) 両年代群とも、両側の SMA

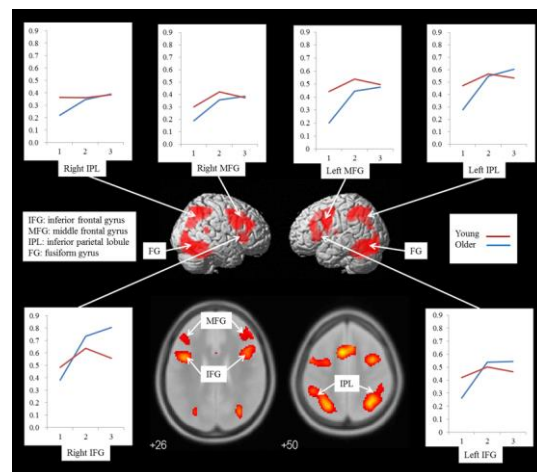


Figure 4 The brain regions that exhibited the greatest activation in all conditions according to conjunction analysis and the percentage changes in the signal intensity of the ROI

([BA] 6), IFG, MFGを含む DLPFC ([BA] 8, 9, 45, 46, 47), anterior cingulate cortex (ACC, [BA] 24), SPL 及び IPL ([BA] 5, 7, 39, 40), FG ([BA] 37) においてすべての負荷条件で有意な賦活が見られた ( $p < 0.05$ , FWE, RFX)。

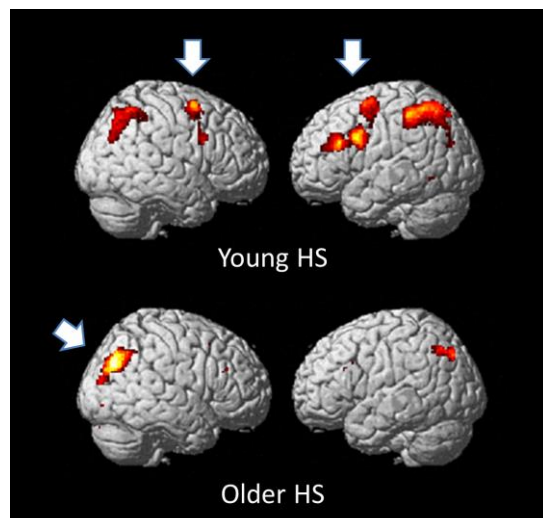


Figure 5 Switching vs. nonswitching activation in young group (top row) and elderly group (bottom row) in HS condition

特に若年群は DLPFC の賦活が強く認められたが、高齢群では SPL, IPL といった頭頂領域の賦活が目立った。年代群間で課題遂行に関わる領域のリクルートに差を検討するため、年代群間で比較を行った。2-sample-*t*-test in young minus older では低負荷 LS 条件では有意な差がみとめられなかったが、中負荷 MS 条件で left DLPFC, left SMA, left SPL, left IPL, 高負荷 HS 条件で left DLPFC における有意差がみとめられた。対して 2-sample-*t*-test in older minus young では, bilateral ACC, RSC, right DLPFC, bilateral SPL, bilateral IPL において有意差がみられ、負荷の上昇に伴いその差は亢進された ( $p < 0.001$ , uncorrected)。

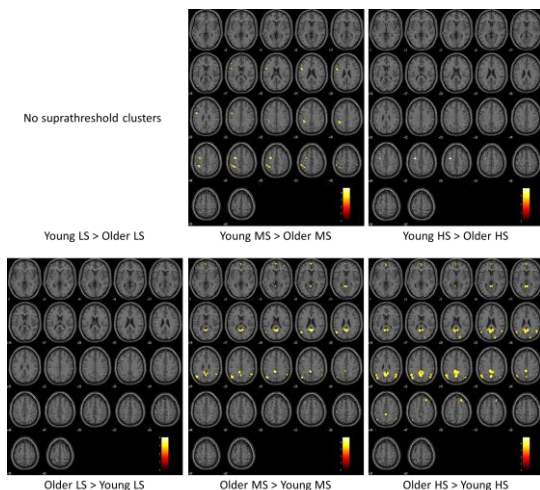


Figure 6 Results of the 2-sample t-test for the young minus older groups (top row) and the older minus young groups (bottom row) ( $p < .001$ , uncorrected, RFX)

