

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591110

研究課題名（和文）

神経生理学的手法を用いた記憶能力および認知症前段階における記憶障害の検出

研究課題名：Studies of memory function and its disturbance using neuro-physiological techniques.

研究代表者

寶珠山 稔 (HOSHIYAMA MINORU)

名古屋大学・医学部保健学科・教授

研究者番号：30270482

研究成果の概要（和文）：誘発電位記録の手法を用いて、作業記憶（working memory）やミスマッチ反応など記憶の前段階や記憶機能に影響する要素の脳活動を聴覚および視覚に関して計測した。研究期間後半には脳磁計を用いた計測を加え、記憶の前段階であるミスマッチ反応の賦活に関する研究を行った。認知症患者を用いた記憶機能に関しては、施設入居中の認知症高齢者を対象に、軽度の認知症においても時間感覚の記憶が障害されていることを見出した。研究成果は 8 つの関連国際雑誌に発表した。

研究成果の概要（英文）：Memory-related brain responses were investigated using neurophysiological methods. Working memory function and mismatch brain responses, which relate principle memory function, were analyzed using techniques of evoked potentials and magneto-encephalography (MEG). In the clinical study of elderly patients with dementia, disturbance in time perception and time orientation was recognized in the early stage of dementia. Results of these studies were reported in 8 papers of the international journals.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：臨床神経生理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：誘発電位、誘発脳磁場、記憶、認知症、ワーキングメモリー、脳波、聴覚、視覚

1. 研究開始当初の背景

ヒトを対象とした臨床神経生理学および神経科学の分野において、近年の研究成果から感覚情報の入力課程における末梢から中枢神経に至る神経活動が明らかになりつつある。感覚情報処理は一次および関連感覚野とその後のプロセスで、作業記憶（Working memory, WM）や固定して保持される記憶へ進むと考えられる。記憶能力は臨床的に極めて

重要な脳機能であるにも関わらず、記憶自体に関連する脳活動は未だ検出されることがなく、実際の臨床での記憶障害や脳機能障害の検出に用いることのできる計測手法は少ない。認知症前段階や認知症初期での記憶障害がどのような要素から始まるのか、についての臨床的、基礎的な知見は少ない。

2. 研究の目的

本研究計画では、記憶に関する脳反応を検出し、認知症前段階や軽度脳機能障害で生じる記憶障害に関与する知見を非侵襲的神経生理学的手法により検出することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、基礎的および臨床的な研究を平行して以下の研究が行われた。1) 誘発脳反応を用いた情報処理と記憶に関する研究。連続的な刺激系列の中に逸脱刺激を加えていく手法を用いた。認知症で障害が著しい言語的情報処理と記憶に関する脳活動を検出することを想定し、言語とその時系列についての研究を行った (Jomori and Hoshiyama, 2009; Uemura and Hoshiyama, 2010; Jomori et al., 2011)。視空間認知と記憶に関して誘発脳波 (Suzuki and Hoshiyama, 2011) および心理学的手法 (Hasegawa and Hoshiyama, 2009) を用いた研究。記憶機能の中で言語化が困難な空間認知と記憶に関して誘発脳反応および二重課題を用いた心理学的計測を行った。日常生活では単一の刺激記憶がなされることはむしろ稀であることから、視覚-聴覚刺激を同時に含む情報の記憶反応を、単一刺激の記憶反応と比較し、その効率性を明らかにした。複数の種類の反応特性を比較するために最新の脳機能測定機器である脳磁計 (MEG) を用いた (Nakagawa, et al., 2012)。

臨床研究では、認知症前段階となる高齢者を対象として非言語記憶となる時間記憶を計測した (Iwamoto and Hoshiyama, 2011)。高度な認知症高齢者を対象としても研究を試みたが研究対象とするには生活における認知活動に関して本研究の主旨となつ研究を遂行するには困難な状況が見出され

(Yamaguchi et al., 2011) たため、臨床研究の対象は軽度軽度認知症を有する高齢者となった。本研究では、研究を遂行していく中で、時間系列と視空間の中での記憶機能が重要であるという認識がなされ、本稿でもその内容を中心に報告する。

