

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350516

研究課題名(和文) 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) Study on mechanisms of memory decline by magnetoencephalography

研究代表者

横澤 宏一 (Yokosawa, Koichi)

北海道大学・保健科学研究院・教授

研究者番号：20416978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：加齢による記憶能力低下のメカニズムを探るため、記憶中に脳から出る微弱な磁場(脳磁場)を計測し、20歳代前半の若年者群と60歳代の高齢者群で比較した。記憶対象を順番に視覚呈示すると、若年者群では帯域(8-13 Hz)の脳律動が記憶中に増加していくのに対し、高齢者群では逆に減少することがわかった。脳磁場分布から脳内の活動部位を逆算すると、若年者で見られた波律動の増大は、記憶に関係のない視覚入力 of 抑制により生じているらしいことが分かった。以上の結果は、記憶に関係のない視覚入力の抑制が働きにくくなるのが加齢による記憶能力低下の一因となることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：Magnetoencephalograms during the performance of short-term memory tasks were compared between participants in their twenties (young) and sixties (aged). During the memorization of sequentially-presented memory items, displayed on a screen, the alpha-rhythm (8-13 Hz) amplitudes of young participants increased in corresponding with memory encoding process, while that of aged participants conversely decreased. Source estimation of the alpha-rhythm suggested that its increase was due to active inhibition of task-irrelevant visual inputs, and that aging may disable this active inhibition, thus causing memory decline.

研究分野：生体医工学

キーワード：短期記憶 加齢 波脳律動 脳磁計 初頭性・新近性効果

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、高齢者の日常生活における諸問題が大きな社会的負担となると考えられる。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。

(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、記憶の脳内処理過程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。脳内の処理過程を知るためには、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を用いなければならない。特に脳磁計は、脳内の活動源が推定できるため、情報処理過程の解明に特に適している。

(3) 研究開始当初の状況

提案者らは、以下の記憶課題を考案し、記憶の研究に着手していた。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(図1)。記憶対象を順番に呈示すると、最初や最後に呈示されたものほど記憶成績がよいことが知られている(初頭性・新近性効果)。提案した課題は明瞭な初頭性・新近性効果を生じ、さらに想起時の脳磁場のα波帯域(8-13Hz)の律動振幅が記憶成績と強い相関を持つことを見出した。このことは、α波帯域の脳律動が記憶想起に関わる脳活動を抽出していることを強く示唆した。この研究は、広い年齢層の被験者を対象として始めたが、年齢によって記憶成績が著しく異なることがわかり、途中から被験者を若年層のみに絞り込んだ。この経緯から、考案した記憶課題を用いて脳磁場計測を行い、若年者と高齢者で比較すれば、加齢に伴う脳活動の変化がわかるのではないかという着想を得るに至った。すなわち、加齢により記憶能力が低下する機序が電気生理学手法で解明できることが期待された。

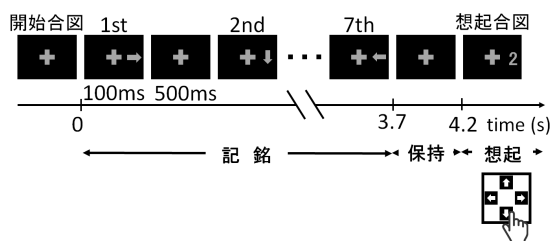


図1 記憶課題

(4) 研究対象とする脳律動

脳律動を周波数帯域で分類すると、α波(8-13 Hz)の他に、β波(14-30 Hz)、γ波(30-60 Hz)、δ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り、本研究でも研究開始時点で様々な帯域の律動を解析した。しかし、β波帯域以外では特記すべき結果が得られなかった。この理由は、他の脳律動は比較的振幅が小さく、信号/雑音比が小さいために統計的な有意差が得られなかったためと考えられる。このことは、振幅が大きく計測が容易なβ波帯域の脳律動が記憶能力の指標となることがわかれば、実用的な利点が大いことも意味する。以上の理由から本研究の解析対象はβ波帯域の脳磁場に絞った。なお、以下の記述では脳磁計で記録されるβ波帯域の脳律動をβ波と表記する。

