

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：34431

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23330219

研究課題名(和文) 中高年の高次脳機能に関する長期縦断的資料を基盤とする神経心理学的研究

研究課題名(英文) A longitudinal study on higher brain functions in middle-and aged people

研究代表者

八田 武志 (Hatta, Takeshi)

関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授

研究者番号：80030469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：主な研究成果は下記のとおりである。

1) 町民検診を基盤として、毎年400名超規模で中高年者の高次脳機能検査(注意、言語、記憶、空間機能等)を継続して実施する作業を行い、これまでの縦断資料に本研究の5年間を加えることで、15年間の資料を蓄積できた。2) 同時に実施した日常生活調査票により、運動、食事、社会活動等の日常生活習慣と高次脳機能検査との関連を検討した。3) 同時に計測された整形外科、耳鼻科学および泌尿器学的検査と高次脳機能との関連について検討した。以上の検討より、中高年者の高次脳機能発達の様相について、前頭葉系機能と筋運動系機能、匂い機能低下、尿漏れなどとの関連が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Major findings of this study were as follows.

First, more than 400 healthy community-dwellers participated in this project every year. The NU-CAB (Nagoya University Neuropsychological Assessment Battery) that measures higher brain functions such as attention, verbal, memory, visuo-spatial, etc. have been administered individually. As the results, 15 years longitudinal database of NU-CAB for middle and aged people have completed. Second, the data as for participant's life style such as exercise, food, and social activity have also collected every year. Third, relations between neuropsychological data and orthopedics, urology, otorhinology function in elderly people have been examined. Based upon these examinations, characteristic on developmental change in elderly was clarified, and strong relations between prefrontal cortex function and physical exercise, odor function, urinary incontinence were identified.

研究分野：神経心理学

キーワード：中高年者 高次脳機能 長期縦断研究 注意 言語 記憶 発達 筋運動機能

### 1. 研究開始当初の背景

本研究は名古屋大学八雲町住民健診を母体に、30年以上の長い期間実施され続けてきた「八雲研究」に心理学班を構成して参加し、中高年者の高次脳機能を縦断的に測定・評価することを主な目的としたものである。心理学班は平成12年から参加し、それまでに内科学、栄養学、整形外科学、泌尿器科学、耳鼻科学で構成されていた八雲研究に心理学が加わることで、いわゆる「Yakumo Study」の総合化を促進し、国際レベルの総合的コホート研究を目指したことが、研究開始当初の背景である。心理学班は住民健診が持ついくつかの制約、たとえば、短時間で実施可能、非侵襲性を有する、縦断的検討が可能、評価結果のフィードバックが容易、数量的な結果の表現により、他の研究班との間での資料の相互利用可能性を追求するなどの制約の中で、高次脳機能を測定評価する課題の解決を求められた。その結果として、名古屋大学神経心理学検査 (NU-CAB) を開発し、40歳以上の中高年者を対象者として、毎年約450名規模で注意、記憶、言語機能を中心とする高次脳機能の測定評価を継続して行ってきた。過年度までの10年間の縦断的資料にさらに5年の期間を積み上げ、15年間の縦断資料の蓄積を目指すこと、およびこれらの高次脳機能検査結果を他の研究班の結果との相互利用により検討し、加齢に関わる学際的研究の進展を企図した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「Yakumo Study」の一端を担い、NU-CABによる15年間の長期縦断的資料を作成し、40歳以降の認知機能（記憶、注意、言語）の発達特性、前頭葉機能と骨・筋運動系機能の相互関連、「超高齢者」の遺伝学的特性および環境因子との関連を解明することであった。そして、最終的には超高齢者を生む加齢モデルの構築が目的であった。