4. 研究成果

4-1. 基礎的研究

1) 言語的情報処理と記憶に関する脳活動

言語的刺激として視覚言語と条件刺激としての聴覚刺激を与え、視覚的言語の弁別脳反応である P300 の変化を記録した。聴覚言語刺激は、通常の言語速度 (1 倍速) から 4.5 倍速まで変化させた。随意的な視覚的言語弁別課題に受動的聴覚言語処理を与えた際の同時処理能力を観察した。この情報処理能力

は二重課題において働く作業記憶 (working memory) 量に依存すると考えられた。図 1 に示すように、P300 潜時は聴覚言語刺激の速さに依存して変化し、健常人では 2.5 倍速、3.5 倍速で視覚言語処理との干渉が生じ、4.5 倍速では干渉は生じなかった。3.5 倍速は意識的には理解が困難な速さであるものの、言語として脳の処理がなされており干渉が生じたと考えられた。正常人での言語に関する情報処理能力の一部が計測されたものと考えた (Uemura and Hoshiyama, 2010)。

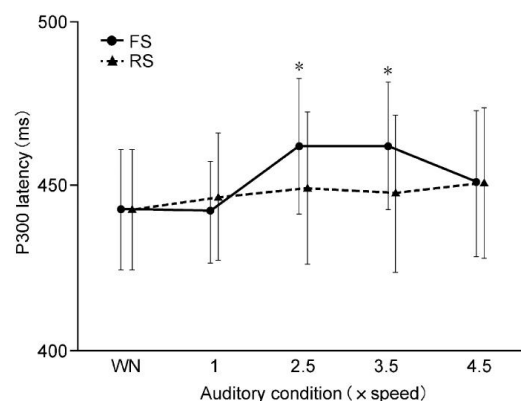


図 1: 聴覚刺激 (FS) の速度と P300 潜時変化。同じ聴覚刺激量 (逆回転言語, RS) と比較し、3.5 倍速の言語刺激まで脳が受動的な処理を行い、干渉により P300 潜時が変化した。

2) 言語とその時系列についての研究

言語記憶には単語の記憶とともに文や文節の内容とその時間的系列の記憶と照合を連続的にを行い、意味理解や言語の創出が行われる。単語内での音節間の時間を挿入し単語の意味は変えずに時間的リズムを変えることで言語処理中の時系列の逸脱検出脳反応を同定した (図 2)。また、リズム創出課題では、同様に左前頭葉優位に創出したリズムに一致して脳活動が認められ、両者の結果から、言語の時間的系列には前頭葉特に左側の活動が重要であることが誘発脳反応記録によっても明らかとなった (図 3)。この結果は、前頭葉機能低下が問題となる認知症での症状に時間的情報処理機能の低下が生じることを示唆する点であった (Jomori and Hoshiyama, 2009; Jomori et al., 2011)。

3) 視空間認知と記憶に関して誘発脳波

視空間記憶と認知に関する研究では、P300 を用いた視空間の記憶弁別課題にて、健常人でも視空間認知機能には半球間差があることを示した。本結果は大脳半球に病巣がある場合には右側半球の損傷で左半側空間無視が生じやすい点について生理学的知見と考

