

令和元年6月12日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01345

研究課題名(和文) 加齢および軽度認知症に伴う記憶成績低下メカニズムの脳磁場計測による探究

研究課題名(英文) Mechanisms of memory decline caused by aging and/or mild cognitive impairment: magnetoencephalographic study

研究代表者

横澤 宏一 (Yokosawa, Koichi)

北海道大学・保健科学研究所・教授

研究者番号：20416978

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)：加齢や軽度認知障害(MCI)によって、記憶能力が低下するメカニズムを調べた。7つの矢印の方向を順番に覚える記憶課題を若年者(20歳代)と高齢者(60歳代)に実施してもらい、脳から自然に発生する磁場(脳磁場)を計測した。その結果、高齢者やMCI傾向のある人は、脳の特定の領域(楔前部、後頭視覚野、前頭ワーキングメモリ領域など)の活動の低下がみられたほか、入力情報の処理や伝送時間が若年者より長いことが分かった。これらが記憶能力低下の原因と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の高齢者(65歳以上)の人口に占める割合は、2020年には30%、2060年には40%に達する。高齢者の認知機能の低下、特に記憶能力の低下は本人のみならず、社会全体にとっても重要な問題である。日常生活に大きな支障のない軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)は認知症の前段階であり、初期から記憶能力の低下を伴うが、症状の軽減や回復が可能である。加齢やMCIによる記憶能力低下のプロセスの一端が本研究成果により明らかになったことで、MCI段階で記憶能力の低下を抑止する方法が考案できるようになる。

研究成果の概要(英文)：Mechanisms of memory decline caused by aging and/or mild cognitive impairments (MCI) have been investigated by using our proposed sequential memory task in which seven arrow images were presented sequentially. Magnetoencephalogram of young and elder participants were recorded during performing the sequential memory task. The results suggested that some brain regions (e.g., precuneus, vicinity of visual area, working memory area) are less activated by aging and/or MCI. Additionally, it is also suggested that aging prolongs the process for visual inputs and transfer. The memory decline probably relies on these less-activity and prolonged process.

研究分野：生体医工学

キーワード：短期記憶 加齢 軽度認知障害 脳磁場 脳律動

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 社会的背景

国立社会保障・人口問題研究所の推計によれば、日本の高齢者(65歳以上)の人口に占める割合は、2020年には30%、2060年には40%に達するとされている。これに伴い、高齢者の認知機能の低下は大きな社会的負担となる。とりわけ記憶に関する問題は健康な高齢者にとっても切迫した問題の一つである。日常生活に大きな支障のない軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)は認知症の前段階であり、初期から記憶能力の低下を伴うが、症状の軽減や回復が可能である。記憶能力低下のプロセスを知り、MCI段階でそれを抑制する方法を提案することは、超高齢社会に向けた喫緊の課題である。

#### (2) 記憶研究の方法

記憶は主に行動実験によって評価されてきた。しかし近年、低侵襲、無侵襲の脳機能計測法の進歩に伴い、記憶の脳内プロセスを解明しようとする試みも盛んに行われるようになってきている。記憶のプロセスを動的過程(ダイナミズム)として知るためには、高い時間分解能を持つ電気生理学的手法、すなわち脳波計または脳磁計が有効である。特に脳磁計は、脳内の活動源が推定できるため、記憶に関連する脳部位を推定してその活動の時間変化を追跡したり、脳部位間の活動の関連性を解析したりすることもできる。

#### (3) 研究開始当初の状況

報告者らは基盤研究(C)「記憶成績低下メカニズムの脳磁場計測による探究」においてシークエンシャルな記憶課題を用いて記憶メカニズムの研究を実施した(図1)。4方向いずれかの矢印を7個連続で呈示した後、想起番号として数字(例えば2)を呈示し、その順番(この例では2番目)の矢印の方向を想起させる。この課題を20歳代の若年被験者と、60歳代の高齢被験者に実施してもらい、課題実施中の脳磁場を計測して波帯域(8-13Hz)の脳律動(以下、波と表記する)振幅を解析した。その結果、若年者では記録の序盤(1~2番目の矢印呈示中)に比べて記録の中盤(3~5番目の矢印呈示中)で後頭部の視覚野近傍で波振幅が増大するのに対し、高齢者群この振幅増大が見られなかった。視覚野近傍での波振幅の増大は、記憶に関係のない視覚入力に能動的抑制を反映することが知られている。したがってこの結果は視覚入力に能動的抑制が機能しないことが、加齢に伴う記憶能力低下の一因であることを示唆した。この結果から記憶対象の入力が加齢の影響を受けることは分かったが、その後のプロセスに関する知見は十分とは言えなかった。

