

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11708

研究課題名（和文）疲労および加齢、また、その相乗効果による脳の構造的・機能的変化の解明

研究課題名（英文）Structural and functional changes in the brain due to fatigue, aging, and their interaction

研究代表者

佐々木 章宏 (Sasaki, Akihiro)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：10711781

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）：本研究では、ミエリンや神経突起を含むマルチモーダル脳指標（CM）と、年齢、疲労、認知機能などの被験者指標（SM）との関連について横断的MRI研究を行った。CMとSMを用いた正準相関分析（CCA）により、SMのCCA1の負荷は年齢およびセットシフトに関連する認知能力と高い相関を示したが、感情状態および疲労指数とは有意な相関を示さなかった。CMのCCA1の負荷は、ミエリンおよび神経突起密度と相関し、細胞外コンパートメントおよび皮質厚と逆相関した。この所見は、脳がライフスパンを通して可塑的なシステムから安定的なシステムへと移行することを示唆しており、これが認知の結晶化を支えている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界中で高齢化が加速している。中でも日本は2019年に世界に先駆け超高齢化時代を迎えている。これまでの研究から加齢はしばしば認知機能の低下や脳の萎縮と関連を示めされきている。しかしながら、大脳皮質を構築するミエリンや神経突起さらにはグリアなどの微細構造がヒトのライフスパンにおいてどのように変化するかはほとんど分かっていなかった。本研究では若年から老年までの横断的な脳画像データを用いて、皮質微細構造の加齢変化を明らかにすることで、ヒトの脳がライフスパンを通して可塑的なシステムから安定的なシステムへと移行する可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the multiple variables of cortical microstructures (CM) including myelin and neurite in association with subject measures (SM) including age, fatigue, and cognitive function in a cross-sectional MRI study. The cortical surface-based analysis was performed for estimating cortical thickness, myelin contrast and neurite density as well as extra neurite compartment. Canonical correlation analysis (CCA) using multi-modal brain metrics and subject measures revealed that CCA1 for SM is highly correlated with age and the cognitive performances relevant to set-shifting, while not significantly correlated with affective states and fatigue index. The loading of CCA1 for CM is correlated with myelin and NDI and inversely correlated with ExNDI and cortical thickness. This finding suggests that the brain transitions from a plastic to a stable system throughout the lifespan, which may support the crystallization of cognition.

研究分野：健康科学

キーワード：加齢 疲労 脳 MRI

1. 研究開始当初の背景

近年の超高齢化社会において、我々はただ長生きするだけでなく健康で生き活きとした生活を長く継続することを誰しもが望んでいる。そのためには健康脆弱化をいかに防ぐかは重要な課題である。加齢に伴って易疲労化が進み、疲労回復性が低下すること、就労世代においても我が国の国民の約 4 割が 6 ヶ月以上の慢性的な疲労を抱えその半数は日常の就業や学業への影響を訴えていることからもどの世代においても疲労は克服すべき重要な課題である。また疲労による生体酸化が老化を促進すると考えられていることから疲労の程度は老化の程度に影響すると予想される。加齢によって作業記憶や注意などの流動性の認知機能の低下 (Park et al., 2013, for a review)、高次脳機能を司る前頭前野の灰白質および白質体積の減少 (Raz et al., 1997; Pfefferbaum et al., 2013) が起こる。それと同様に疲労においても、注意・集中力、意欲の低下に関連した認知機能の低下 (Tanaka et al., 2009)、病的な慢性疲労状態にある慢性疲労症候群の患者における灰白質体積の減少 (Okada et al., 2004; Finkelmeyer et al., 2016)、小児慢性疲労症候群の患者における認知的な二重課題での脳の過活動や (Mizuno et al., 2015)、報酬感受性の低下 (Mizuno et al., 2016) など、脳の構造的・機能的变化がもたらされることが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では加齢および疲労によって生じる認知機能や易疲労性および疲労回復性の低下について、その機能を下支えする脳の構造と機能との関連を明らかにすることを目的とした。従来の脳構造の解析では加齢に伴った灰白質や白質の体積変化について数多く示されてきたが、本研究は近年大きく進歩した磁気共鳴画像法 (magnetic resonance image, MRI) による脳画像計測・解析技術を駆使することにより、脳の皮質構造、また脳全体の機能的な連携について迫るものであった。また疲労が加齢やそれに伴う認知機能や自律神経機能の低下に及ぼす影響についてはほとんど明らかにされていないことから、疲労と加齢がもたらす脳の構造的、機能的变化を明らかにすることで、若年から壮年時における慢性疲労が将来の加齢に伴う健康脆弱化に及ぼす影響について明らかにすることを目指した。

