

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：94301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17335

研究課題名（和文）fMRIを用いたワーキングメモリの加齢変化に影響を与える生理的要因の特定

研究課題名（英文）Identification of physiological factors affecting aging of working memory

研究代表者

國見 充展（KUNIMI, Mitsunobu）

株式会社国際電気通信基礎技術研究所・脳情報通信総合研究所・研究員

研究者番号：70460384

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：視覚モダリティに焦点を当て、記銘情報の保持にかかわる神経基盤および相互神経連絡を明らかにするとともに、視覚情報を保持する際における脳活動の加齢変化をより正確にとらえる手法を確立することを試みた。電流源推定の結果から、視覚情報の短期的な保持に頭頂後頭間溝周辺が関わり、その賦活は記憶負荷量によって亢進することが確認された。またダイナミクス推定による視覚情報処理の時系列変化を視覚化することにより、背側ストリーム、腹側ストリームの明示化を行った。これらの結果はデータおよび手法の開発という点で脳活動推定技術に貢献するものである。加齢変化および個人差の一般化が今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：Focusing on visual modality, I attend to clarify neural basis and mutual nerve communication related to retention of memorandum information, and to establish a method to more accurately capture age-related change of brain activity during retention. From the results of the current source estimation, it was confirmed that the parietal - occipital region involved in the short term retention of visual information, and that activation was enhanced by the memory load. In addition, visualization of time series of visual information processing by dynamics presumption revealed dorsal stream and ventral stream. These results contribute to brain activity estimation technology in terms of data and method development. Generalization of changes in age and individual differences is a future subject.

研究分野：認知心理学

キーワード：MEG EEG fMRI aging working memory

1. 研究開始当初の背景

情報の一時的保持と処理を担うワーキングメモリ (working memory; WM) は、加齢とともに機能が低下する (Hedden & Gabrieli, 2004)。特に高齢者においては、多くの先行研究において処理容量の低下や保持時間の減少が報告されている。WM は広範囲の認知活動の根幹に関わると考えられるため、その加齢影響の特徴とメカニズムを明確にすることは、日常生活において高齢者がなにもを困難に感じているかを把握する上で重要である。

申請者はこれまでの研究から、WM の加齢変化が成人期以降、線形的に生じることを示し、高齢者の WM における知覚の影響や、刺激や課題による差を明らかにした。さらに申請者は高齢者の WM の生理的特徴を明らかにするため、NIRS (Near-infrared spectroscopy) を用いて、視覚的 WM 課題遂行中の高齢者の脳活動を計測した。その結果、高齢者における課題遂行中の脳活動領域が、若年者よりも約 1.5 倍拡大することを示した。この原因として機能補償または脱分化が推測されたため、より時間、空間分解能が高く、全脳の包括的な計測が可能な fMRI (functional magnetic resonance imaging) によって高齢者の視覚的 WM 課題遂行中の全脳の計測を試みた。その結果、高齢者の両側前頭と左側後頭領域における強い賦活 (CRUNCH 現象) に由来する年齢と WM 負荷との間の交互作用を明らかにした。この結果は WM の加齢影響を客観的に検出する計測法として応用が期待されている。以上の研究結果をまとめると、高齢者の WM が神経効率、容量、処理速度などの生理的要因や、視力、聴力などの知覚的要因、課題遂行時の心的要因の影響を受ける可能性が考察された。

WM の加齢変化が様々な要因の影響下にあることはいくつかの先行研究において支持されているが、WM の課題成績の加齢変化は記銘刺激の性質によって差が生じることや刺激の呈示モダリティと課題成績との間に強い関連性があることが報告されている (Lindenberger & Baltes, 1994)。視覚情報の保持と処理をになう視覚的 WM と音韻情報の保持と処理をになう音韻的 WM は機能的に異なると捉え、呈示モダリティごとの加齢影響の比較を加える必要があると考えた。