なお、脳律動を周波数帯域で分類すると、波(8-13 Hz)の他に、波(14-30 Hz)、波(30-60 Hz)、波(4-7 Hz)などが知られている。これらの帯域を持つ脳律動も記憶に関与するとの報告が多数ある。しかし、波以外の脳律動は振幅が小さく、本研究開始時点では解析に十分な信号/雑音比が得られていなかった。このことは技術的に改善すべき課題であった。

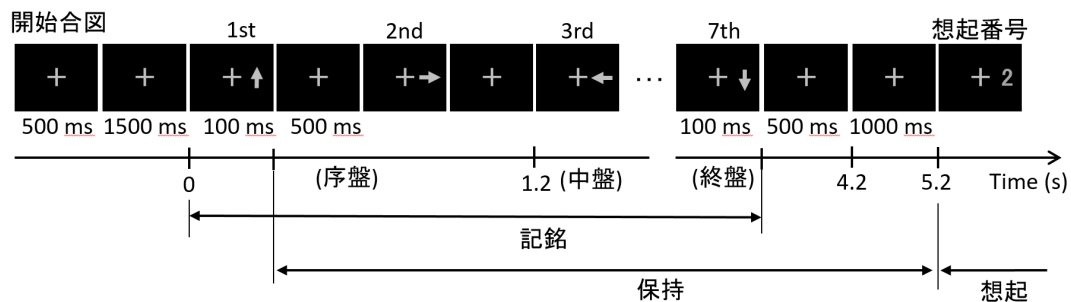


図1 記憶課題

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでの研究をさらに発展させ、加齢に伴う記憶能力の低下のメカニズム(健康な脳がなにゆえに記憶力を失うのか)を解明することにある。特にMCIとの関連に着目したこと、波に加えて波を解析対象にしたこと、脳磁計の特徴を生かした記憶プロセスの動的過程(ダイナミズム)を追跡したことが、大きな特徴である。代表的な実験項目は以下の3点である。

- MCIに相関して活動が低下する脳部位を明らかにする。
- 高齢者と若年者との記憶プロセスの差異を明らかにする。
- 高齢者のダイナミズムを若年者でシミュレーションする。

### 3. 研究の方法

以下のすべての実験において、脳磁計は北海道大学医歯学総合研究棟に設置されている76チャンネルシステム(Elekta-Neuromag社製。特別仕様)を用いた。また、北海道大学保健科学研究院の倫理審査に基づき、被験者の同意を得て実施した。本研究では、得られた脳磁場デー

タに独立成分分析を適用してノイズを分別、除去して信号/雑音比を向上させ、波だけでなく波も解析できるようにした。方法の概略を以下に述べる。

#### MCIに相関して活動が低下する脳部位を明らかにする

20名の高齢者(平均67.5歳。全員男性、右利き)が実験に参加した。MCIスクリーニングテストであるMoCA-J(Japanese version of Montreal Cognitive Assessment)を実施し、High群(26点以上。正常群7名)とLow群(26点未満。MCI傾向群13名)に分けた。実験中に得られた脳磁場データから信号源推定を行い、標準脳上に波の強度分布を求めた。記憶対象の呈示順序(1~7番目)ごとの正答率や波の強度に関して、グループ(High/Low)間の検定やMoCA-Jスコアとの回帰分析を行った。

#### 高齢者と若年者との記憶プロセスの差異を明らかにする

若年被験者14名(平均21.1歳)と高齢被験者32名(平均67.5歳)が実験に参加した。いずれも男性、右利きであった。ここでは波を対象とし、実験中に得られた脳磁場データから信号源推定を行い、標準脳上に波の強度分布を求めた。その結果、後頭部(視覚野近傍)と前頭部(ワーキングメモリ関連領域)に特徴的な脳活動が観察されたので、各々の領域の活動強度の時間変化を若年者と高齢者で比較した。

#### 高齢者のダイナミズムを若年者でシミュレーションする

若年被験者34名(平均22.8歳。男女各17名。全員右利き)が実験に参加した。全員が7つの記憶対象(矢印)の呈示間隔が、と同じ0.6sの課題(Slow条件)に加えて、0.25sに短縮した課題(Fast条件)も実施した。後頭部と前頭部の波の活動強度の時間変化を、条件間(Slow/Fast)で比較した。

## 4. 研究成果

#### MCIに相関して活動が低下する脳部位を明らかにする

記憶対象の呈示順序(1~7番目)ごとの正答率は、呈示の序盤(1番目と2番目)だけMoCA-Jのスコアと相関した。記録中(7個の記憶対象を順次呈示している間)の波強度は楔前部でHigh群がLow群に比べて有意に小さかった。楔前部の波強度は、MoCA-Jのスコアと逆相関した。

