

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2014

課題番号：25700012

研究課題名(和文) 高次認知機能とその神経基盤、それらに関連する遺伝的基盤、生得的要因、身体要因

研究課題名(英文) Higher order cognitive functions and their neural bases, and genetic, environmental and physical factors that affect them

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

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、それに影響を与えている遺伝的多型や生体ミネラルについての研究、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、マルチタスキング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、横断研究で創造性や関連するさまざまな認知指標の神経基盤、遺伝的基盤、生体ミネラルの影響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, genetic polymorphisms, and body mineral that affect them, and effects of higher order cognitive training on neural mechanisms. Through longitudinal studies, we revealed the effects of training on multitasking and training on working memory on various neural mechanisms. Through cross-sectional studies, we investigated higher cognitive functions such as creativity and neural mechanisms underlying them, genetic polymorphism, and body mineral that affect them.

研究分野：情報学

キーワード：高次認知機能 神経系 脳イメージング 可塑性 認知訓練

1. 研究開始当初の背景

(1)ヒトの高次認知機能の個人差の神経基盤
ヒトの高次認知機能と関連する神経基盤もこれまでの我々のものを含めた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、我々は多様な画像解析手法を用い、創造性、情動指数、独自性欲求、日常生活における実行機能、認知干渉解消能力といった種々の高次認知機能が独自の局所灰白質・白質形態・安静時血流・機能的結合・脳活動と関連することを示してきた。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、処理速度課題、計算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。しかし、一方で認知訓練の情動状態に及ぼす影響などいまだ知られていないことは多い。一方より複雑な第二外国語のシャドーイング(聞こえてくるスピーチと同じ発話をほぼ同時に口頭で再生する行為)の訓練は第二外国語のリスニングの能力を向上させることが知られていて、通訳の養成にも使われる一方、通訳の養成途上の者は通訳者や対照群に比べて、リスニングスパンなどのワーキングメモリ課題の成績が優れていることが知られている。こうした未だその効果が明らかにされていない認知訓練も多い。

(3)先行研究により高次認知機能や神経系と関連した遺伝的多型について多くの報告がなされてきた。しかし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。

(4)また、例えばテレビ視聴習慣が認知症発症に与えるリスクや誕生季節により統合失調症発症のリスクが変化することなど、多くの生活習慣や環境因子が認知機能や疾患に与える影響について報告がなされてきた。これに関連して、近年疫学的研究と基礎的生理学研究の両方から、体内の銅やマグネシウム量などのミネラル量の増減やアンバランスが、統合失調症や自閉症と関連していることが示されており、また、鉛の神経系や認知機能の悪影響なども示されるなど各種ミネラルが高次認知機能、神経系、疾患リスクに及ぼす影響が着目されてきた。

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)縦断的研究による種々の認知訓練の起こす高次認知機能と神経系の可塑性、(3)横断的研究による高次認知機能と神経系に影響を与える遺伝的基盤、(4)横断的疫学的研究による高次認知機能や神経系に関係する、環境因子、生活習慣、体内ミネラル量などの身体データの解明で

ある

3. 研究の方法

研究目的を達成するために右利きの健全な大学生を被験者として募り、(a)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う。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う。(g)体内ミネラル量の測定を行う。また、介入を行わず(b)(c)(d)(e)(f)(g)だけのデータを収集する(h)横断的研究も行う。(a)-(f)の内容は各の通りである。

(a)介入の内容・・・(a1)シャドーイング課題など種々の認知訓練および先行研究でも用いられた対照群のコントロール訓練。いずれの訓練を用いる場合も1カ月の介入を行う。介入訓練の訓練方法は強化適応的訓練で、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。

(b)MRI撮像・・・(b1)ワーキングメモリ課題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・・・(c1)Raven's Advanced Progressive Matrix Testなどを用いた推論課題、(c2)S-A 創造性検査などを用いた創造性課題、(c3)EQSなどの情動指数評価の質問紙、(c4)Desexecutive questionnaireなどによる日常生活における実行機能の質問紙、(c5)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、(c6)達成動機測定尺度による達成動機評価の質問紙、(c7)青年用罪悪感質問紙による罪悪感評価の質問紙、(c8)自尊感情尺度による自尊心評価の質問紙、(c9)楽観主義尺度による楽観性評価の質問紙、(c10)性的態度に関する質問紙、(c11)独自性欲求尺度によるユニークネス評価の質問紙、(c12)性ステレオタイプに関する質問紙、他

(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高次認知機能と関わることが報告されているVEGF, BDNF, GABA, 複数のドーパミン関連遺伝子などが含まれる。

(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)ストレスの情報など

(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する。

(g) 体内ミネラル量の測定のために、毛髪を根本より3, 4 mm 採取する。この毛髪からのミネラル量の解析は専門の民間の研究所(ら・べるびい研究所)に送付して行ってもらふ。この研究所は自らも多数の研究発表を行い、またこの研究所の解析した毛髪からのミネラルデータを用いて多くの日本の大学における研究がなされている。