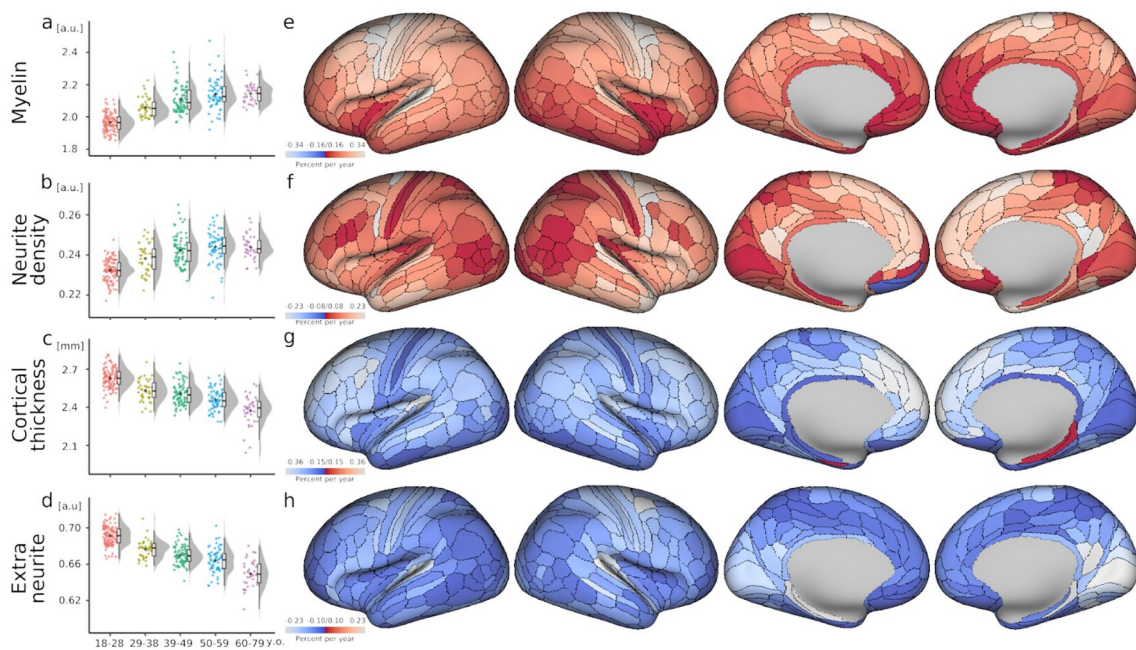
3. 研究の方法

本研究では、健康な成人を対象とした MRI 脳画像計測、認知機能計測、質問紙調査を用いた研究を行った。18 歳から 79 歳の健康な成人の 300 例以上の脳画像、認知機能、質問票データの統合解析を行った。第 1 に脳全体で平均化した体積、皮質厚、ミエリンコントラスト、神経突起密度の年齢変化を調べた。第 2 に HCP-MMP (マルチモーダルパーセレーション) アトラスを用いて、大脳皮質の局所における皮質厚、ミエリンコントラスト、神経突起密度の年齢変化を調べた。第 3 に大脳皮質におけるミエリン、神経突起密度、皮質厚などの脳指標と年齢、性別、認知機能、日常の疲労、精神状態、パーソナリティなどの被験者指標とを用いて、正準相関解析 (CCA, canonical correlation analysis) による多変量解析を行った。

4. 研究成果

認知機能と質問票による行動指標の統合解析から認知機能計測の課題成績と年齢との強い相関が認められた。一方で疲労の指標は鬱や不安の指標との相関が認められた。脳画像データの解析からは過去の研究で報告されているのと同様に脳全体、灰白質、白質の体積が年齢依存的に減少することを認めた。また本研究では脳全体で平均した皮質厚、ミエリンコントラスト、神経突起密度を解析し、皮質厚は年齢依存的な減少を示す一方でミエリンコントラスト、神経突起密度は年齢依存的に増大することを新たに見出した (図を参照)。さらに局所における変化を解析した結果からは前頭前野や後部頭頂皮質、上側頭皮質において、年齢依存的な皮質厚の減少、ミエリンコントラストおよび神経突起密度の増大が顕著であることを見出した。CCA による多変量解析の結果、360 個の分画化された領域のいずれにおいても脳指標の変化は年齢、次いで認知課題のスコアが強い影響を持つことが明らかとなり、年齢が脳構造の変化に及ぼす影響の強さが示唆された。また安静時機能的 MRI を用いて、L-55b をシード領域とする機能的結合解析についても検討を行い、L-55b 領域がブロードマンエリア (BA)44、BA45、Perisylvian language area, 上側頭皮質との間に強い相関を持ち、その相関は年齢依存的に弱まることも示された。

本研究で得られた結果は、国内および国際学会での発表を行った。また国内研究会での発表においては若手奨励賞を受賞するなど、本研究の成果は当該研究分野で注目を集めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Akihiro Sasaki
2. 発表標題 Multimodal links between cortical microstructures and age in adult human
3. 学会等名 A3 Foresight Program Symposium 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sasaki AT.
2. 発表標題 Age-related changes in structural and functional architecture of human cortex.
3. 学会等名 Asian 3 Program Annual Meeting on Molecular Imaging-based Precision Medicine. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki AT, Fukutomi H, Autio J, Watanabe K, Morito Y, Tajima K, Ebisu K, Iwasaki M, Mizuno K, Watanabe Y, Hayashi T.
2. 発表標題 Age-related changes in cortical architecture and cognitive function.
3. 学会等名 The Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木章宏
2. 発表標題 脳皮質構造の年齢依存的な変化と認知機能との関連
3. 学会等名 日本心理学会第84回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sasaki, AT., Fukutomi, H., Watanabe, K., Morito, Y., Tajima, K., Ebisu, K., Iwasaki, M., Mizuno, K., Hayashi, T., Watanabe, Y.
2. 発表標題 Age-related changes in cortical myelin, thickness and neurite in adult human.
3. 学会等名 2019 OHBM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木章宏
2. 発表標題 MRIで見る脳構造の加齢変化
3. 学会等名 第8回化学フロンティア研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki, AT., Fukutomi, H., Autio, J., Watanabe, K., Morito, Y., Tajima, K., Ebisu, K., Iwasaki, M., Mizuno, K., Watanabe, Y., Hayashi, T.
2. 発表標題 Age-dependent changes in cortical architecture and its association with cognitive function.
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------