(総合考察) 視覚情報処理と保持に対する刺激の有意性を吟味した実験1から、高齢者は無意味な新規図形の記憶が困難になっていること、視覚的N-back課題を用いた認知機能検査には有意図形を使用の方が妥当性が高くなることが示された。有意条件における年代群間の差に着目すると、特にワーキングメモリの処理と保持に関わる領域において、高齢者の脳賦活の顕著な亢進が見られた。このことから高齢者は視覚情報処理および保持において若年者よりも広範囲の領域を利用して課題遂行を行うことが示された。これは加齢による補償や再分化が原因として考えられた。さらに本研究では課題難度の上昇に伴う賦活の亢進が見られた。その差は年代群によって異なり、年齢群×課題難度の交互作用が示された。これは課題負荷の低い方が年齢差が大きく、負荷の上昇に伴い年代群の差が小さくなることを示している。この原因はCRUNCH (Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis) やワーキングメモリ容量の減少によると考えられた。ワーキングメモリに関わる領域の年代群間差は、実行機能に関わると考えられるTSP(実験2)においても同様に認められた。しかしTSPでは、頭頂領域において高齢>若年という傾向がみられたが、左側前頭領域においては若年>高齢の有意差がみとめられた。この結果から、ワーキングメモリに関わる領域の脳賦活応答は、課題負荷の上昇とともに亢進するが、そのパターンは加齢によって差があり、また領域によっても異なることが明らかになった。この現象による課題難度と年代群の間の交互作用は、認知機能の客観的な加齢評価として応用可能であると考えられた。本研究の結果から、特に、視空間認知と意思決定に関わる領域の加齢影響を客観的に検出する認知計測法として、難度の異なる認知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。

## 5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (in press). Investigation of Age-related Changes in Brain Activity during the Divalent Task-Switch Paradigm using Functional MRI. *Neuroscience Research*. 査読有
2. Kunimi, M. (in press). Effects of age, gender, and the length of the stimulus presentation period on visual short-term memory. *Journal of Women and Aging*. 査読有
3. 國見 充展, 木山幸子, 中井敏晴 (2013). “基本チェックリスト”はワーキングメモリを反映するか. 老年精神医学雑誌 24(8) 801-809. 査読有

[学会発表] (計 9 件)

1. Kunimi M., Kiyama S., & Nakai T., (2015). Functional Connectivity in Task Switching Paradigm, ISMRM 23rd Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #2075. (30 May-5 June, Toronto, Canada) 査読有
2. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2014). Age-related changes in brain activation during the Task-Switching Paradigm. European Conference on Visual Perception. Perception. ECVF Abstract Supplement 43, 151. (24-28. August, Belgrade, Serbia) 査読有
3. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2014). Investigation of age-related changes in BOLD signals during the divalent task switch paradigm. Organization for Human Brain Mapping Proceedings #2427. (8-12. June, Hamburg, Germany) 査読有
4. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2014). Investigation of Age-related Changes in Blood Oxygenation Level Dependency Signals during the visuospatial N-back using Functional MRI. International Society for Magnetic Resonance in Medicine Proceedings #4694. (10-16. May, Milano, Italy) 査読有
5. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2013). Verification of the validity of the visual N-back task as a cognitive stress test for clinical diagnosis using fMRI. Perception, ECVF2013 conference abstracts 42. (25-19. August, Bremen, Germany) 査読有
6. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2013). Investigation of difference of brain activation depending on aging and task difficulty by use of fMRI. The Society for Applied Research in Memory and Cognition,

- Proceedings 10 24. (26-29. June, Rotterdam, Netherlands) 査読有
7. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2013). The difference of brain activation depending on stimuli of visual N - back task. 19th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, Proceedings 1617. (16-20. June, WA, USA) 査読有
  8. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2013). Verification the validity of the cognitive stress test for clinical diagnosis using fMRI. 19th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, Proceedings 3703. (16-20. June, WA, USA) 査読有
  9. Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T. (2013). Evaluation of the Validity of Task Switching Paradigm as a Cognitive Stress Test. ISMRM 21th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings 312. (20-26. April, Utah, USA) 査読有

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

國見充展 (KUNIMI, Mitsunobu)

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