

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590966

研究課題名（和文） 軽度認知障害（MCI）の神経生理学的診断法の確立

研究課題名（英文） Evaluation criteria of mild cognitive impairment by neurophysiological examination.

研究代表者

吉村 弘 (YOSHIMURA HIROSHI)

金沢医科大学・医学部・協力研究員

研究者番号：90288845

研究成果の概要（和文）：長谷川式簡易知能スケール検査をおこなった患者と健常者を対象として、視覚・聴覚刺激により誘発される脳波を計測したところ、認知能力の低下と多様な脳波リズムパターン発生能力の低下に関連性を認めた。また環境を認知して運動を遂行する場合、健常者でみられるβ波優位性に比べて、認知症患者ではβ波優位性が低下していた。認知心理学検査と脳波周波数分析の融合により簡易的に認知障害の進行度を評価できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：We tried to make evaluation criteria of mild cognitive impairment, by using both EEG frequency analysis and psychological examination. We found that a decrease in cognitive function might be related to a decrease in the ability to generate various cortical rhythm patterns elicited by sensory stimulation and voluntary movements. Thus, it may be predictable whether mild cognitive impairment patients develop dementia, by investigating patterns of EEG frequency bands elicited sensory stimulation and voluntary movements during comfortable or uncomfortable environments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、神経内科学

キーワード：認知症、軽度認知障害、脳波周波数分析、長谷川式簡易知能スケール、音楽刺激、画像刺激、脳刺激仮想空間システム

## 1. 研究開始当初の背景

欧米を中心にして、認知症・アルツハイマー病の予備群を軽度認知障害（MCI）と名付けて、このMCIを認知心理学、画像、神経生理学検査法などから診断する試みがなされている。認知障害の軽症または認知症予備群

の場合、医療機関を受診しないか、受診したとしても、MRI検査や、循環血内への薬物注入を要するSPECT、FDG-PETなどの画像検査に到らないことが多い。また、これらの検査をおこなっても、初期判定は非常に困難である。認知心理学的検査として、長谷川式簡易

知能スケールと MMSE (Mini-Mental State Examination) が現在おこなわれている。神経生理学的手法としては、事象関連電位計測などがおこなわれているが、これらは補助的検査としての位置づけである。

## 2. 研究の目的

我が国はすでに超高齢社会に突入しており、今後認知症患者は爆発的に増加するので、認知症を早期に発見し、治療を開始することで進行を防ぐことが重要となってくる。そのためには脳神経活動を取り入れた患者負担の少ない評価法の開発が急がれる。脳の神経細胞は電気的な活動により情報処理を行っていることから、今回、電気生理学的計測法である脳波計測に注目した。得られた脳波に含まれる周波数という情報に着目して、客観的な脳活動を診断基準に用いることができないかと考えた。そこで、本研究では認知心理学検査と脳波周波数分析を融合させて、非侵襲で簡易的ではあるが信頼できる基準を見出し、軽度認知障害から認知症に移行するかどうかの将来予測が可能な検査・評価基準を作成することを目的とした。これにより認知症予備群の発見が容易になるなら、早期治療開始が可能になり、認知症患者の増加抑制が期待される。

## 3. 研究の方法

我々は、「脳機能が低下してくると、脳の情報処理方法のバリエーションが低下し、このことが脳波周波数のバリエーション低下を引き起こす」という仮説を立てて、この性質を認知症進行度の診断に応用することを目標とした。本研究課題においては、(1) 長谷川式簡易知能スケール値との間でより明確な相関の出現する刺激方法を見出すこと、(2) 具体的検査の流れと検査結果の評価法の確立、を研究期間内の到達目標とした。目的達成のために、長寿科学研究事業で作製した脳波周波数分析の可能な脳刺激仮想空間システムを利用する (図 1)。

### 脳波周波数分析による認知症の評価

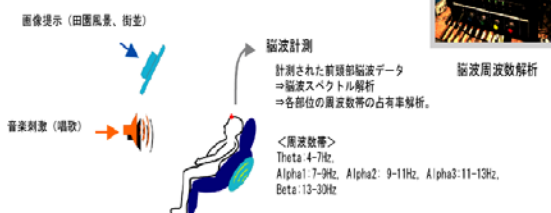


図 1 仮想空間での脳波計測

(1) 平成 22 年度：健常者および認知症患者を対象として、画像刺激・聴覚刺激をそれぞれおこない脳波を計測した (図 2)。計測された脳波の周波数分析をおこない、得られた周波数発現パターンと長谷川式簡易知能評価スケール値との相関を調べた。これにより、認知症進行度に特有な周波数パターンを見出す。



図 2 本計測方法により得られた脳波の一部

(2) 平成 23 年度：仮想空間刺激システムをもちいて、心地よい環境、不快な環境の中で、スイーツ系の食べ物を摂取している時の脳波を計測した。これにより、周囲環境の脳活動への影響を調べることが可能になる。また、そのときのおいしさ感覚をスコア化してもらい、脳波とどのような関係を有するのかについて調べた。環境認知と咀嚼嚥下の関係を見出すことを目的としている。

