

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 31 年 4 月 25 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H03104

研究課題名(和文)運動処方への初期応答による高齢者の分類法の確立

研究課題名(英文)Classifying Older Adults Based on the Initial Response in Physical &amp; Cognitive Exercise Prescription

研究代表者

中井 敏晴 (NAKAI, Toshiharu)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・神経情報画像開発研究室・室長

研究者番号：30344170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：fMRIを用いて高齢者に対する介入開始4週間後に運動処方の効果予測を行ない、運動処方の長期的効果を反映する脳活動指標を探索した。何れも前部帯状回の安静時脳活動が有力な指標候補と考えられた。認知負荷への応答特性を高精度で抽出するためのNeurofeedback fMRIを開発し年齢群間比較を行なったところ、若年者では後部帯状回と視覚野群の活動が脱賦活化されるが高齢者ではこの傾向は見られず、認知処理の予備能力減少を反映すると考えられた。対人認知機能の評定実験では高齢者は第一印象と一致しない情報処理への動機付けが弱いと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、高齢者を対象とした健康増進事業が盛んであるが、運動処方は薬剤の処方と異なり、その実施状況や効果を個人の特性を考慮しながら客観的に評価する手法がまだ十分に確立されていない。安静時脳活動は再現性がよく、運動感覚統合や脳機能の予備能力を基にした指標として行動データや脳の形態変化とも相関の傾向が見られる指標と期待される。Neurofeedback計測の結果はパーソナルロボットを応用した運動支援への応用が考えられた。対人信頼性認知実験の結果は、運動処方の実践的管理面で留意すべき事項を示唆していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Neuroimaging biomarkers to forecast the short (4 weeks) or long-term effects of physical and cognitive exercise prescriptions were explored using fMRI. It was suggested that the resting state (RS) activation in the anterior cingulate gyrus may be the potential indicator in both terms. To more specifically extract the response to cognitive stress in older adults, a neurofeedback fMRI system using a small humanoid robot was developed. The RS activation in the posterior cingulate gyrus and visual network was deactivated depending on the neurofeedback training, while such deactivation was not observed in the older adults, suggesting decline of cognitive reserve. An fMRI study using a trustworthy task suggested that the first impression dominates the judgement of trustworthiness even after disclosing the 'fact'. Decline of cognitive processing to update interpersonal impression may be considered to conduct interventions for older adults.

研究分野：神経情報学

キーワード：加齢 運動処方 脳機能計測 fMRI 帯状回 認知訓練 安静時脳活動 神経機能結合

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者の要支援・要介護の前段階である虚弱 (Frail) に至る前に高齢者の体力低下を抑制・遅延させる介入が重要であり、高齢者向けの健康体操の役割は大きい。文部科学省の体力・運動能力調査 (2013 年) によると 70 代高齢者の 40% が運動クラブに所属している。運動処方 は身体機能だけでなく認知機能の改善にも有用とされるが (Hogan, Psychol Aging 28, 587- 2013) 懐疑的な見解もある (Gates, Am J Geriatr Psychiatry 21, 1086-, 2013)。高齢者は同じ年齢であっても生活歴や社会背景によって身体的にも知能的にも分散が大きく不均一性の高い集団であるため、認知機能縮退の程度を反映する神経生理学的な指標による高齢者の分類ができれば、より妥当な介入の効果判定や運動処方の最適化が可能になると考えられる。

### 2. 研究の目的

安静時脳活動 (resting state network、RSN、論文 2) は高齢者の認知機能リスクを反映するバイオマーカーとして注目されている。本研究では介入開始から 4 週間後に運動処方の効果予測を行う為に、介入に対する初期応答を最も鋭敏に反映する RSN を明らかにし、その妥当性を行動データと脳の形態変化や白質病変 (White Matter Hyperintensity; WMH) の程度から得られる情報と組み合わせ、初期応答の時間的・空間的特徴を明らかにする。また、地域の健康体操事業と連携して健康体操を長期的に継続している高齢者とその比較対象群を対象として同様の評価を行い、運動処方の長期的効果を反映する脳活動の指標を明らかにする。認知負荷への応答特性をより特異的に抽出して脳機能を指標としたクラス分類を行うために Neurofeedback fMRI (NF-fMRI) を用いてリアルタイムで脳活動レベルを計算し、課題試行パフォーマンスに基づいて課題提示内容を最適化する手法を考案する。また、運動処方の妥当な施行を担保するために重要な高齢者の社会的認知機能の評価方法を検討する。以上の結果から、運動処方に対する脳活動の応答をクラス分類し、個人特性に合ったプロトコル最適化のスキームを提案する。

### 3. 研究の方法

運動処方の効果を予測しうる早期指標を見出すための短期介入モデルを使った評価と、長期介入による脳活動の特性を明らかにするコホート評価を行うための年齢群間比較を行なって RSN の動態と初期応答の関係を明らかにする。

