

令和元年6月12日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00206

研究課題名(和文)エピソード記憶に関わる脳内機構の加齢変化と病的変化：脳機能画像法を用いた研究

研究課題名(英文) Effects of healthy and pathological aging on neural correlates of episodic memory

研究代表者

鈴木 麻希 (Suzuki, Maki)

大阪大学・連合小児発達学研究所・寄附講座講師

研究者番号：80422145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者ではエピソード記憶やワーキングメモリが低下する。本研究は、脳機能画像法(fMRI)を用いて、高齢者の加齢に伴う記憶低下に関連する認知および脳の基盤の加齢変化を検討することを目的として実施された。先行研究では、記憶課題の遂行時に、高齢者では若齢者と比較して前頭前野の活動が増加することが知られている。本研究の結果から、こうした前頭前野の過活動は、高齢者の間でも加齢に伴い継続して見られること、また、この過活動が加齢に伴う機能低下に対して補償的な役割を果たしている可能性が示された。さらに別の研究において、高齢者に適したエピソード記憶課題(場所情報を問う記憶課題)の作成を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の記憶機能の加齢変化に関する先行研究の多くでは、高齢者と若齢者を対象として、記憶課題に関連した行動成績や脳活動を両方で比較することで検討されてきた。本研究から、幅広い年齢帯の高齢者を対象とし、かつ、加齢と共に大きくなる個人差を含めて検討すること、また、高齢者に適した記憶課題を作成して検討すること、が必要であることが示唆された。研究知見も合わせて、こうした点を明らかにしたことが、本研究成果の学術的・社会的意義と言える。

研究成果の概要(英文)：Episodic memory (memory for personal events) and working memory (memory for temporality storing and manipulating information) decline with increasing age. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we tried to examine the age-related change of cognitive and brain activity underlying the age-related decline in memory function. Previous studies have reported that, relative to younger adults, older adults tend to show increased memory related activity in the prefrontal cortex. Consistent with this evidence, we found increased prefrontal activity when comparing working memory related activity of old-old adults to that of young-old adults. In addition, we demonstrated that the increased prefrontal activity plays a compensatory role in mediating age-related decline in working memory function. In the different line of study, we tried to create an episodic memory task - a memory task evaluating memory for contextual information of place - which is suitable for older adults.

研究分野：脳認知科学

キーワード：エピソード記憶 ワーキングメモリ 加齢 脳機能画像法 fMRI

1. 研究開始当初の背景

ヒトは歳を取るにしたがって、昨日の夕食が何であったか、鍵をどこへ置いたかを思い出せないという経験、あるいは、気をそらすと元々していた作業内容を思い出せないという経験が増えてくるようになる(例えば、Nyberg et al., 2012)。こうした日常生活の記憶である「エピソード記憶」や一時的に利用される記憶である「ワーキングメモリ」の低下は、健常高齢者だけではなく、アルツハイマー型認知症の前駆状態である amnesic mild cognitive impairment (aMCI) を伴う高齢者における初期の臨床症状として観察されることが知られている (Petersen et al., 1999)。しかし、このような加齢に伴う記憶低下が、どのような脳内機構の変化により生じているのか、またその変化が正常な加齢に伴う変化と病的な変化とで異なるのかどうかは、良く分かっていない。

これまでの脳機能画像研究から、記憶課題の遂行に関連して、健常高齢者では健常若齢者と比較して前頭前野の活動が増加することが報告されている(例えば、Grady, 2012)。こうした加齢に伴う脳活動の増加(過活動)の理由については議論が分かれているが、機能低下した脳領域を別の脳領域が補償しようとする働き(補償機能)を反映するものと解釈されることが多い。もしこの補償機能仮説が正しければ、加齢に従って健常高齢者では他の記憶関連領域に比して前頭前野の活動が高くなることが想定される。また、これまでの健常高齢者と aMCI 高齢者の違いを検討した脳の画像化研究では、脳の病理の画像化(アミロイドやタウ・イメージング)が主流であり、脳の機能の画像化(functional magnetic resonance imaging, fMRI)は圧倒的に少ない状況にある。本研究は、加齢に伴う記憶低下に関連する脳内機構を検討するために、脳機能画像法(fMRI)を用いて、脳活動の変化からアプローチを行なうことを特徴とする。最終的には、健常高齢者に伴う正常な加齢変化と aMCI に伴う病的変化の違いを明らかにする基礎的知見を提供することを目指して計画された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、加齢に伴う記憶低下に関連する脳内機構の変化を同定し、最終的に正常加齢と病的加齢に伴う変化の違いを明らかにする基礎的知見の提供することである。そのために、脳機能画像法(fMRI)を用いて、健常高齢者が記憶課題を実施している間の脳活動を測定し、行動成績や脳活動を指標とすることで、その認知的および脳の基盤の加齢変化を検討する。