### 3. 研究の方法

研究方法の第1は名古屋大学神経心理学検査バッテリー (NU-CAB) を希望する対象者に実施すること、第2は住民健診に参加する対象者全員に対して、日常生活調査票によるライフスタイル等についての質問紙の実施である。第3は八雲研究に参加している他のチームがそれぞれの手法により収集を行う検査資料（内科班の遺伝子情報や頸動脈エコー検査資料、整形外科班の筋・骨・運動系検査資料、耳鼻科学班の匂い検査資料など）を活用することを行った。

NU-CABは過年度から同一のものを継続して実施することで縦断的な資料の蓄積を目的にしたものであり、毎年8月に3日間実施される住民健診において、高次脳機能検査班としてブースを8カ所設置して、同一のプロトコールに基づいて個別に検査を実施する形式を採用した。

日常生活調査票は毎年異なる質問項目を冊子にして自治体の協力により、3週間前に配付して健診時に記入ご持参してもらい回収する方法を採用した。この質問票への記入があり、NU-CABの資料がない対象者も毎年200名程度存在することになる。したがって、少なくとも毎年600~700名規模の中高年者を対象とする心理社会的調査研究を行うための資料収集がきたことになる。

神経心理学以外の住民健診時の資料を相互に活用することが「Yakumo Study」では了解事項となっており、このことは名古屋大学医学系研究科での倫理審査事項に含まれている。心理学班と資料の相互活用が多かった整形外科班では筋・骨・運動系検査を耳鼻咽喉科班では匂いと味覚の検査が実施されている。

### 4. 研究成果

中高年者の高次脳機能特性の解明について  
・縦断的資料による検討

NU-CABの継続的な実施により蓄積された検査資料は、過去10年間の資料と連結する作業を行ない15年間の縦断的資料を集約した。この資料により、注意力、言語流暢性、記憶、空間能力などの40歳以降の発達曲線を求めた。対象者の中で4点以上の計測資料があるものについては、回帰係数を算出し、60歳以降あるいは65歳以降における検査成績の低下が顕著に認められるグループと、ほぼ同レベルの検査成績を維持するグループに分類して、関連が想定できる認知機能との比較を行った。例えば、注意力を基盤にして回帰係数を算出し、両群間での記憶能力や空間能力との関係の検討、筋・運動系測定間での比較検討などである。一連の検討で明らかになったのは、NU-CABの成績は、40歳以降はほぼ一次関数的な減少傾向を示すこと、認知の特性、たとえば、注意力や言語、記憶などで均一の発達曲線を描くのではないこと、注意機能の低下、あるいは前頭葉前部の機能に関連する指標での成績低下が、記憶などの指標でよりも先に顕在化することなどが明らかとなった。発達曲線（言語、空間）における性差の検討も行ない、性ホルモンの認知機能に関連する影響が強いことについて明らかにした。

#### ・横断的資料での検討

この種の検討は NU-CAB の信頼性や妥当性の検討に焦点をあてるもの、たとえば D-CAT 検査の信頼性と妥当性について脳画像研究法を組み込んでの研究や NU-CAB を構成する Stroop 検査の信頼性と妥当性の検討及び基準値の作成などがそれである。その他、日常生活票の情報から得た食習慣と認知機能との関連の検討、認知機能低下を最も早く検知する手がかり情報の探索、認知負荷が高齢者の注意制御に及ぼす影響、注意機能とりわけ選択的注意のコンフリクト状況での加齢変化の検討、怒り反芻尺度の開発と認知機能、とりわけ前頭葉機能関連指標との関連の検討、中高年の高次脳機能と信頼感、騙されやすさの関連性の検討、年齢を関数とした未来展望特性の検討、ライフスタイルと高次脳機能との関連、日常生活 QOL と認知機能との関連の検討、中高年者のレジリエンス特性の検討、高年者の認知機能と未来展望の特性の検討、後期高齢者の安定型ポジティブ未来イメージについての調査、ライフスタイルと記憶特性機序との関連についての検討、尿漏れの出現と前頭葉機能低下との関連についての検討などを行い、国内外の学会や論文公刊により成果を発表した。