(3) 平成 23～24 年度：健常者および認知症患者を対象として、被検者の好む画像と音楽を提示して、ドラム演奏という運動を遂行してもらおう。実際に運動をおこなっている間の脳波を計測し、周波数分析をおこなって、両グループ間の脳活動パターンの違いを分析した。

## 4. 研究成果

### (1) 平成 22 年度

長谷川式簡易知能スケール検査 (HDS-R) のおこなわれた患者と、健常者を対象とした。脳刺激仮想空間システムをもちいて、視覚 (音楽)・聴覚 (画像) 刺激をおこない、前頭部より脳波計測をおこなった。得られた波形の 1 秒間ごとに周波数分析をおこなった。

音楽刺激と画像刺激によって誘発される脳波の周波数をシータ (4-7Hz)、アルファ 1 (7-9Hz)、アルファ 2 (9-11Hz)、アルファ 3 (11-13Hz)、ベータ (13-30Hz) に分類し、各周波数帯の出現率を比較した。健常者においては、音楽刺激によって誘発されるリズム出現パターンと画像刺激によって誘発されるリズム出現パターンに違いがみられた。音楽刺激ではアルファ 2 出現率が優位に、画像刺激ではベータ波出現率が優位な傾向にあった。しかし、認知症患者においては、リズム出現パターンに差がなく、統計的にも有意な違いを認めなかった (図 3)。これらは、健常者においては、タスクの違いにより異なる脳活動を示すが、認知症患者においてはタスクの違いによる脳活動の違いが少ないことを示唆している。実際の脳内の詳細な活動様式は不明であるが、何らかの活動の結果

として現れる脳波周波数は、脳の活動を反映していると考えられることから、電気生理学的に認知症患者の特徴を示していると考えられる。

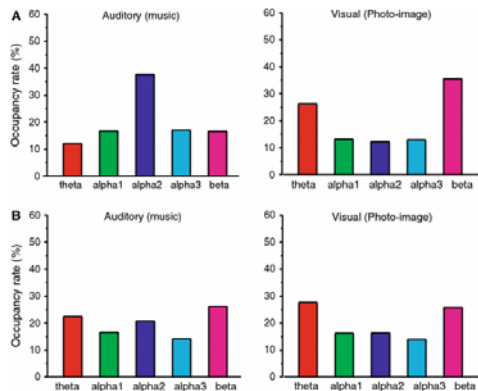


図3 各周波数帯の出現比率  
A: 健常者、B: 認知症患者

このような傾向をさらに詳細に確かめる目的で、それぞれの周波数帯ごとに、各周波数出現率のタスクによる差をバリエーションスコアとして、HDS-R との関係性を調べたところ、アルファ1波、アルファ3波では相関を認めなかったが、シータ波で負の相関、アルファ2波で正の相関、ベータ波で負の相関を認めた。HDS-R が低くなるほど、タスクの違いによるこれらの周波数帯の出現率の違いが小さくなる結果となった。以上の結果から、認知能力の低下と多様な脳波リズムパターン発生能力の低下との関連性が示唆された(図4)。

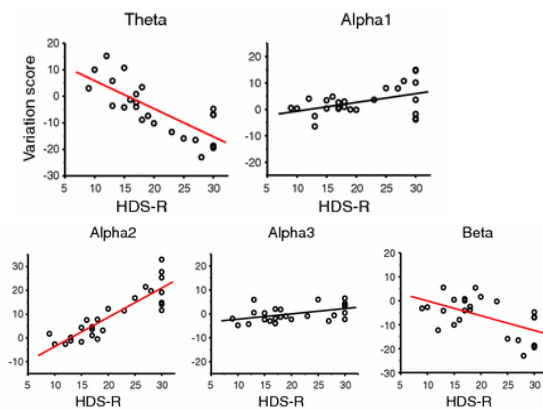


図4 周波数分析と長谷川式スコア値

(2)平成23年度

楽しい環境での食事と不快な環境での食事をおこなった際の脳波を計測し、それぞれの計測中のおいしさを主観的に評価してもらった。得られた脳波から周波数分析をおこない、周波数出現パターンとおいしさ評価スコアとの関係性を分析すると、楽しい環境と不快な環境のいずれにおいてもβ波の出現比率が他の周波数帯に比べて優位に高い結果となった。しかし、これを、おいしさ評価スコアとの関連性を視点にみていくと、おいしさ評価スコアが高いほど、β波の出現比率も高いという結果になった。(図5)。

最近、感覚情報を受け取って運動をおこなう場合の情報処理メカニズムにβ波が関わっている可能性のあることが報告された。今回の結果は、心地よい周囲環境認知と摂食という運動出力にβ波が関わっている可能性を示している。認知して行動するというプロセスにβ波が関連していることが示唆された。