3. 研究の方法

(1) 健常高齢者におけるワーキングメモリに関わる脳内機構

先に述べたように、これまで数多くの先行研究では、健常高齢者では健常若齢者と比較して、ワーキングメモリ課題の遂行に関連した前頭前野の過活動を報告している(例えば、Spreng et al., 2010)。しかしこうした加齢に伴う過活動が、高齢者でもさらに継続するかどうかは分かっていないため、これを検討した。参加者は健常高齢者であり、前期高齢者と後期高齢者の2群を設定した。解析対

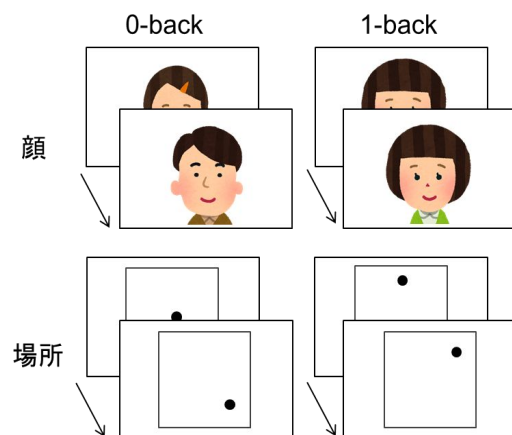


図1 ワーキングメモリ課題の例

象者は fMRI 撮像に支障のある条件を有さず、右利きであり、また神経心理検査でスクリーニングでの結果が基準を満たす者（MMSE が 24/30 以上および WMS-R 記憶検査の論理的記憶 II が年齢平均の -1.5SD 以内）とした。参加者は fMRI 撮像中に顔および場所のワーキングメモリ課題（n-back 課題：0-back と 1-back 課題）を実施した（図 1）。0-back 課題では呈示された顔刺激が女性か否かあるいはドットの場所が中心か否かを判断した。1-back 課題では顔あるいはドットの呈示場所が直前の試行と同じか否かを判断した。

（2）エピソード記憶課題の作成

先に述べたように、加齢に伴いエピソード記憶が低下する。したがって、この認知的・脳的機序を検討するには、高齢者に用いることができるエピソード記憶課題の準備が求められる。そこで健常高齢者を対象に、出来事に付随する場所などの文脈情報を問う記憶課題の作成を試みた。参加者は右利きであり、（1）の研究と同様に、スクリーニング目的の神経心理検査での結果が基準を満たす者とした。参加者は動物あるいは日用物品の写真 1 枚をコンピュータ画面の左右どちらか一方に呈示され、刺激と場所を覚えた（記銘課題）。その後、呈示された写真 1 枚が先に覚えたものか、覚えたものであれば左右どちらに出てきたものかを判断した（想起課題）。

4．研究成果

（1）健常高齢者におけるワーキングメモリに関わる脳内機構

ワーキングメモリ課題の成績、および、ワーキングメモリに関連した脳活動（1-back > 0-back）を前期高齢者と後期高齢者で比較した。その結果、後期高齢者では前期高齢者と比較して、行動成績が低下すること、背外側前頭前野の活動が増加すること、を明らかにした。さらに後期高齢者では背外側前頭前野の活動の強さと行動成績の良さが有意な正の相関を示した一方で、前期高齢者ではこのような傾向は確認されなかった（図 2）。

以上の結果から、健常高齢者と健常若齢者を対象とした先行研究と同じく、高齢者でも加齢に伴い前頭前野の過活動が継続すること、この加齢に伴う前頭前野の過活動は、後期高齢者におけるワーキングメモリ課題の遂行に補償的な役割を担っている可能性、について考察した。

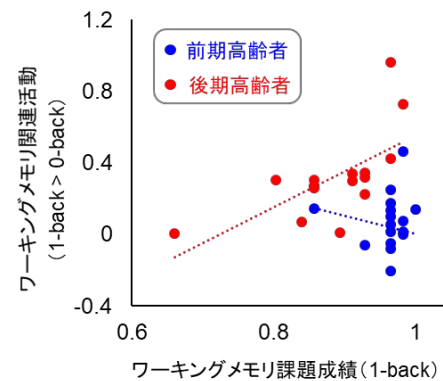
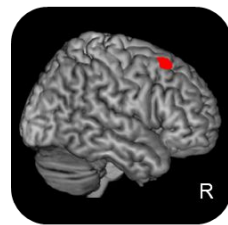