#### (1) RSN によるクラス分類

短期的な介入モデルとして運動性言語課題を用いた。1 週あたりの練習日を 5 日とし 4 週間の間、有意味短文と無意味短文をそれぞれ毎日 20 回読み上げさせ、訓練課題で用いた短文を黙読させる作業を実行中の脳活動と RSN の活動を訓練の前後で 3T MRI 装置を用いて記録し変化を抽出した。訓練群と非訓練群の高齢者 (60 歳以上) それぞれ 20 名から有効データを得た。長期的な介入効果を評価するために健康体操教室に 5 年以上参加している高齢者 44 名 (平均参加月数 179 ヶ月) と対象群 31 名を対象として RSN の活動、脳容積、WMH の定量と日常活動度 (physical activity, PA) の調査を行なった。PA の評価は既存の簡易スケール (IPAQ、SBAS 等) に加えて、健康体操教室において実施している運動量の定量化を試みる独自の質問項目を試作した。

#### (2) NF 計測によるクラス分類

我々が開発を進めてきた real-time fMRI (rt-fMRI, Bagarinao, Neuroimage 19, 422-, 2003) を元にした NF-fMRI (Bagarinao, Pain 155, 2502-, 2014) に MI を使った訓練学習の成績を小型ヒューマノイド (small humanoid robot、SHR) の動作に反映させて自己の身体座標系に一致した運動感覚認知の神経基盤を明らかにする実験系を構築した。判別分析には Support Vector Machine (SVM) を用い、判別結果を SHR の動作としてリアルタイムに反映させ映像として被験者に提示した。訓練学習を行う上で最も適切な MI 作業を日常動作の中から絞り込むための予備実験を行ない、最も安定して十分な活動領域が得られる MI 課題として手の掌握運動を選択した。

若年被験者 20 名を対象として NF 有り、無しそれぞれの条件で 1 週間の間隔を空けた 2 回の測定で MI 訓練をそれぞれ 3 回繰り返す測定を行なった。次に訓練学習の精度を向上させるための改良を行い、若年者と高齢者の比較実験を行なった。

### (3) 運動処方における環境認知機能

運動処方が当事者によって適切な方法と頻度で実施継続されるためには環境認知機能が重要である。本研究ではその指標として高齢者の QOL にも関係が深い対人認知能力に着目し、信頼性認知予測を指標とする課題を開発して脳活動の定量化を試みた。高齢者と若年者それぞれ 25 名を対象として、顔写真の印象に基づく信頼性判断課題と提示された信頼性情報の記憶による信頼性再判断課題を順に行わせた。信頼性判定ゲームに参加した若年男性の写真を刺激として用い、協力の期待度を直感的に判断させながら脳機能計測を行なった。顔印象に基づく信頼性判断のフィードバックを想起した協力の期待度の事後判断を脳機能計測後に改めて行わせた。脳機能マップは印象更新とフィードバック学習に関与すると考えられる「メンタライジング関連領域」と「報酬関連領域」に注目して解析し作成した。

## 4. 研究成果

### (1) RSN によるクラス分類

長期的な運動習慣のある高齢者では身体感覚統合と関連する前部帯状回の活動亢進が軽度であった。運動処方の長期的かつ確実な実行は神経回路の恒常性維持に貢献すると考えられた。長期的な運動習慣と PA、RSN の活動、脳容積、白質病変の間には有意の関連性が認められた。運動訓練の一種である文の読み上げ課題を使った 4 週間の短期介入モデルでは訓練後に前部帯状回に活動の縮退が見られ、RSN は初期応答の指標候補と考えられた(学会発表 6、7、9~15)。

### (2) NF 計測によるクラス分類

認知負荷への応答特性によるクラス分類の新しい試みとして、脳機能マップの判別分析法を使った NF-fMRI を開発した(論文 4)。MI による学習過程において前述の RSN による評価で注目された SN に活動の亢進が見られた。課題施行成績の影響を抑えるように判別計算法を改良し、年齢群間比較を行なったところ、若年者では後部帯状回と視覚野群の活動が脱賦活化されたが、高齢者ではこの傾向は見られず、認知処理の予備能力減少を反映すると考えられた。また AI を使った特徴抽出を試み応用の見通しを得た(論文 3)。

### (3) 運動処方における環境認知機能

環境認知機能の指標として対人信頼性認知予測の加齢変化を検討し、1) 側頭-頭頂接合部や楔前部などの RSN で年齢差が認められ(論文 8)、2) 加齢により予測が誤っていた時には正しかった時よりも線条体の活動が低くなった(論文 1)。感覚統合機能の低下は環境認知に於いてもリスク要因となりうること、高齢者は第一印象と一致しない情報処理への動機付けが弱い可能性を示唆しており、運動処方の妥当な実施を担保する上で環境認知機能も指標として考慮すべき、と考えられた。