#### 高次脳機能と骨・筋運動系機能の相互関連の検討

・整形外科班では筋力、骨、運動にかかわる多数の検査を行い、多くの指標の資料を採取してきた。それらに基づく研究は認知機能との関連を検討するものと、筋・骨・運動自体での中高年者の発達の視点からの特性記述とに大別できる。前者に該当する研究には高齢者の転倒と自己効力感と身体機能の自己評価および認知機能との関連に関するもの、高齢者の転倒と運動機能および認知機能との関連に関するもの、重心動揺計での指標と認知機能との比較に関するものがある。結果は、運動機能についての自己評価と認知機能検査成績とは正の相関があること、姿勢維持でのバランス保持能力は認知機能とりわけ前頭葉機能と密接に関わっており、認知機能は小脳-基底核-視床-前頭葉を包括する一つのシステムとして働くことを裏付けるものであった。

後者に属する研究には、股関節疾患評価質問票(JHEQ)の信頼性と妥当性の解析、JHEQ(日本整形外科股関節疾患評価質問表)の検討、平断前後の運動バランスと身体運動能力が中高年者の QOL に及ぼす影響、背筋の強さと脊髄の可動性と中高年者特に男子の QOL との関係の検討、ひざ関節疾患における脊髄のバランスの影響についての検討、

脊髄のアラインメントおよび後ろの筋肉力との中高年の動作の肩範囲へのインパクトの検討などがあり、国内外の学会や論文の公刊により成果を発表した。

#### 高齢者の認知遺伝学的特性の検討

遺伝学的検討は本研究期間以前に取得した遺伝子情報と期間内で取得して遺伝子情報を用いて行った。具体的な検討は、他者の苦痛の知覚と COMT Val 158 Met との関連の検討、セロトニン関連遺伝子(5-HTT) の衝動行為反応との関連などである。また、内科学班で収集した血圧、頸動脈エコー検査結果と NU-CAB 資料との検討では、日本人では SIRTUIN 1 遺伝子多型は腹部脂肪と血圧と関連することを明らかにしたことや、血液中のコレステロール代謝と SIRTUIN 1 遺伝子多型との関連についての検討を行った。頸部エコー測定による頸動脈プラーク量と血圧、認知機能との関連の検討も行った。高次脳機能と血圧指標との関連の検討から、血圧が高い対象者の注意指標に代表される前頭葉機能は劣り、血圧と記憶や言語との関連は低い結果を得た。この循環器機能と認知機能との関連は加齢に伴う認知症症状の発現機序の検討に資すると考えられる。

#### その他、理論モデルや中高年者への生活指針の提言

中高年の NU-CAB データを活用して派生したさまざまな問題意識により、記憶錯誤をもたらすイメージ産出に関連する神経モデルの提案、実行系機能と遺伝子多型についての総説、認知機能低下を検知する手がかり情報の提案、科学的測定とは何かについての測定法についての考察、前頭前野の活動と衝動性の自己統御に関する遺伝子および環境情報の影響、などについての考察を学術誌に掲載し、問題提起を行った。

#### 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)

〔論文〕(計 56 件)

1. Hatta, T., Iwahara, A., Ito, E., Hatta, T., & Hamajima, N. (2011). The relation between cognitive function and UI in healthy, community-dwelling, middle-aged and elderly people. *Archive of Gerontology and Geriatrics*, 53, 220-224.
2. 廣澤あきつ・八田武志・伊藤宣則・浜島信之 (2011). 中高年者の食習慣と認知機能に関する