図2 ワーキングメモリ課題に関連した加齢に伴う前頭前野の過活動(左)と課題成績との関連(右)

（2）エピソード記憶課題の作成

場所情報のエピソード記憶課題について、記銘から想起までの遅延時間、覚えるべき刺激の呈示回数などを変数として行動実験をおこなった。その結果、刺激の呈示回数を 3 回とした場合に、参加者の場所情報の記憶成績が、床効果を示さず、安定してチャンスレベル以上を示すことを確認できた。一方、遅延時間については、15 分と 30 分とでは記憶成績に大きな違いはなかった。

以上の研究から、健常高齢者の記憶低下に関わる認知的および脳的基盤の加齢変化を明らかにするには、健常若齢者との比較だけではなく、幅広い年齢帯の高齢者を対象とし、かつ、加齢と共に大きくなる個人差を含めて検討すること、また、高齢者に適した記憶課題を作成して検討すること、の必要性が示唆された。

< 引用文献 >

- Grady, C.L. (2012). Trends in neurocognitive aging. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 491-505. doi: 10.1038/nrn3256
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.* 16, 292-305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 56, 303-308
- Spreng, R.N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain activity between young and old adults: a quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1178-1194. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.009

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- Suzuki, M., Kawagoe, T., Nishiguchi, S., Abe, N., Otsuka, Y., Nakai, R, Asano, K., Yamada, M., Yoshikawa, S., & Sekiyama, K. (2018). Neural correlates of working memory maintenance in advanced aging: Evidence from fMRI. *Front. Aging Neurosci.*, 10:358. doi: 10.3389/fnagi.2018.00358. 査読有.
- 鈴木麻希, 平山和美 (2018). 視床性健忘. *BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩*, 70(7), 771-782. 査読無.
- 和田玲子, 久永聡子, 郭霞, 木村博子, 鈴木麻希, 川越敏和, 積山薫 (2017). 楽器演奏介入が高齢者の認知機能に与える効果について. *広島文化学園大学学芸学部紀要*, 7, 51-60. 査読有.
- Kawagoe, T., Suzuki, M., Nishiguchi, S., Abe, N., Otsuka, Y., Nakai, R, Yamada, M., Sekiyama, K. (2015). Brain activation during visual working memory correlates with behavioral mobility performance in older adults. *Front. Aging Neurosci.*, 7:186. doi: 10.3389/fnagi.2015.00186. 査読有.
- Nishiguchi, S., Yamada, M., Tanigawa, T., Sekiyama, K., Kawagoe, T., Suzuki, M., Yoshikawa, S., Abe, N., Otsuka, Y., Nakai, R, Aoyama, T., & Tsuboyama, T. (2015). A 12-week physical and cognitive exercise program can improve cognitive function and neural efficiency in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 63(7):1355-1363. doi: 10.1111/jgs.13481. 査読有.

〔学会発表〕(計 6 件)

- 鈴木麻希. 運動イメージの加齢変化と運動経験の影響: 脳・行動指標からの検討. シンポジウム「ライフスタイルと高齢期の脳の働き」, 日本心理学会第 82 回大会, 仙台, 2018 年 9 月 25-27 日.
- Suzuki, M.. Age-related cortical over-recruitment in working memory. Thematic session: Effects of aging and lifestyle on cognitive and brain functions, The 31st International Congress of Psychology, Yokohama, 2016/7/24-29.

Suzuki, M., & Sekiyama, K. Effects of advanced aging on motor imagery. The 31st International Congress of Psychology, Yokohama, 2016/7/24-29.

鈴木麻希 . 高齢者のワーキングメモリに関わる神経基盤 : fMRI 研究 . シンポジウム「身体に根ざした認知の生涯発達と神経可塑性」, 日本心理学会第 79 回大会, 名古屋, 2015 年 9 月 22-24 日 .

鈴木麻希 . 出来事の時間順序情報の記憶に関わる神経基盤 . シンポジウム 3 「記憶障害の神経基盤」, 第 17 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 大阪, 2015 年 7 月 2-3 日 .

Suzuki, M., Kawagoe, T., Nishiguchi, S., Abe, N., Otsuka, Y., Nakai, R., Yamada M., Yoshikawa, S., & Sekiyama, K. Neural correlates of working memory for face and location in advanced aging. Society for Neuroscience 2015, Chicago, USA, 2015/10/17-21.

6 . 研究組織

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。