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、種々の認知訓練の効果を多元的に評価することが可能になる。

目的(3)のために(b), (c), (d)で得られたデータを用いて遺伝的多型によって被験者をグループ分けして高次認知機能や脳画像を比較する。これにより VGEF, GABA, ドーパミンなどの関連遺伝子の遺伝子多型の違いにより、どのような神経系や高次認知機能の違いが出るかを評価できる。

目的(4)のために(b), (c)で得られたデータに対する(e), (f), (g), (h)で得られたデータの影響を調べる。これにより生活習慣、環境因子、身体データ、体内ミネラル量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

(1)- 創造性と創造性と関連した性格傾向と関連した脳の各領域の水の拡散性の関連を調べた研究において、創造性や、創造性と関連した性格傾向が、淡蒼球において水の拡散と関連していることを示した。意欲と関連したこの領域が創造性と広汎な性格傾向と関連していることを示した意義は大きい。

また、自閉症と関連した共感性とシステム化指数と創造性の関連を調べ、高い創造性がともに高い共感性と高いシステム化指数とともに関連していることを示した。自閉症に関連した認知プロファイルと創造性の関連を示したことの意義は大きい。(主な発表論文等、学会発表)

(1)- 朝型夜型傾向と局所灰白質形態の関連を調べた研究において、社会認知や知能に関連にした領域、そして視床下部の灰白質形態と関連していた。

また、熟慮性衝動性と局所灰白質形態の関連を調べた研究において、熟慮性衝動性と脳の眼窩皮質の局所灰白質が関連していた。

さらに対人とルールに関する罪悪感と局所灰白質形態の関連を調べた研究において、それらの罪悪感は脳の前島、眼窩皮質を中心とした領域の局所灰白質が関連していた。

また、性的寛容性と局所灰白質形態の関連を調べた研究において、性的寛容性は、性の機能も司る扁桃体の局所灰白質、白質形態と関連していた。

また、大学生の文系理系別と局所脳形態の関連を調べた研究において、文系理系の違いは、脳の内側前頭前野、海馬といった領域の局所脳形態と関連していた。これらのパターンは自閉症の脳形態の特徴を符号を見せており、理系が自閉症と同様のベクトルの認知プロファイルを見せるといふ心理学的知見とも合致していた。

また、平等主義的性役割態度と局所灰白質形態の関連を調べた研究において、平等主義的役割態度の低さは、怒りと関連していた後部帯状回や負の情動と関連していた扁桃体の局所灰白質形態と関連していた。

また、浪費性と局所灰白質形態の関連を調べた研究において、浪費性は、脳の報酬系の一部である尾状核の灰白質量と関連していた。

また、自閉症と関連した共感性指数・システム化指数と局所灰白質量、局所白質量、安静時中の脳機能結合の関連を調べた一連の研究において共感性指数・システム化指数は脳の社会認知ネットワーク、外部注意ネットワークとそれぞれ関連しているが、2つが逆向きにオーバーラップすることも示唆された。また、情動知能と安静時脳機能結合との関連を調べた研究において、高い情動知能は脳の社会認知ネットワークの結合の強さと情動と関連した前島と情動の制御と関連した背外側前頭前皮質の結合の強さと関連していた(主な発表論文、学会発表)

(2)- マルチタスク課題の訓練の効果を調べた研究において、マルチタスク課題の訓練は、訓練を行っていないマルチタスク課題のパフォーマンスの向上や、前頭領域などの灰白質形態の変化、外側内側の前頭前野の安静時の 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マルチタスク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)

(2)- ワーキングメモリ課題の訓練の効果を調べた研究において、ワーキングメモリ課題の訓練は、情動状態の改善や関連した脳活動の変化につながることを示した。同じく、ドーパミン作動性の経路の脳領域の水の拡散性の変化につながることを示した。重要な認知機能の訓練により情動状態の改善につながり、ドーパミン作動性経路の神経メカニズムの改変につながることを示した意義は大きい(主な発表論文、学会発表)

(3) ドーパミン受容体 D4 の多型と認知機能

と神経メカニズムの関連を調べた研究においてドーパミン受容体 D4 の多型が注意結果多動障害の少ない日本人サンプルにおいて、注意課題中の脳活動、創造性などの種々の認知機能、広範な領域の脳の微小形態と関連することを明らかにした。重要な障害の背景にある多型が健常サンプルにおいて、どのような違いを神経系にもたらし、また、認知機能の違いにつながっていくかを示した意義は大きい(主な発表論文)。

(4)また、毛髪鉄分含有量と認知機能の関連を調べた研究において、毛髪鉄分含有量が、創造性と関連している心理指標である外向性、新規性追求、日常の身体活動量のいずれをも関連していた。十分な鉄分摂取は、そうした創造性を支える指標の亢進につながることを示唆された。栄養側面がそうした重要な指標の変化につながることを示した意義は大きい(主な発表論文)。

