

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23700306

研究課題名（和文） 高次認知機能とその可塑性の神経基盤と遺伝的基盤

研究課題名（英文） Neural and genetic bases of higher cognitive functions and their plasticity

研究代表者

竹内 光 (TAKEUCHI HIKARU)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：50598399

研究成果の概要（和文）：

高次認知機能の個人差の関連の研究と、高次認知機能の訓練の引き起こす可塑性の神経基盤について研究を行った。縦断研究によりワーキングメモリ、処理速度といった認知機能の訓練の引き起こす種々の神経系の変化を明らかにすることができた。また、横断研究によりワーキングメモリ、一般知能、創造性といった高次認知機能やヒトの精神疾患と、主観的幸福において重要であるさまざまな認知指標の神経基盤を明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the neural mechanisms of individual differences of higher order cognitive functions and effects of higher order cognitive training on neural mechanisms. Through longitudinal studies, we revealed the effects of training on processing speed and training on working memory. Through cross-sectional studies, we revealed neural mechanisms underlying individual differences of higher cognitive functions such as working memory, general intelligence, and creativity as well as cognitive measures that play important roles in psychiatric disorders and subjective well-being.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：情報学

科研費の分科・細目：人間情報学・認知科学

キーワード：①高次認知機能②神経系③脳イメージング④可塑性⑤認知訓練

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトの高次認知機能と関連する神経基盤もこれまでの研究で明らかにされてきた。例えば知能指数、ワーキングメモリ容量、処理速度は前頭前皮質などの領域の局所灰白質・白質形態、機能的結合、(functional connectivity)、脳活動と関連することが示されている。また、我々の研究により、創造性や情動指数といった認知機能が局所灰白質・白質形態と関連することが示されている。しかし、いまだ数多くの心理学的に知られた重要な高次認知の個人差については明らかにされていないことが多い。

(2) 我々の研究を含めた先行研究によりワーキングメモリ課題の訓練のさまざまな認知機能や神経系に及ぼす影響が示されている。

ワーキングメモリ課題の強化適応的訓練によりワーキングメモリ容量や流動性知能他の認知機能の変化、臨床症状の改善、脳活動、ドーパミン受容体の結合の変化が示されてきた。また我々の先行研究により、ワーキングメモリ課題の強化適応的訓練により白質形態の変化が示された。しかし、ワーキング目折によるその他の神経基盤への影響やその他の心理学的に高次認知機能への汎化作用があることが知られた高次認知訓練の神経系への効果は知られていないことが多い。(3) また、高次認知の可塑性がどのような遺伝的基盤によって影響されるかについては、知られていることも多いが、いまだわかっていないことも多い。

(4) また、高次認知機能と関連する生活習慣、

環境因子、身体データについては報告されているが、それらの関係の背景にある神経基盤についてはほとんど報告がなく、高次認知機能と神経系に影響を与える遺伝的多型については数多く報告があるが、遺伝的多型についてはその多様性より未だ未報告の点も多い。これらの背景から下記の研究目的への着想へいたった。

2. 研究の目的

本研究の目的は(1)横断的研究による高次認知機能の個人差の神経基盤、(2)縦断的研究による認知訓練による高次認知機能の可塑性とその神経基盤、(3)それに影響を与える遺伝的基盤、(4)横断的研究による高次認知機能やそれと関係した神経基盤に關係する遺伝的因子、環境因子、生活習慣、身体データの解明である(図 1)。本研究では、これらの4つのテーマについて、心理指標とMRI画像を用いた横断的研究とそれに加えて被験者に認知訓練を行わせて、それらの変化を測定する縦断的研究により明らかにする。本研究を通して、高次認知機能の個人差と対応する脳内機構とそれらの変化と関連したり変化を引き起こす認知訓練、遺伝的要因、環境要因、生活習慣、身体データを明らかにしていく、ということであった。

3. 研究の方法

研究目的を達成するために右利きの健常な大学生を被験者として募り、(a)複数の縦断的な介入研究を行い、その前後で(b)MRI撮像と(c)認知機能の評価を行った。そして、その介入前に(d)遺伝子多型の評価、(e)生活習慣、環境因子に関する質問表、(f)身体データの収集を行った。