2. 研究の目的

(1) 記憶に関与する脳部位の解析

脳磁計を用いることにより、β波が変調する脳部位を推定することができる。そこで、提案した記憶課題を実行中のβ波の振幅変調部位を推定することにより、記憶に関与する脳部位を知ることが研究の第1の目的とした。

(2) 加齢の影響の検証

提案した記憶課題を、若年者と高齢者双方で行ない、記憶に関与するβ波振幅の時間推移と、変調する脳部位を両群で比較する。これにより、加齢に伴う脳内処理過程の変化をとらえ、加齢による記憶成績低下のメカニズム(健康な脳がなにゆえに記憶力を失うのか)を解明することを研究の第2の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 記憶に関与する脳部位の解析

1つの実験課題あたり10名以上の健常な被験者に参加してもらい、提案した記憶課題を実行中の脳磁場を計測した。正答率を算出するとともに、初頭性・新近性効果が得られるかどうかを確認するため、想起番号(思い出すべき矢印が呈示された順番)ごとの正解/不正解と回答に要した遅延時間も記録した。呈示回数は実験ごとに若干異なるが、想起番号あたり40回程度であった。対照条件として、ほぼ同じ画像を呈示するものの、被験者は記憶をする必要のないコントロール条件も設け、同じように脳磁場を記録した。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。

実験では、初頭性・新近性効果を手掛かりとして記憶に伴う脳活動を抽出するが、そのためには初頭性・新近性効果に伴って律動振幅が変調する理由を明らかにしておく必要がある。そのため、図1の記憶課題をアレン

ジし、矢印の呈示回数を7回に固定せず、6~8回でランダム化して被験者が呈示の終了を予測できなくする対照実験も行った。

得られた脳磁場信号は、狭帯域のフィルタをかけ、ヒルベルト変換を行って波振幅の包絡線(エンベロープ)を抽出した。当初の計画ではエンベロープからトポグラフィ(振幅の増減の等高線図)を描画し、さらに空間フィルタ法の一つである Beamformer 法を導入して活動源を解析する予定であったが、統計的手法である SPM (Statistical Parametric Mapping) のほうが集団的統計解析に有用であることがわかったため、SPM による解析を主体にすることに変更した。

(2) 加齢の影響の検証

脳磁計による計測と脳部位の解析を20歳代前半の若年者群と、60歳代の高齢者群で行い、その結果を比較した。高齢者群は年齢、性別、利き手の他、本人の了解のもと、教育歴と MoCA-J (Japanese version of Montreal Cognitive Assessment) の点数も記録した。

4. 研究成果

記憶過程は「記録」「保持」「想起」の3つの過程からなる。研究開始当初に得られていたのは「想起」過程に関する結果であるが、ここでは「記録」過程に着目した解析結果に絞って報告する。

(1) 記憶に關与する脳部位の解析

記録中の波振幅の変調

矢印呈示個数を7個に固定した場合、正答率には明瞭な初頭性・新近性効果が見られた(若年被験者10名、平均22.8歳)。すなわち、序盤(1, 2番目)や終盤(6, 7番目)に呈示された矢印方向の正答率は中盤(3~5番目)に呈示されたものより高く、正答率は想起番号に沿ってU字型を示した。一方、記録中の波律動は序盤・終盤でより大きく抑制され、逆U字型を示した。この振幅変調は、記憶の必要のないコントロール条件では生じなかった。以上の結果から波の振幅が記憶成績の指標となることが示唆された。