### (4) 成果普及

本研究に関わる情報収集と成果普及を目的として共同研究先の南洋理工大學(Singapore)、国立清華大學(臺灣)、Universiti Teknologi PETRONAS(マレーシア)と、脳機能イメージングによる高齢者への介入効果評定をテーマとした国際ワークショップ「BrainConnects」を本研究期間中(2015-2018 年度)に毎年共同開催し(参加者平均 80 名)、若手研究者の研究交流を図った(論文 10)。また、平成 30 年度には地域の健康体操指導者向けのセミナーを半田市で 2 回開催した。国際共同研究による共著論文、国際会議での発表は以下のリストに含まれる通りである。

## 5 . 主な発表論文等

### [ 雑誌論文 ] ( 計 15 件 )

Suzuki A, Ueno M, Ishikawa K, Kobayashi A, Okubo M, Nakai T, Age-related differences in the activation of the mentalizing- and reward-related brain regions during the learning of others' true trustworthiness. *Neurobiol Aging* 73, 1-8, 2019. ( 査読有 )  
doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.002

中井敏晴 安静時脳活動の解析手法概説 *Clinical Neuroscience* 37, 153-157, 2019.  
加藤昇平、中野智文、Epifanio Bagarinao、吉田旭宏、上野美果、中井敏晴、ディープラーニングによる脳機能画像分類の試み、*BIO Clinica* 34, 330-335, 2019.

Bagarinao E, Yoshida A, Ueno M, Terabe K, Kato S, Isoda H, Nakai T, Improved Volitional Recall of Motor-Imagery-Related Brain Activation Patterns Using Real-Time Functional MRI-based Neurofeedback. *Frontiers in Human Neuroscience* 12, #158 1-13, 2018. ( 査読有 )  
doi:10.3389/fnhum.2018.00158

Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M, Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer ' s Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 8, 138-50, 2018 ( 査読有 )  
doi:10.1159/000486826

Heng GJ, Wu CY, Archer JA, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, The role of regional heterogeneity in age-related differences in functional hemispheric asymmetry: An fMRI study. *Aging, Neuropsychology and Cognition* 24, 904-927, 2018 ( 査読有 )  
doi.org/10.1080/13825585.2017.1385721

Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M, Impact of Frontal White Matter Hyperintensity on Instrumental Activities of Daily Living in Elderly Women with Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment, *PLoS ONE* 12: e0172484, 2017.  
doi:10.1371/journal.pone.0172484

Suzuki A, Ito Y, Kiyama S, Kunimi M, Ohira H, Kawaguchi J, Tanabe HC, Nakai T, Involvement of the ventrolateral prefrontal cortex in learning others ' bad reputations and indelible distrust. *Frontiers in Human Neuroscience* 10, #28. 1-13, 2016. ( 査読有 )  
doi: 10.3389/fnhum.2016.00028

Nakane T, Miyakoshi M, Nakai T, Naganawa S, How the non-attending brain hears its owner ' s name *Cerebral Cortex* 26, 3889-3904, 2016. ( 査読有 )  
doi:10.1093/cercor/bhv184.

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, S301-306, 2015. ( 査読有 )  
doi.org/10.11239/jsmbe.53.S301

Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Investigation of Age-related Changes in Brain Activity during the Divalent Task-Switch Paradigm using Functional MRI. *Neuroscience Research* 103, 18-26, 2016. ( 査読有 )  
doi:10.1016/j.neures.2015.06.011

### [ 学会発表 ] ( 計 81 件 )

Nakano T, Kato S, Bagarinao E, Yoshida A, Ueno M, Nakai T, Effectiveness of Multi-ROI 3D-CNNs in Discrimination of Motor Imagery from Functional Brain Image, The 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies, OS-AIH, Mar 12-14, 2019.

Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba T, Umegaki H, Kuzuya M, Effects of White Matter Hyperintensity on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer ' s Disease, The 23rd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 1110, Singapore, June 17-21, 2018.

Li J, Bezerianos A, Chen SHA, Nakai T, Brain Exhibits Distinct Connectivity Efficiency between Resting-state and Task Performance, The 23rd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 2167, Singapore, June 17-21, 2018.

Bagarinao E, Yoshida A, Ueno M, Terabe K, Kato S, Isoda H, Nakai T, Real-time functional MRI-based neurofeedback improves volitional recall of brain activation patterns during motor imagery training. *BrainConnects 2018 Program Book* 23 - 24, Singapore, June 22, 2018.

Suzuki A, Ueno M, Ishikawa K, Kobayashi A, Okubo M, Nakai T, Age-Related Decline in Neural Responses to Expectancy Violation About Someone's Trustworthiness. *Cognitive Aging Co nference e-pos #42*, Program Book 247, Atlanta GA, May 5, 2018.