(a)介入の内容・・・ワーキングメモリ課題の訓練、処理速度課題の訓練を行うなどさまざまな実験があった。訓練方法はコンピュータを用いた短期間情報を処理したり記憶したりするワーキングメモリ課題(例えば業績7)の強化適応的訓練で、被験者のパフォーマンスに応じて難易度を調節し、被験者のできるギリギリの難易度のレベルの課題を持続的に行わせる。訓練群は対照群と比較が行われた。

(b)MRI撮像・・・(b1)認知課題中の脳活動測定のための撮像、(b2)局所灰白質形態の測定のためのT1強調画像撮像、(b3)白質形態の測定のための拡散強調画像撮像、(b4)安静時血流測定のためのarterial spin labeling(ASL)法による撮像、(b5)安静時の機能的結合のための撮像

(c)認知機能の評価・・・Raven's Advanced Progressive Matrix Testなどを用いた推論課題(一般知能の指標となる)、S-A創造性検査などを用いた創造性課題、ワーキングメモリ課題、処理速度課題、ストループ課題などの認知テストによる認知機能の評価を行っ

た。また、EQSなどの情動指数評価の質問紙、Desexecutive questionnaireなどによる日常生活における実行機能の質問紙、EQ/SQ質問紙による共感性やシステム化能力評価の質問紙、達成動機測定尺度による達成動機評価の質問紙、独自性欲求尺度によるユニークネス評価の質問紙、セルフハンディキャッピングの指標、WHOQOL26によるQOLの測定、などが質問紙による高次認知の指標に含まれた。

(d)遺伝子多型の評価・・・唾液検体からゲノムDNAを抽出し、そのうち250ナノグラムを制限酵素で断片化し、各断片の両端にアダプターを装着させる。この両端のアダプターの相補的なプライマーを用いて、ポリメラーゼ・チェーン・リアクション(PCR)の原理で、断片の長さが200~1100塩基対の断片を増幅するような条件で、断片化DNAの増幅を行なう。解析のターゲットとなる遺伝子には先行研究で可塑性や高次認知機能と関わることが報告されているBDNF関連遺伝子などが含まれた。

(e)生活習慣、環境因子に関連する質問表・・・(e1)家族構成などの家族に関連する情報、(e2)食事習慣、(e3)睡眠習慣、(e4)勉強習慣、(e5)メディア関連の習慣、(e6)ライフストレスの情報などが含まれる。

(f)身体データとして、すでに高次認知機能と関連することが知られている情報として、(f1)指の長さの情報、(f2)身体対称性、(f3)視力などの情報を収集した。

目的(1)のために介入前に(b)で得られた各脳画像と(c)で得られた認知指標の関係を、これまでの申請者の研究で得られたデータと合わせ重回帰分析を用いて解析する。これにより各認知指標と関連した脳の特徴を明らかにする。

目的(2)のために(a)、(b)、(c)のデータを用い、各認知課題の訓練の神経系と認知機能への影響を評価するこれにより、これまで明らかにされてこなかった認知訓練が及ぼす影響を多元的に評価することが可能になる。

目的(3)のために(a)、(b)、(c)、(d)で得られたデータを用いてワーキングメモリ介入の効果を遺伝的多型によって被験者をグループ分けして比較する。これによりBDNF、GABA、COMTなどの可塑性や高次認知機能の関連遺伝子の遺伝子多型の違いにより、どのような神経系への影響を通じて、高次認知課題の訓練を用いた介入の効果に違いが出るかを評価することができる。

目的(4)のために(b)、(c)で得られたデータに対する(d)、(e)、(f)で得られたデータの影響を調べる。これにより遺伝子多型、生活習慣、環境因子、身体データなどとの高次認知

機能と神経系の関連を明らかにすることができる。

4. 研究成果

すでにこの一連の研究プロジェクトの成果の学術誌への出版が決まった研究内容について説明する。

(1)-①、処理速度課題の訓練の効果を調べた研究において、処理速度課題の訓練は、訓練を行っていない処理速度課題のパフォーマンスの向上や、側頭領域などの灰白質形態の変化、脳活動の変化、そして側頭領域と舌状回の安静時の functional connectivity の変化と結びついていた。高齢者などにおいて低下し、また重要な認知機能の一部である処理速度の訓練による可塑性のメカニズムを示した意義は大きい。(主な発表論文等①)

これらの成果と先行研究の心理学研究をまとめ総説の執筆を行った。(主な発表論文等⑧)