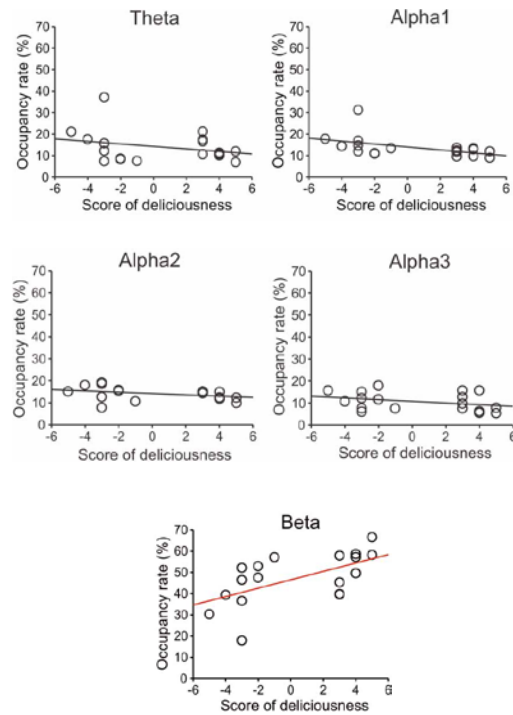


図5 β波出現比率とおいしさスコアの関係

(3)平成23～24年度

画像を見ながら音楽を聴いて、リズムに合わせてドラムを叩くという運動を遂行している間の脳波を計測した。「画像+音楽刺激」の場合と「画像+音楽+ドラム」の場合について、各周波数の出現様式を調べた。健常者からの計測では、ドラムを叩くという運動が加わった場合においてβ波出現率が有意に増加した。一方、認知症患者からの計測では、

ドラムを叩くという運動が加わった場合においてβ波出現率に増加傾向がみられたが、健常者と比較すると増加率は小さかった。また、このβ波出現率の増加と長谷川式スケール値との間に正の相関があった。このことは、何かの指標を認知して運動遂行するという能力の判定が、認知症進行度の判定に有用である可能性を示唆している。そこで、咀嚼運動に注目して、咀嚼能力と長谷川式知能評価スケール、MRI 検査による脳の委縮の程度を調べたところ、咀嚼能力の低下、長谷川式スケールの低下の間に相関があり、脳萎縮も進行している傾向があった。長谷川式簡易知能評価スケールにおいて初期と判断される群で、いかに差を抽出できるかが、経度認知機能障害患者の認知症へのリスクの判定が可能かどうか左右する。今後、数年にわたる継続的評価が必要と考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Yoshimura H., Honjo M, Sugai T, Kaneyama K, Segami N., Kato N. Correlation between stimulation strength and onset time of signal traveling within the neocortical neural circuits under caffeine application. *Neuroscience Research*. 査読有, 70, 2011, 370-375. doi:10.1016/j.neures.2011.05.010
- ② Yoshimura H., Honjo M, Sugai T, Kawabe M, Kaneyama K, Segami N., Kato N. Influences of audio-visual environments on feelings of deliciousness during having sweet foods: An electroencephalogram frequency analysis study. *Nutritional Neuroscience*, 査読有, 14, 2011, 210-215. doi:10.1179/2101476830511Y.0000000014
- ③ Yoshimura H., Morimoto S., Okuro M, Segami N., Kato N. Evaluations of dementia by EEG frequency analysis and psychological examination. *Journal of Physiology Science*. 査読有, 60, 2010, 383-388. doi: 10.1007/s12576-010-0099-6.

[学会発表] (計5件)

- ① 吉村弘「傍梨状皮質における NMDA 受容体の活動に依存するオシレーションの生後発達」 第35回日本神経科学大会、2012年9月19日、愛知県名古屋市 名古屋国際会議場
- ② 吉村弘「おいしさ感覚に対する周囲環境の影響：脳波周波数分析を用いた研究」 日本味と匂学会第45回大会、2011年10月6日、石川県金沢市 石川県立音楽堂
- ③ 吉村弘「カフェイン存在下で島皮質からの入力により引き起こされる内梨状核オシレーション」 第34回日本神経科学大会、2011年9月16日、神奈川県横浜市 横浜パシフィコ
- ④ 森本茂人「ARBと認知症について」 第10回 MEET THE SPECIALIST、2010年7月13日、富山県富山市 名鉄トヤマホテル
- ⑤ 森本茂人「認知症と生活習慣病」 第18回 21世紀の認知症を考える会、2010年5月29日、石川県金沢市 金沢ニューグランドホテル

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

吉村 弘 (YOSHIMURA HIROSHI)  
金沢医科大学・医学部・協力研究員  
研究者番号：90288845

##### (2) 研究分担者

森本 茂人 (MORIMOTO SHIGETO)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20150336  
(H22→H23)  
瀬上 夏樹 (SEGAMI NATSUKI)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：40148721  
(H22→H23)