シーケンシャルな記憶課題では、最初のほうに記録した記憶対象を保持したまま、その後の記憶対象を記録しなければならない。つまり、記録と保持のプロセスが並行して進行する。序盤で呈示された記憶対象の正答率がMoCA-Jのスコアと相関したことは、MCI傾向が高いほど、序盤に呈示された記憶を失いやすいことを意味する。また、一般に脳の活動は波を抑制するので、楔前部の波強度がMoCA-Jのスコアと逆相関したことは、MCI傾向が高いほど、記録中の楔前部の活動が減弱していることを意味する。楔前部は注意配分に関与している可能性があり、楔前部の活動の減弱がMCIの原因であることが示唆される。

#### 高齢者と若年者との記憶プロセスの差異を明らかにする

高齢者群の正答率は若年者群より有意に低かった。脳磁場のデータからは、若年者では後頭視覚領域の波振幅が記憶対象の呈示のたびに7回明瞭に増減することがわかった。また、前頭部のワーキングメモリ関連領域も7回増減し、極大となる時間は後頭部に比べて60ms程度遷延した。さらに最後の記憶対象が呈示された後、想起番号が呈示されるまでの間にも前頭部の波は有意に増大した。これに対して、高齢者ではこれらの波の増大は、後頭部、前頭部ともに不明瞭であった。

後頭視覚領域の波は視覚情報の入力や注意機能によって増大することが知られている。したがって若年者では、後頭の視覚領域に視覚情報が入力した後、一定の遅延時間で前頭のワーキングメモリ領域が活動していると解釈できる。高齢者では、後頭の視覚領域の注意機能、および前頭のワーキングメモリ領域の活動低下が記憶能力の原因であることが示唆された。

#### 高齢者のダイナミズムを若年者でシミュレーションする

Fast条件の正答率は、Slow条件より有意に低かった。被験者が若年者であるため、脳磁場データの解析結果は、Slow条件では若年者の結果と同様であった。これに対して、Fast条件では後頭視覚領域の波の増減が不明瞭となり、高齢者の結果と類似した。この結果は、後頭視覚領域において、視覚情報の入力処理には一定の時間が必要であり、その時間よりも記憶対象の呈示間隔が短いと、正答率が低下することを示唆する。の結果と総合すると、高齢者では視覚情報の入力処理に必要な時間が伸長し、Slow条件の呈示間隔が、すでに視覚情報の入力処理に必要な時間よりも短かったために記憶成績が低下したと推測できる。

では注意配分に関与する楔前部の活動低下がMCIの一因であることが示唆された。また

では、後頭視覚領域の処理速度の低下が、加齢に伴う記憶能力の低下の原因であることが示唆された。以上の結果からは、MCIや加齢に伴う記憶能力低下は、特定の脳部位の機能低下だけでなく、処理速度の低下というダイナミズムも重要な役割を果たすことが示された。

## 5 . 主な発表論文等

### [雑誌論文](計 35 件)

- Ryoken Takase, Jared Boasen, Koichi Yokosawa: Different roles for theta- and alpha-band brain rhythms during sequential memory. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, in press, 2019. 査読あり
- Koichi Yokosawa, Yui Murakami, Hiroaki Sato: Appearance and modulation of a reactive temporal-lobe - 10-Hz tau-rhythm. *Neuroscience Research*, in press, 2019. 査読あり
- Koichi Yokosawa, Ryoken Takase, Ryota Chitose, Keisuke Kimura: Multiple brain activities during sequential memory encoding-MEG study of modulation of alpha band rhythms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 5-8, 2018. 査読あり
- Keisuke Kimura, Ryota Chitose, Koichi Yokosawa: Alpha-band amplitude during memory encoding is an index of memory performance. *Advanced Biomedical Engineering*, Vol. 5, pp. 43-48, 2016. 査読あり
- Koichi Yokosawa, Keisuke Kimura, Ryota Chitose, Takuya Momiki, Shinya Kuriki: Alpha-band Rhythm Suppression during memory recall reflecting memory performance. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 4539-4542, 2016. 査読あり
- 木村勲介, 千年涼太, 横澤宏一: 記銘中の $\alpha$ 波帯域脳律動振幅は記憶成績の指標となる. 北海道医学誌, Vol. 92, p. 36, 2017. 査読なし

### [学会発表](計 116 件)

#### [国際招待講演]

- Koichi Yokosawa: Spontaneous Brain Rhythms relating to age-based memory decline and possible MCI. *Biomagnetic Sendai*, Sendai, 2017.
- Koichi Yokosawa: An investigation of brain activity using magnetoencephalography during the performance of a sequential memory task. *NTU-Meiji Neurobiology and Cognitive Neuroscience Symposium*, Kawasaki, 2016.
- Koichi Yokosawa: Non-invasive brain research for cognitive/developmental impairments, *Research Exchange seminar Hokkaido-Helsinki*, Helsinki, Finland, 2016.