- る研究 人間環境学研究, 9, 83-88.
3. Hatta, T., Hotta, C., & Kitagami, S. (2011). Handedness differences in memory recall and image generation: A neuropsychological supra-modal activation model. *Journal of Mental Imagery*, 35, 33-46.
  4. 岩原昭彦・伊藤恵美・永原直子・堀田千絵・八田武俊・浜島信之・八田武志 (2011). 中高齢者のライフスタイルと高次脳機能との関連性について 人間環境学研究, 9(2), 117-123.
  5. 八田武俊・八田純子・岩原昭彦・永原直子・堀田千絵・伊藤恵美・八田武志 (2011). 高齢者の信頼感に関する研究. 人間環境学研究, 9, 9-12.
  6. 堀田千絵・岩原昭彦・伊藤恵美・永原直子・八田武俊・八田純子・八田武志 (2011). 中高齢者におけるライフスタイルの違いが不快記憶の抑止とその方略に与える影響 人間環境学研究, 9, 27-34.
  7. Hatta, T., & Hatta, T. (2011). Cosmetic acts and frontal cortex function in upper middle-aged Japanese women. *International Journal of Psychology and Behavioral Sciences*, 1-5.
  8. Imagama, S., Hasegawa, Y., Matsuyama, Y., Sakai, Y., Ito, Z., Hamajima, N., & Ishiguro, M. (2011). Influence of sagittal balance and physical ability associated with exercise on quality of life in middle-aged and elderly people. *Arch Osteoporos. Dec*; 6(1-2): 13-20
  9. Imagama, S., Hasegawa, Y., Seki, T., Matsuyama, Y., Sakai, Y., Ito, Z., Ishiguro, N., Ito, Y., Hamajima, N., Suzuki, K. (2011). The effect of  $\beta$ -carotene on lumbar osteophyte formation. *Spine*, 36: 2293-2298,
  10. 堀田千絵・八田武志・杉浦ミドリ・岩原昭彦・有光興記・伊藤恵美・永原直子(2012). 中高年者におけるレジリエンス規定因—災害からの回復エピソードによる検討— 人間環境学研究, 10, 123-129.
  11. Kuriki, S., Okada, R., Suzuki, K., Ito, Y., Morita, E., Naito, M., & Hamajima, N. (2011). SLC22A12 W258X frequency according to serum uric acid level among Japanese health checkup examinees. *Nagoya J Med Sci* 73: 41-48.
  12. Suzuki, K., Ito, Y., Inoue, T., Hamajima, N. (2011). Inverse association of serum carotenoids with prevalence of metabolic syndrome among Japanese. *Clin Nutr* 30: 369-375.
  13. Shimoyama, Y., Suzuki, K., Hamajima, N., & Niwa, T. (2011). Sirtuin 1 gene polymorphisms are associated with body fat and blood pressure in Japanese. *Transl Res* 157: 339-347.
  14. Imagama, S., Matsuyama, Y., Hasegawa, Y., Hamajima, N., & Ishiguro, N. (2011). Back muscle strength and spinal mobility are predictors of quality of life in middle-aged and elderly male people, *Eur Spine J* 20(6); 954-61.
  15. Hatta, T., Yoshizaki, Y., Ito, E., Mase, M., & Kabasawa, H. (2012). Reliability and validity of the digit cancellation test: A brief screen of attention. *Psychologia*, 55, 246-256.
  16. 堀田千絵・杉浦ミドリ・八田武志. 後期高齢者の安定型ポジティブ未来イメージ (2012). 人間環境学研究, 10, 35 - 40 .
  17. 藤原和美・長谷川幸治・松田宣子・岩原昭彦・伊藤恵美・永原直子・八田武俊・八田純子・堀田千絵・前馬理恵・八田武志 (2012). 地域高齢者の転倒自己効力感と身体機能及び認知機能との関連. 人間環境研究 10 巻 2 号:65-70.
  18. 永原直子・伊藤恵美・岩原昭彦・堀田千絵・八田武志 (2012). 認知機能スクリーニング検査としてのストループ検査の有用性の検討, 人間環境学研究, 10(1), 29-33.
  19. Ito, E., Sewo Sampaio, P. Y., Hatta, T., Hasegawa, Y., Iwahara, A., Hotta, C., Nagahara, N., Hatta, T., Hatta, J., & Hamajima, N. The association of daily activities with motor and cognitive functions in community living older adults. (2012). *Journal of Human Environmental Studies*, 10 (2), 91-98.
  20. Shimoyama, Y., Mitsuda, Y., Tsuruta, Y., Suzuki, K., Hamajima, N., Niwa, T. (2012). Sirtuin 1 gene