2. 研究の目的

そこで本研究では視覚モダリティにおける単期記憶の脳内情報処理に着目し、視覚刺激を保持する際に共通する脳ネットワークダイナミクスを確認することを目的 1 とした。視覚情報を保持する際、頭頂-後頭間溝周辺の活動が賦活することが知られている (e.g., Robitaille et al., 2010; Grimault et al., 2009; Xu & Chun, 2006; Todd & Marois, 2004)。本研究では Change Detection Task (CDT; cf., Vogel & Machizawa, 2004) を課題として、視覚情報処理の神経基盤を確認す

るとともにそのダイナミクスをとらえることを試みた。次に目的 2 として、視覚情報を保持する際における脳活動をより正確にとらえる手法を確立することを試みた。高い時間分解能を持つ magnetoencephalography (MEG) および electroencephalography (EEG) は、脳活動を非侵襲的に計測できる手法として頻繁に使用される。その際、脳内の活動位置 (電流源) は、計測データと電磁場の法則を用いる電流源推定によって推定される。しかし電流源推定は、原理的に生体外から取得されたデータから脳内活動分布を推定する逆問題であり、解くのが困難な不良設定であることが指摘されている。そのため推定の信頼性に関してしばしば議論されるが、その定量的評価指標はいまだ確立されていない。本研究では同時計測によって得られた MEG, EEG それぞれのデータから推定された電流源の再現性を直接的に比較することを試み、test-retest 法を用いた MEG および EEG の電流源推定の再現性の評価法を提案し、その結果を考察する。最後に、目的 1、目的 2 から作成された脳イメージングを用いた視覚的 WM 評価を高齢者に対して実施し、若年者との差を吟味する。

なお、実際に実験に使用した脳イメージングおよびそれに関連する装置は、研究機関中の申請者の異動によって研究開始当初に想定していたものと変わったが、研究の主旨に影響はなかった。

3. 研究の方法

9 名の実験参加者 (1 female, mean age: 28.4) が本研究に参加した。400 チャンネル MEG (210-channel axial gradiometer and 190-channel planar gradiometer; PQ1400RM; Yokogawa Electric Co., Japan) と 63 チャンネル EEG (BrainAmp; Brain Products GmbH., Germany) の同時計測を二日間、同一の手法で実施した。実験参加者は装置内で視覚的短期記憶課題 (visual color change-detection task; cf., Vogel & Machizawa, 2004) を行った (Fig. 1)。実験条件はセットサイズ (1 vs. 4) × 注意視野側 (右視野 vs. 左視野) とした。96 試行を 1 セッションとし、5 セッション行った。

行動データは Cowan's K formula (Rouder, et al., 2011) によって評価した。

$$K = (\text{hit rate} + \text{correct rejection rate} - 1) \times \text{memory set size}$$

電流源推定は事前分布として minimum-norm algorithms を使用する Variational Bayesian multimodal encephalography (VBMEG; Sato et al., 2004) によって行った。電流源の空間的位置の再現性は空間的相関によって求めた。電流波形の条件間の差の再現性は、セットサイズ効果が顕著に出現する 400-800ms において下記

の式によって求められた F 値から p 値を計算した。

$$F = \frac{\text{variance across conditions}}{\text{variance across days}}$$

また、比較対象として beamformer および minimum-norm algorithms 単一の推定法でも推定を行った。その後、課題関連脳ネットワークダイナミクス同定法によってダイナミクス推定を行った。

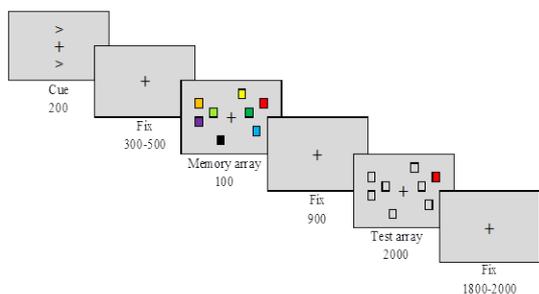


Figure 1: The schematic illustration of a trial. Cue; an arrow is presented. During the trial, participants pay attention to the direction of arrow. Memory array; colored squares (one or four) are presented as stimuli. Participants memorize all colors. Test array; one colored square stimulus (test stimulus) is presented. Participants judge whether the test stimulus is the same color as that in response box.