初頭性効果と新近性効果の波の差異

記憶対象である矢印の呈示個数を6~8個にランダム化し、被験者が呈示の終了を予測できないようにしたところ、記憶成績の初頭性・新近性効果は矢印の個数にかかわらず見られたが、波振幅変調が明瞭な逆U字型を示したのは呈示個数8個の時だけであった(若年被験者10名)。すなわち、記憶成績と波振幅抑制は必ずしも相関しないことがわかった。しかし、呈示個数6個、7個の時であっても序盤から中盤にかけての波振幅の増大は維持されていた。この結果から、序盤から中盤にかけての波振幅増大は記憶に關与するが、中盤から終盤にかけての抑制はおそらく想起開始に向けての注意であ

り、記憶に直接關与しないことが示唆された。

記録中盤の波増大の役割とその部位

矢印呈示個数を7個に固定した実験から、回答した矢印方向が正解であった場合と、不正解であった場合を比較すると、序盤から中盤にかけての波振幅の増大比に有意差があることもわかった。これらの結果から記録の序盤から中盤にかけての波振幅の増大が記憶に關与することがほぼ確実となった。

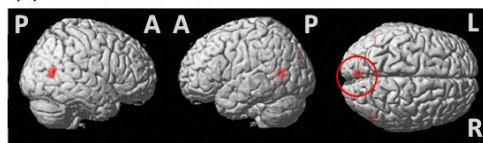
以上の結果を踏まえ、記録の前半から中盤にかけて波振幅が増大した脳部位をSPMにより集団解析した。その結果、 α 波振幅が有意に増大する脳部位は後頭部の視覚野近傍であり(図2)、振幅の増大は、記憶に關係のない視覚入力 of 能動的抑制[1]を反映することが示唆された。

(2) 加齢の影響の検証

60歳代の高齢者群で同様の計測と解析を行った(平均69.1歳、15名)。その結果、高齢者では記憶成績は若年者に比べて有意に低下するものの、初頭性・新近性効果は生じ、行動上の結果は従来の心理学の知見によく一致していた。しかし、 α 波の結果は若年者と全く異なり、記録序盤から中盤にかけての振幅増大が見られなかった。このことは、若年群と高齢者群では行動実験の結果は類似するものの、脳内処理過程は大きく異なり、特に記憶に關係のない視覚入力 of 能動的抑制が機能しないことが、記憶能力低下の一因であることを示唆した。

以上の結果から、第1に特に記録中盤の α 波振幅が記憶能力の指標となり、記憶障害の鑑別に有用であること、第2に加齢により記憶の脳内処理過程が変化し、記憶に關係のない視覚入力 of 能動的抑制が機能しなくなることが記憶能力低下の一因となることがわかった。今後は軽度認知症検査法の結果も援用し、記憶の処理過程の詳細を明らかにしていく計画である。

(a) 記録序盤から中盤への増大



(b) 記録序盤から中盤への抑制

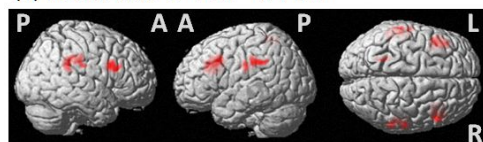


図2 若年被験者の記録中波振幅変調
(: 視覚野、A: 前方、P: 後方、R: 右、L: 左)

<引用文献>

Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE: Oscillations in the alpha band (9–12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb Cortex*. Vol. 12, pp. 877–882, 2002.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 30 件)

Koichi Yokosawa, Keisuke Kimura, Ryota Chitose, Takuya Momiki, and Shinya Kuriki: Alpha-band rhythm suppression during memory recall reflecting memory performance, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, 査読あり, to be published

Keisuke Kimura, Ryota Chitose, and Koichi Yokosawa: Alpha-band amplitude during memory encoding is an index of memory performance, *Advanced Biomedical Engineering*, 査読あり, Vol. 5, pp. 43-48, 2016, DOI:10.14326/abe.5.43

千年涼太、山路萌、栗城真也、横澤宏一：シーケンシャル記憶課題の記録時における α 波帯域脳律動の変調メカニズム、*IEICE Technical Report*, 査読なし, Vol. 114, pp. 177-182, 2015

[学会発表](計 129 件)