えられた。

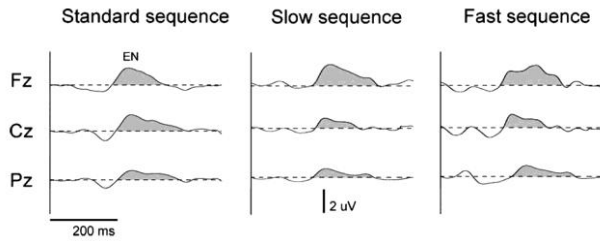


図 2: リズムを崩した聴覚的言語刺激を呈示した際の逸脱脳反応 (EN)。逸脱反応は言語の速さによらず、前頭部 (Fz) 優位に出現した。

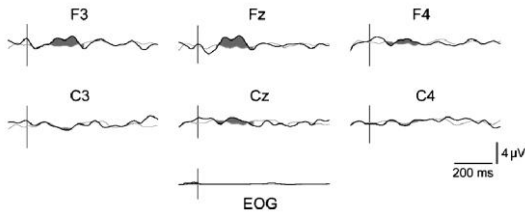


図 3: リズムを想起した際に想起と時間的に一致して出現する前頭部 (F3, Fz, F4) の脳電位。左側優位の出現をみた。

視空間認知においても二重課題を用いて記憶機能を明らかにした (図 4)。

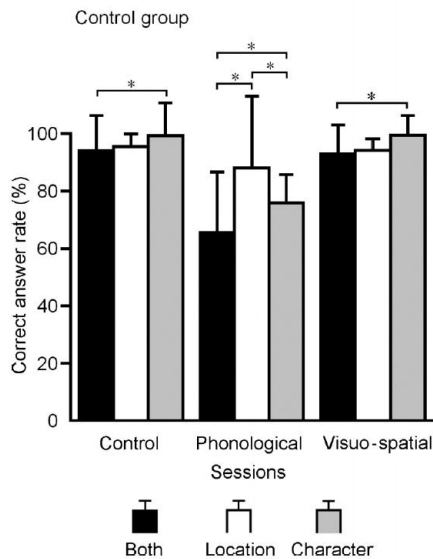


図 4: 単語記憶課題を呈示言語の視空間位置と文字について行った。発声 (Phonological session)、視覚干渉刺激 (Visuo-spatial) を二重課題として与えた場合、発声付加課題で優位に記憶成績は低下した。

結果は、より前頭葉機能を要する発声課題と記憶機能との干渉により視空間記憶が影響を受けた可能性を指摘した。びまん性脳損傷を呈し軽度の認知症症状を有する同年代の患者群では二重課題での記憶成績が優位に低下しており、初期あるいは軽度の記憶機

能障害には前頭葉機能を課題内容とする二重課題が検出に優れることを示した (Hasegawa and Hoshiyama, 2009)。

4) 記憶痕跡の効率に関する研究

時間的系列で刺激が呈示されると、前出の刺激を記憶し後出の刺激と比較するといった自動的な逸脱検出反応 (mismatch response) が生じる。この反応についてどのような刺激の組み合わせが脳反応を賦活し記憶や弁別に有利であるかを明らかにした。標準刺激と逸脱刺激を含む非言語的聴覚刺激に単一の刺激から成る視覚あるいは体性感覚を同時に与え、逸脱検出反応が変化するかを記録した (Nakagawa, et al., 2012, 図 5)。

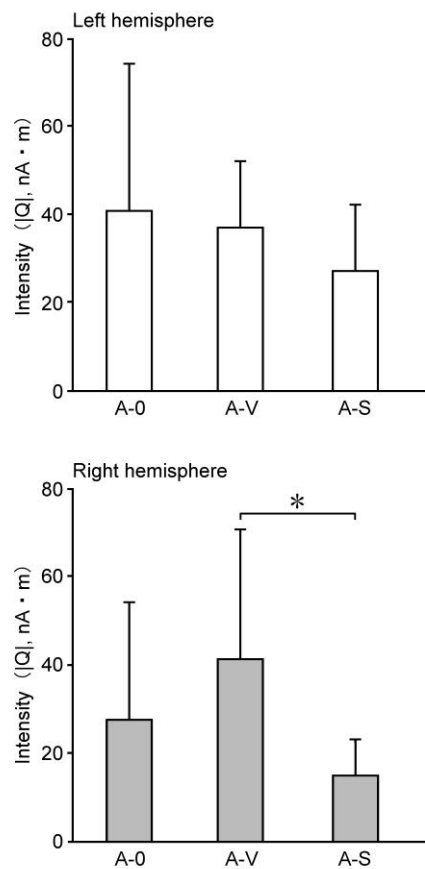


図 5: 逸脱脳反応は、聴覚刺激のみ (A-0) より視覚刺激を随伴させた場合 (A-V) に大きく、その影響は体性感覚刺激の随伴 (A-S) では生じなかった。いずれも右半球でのみ優位な反応の差が生じた。