上述した実験に加え、被験者のうち 4 名は課題中の fMRI 撮像を行った (EPI; 3T, Slices = 50, TR = 3000ms, TE = 30ms, Thickness = 3mm, Gap = 0.72mm, FOV = 192mm, 64 × 64, Interleaved)。解析は Statistical Parametric Mapping (SPM12) を使用した。その後、同様の実験 (MEG 撮像のみ、一回) を高齢被験者 3 名に対して行った。

4. 研究成果

実験参加者二名に関しては K の値に大きな差が見られた。脳情報処理も同一であるという信頼性が低いため、両日間に差があった二名のデータは以降の解析から除外した。

まず信号レベルの解析として、EEG データから sustained posterior contralateral negativity (SPCN; Jolicœur, Brisson, & Robitaille, 2008; Jolicœur, Sessa, Dell'Acqua, & Robitaille, 2006) および MEG データから sustained posterior contralateral

magnetic field (SPCM; Robitaille et al., 2010) を求めた。これらの指標は頭頂、後頭領域において呈示視野側の対側の賦活から同側の賦活を引くことによって求められる。保持期間 (刺激呈示後 400-800ms) において記憶負荷量による亢進が認められることが特徴である。Figure 2 に示す通り、SPCM、SPCN とともに保持間隔中のセットサイズ効果を示された。



Figure 2: Mean time series of SPCM (top row) and SPCN (bottom row) during the retention period, 0.4-0.8 sec.

次に VBMEG によって電流源推定を行った。MEG、EEG とともに保持間隔中の電流源は頭頂間溝周辺 (the superior parietal gyrus [aal (Automated Anatomical Labeling) = 59, 60], the inferior parietal gyrus [aal = 61, 62], and the angular gyrus [aal = 65, 66]) および後頭間溝周辺 (the superior occipital gyrus [aal = 49, 50], the middle occipital gyrus [aal = 51, 52], and the inferior occipital gyrus [aal = 53, 54]) に認められた (Fig.3)。

続いて VBMEG によって電流源推定を行った。MEG、EEG とともに保持間隔中の電流源は頭頂間溝周辺 (the superior parietal gyrus [aal (Automated Anatomical Labeling) = 59, 60], the inferior parietal gyrus [aal = 61, 62], and the angular gyrus [aal = 65, 66]) および後頭間溝周辺 (the superior occipital gyrus [aal = 49, 50], the middle occipital gyrus [aal = 51, 52], and the inferior occipital gyrus [aal = 53, 54]) に認められた (Fig.3)。

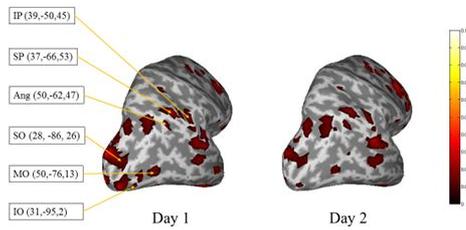


Figure 3: Sample result of current source estimation (sub03, set size 4, left-hemifield, MEG). SO: superior occipital, MO: middle occipital, IO: inferior occipital, SP: superior parietal, IP: inferior parietal, Ang: angular

続いて、課題関連脳ネットワークダイナミクス同定法によるダイナミクス推定を行った (Fig.4)。この推定により、ネットワークダイナミクスが呈示視野側 (ラテラルティ効果) および記憶負荷量 (セットサイズ効果) によって異なることを示した。視覚情報伝達の時系列変化によって、第一視覚野から周辺への背側ストリーム、腹側ストリームを確認した。

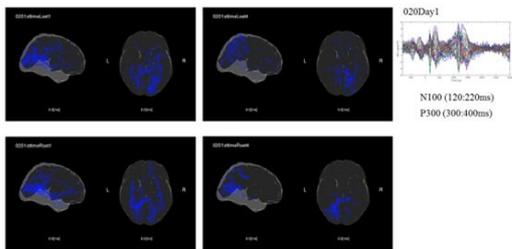


Figure 4: Sample result of dynamics estimation.