Ueno M, Tanaka A, Chen SHA, Nakai T, The Effects of Physical Exercise History on Resting State Networks in Older Adults, Neuroinformatics 2017 P 27, Neuroinformatics 2017 Program and Abstracts 52-53, Kuala Lumpur, August 20-21, 2017.

Nakai T, Ueno M, Tanaka A, Modulation of the Anterior Salience Network after 4 Weeks Verbal Training in Older Adults, The 22nd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #3777, Vancouver, Canada, June 25-29, 2017.

Suzuki A, Ueno M, Ishikawa K, Kobayashi A, Matia Okubo M, Nakai T, Brain Activity in Response to Feedback on Face-Based Trait Inferences in Older and Younger Adults. The 22nd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #4206, Vancouver, Canada, June 25-29, 2017.

Ueno M, Kiyama S, Tanaka A, Nakai T, Dependency of the Activations Detected in Resting State Networks on the History of Physical Exercise Activities in Community Dwelling Older Adults, ISMRM 25th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #1693, Hawaii, April 25, 2017.

Nakai T, Tanaka A, Ueno M, Suzuki A, Kiyama S, Modulation of Salience Network Activation after 4 Weeks Verbal Training in Older Adults, ISMRM 25th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #1721, Hawaii, April 25, 2017.

Nakai T, Kiyama S, Suzuki A, Short-Term Effects of Verbal Training on Resting State Network Activation in Older Adults, The 22nd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 935, Geneva, June 28, 2016.

Liu H, Lim A, Nakai T, Chen SHA, Neural specialization for words and sentences during Chinese listening comprehension: an fMRI study, The 22nd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #3628, Geneva, June 29, 2016.

Yang G, Lee C, Nakai T, Miyakoshi M, Investigating White Matter Change in Relation to Language Functions with TBSS in the Healthy Aging, The 22nd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #3713, Geneva, June 30, 2016.

Nakai T, Matsuda K, Kiyama S, Takashima I, Evaluation of Resting State Network by Pupil Diameter Monitoring during fMRI Measurements - The Relationship between the Stability of the Pupil Diameter and the Activation in the Posterior Cingulate, ISMRM 24th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #3755, Singapore, May 11, 2016.

Kiyama S, Suzuki A, Chen SHA, Nakai T, Plastic-adaptive changes after articulatory training in the elderly: An fMRI study, ISMRM 24th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #1724, Singapore, May 10, 2016.

Nakai T, Kunimi M, Kiyama S, Tanaka A, Chen SHA, An Attempt to Correlate the Activation of Resting State Network with Behavioral Data during Virtual Object Transfer Task Performance, Neuro Informatics 2015 #66, Cairns, Australia August 20-22, 2015.

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.

Heng GJ, Wu CY, Archer JA, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Age related Changes in Functional Hemispheric Asymmetry and Default Mode Network: An fMRI Study. BrainConnects 2015 NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop #P-17, Nagoya University, Nagoya, July 31, 2015.

Nakai T, Kunimi M, Kiyama S, Tanaka A, Chen SHA, The Correlation between Behavioral Performance and Resting State Network Activation. The 21st Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 2331, Honolulu, June 14-18, 2015.

Nakai T, Tanaka A, Kunimi M, Kiyama S, Chen ASH, The Effect of Behavioral Performance During Multistep Cognitive Processing on the Extraction of Age-Related Changes from Resting State Network Activation, ISMRM 23rd Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #1328, Toronto, Canada, June 1, 2015.

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 計 0 件 )

[ その他 ]

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：BAGARINAO Epifanio

ローマ字氏名：(BAGARINAO, Epifanio)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：脳とこころの研究センター

職名：特任准教授

研究者番号(8桁)：00443218

研究分担者氏名：江見 美果(上野 美果)(平成28～30年度)

ローマ字氏名：(EMI, Mika)

所属研究機関名：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

部局名：神経情報画像開発研究室

職名：研究員

研究者番号(8桁)：00779697

研究分担者氏名：木山 幸子(平成27年度)

ローマ字氏名：(KIYAMA, Sachiko)

所属研究機関名：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

部局名：神経情報画像開発研究室

職名：研究員

研究者番号(8桁)：10612509

研究分担者氏名：鈴木 敦命

ローマ字氏名：(SUZUKI, Atsunobu)

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院人文社会系研究科(文学部)

職名：准教授

研究者番号(8桁)：80547498

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：陳 聖馨(南洋理工大學)

ローマ字氏名：CHEN Shenhsing

研究協力者氏名：吉田 旭宏

ローマ字氏名：YOSHIDA Akihiro

研究協力者氏名：楊 梵亨(國立精華大學)

ローマ字氏名：YANG Fanpei

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。