- polymorphisms are associated with cholesterol metabolism and coronary artery calcification in Japanese hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 22: 114-119.
21. Hirano, K., Imagama, S., Hasegawa, Y., Wakao, N., Muramoto, A., & Ishiguro, N. (2012). Effect of back muscle strength and sagittal spinal imbalance on locomotive syndrome in Japanese men. *Orthopedics*. 35(7): e1073-8.
  22. Suzuki, K., Honjo, H., Ichino, N., Osakabe, K., Sugimoto, K., Yamada, H., Kusuha, Y., Watarai, R., Hamajima, T., Hamajima, N., & Inoue, T. (2013). Association of serum carotenoid levels with urinary albumin excretion in a general Japanese population: the Yakumo study. *J Epidemiol* 23: 451-456.
  23. Sewo Sampaio, P. Y., & Ito, E. (2013). Activities with Higher Influence on Quality of Life in Older Adults in Japan. *Occupational Therapy International*, 20(1), 1-10.
  24. Hotta, C., Ito, E., Nagahara, N., Iwahara, A., & Hatta, T. (2013). Younger and older adults with high cognitive function can lead to positive bias in future imagination: compared to near and far future. *Journal of Human Environmental Studies*, 11, 51-58.
  25. Hatta, T., Hatta, T., Hotta, C., Ito, E., Iwahara, A., Nagahara, N., Hatta, J., Fujiwara, K., & Hamajima, N. (2013). Easy detecting signal of cognitive decline in healthy community-dwelling elderly people. *Health*, 5, 19-23.
  26. Hatta, T., Ito, E., & Hasegawa, Y. (2013). Preventing age-related cognitive decline of healthy elderly people: A preliminary report on exchanging letter method. *Journal of Human Environmental Studies*, 11, 43-50.
  27. Hotta, C., Ito, E., Nagahara, N., Iwahara, A., & Hatta, T. (2013). Younger and older adults with high cognitive function can lead to positive bias in future imagination: Compared with near and far future. *Journal of Human Environmental Studies*, 11, 51-58.
  28. Fujiwara, K., Matsuda, N., & Hatta, T. (2013). Relationship between middle-Aged and Elderly People's Awareness of Fall-Related Environmental Risks, Mobility, and Cognitive Function, *Bulletin of Health Science of Kobe*, 29, 17-26.
  29. Yamada H, Suzuki K, Ichino N, Ando Y, Sawada A, Osakabe K, Sugimoto K, Ohashi K, Teradaira R, Inoue T, Hamajima, N., Hashimoto S. (2013). Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver. *Clin Chim Acta* 424: 99-103.
  30. Sewo Sampaio, P. Y., Ito, E., & Cavaho Sampaio, R. A. (2013). The association of activity and participation with quality of life between Japanese older adults living in rural and urban areas, *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics*, 4, 51-55.
  31. Suzuki K, Ishii J, Kitagawa F, Kuno AM Kusuha, Y, Ochiai J, Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Yamada H, Ito Y, Hamajima, N., Inoue T. (2013). Association of serum carotenoid levels with N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: a cross-sectional study in Japan. *J Epidemiol* 23: 163-168.
  32. 八田武志・岩原昭彦・八田武俊・伊藤恵美・八田純子・永原直子・藤原和美・堀田千絵・濱島信之 前頭葉関連機能と姿勢維持機能との関連：中高年以降の加齢変化および性差の検討 (2014). *人間環境学研究*, 12,1-6.
  33. Fukuda N, Hamajima, N., Wakai K, Suzuki K. (2014). A cross-sectional study to find out the relationship of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype with plasma levels of folate and total homocysteine by daily folate intake in Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 60: 231-238.
  34. Hatta, T., Iwahara, A., Hatta, T., Ito, E., Hatta, J., Hotta, C., Nagahara, N., Fujiwara, K., & Hamajima, N. (2014). Developmental trajectories of verbal and visuospatial abilities in healthy older adults: Comparison of the hemisphere asymmetry

reduction in older adults model and the right hemi-ageing model. *Laterality*, 20, 69-81. (doi.org/10.1080/1357650X.2014.917656).