その後、BF, MN でも電流源推定を行い、視覚的短期記憶課題における電流源推定の再現性を MEG と EEG とで比較した。

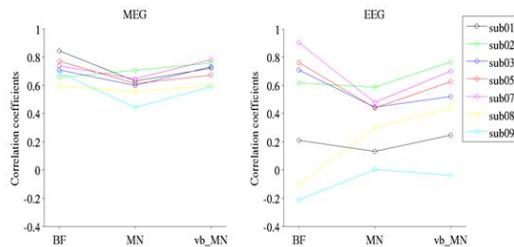


Figure 5: Comparison of spatial correlation between current source estimation techniques. In this case, correlation coefficients were calculated all set size and hemifield conditions together. Figures were drawn by MEG (left) or EEG (right). The vertical axis represents correlation

coefficients and horizontal axis means current source estimation techniques (BF: beamformer, MN: minimum norm, vb_MN; VBMEG using minimum-norm algorithm as a prior).

推定された電流源の空間的位置の再現性を比較すると、MEG による電流源推定の有意なアドバンテージが示された (Fig.5)。また、電流波形の条件間の差の再現性は頭頂間溝周辺領域において MN, VBMEG で推定した場合に MEG と EEG との間で有意差および有意傾向があったが、後頭間溝では MEG と EEG との差は認められなかった (Fig.6)。

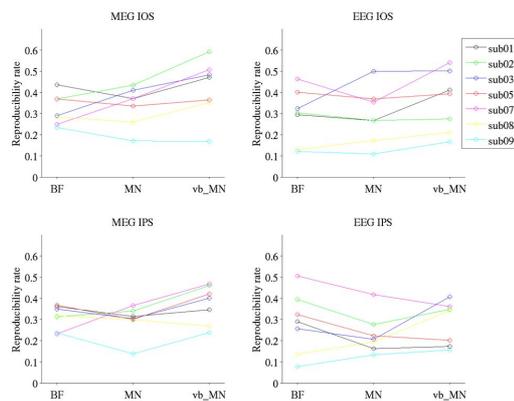


Figure 6: Comparison of reproducibility rate of set size effect between current source estimation techniques. Figures were drawn by area around the IOS (top row) or the IPS (bottom row) on the contralateral hemisphere against the attentional hemifield. Figures were presented by MEG (left) or EEG (right). Area around the IOS included the superior occipital, the middle occipital, and the inferior occipital. Area around the IPS included the superior parietal, the inferior parietal, and the angular. The vertical axis represents the reproducibility rate and horizontal axis means current source estimation techniques (BF: beamformer, MN: minimum norm, vb_MN; VBMEG using minimum-norm algorithm as a prior).

続いて、この評価法における fMRI の有用性を検討するため、fMRI をプライヤとした VBMEG による電流源推定を MEG/EEG それぞれで行い、再現性を検定したが、minimum-norm をプライヤとした場合と fMRI をプライヤとした場合とは差はなかった。

本研究手法および課題を加齢評価法として用いる場合、高齢者の負担の軽減を考慮する必要がある。したがって以上から、MEG に

よるデータ取得が妥当だと結論付けた。それらの考察をもとに高齢者用に作成した評価法 (MEG のみ) を行った結果、保持期間における推定電流のセットサイズ効果が減少することが分かった (Fig 7)。これまでの研究から BOLD では高齢者の両側前頭と左側後頭領域における強い賦活 (CRUNCH 現象) と記憶負荷量との交互作用が指摘されている。MEG によって観察される神経活動による本研究の結果とのかかわりを明らかにする必要があるだろう。