(1)-②ワーキングメモリ課題の訓練において、ワーキングメモリ課題の訓練は、ワーキングメモリ課題の成績やストループ課題の成績の変化、前頭頂領域の灰白質形態の変化、前頭前皮質領域の安静時血流の変化、脳のメジャーなネットワークの安静時の functional connectivity の変化と関連していた。ヒトの重要な高次認知機能であるこれらの認知機能と、高次認知機能にかかわり多様な精神疾患で損なわれているこれらの神経メカニズムの可塑性を示した意義は大きい。(主な発表論文等②、⑫)

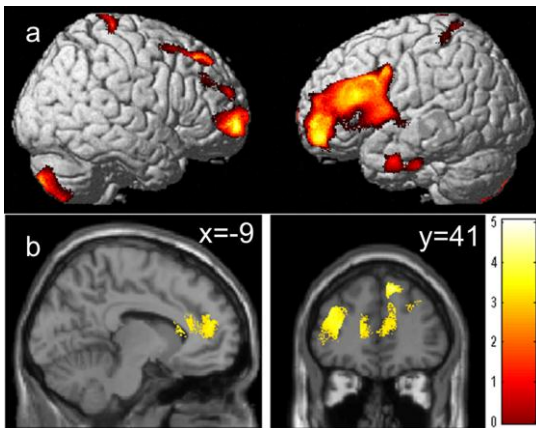


図1、ワーキングメモリ課題の訓練における灰白質形態の変化

(2)-①ワーキングメモリ課題の成績と脳の白質形態の関連について調べた研究において、ワーキングメモリは脳の前頭頂領域の白質形態と関連していた。

また抑制機能の指標であるストループ課題の干渉率と脳の灰白質・白質形態の関連を調べた研究において干渉率は脳の前頭領域等の灰白質形態と白質形態と関連していた。

また一般知能と創造性の安静時血流との関連を調べた研究において、これらの認知指標と脳の灰白質・白質の安静時血流を明らかに

した。創造性と脳の安静時の functional connectivity を調べた研究において、創造性は、脳の default mode network の安静時の functional connectivity の高さに関連していた。

ヒトの高次認知機能の重要な要素であるこれらの認知機能の神経基盤の一端を明かした意義は大きい。(主な発表論文等③、④、⑥、⑦)

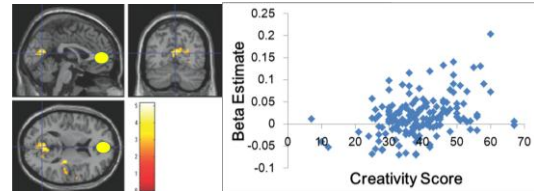


図2、創造性と脳の default mode network の安静時の functional connectivity の関連

(2)-②情動知能と白質形態の関連を調べた研究において、情動知能の各因子は、社会認知や情動に関連にした白質と関連していた。また、日常生活における実行機能と脳形態と関連を調べた研究において、日常生活における実行機能は脳の眼窩皮質と各種領域の灰白質と白質形態と関連していた。

また、独自性欲求と脳の灰白質と白質形態を調べた研究において、個人の独自性欲求は脳の社会・抑制・痛みの認知とかかわる脳領域の少ない灰白質量と関連しているなどの結果が得られた。

また、達成動機と脳の灰白質形態を調べた研究において、個人の達成動機の高さは、脳の報酬系に関わる領域など種々の領域の灰白質形態と関連していた。

また、個人のセルフハンディキャッピング傾向と脳の灰白質形態を調べた研究において、個人のセルフハンディキャッピング傾向の高さは、脳の感情を抑制する領域の脳形態と関連していた。

また、個人のQOLと脳の灰白質形態を調べた研究において、個人のQOLは個人の内省とかかわる領域や、痛みや怒りと関わる領域と関連していた。

また、共感性とシステム化指数という自閉症と関連する認知指標は、脳の社会認知や注意と関わる様々な領域の白質形態と関連していた。

精神疾患と深くかかわりがあったり、我々の日常生活における well-being と密接にかかわるこれらの高次認知の神経基盤の関連を示した意義は大きい。

(主な発表論文等⑤、⑩、⑪、⑬、⑭、⑮、⑯)