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 17 件)

Regional gray matter density is associated with morningness-eveningness: evidence from voxel-based morphometry

Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R

Neuroimage in press 2015 年 [査読有り]

Regional gray matter density associated with cognitive reflectivity-impulsivity: Evidence from voxel-based morphometry

Yokoyama R, Nozawa T, Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Hanihara M, Sassa Y, Kawashima R

PLoS ONE 10(3) e0122666 2015 年 3 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122666>

Cognitive and neural correlates of the 5-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene in a population lacking the 7-repeat allele

Takeuchi H, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, Ono C, Yu Z, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R.

Neuroimage 110(15) 124-135 2015 年 4 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.053>

Mean diffusivity of globus pallidus associated with verbal creativity measured by divergent thinking and creativity-related temperaments in young healthy adults.

Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Hashizume H, Nouchi R, Sassa Y, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Yokoyama R, Iizuka K, Nakagawa S, Nagase T, Kunitoki K, Kawashima R.

Human Brain Mapping 36(5) 1808-1827 2015 年 5 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22739>

Comprehensive neural networks for guilty feelings in young adults

Nakagawa S, Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R

Neuroimage 105 248-256 2015 年 1 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.004>

Working memory training improves emotional states of healthy individuals

Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R

Frontiers in Systems Neuroscience 8 article 200 2014 年 10 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2014.00200>

The structure of the amygdala associates with human sexual permissiveness: evidence from voxel-based morphometry

Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R

Human Brain Mapping 36(2) 440-448 2015 年 2 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22638>

Creativity measured by divergent thinking is associated with two axes of autistic characteristics.

Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Sassa Y, Kawashima R.

Frontiers in Psychology 5 article 921 2014 年 8 月 [査読有り]

<http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00921>

Brain structures in the sciences and

humanities
Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Sassa Y, Kawashima R
Brain Structure and Function in press 2014年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1007/s00429-014-0857-y>
Working memory training impacts the mean diffusivity in the dopaminergic system
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R
Brain Structure and Function in press 2014年 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1007/s00429-014-0845-2>
Association between resting-state functional connectivity and empathizing/systemizing
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Hashizume H, Sassa Y, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Yokoyama R, Iizuka K, Nakagawa S, Nagase T, Kunitoki K, Kawashima R.
Neuroimage 99(1) 312-322 2014年10月 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.031>
Association between gray matter volume in the caudate nucleus and financial extravagance: findings from voxel-based morphometry
Yokoyama R, Nozawa T, Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Haninara M, Sassa Y, Kawashima R
Neuroscience Letters 563 28-32 2014年5月 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.026>
Association of hair iron levels with creativity and psychological variables related to creativity
Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R
Frontiers in Human Neuroscience 7 875 2013年12月 [査読有り][招待有り]
<http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00875>
Regional gray matter volume is associated with empathizing and systemizing in young adults

Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, Kawashima R
PLoS ONE 9(1) e84782 2014年1月 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084782>
Effects of Multitasking-Training on Gray Matter Structure and Resting State Neural Mechanisms
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sassa Y, Kawashima R
Human Brain Mapping 35(8) 3646-3660 2014年8月 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22427>
Resting state functional connectivity associated with trait emotional intelligence
Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Hashizume H, Sassa Y, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Yokoyama R, Iizuka K, Nakagawa S, Nagase T, Kunitoki K, Kawashima R
Neuroimage 83 318-328 2013年12月 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.044>
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8月 [査読有り]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.004>
[学会発表](計 5件)
Neural bases of individual differences of creativity measured by the divergent thinking test (Symposium, Invited) [招待有り]
Takeuchi H, Kawashima R
Association for Psychological Science 25th Annual Convention, Washington DC, US 2013年5月24日
The effects of working memory training on neural systems (Symposium, Invited) [招待有り]
Takeuchi H, Taki Y, Kawashima R
The 121st American Psychological Association Annual Convention, Honolulu, Hawaii, US, Augst 2013 2013年8月2日
平等主義的性役割態度と脳の局所灰白質濃度の関連
竹内光
日本パーソナリティ心理学会第22回大会, 千葉流山市 2013年10月13日
Effects of working memory-training on apparent diffusion coefficient of dopaminergic system.

Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Hashizume H,
Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nakagawa S,
Miyachi CM, Sassa Y, Kawashima R
Society for Neuroscience 43rd Annual
Meeting, San Diego, USA, November 2013
2013年11月12日

Neural correlates of individual
differences of factors that associate
with developmental disorders and
cognitive development.

Takeuchi H

International Symposium: New Horizon on
Neuroscience of Development and
Developmental Disorders, 宮城県仙台市
2013年11月29日

〔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 とくになし

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 なし

(3) 連携研究者 なし