[特別講演] 横澤宏一：短期記憶過程の α 波帯域脳律動計測、第 15 回マルチモーダル脳情報応用研究会、2016 年 1 月 22 日、明治大学(東京都千代田区)

Koichi Yokosawa, Keisuke Kimura, Ryota Chitose, Takuya Momiki, and Shinya Kuriki: Alpha-band rhythm suppression during memory recall reflecting memory performance, *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 38th Annual International Conference of IEEE*, August, 16-20, 2016, Orland, FL, USA

[招待講演] 横澤宏一：脳磁計による内因性脳活動の計測、日本学術振興会超伝導エレクトロニクス 146 委員会第 94 回研究会、2015 年 4 月 21 日、学士会館(東京都千代田区)

Keisuke Kimura, Ryota Chitose, Moe Yamaji, Koichi Yokosawa, and Shinya Kuriki: Mechanisms of alpha-band rhythm modulation during sequential short-term memory encoding, *5th Biennial Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM)*, June, 23-26, 2015, Helsinki, Finland

Keisuke Kimura, Ryota Chitose, and Koichi Yokosawa: Serial position effects and alpha-rhythm modulation during sequential short-term memory encoding, *The 2nd Faculty of Health Sciences International Conference*, July, 3, 2015, Sapporo, Japan

Keisuke Kimura, Ryota Chitose, and Koichi Yokosawa: Alpha-band amplitude during memory encoding is an index of memory performance, 生体医工学シンポジウム 2015、2015 年 9 月 25-26 日、岡山国際交流センター(岡山県岡山市)

木村勲介、千年涼太、山路萌、栗城真也、横澤宏一：記憶課題の記録時における α 波帯域脳活動の変調メカニズム、第 30 回日本生体磁気学会大会、2015 年 6 月 5-6 日、大雪クリスタルホール(北海道旭川市)

千年涼太、山路萌、栗城真也、横澤宏一：シーケンシャル記憶課題の記録時における α 波帯域脳律動の変調メカニズム、電子情報通信学会 ニューロコンピューティング研究会、2015 年 3 月 16-17 日、玉川大学(東京都町田市)

Ryota Chitose, Koichi Yokosawa, and Shinya Kuriki: Serial-position curve of alpha-band amplitude shown in a short-term memory task, *The 19th International Conference on Biomagnetism*, August, 24-28, 2014, Halifax, Canada

横澤宏一、千年涼太、栗城真也：シーケンシャルな記憶課題遂行時の α 帯域脳律動変調メカニズム、第 31 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会、2014 年 9 月 18-20 日、ラフォーレ修善寺(静岡県伊豆市)

千年涼太、栗城真也、横澤宏一：シーケンシャル短期記憶課題の記録時における波脳磁場の変調、第 29 回日本生体磁気学会大会、2014 年 5 月 29-30 日、大阪大学(大阪府大阪市)

[招待講演] Koichi Yokosawa, Makoto Takahashi, Shinya Kuriki, Elina Pihko, and Riitta Hari: Brain functions associated with sociality measured by magnetoencephalography, *The 7th East Asia Symposium on Superconductivity Electronics (EASSE)*, October, 23-26, 2013, Taipei, Taiwan

千年涼太、横澤宏一、栗城真也：シーケンシャル記憶課題の記録中に見られる α 帯域脳律動振幅の変調、第 30 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会、2014 年 1 月 11-12 日、福岡山王ホール(福岡県福岡市)

千年涼太、横澤宏一、程野翔太、藪田貴博、榎木拓也、栗城真也：短期記憶課題の記録時 α 波脳磁場による正解/不正解の予測、生体医工学シンポジウム 2013、2013 年 9 月 20-21 日、九州大学(福岡県福岡市)

[図書](計 15 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横澤 宏一 (YOKOSAWA Koichi)

北海道大学・大学院保健科学研究院・教授

研究者番号：20416978

(2)研究分担者

大槻 美佳 (OTSUKI Mika)

北海道大学・大学院保健科学研究院・准教授

研究者番号：10372880