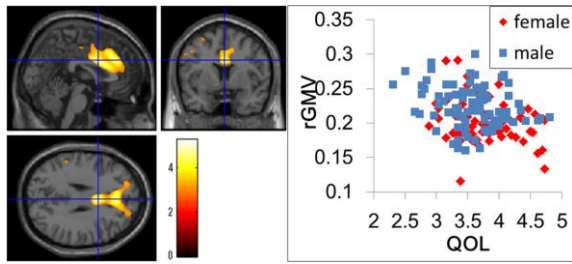


図3、QOLと脳の灰白質形態の関連

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 16 件)

- ① White matter structures associated with empathizing and systemizing in young adults
Takeuchi H, Taki Y, Thyreau B, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T, Nouchi R, Fukushima A, Kawashima R
Neuroimage 77(15) 222-236 2013年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.004>
- ② Anatomical correlates of quality of life: Evidence from voxel-based morphometry.
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sassa Y, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Nagase T, Miyauchi CM, Kawashima R.
Human Brain Mapping in press 2013年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22294>
- ③ Anatomical correlates of self-handicapping tendency.
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R.
Cortex 49(4) 1148-1154 2013年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.014>
- ④ Regional gray matter density is associated with achievement motivation: evidence from voxel-based morphometry
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Yokoyama R, Iizuka K, Hashizume H, Nakagawa S, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R
Brain Structure and Function in press 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1007/s00429-012-0485-3>
- ⑤ Effects of working memory-training on functional connectivity and cerebral blood flow during rest
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R.
Cortex in press 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.007>
- ⑥ A voxel-based morphometry study of gray and white matter correlates of a need for uniqueness
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Yokoyama R, Iizuka K, Hashizume H, Nakagawa S, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R.
Neuroimage 63(3) 1119-1126 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.037>
- ⑦ Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample
Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, Kawashima R
Brain Structure and Function in press 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1007/s00429-012-0444-z>
- ⑧ Associations among imaging measures (2): The association between gray matter concentration and task-induced activation changes
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sassa Y, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Nagase T, Miyauchi CM, Kawashima R
Human Brain Mapping in press 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22167>
- ⑨ Effects of processing speed training on cognitive functions and neural systems. (review)
Takeuchi H, Kawashima R.
Reviews in the Neurosciences 23(3) 289-301 2012年 [査読無し] [招待有り]
<http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2012-0035>
- ⑩ The association between resting functional connectivity and creativity.
Takeuchi H, Taki Y, Hashizume H, Sassa Y, Nagase T, Nouchi R, Kawashima R.
Cerebral Cortex 22(12) 2921-2929

- 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr371>
- ⑪ Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: Evidence from voxel-based morphometry.
Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T, Nouchi R, Fukushima A, Kawashima R.
 Neuroimage 59(3) 2899-2907 2012年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.064>
- ⑫ White matter structures associated with emotional intelligence: evidence from diffusion tensor imaging.
Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T, Nouchi R, Fukushima A, Kawashima R.
 Human Brain Mapping 34(5) 1025-1034 2013年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21492>
- ⑬ Cerebral blood flow during rest associates with general intelligence and creativity
Takeuchi H, Taki Y, Hashizume H, Sassa Y, Nagase T, Nouchi R, Kawashima R.
 PLoS ONE 6(9) e25532: 1-9 2011年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025532>
- ⑭ Verbal working memory performance correlates with regional white matter structures in the frontoparietal regions.
Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, Kawashima R
 Neuropsychologia 49(12) 3466-3473 2011年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.022>
- ⑮ Working memory training using mental calculation impacts regional gray matter of the frontal and parietal regions
Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, Kawashima R.
 PLoS ONE 6(8) e23175: 1-12 2011年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023175>
- ⑯ Effects of training of processing speed on neural systems
Takeuchi H, Taki Y, Hashizume H, Sassa

Y, Nagase T, Nouchi R, Kawashima R
 Journal of Neuroscience 31(34)
 12139-12148 2011 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4611-09.2010>

[学会発表] (計2件)

- ① Functional connectivity and higher order cognitive functions [招待あり]

Takeuchi H
 International Symposium on Computational Brain Science -Development and Aging of the Human Brain, Sendai, Japan 3月26日 2013年

- ② The effects of the training of multi tasks on brain structures (Chosen for Interactive Poster)

Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R
 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Quebec, Canada, 6月27日 2011年

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 光 (TAKEUCHI HIKARU)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号: 50598399

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：