聴覚刺激に同時に視覚刺激を随伴させることで刺激系列の記憶と逸脱検出の反応が大きくなった。この結果は、記憶の維持や認知機能への介入方法において同時の多モダリティ刺激を加える有効性を示すものと考えられた。

5) 時間記憶の計測

認知症初期には時間感覚が崩れてくることが指摘されている。この時間感覚について高齢者を対象に同時に行う課題との関係を明らかにした。時間の記憶の衰えが非認知症高齢者でも生じており、その程度は記憶以外の課題遂行能力や余力によっても影響を受けることを示した (Iwamoto and Hoshiyama, 2011)。

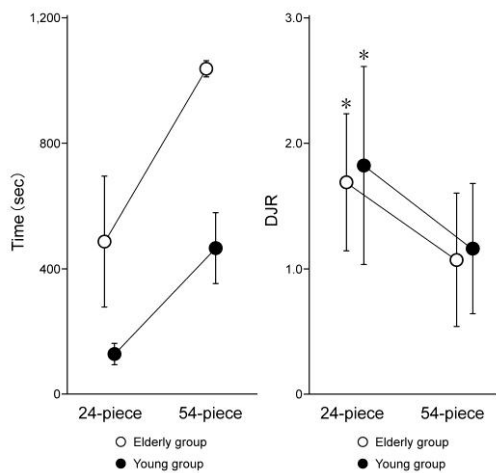


図 6：時間感覚（1分という時間の長さの体感記憶、DJR）はその時間の間に行っている課題についての遂行能力（Time）とともに年齢による影響が顕著であった。

更に本研究では、軽度認知症高齢者の1日の時間記憶がいつ崩れているか、について連続的観察を行い明らかにした。

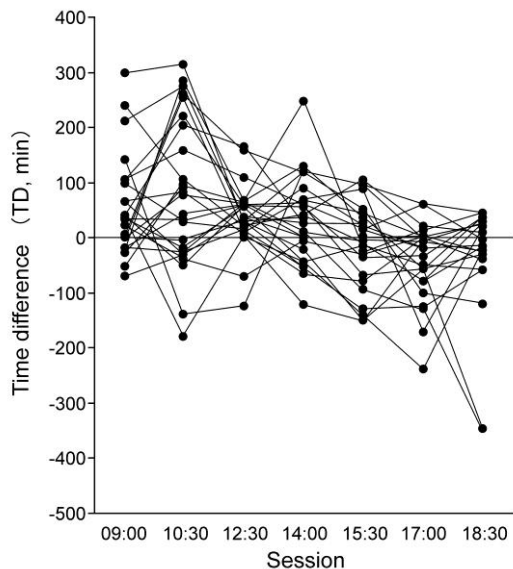


図 7：認知症高齢者では午前中に実際の時間（0）と自覚的時間の差のずれが大きく、午後には比較的差が小さくなった。

認知症高齢者の時間感覚のずれは、軽症者にも顕著に認められることがあるなど、認

知症の程度には相関せず、軽症例から認められることが明らかとなった。

6) 高度認知症群での検討（関連研究）

認知症初期の記憶機能に関する研究課題を進める上で、逆に高度認知症高齢者患者で残存する機能を把握する必要があると指摘された。そのため、高度の認知症を有する高齢者の残存活動性を生理学的手法（脳波、筋電図、眼電図、および口腔嚥下運動）を連続 12 時間の記録を行った（図 8）。

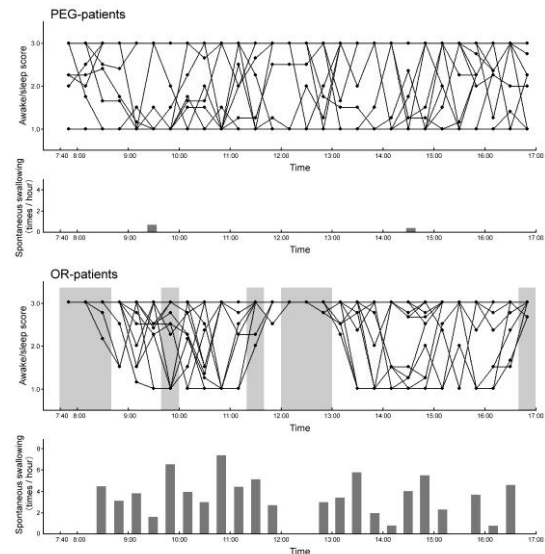


図 8：折れ線グラフは一日の覚醒度（上方ほど覚醒）、棒グラフは嚥下回数を示す。上 2 段は胃ろうによる経管栄養下、下 2 段は経口摂取下、で施設入所中の高度認知症高齢者各 20 名の記録を示す。