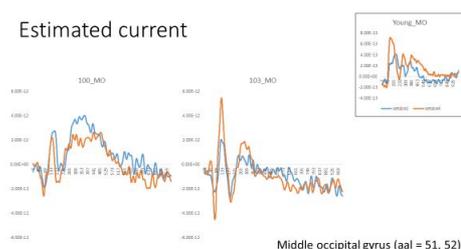


Figure 7: Time series of estimated current in older adults

本研究は視覚モダリティに焦点を当て、記銘情報の保持にかかわる神経基盤および相互神経連絡を明らかにするとともに、再現性のある見地から視覚情報を保持する際における脳活動の加齢変化をより正確にとらえる手法を確立することを試みた。電流源推定の結果から、視覚情報の短期的な保持に頭頂 後頭間溝周辺が関わり、その賦活は記憶負荷量によって亢進することが確認された。またダイナミクス推定による視覚情報処理の時系列変化を視覚化することにより、背側ストリーム、腹側ストリームの明示化を行った。さらに再現性の比較によって、視覚的短期記憶の電流源推定を行う場合、MEG による推定の優位性が示された。しかしその差は脳領域、推定方法によって異なることを明らかにした。これらの結果はデータおよび手法の開発という点で脳活動推定技術に貢献するものである。実験参加者の追加による加齢変化および個人差の一般化が今後の課題である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

1, Kunimi, M., & Kiyama, S., & Nakai, T. Investigation of Age-related Changes in Brain Activity during the Divalent Task-switching Paradigm Using Functional MRI. *Neuroscience Research* 103 pp18-26 (2015) doi: 10.1016/j.neures.2015.06.011. Epub 2015 Jul 18.

[学会発表](計10件)

1, Kunimi, M., Hiroe, N., Machizawa, M., & Yamashita, O. Test-retest comparison of current source density estimates obtained

using magnetoencephalography and electroencephalography during a visual short-term memory task. *Perception In press* (27-31 August 2017, 40th European Conference on Visual Perception ECVP 2017, Berlin, Germany)

2, 國見充展・廣江総雄・町澤まる・山下宙人 Retest-test法を用いたMEG/EEG電流源推定の再現性の比較 日本心理学会第81回大会発表論文集 in press (20-22 September 2017, 日本心理学会第81回大会, 久留米シティプラザ, 福岡県久留米市)

3, Kunimi, M., Hiroe, N., Machizawa, M., & Yamashita, O. Verification of the reliability of MEG source localization using VBMEG in visual short-term memory. *ECVP 2016, Perception* 45, Issue 2_suppl, pp162. (28 August-1 September, 39th European Conference on Visual Perception ECVP 2016, Barcelona, Spain)

4, Yoshida, A., Nakai, T., Kunimi, M., & Isoda, H. The Effect of Aging on the Brain Activation during Task Switching Paradigms (June 27, 2016, The 22nd Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 432, Geneva, Switzerland)

5, 國見充展. 脳機能計測によって認知機能をとらえる. 北陸心理学会第50回大会・第9回金沢大学人文学類シンポジウム「こころを支える認知の働きー記憶、加齢、メンタルヘルスー」招待講演 (5 December 2015, 石川県政しいのき迎賓館, 石川県金沢市).

6, 國見充展・松田圭司・木山幸子・高島一郎・中井敏晴. fMRI/瞳孔反射同時計測パラダイムによる課題負荷の上昇に伴う生理的応答の変化に関する研究. 第54回日本生体医工学会大会/抄録集, pp162. (7-9 May 2015, 名古屋国際会議場, 愛知県名古屋市).

7, Kunimi, M. Simultaneous measurement of blood oxygenation level-dependent signals and pupil diameter. *NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop Brainconnects2015/Proceedings* pp49-50. (31 July - 1 August, 2015, 野依記念学術交流館, 愛知県名古屋市)

8, Kunimi, M., & Kiyama, S., & Nakai, T. Task load-dependent change of functional connectivity. *NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop Brainconnects2015/Proceedings* ppix. (31 July - 1 August, 2015, 野依記念学術交流館, 愛知県名古屋市)

9, 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* (14-18 June 2015, Hawaii, USA)

10, Kunimi, M., Kiyama, S., & Nakai, T.

Functional Connectivity in Task Switching
Paradigm ISMRM 23rd Annual Meeting &
EXHIBITION, Proceedings # 2075 (30 May -
5 June 2015, Toronto, Canada).

6 . 研究組織

(1)研究代表者

國見 充展 (KUNIMI, Mitsunobu)

国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)

脳情報解析研究所・専任研究員

研究者番号： 70460384