#### [国際一般演題]

- Koichi Yokosawa, Atsushi Shimojo, Hayato Watanabe, Kazuyori Yagyu, Tsuyoshi Sonehara, Jared Boasen, Hideaki Shiraishi, Takuya Saito: A magnetoencephalographic hyperscanning system enabling natural face-to-face communication. *41st Annual International Conference of IEEE*, Berlin, Germany, 2019.
- Ryoken Takase, Shinya Kuriki, Koichi Yokosawa: Aging dulls frontal-theta increase during memory maintenance. *40th Annual International Conference of IEEE*, Honolulu, USA, 2018.
- Yui Murakami, Jared Boasen, Nagito Suzuki, Koji Ogino, Wakana Kuwatani, Saya Takahashi, Midori Nagaya, Itsuki Hirayama, Airi Maruyama, Koichi Yokosawa: Mechanisms of Age-related Memory Decline —MEG study of Alpha-band Activity during Memory Encoding. *40th Annual International Conference of IEEE*, Honolulu, USA, 2018.
- Koichi Yokosawa, Ryota Chitose, Keisuke Kimura: Ostensible Alpha-band Correlation with Memory Performance Shown during Memory Encoding: An MEG study. *39th Annual International Conference of IEEE*, Jeju Island, Korea, 2017.
- Koichi Yokosawa, Keisuke Kimura: Alpha-band modulation in sequential short-term memory encoding: comparison in young and aged participants. *The 20th International Conference on Biomagnetism*, Seoul, Korea, 2016.
- Yui Murakami, Hiroaki Satou, Kaori Tamada, Elina Pihko, Riitta Hari, Koichi Yokosawa: Appearance of the 8-10 Hz temporal-lobe tau rhythm during drowsiness. *The 20th International Conference on Biomagnetism*, Seoul, Korea, 2016.

#### [国内依頼講演]

- 横澤宏一: MEGの原理と基礎知識. 日本臨床脳磁図コンソーシアム 第6回教育研修セミナー, 札幌, 2018.

#### [国内一般演題]

- 大西颯, 高瀬峻研, 横澤宏一: シーケンシャル記憶課題における方略による前頭 $\theta$ 波脳律動の差異. 第34回日本生体磁気学会大会, 函館, 2019.
- 高瀬峻研, Jared Boasen, 横澤宏一: シーケンシャル記憶課題実行中の $\theta$ 波及び $\alpha$ 波の変調. 第34回日本生体磁気学会大会, 函館, 2019.
- 村上優衣, 青木美紅, 北村暢将, 栗山拓海, 鈴木渚斗, 荻野晃司, 高瀬峻研, 横澤宏一: 軽度認知障害(MCI)と楔前部の活動の相関. 第58回日本生体医工学会大会, 宜野湾, 2019.
- 高瀬峻研, Jared Boasen, 横澤宏一: シーケンシャル記憶における後頭及び前頭 $\theta$ 波の役割. 第58回日本生体医工学会大会, 宜野湾, 2019.
- 大西颯, 高瀬峻研, 横澤宏一: 異なる記憶方略によるシーケンシャル記憶課題中の $\theta$ 波脳律動の差異. 第58回日本生体医工学会大会, 宜野湾, 2019.
- 高瀬峻研, 栗城真也, 横澤宏一: 加齢に伴う記憶保持中の前頭 $\theta$ 波振幅増大の抑制. 第33回日本生体磁気学会大会, 広島, 2018.

高瀬峻研, Jared F. Boasen, 栗城眞也, 横澤宏一: シーケンシャル記憶課題における記銘時 $\theta$ 波帯域脳律動振幅の変調. 第57回日本生体医工学会大会, 札幌, 2018.

高瀬峻研, 竹下悠哉, Jared F. Boasen, 栗城眞也, 横澤宏一: 記銘前の $\alpha$ 波帯域脳律動振幅と記憶成績の関連. 生体医工学シンポジウム2017, 上田, 2017.

横澤宏一, 木村勁介, 市川晟也, 福原知樹, 高倉祐樹, 大槻美佳: 軽度認知症傾向と短期記憶成績及び $\alpha$ 波脳磁場律動変調の相関. 第33回日本脳電磁図トポグラフィー(JSBET2016)/第15回釧路ニューロサイエンスワークショップ(KNSW2016), 釧路, 2016.

〔図書〕(計7件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特記事項なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 大槻 美佳

ローマ字氏名: OTSUKI Mika

所属研究機関名: 北海道大学

部局名: 大学院保健科学研究所

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10372880

### (2)研究協力者

研究協力者氏名: 小野 弓絵

ローマ字氏名: ONO Yumie

研究協力者氏名: 栗城 眞也

ローマ字氏名: KURIKI Shinya

ローマ字氏名: Riitta Hari

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。