35. Hatta, T., Hatta, T., Ito, E., Iwahara, A., Hatta, J., Hotta, C., Nagahara, N., Fujiwara, K., & Hamajima, N. (2014). Sex Difference in Cognitive Aging for Letter Fluency and Semantic Fluency. *Journal of Women's Health Care*, 3 (doi. Org/10.4172/2167-0420.1000159).
36. Hatta, T., Hatta, T., Hasegawa, Y., Iwahara, A., Ito, E., Hatta, J., Hotta, C., Nagahara, N., Fujiwara, K., & Hamajima, N. (2014). Developmental Changes of Prefrontal Cortex and Cerebro-Cerebellar Functioning in Older Adults: Evidence from Stabilometer and Cognitive Tests. *Journal of Aging Science*, 2, 1-7. (doi.org/10.4172/2329-8847.1000121).
37. Watarai R, Suzuki K, Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Yamada H, Hamajima T, Hamajima N, Inoue T. (2014). Association between serum levels of carotenoids and serum asymmetric dimethylarginine levels in Japanese subjects. *J Epidemiol* 24: 250-257.
38. 八田武俊・八田武志・岩原昭彦・八田純子・永原直子・伊藤恵美・藤原和美・堀田千絵. (2014). 中高年の高次脳機能と信頼感、騙されやすさの関連性の検討. *心理学研究*, 85(6), 540-548.
39. Taniguch, M., Matsuo, H., Shimizu, S., Nakayama, A., Suzuki, K., Hamajima, N., Shinomiya, N., Nishio, S., Kosugi, S., Usami, S.I., Ito, K., & Kitajiri, S.I. (2015). Carrier frequency of GJB2 mutations that cause hereditary hearing loss in the Japanese population. *J Hum Genet* 60: 613-617. 他.

〔国際学会発表〕(計 15 件)

〔国内学会発表〕(計 15 件)

〔図書〕(計 23 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八田 武志(Hatta Takeshi)  
関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授  
研究者番号：80030469

### (2) 研究分担者

浜島 信之(Hamajima Nobuyuki)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：30172969

長谷川 幸治(Hasegawa Yukiharu)  
名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授  
研究者番号：50208500

松山 幸弘(Matsuyama Yukihiro)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20312316

伊藤 恵美(Ito Emi)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：00314021

岩原 昭彦(Iwahara Akihiko)  
和歌山県立医科大学・保健看護学部・准教授  
研究者番号：30353014

八田 武俊(Hatta Taketoshi)  
岐阜医療科学大学・保健科学部・准教授  
研究者番号：80440585

吉崎 一人(Yoshizaki Kazuhito)  
愛知淑徳大学・心理学部・教授  
研究者番号：80220614

唐沢 かおり(Karasawa Kaori)  
東京大学・大学院人文社会学系研究科(文学部)・教授  
研究者番号：50249348

野村 理郎(Nomura Michio)  
京都大学・教育学研究科・准教授  
研究者番号：60399011

### (3) 連携研究者

堀田 千絵(Hotta Chie)  
関西福祉科学大学・健康福祉学部・講師  
研究者番号：00548117

加藤 公子(Kato Kimiko)  
愛知淑徳大学・心理学部・准教授  
研究者番号：80530716

藤原和美(Fujiwara Kazumi)  
関西福祉科学大学・健康福祉学部・准教授  
研究者番号：50413414