高度認知症を有する高齢者では、日中の覚醒度のばらつきが激しいとともに極端に少ない生体活動が明らかとなり、記憶機能や認知機能の計測や賦活の問題より、生体活動や覚醒レベルの維持を中心課題とすべき状況であった。そのため、本研究の主題からは除外し、報告論文でも今後の研究として取り上げられるべき点の指摘にとどめた (Yamaguchi et al., 2011)。

7) まとめ

本研究費で行った基礎的および臨床的研究の結果は、①記憶能力および記憶機能の低下は二重課題を負荷する神経生理学的手法で検出力が高い。②二重課題では前頭葉機能の動員を要する時系列（リズム）形成課題や運動課題の負荷が有効である。③記憶の前段階となる脳活動の賦活には視覚と聴覚の同時呈示が有効である。④時間に関する記憶は健常および認知症高齢者でその機能の衰え

が明らかであり、脳機能低下における最初の検出項目の一つとして有用である、ことが示された。

研究課題は、ヒトを用いて臨床的な知見を呈示する目的であったため、研究の遂行課程で種々の問題点や課題に直面したが、多方面からのアプローチによって研究課題の目的に適う成果が得られたものとする。また、研究成果の全てについて国際専門雑誌に発表することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

Jomori I, Hoshiyama M. Auditory brain response modified by temporal deviation of language rhythm: an auditory event-related potential study. *Neurosci Res*. 2009, 65(2): 187-193. (査読有)

Hasegawa J, Hoshiyama M. Attention deficits of patients with chronic-stage traumatic brain injury: a behavioral study involving a dual visuo-spatial task. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009, 31(3): 292-230. (査読有)

Uemura J-I, Hoshiyama M. Effect of task-irrelevant high-speed verbal stimulation on a visual/verbal word-discrimination task: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol*. 2010, 121(12): 2065-2069. (査読有)

Jomori I, Uemura J-I, Nakagawa Y, Hoshiyama M. Frontal activity during imagination of rhythm: An event-related potential study. *J Clin Neurosci*. 2011, 18: 1687-1689. (査読有)

Suzuki M, Hoshiyama M. Difference in P300 response between hemi-field visual stimulation. *Neurol Sci*. 2011, 32: 603-608. (査読有)

Iwamoto Y, Hoshiyama M. Alteration of time perception in young and elderly people during jigsaw puzzle tasks with different complexities. *Occup Ther Int*.

2011, 18: 194-200. (査読有)

Yamaguchi K, Hoshiyama M, Takano M. Biological observation during the daytime of elderly patients with advanced dementia cared for with and without artificial nutrition by percutaneous endoscopic gastrostomy. *Geriatr Gerontol Int*. 2011, 11(2): 221-228. (査読有)

Nakagawa Y, Hoshiyama M, Uemura J-I, Jomori I. Auditory mismatch response modified by visual stimulation accompanied with auditory stimulation. *Neurophysiology*. 2012, 44: in press. (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

Hoshiyama M. Two-point discrimination: evaluation using neurophysiological methods. International Congress of Clinical Neurophysiology, 2010, Kobe, Japan.

上村純一、寶珠山稔. 視覚言語記憶弁別課題における高速聴覚言語刺激の影響. 第 40 回日本臨床神経生理学会学術大会. 神戸. 2010.

寶珠山稔. 体性感覚誘発電位. 第 40 回日本臨床神経生理学会学術大会. 神戸. 2010.

[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]

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寶珠山 稔 (HOSHIYAMA MINORU)

研究者番号: 30270482

(2) 研究分担者なし

(3) 連携研究者なし