

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350636

研究課題名(和文)脳賦活リハビリテーションに貢献する光イメージングを用いた認知機能定量法の開発

研究課題名(英文)Development for evaluation of cognitive function using optical imaging aimed at the contribution to rehabilitation approach on cerebral activation

研究代表者

大星 有美 (Oboshi, Yumi)

浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・特任助教

研究者番号：70613975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：健常高齢者の認知機能低下を早期に把握することを目的とし、視覚性作業記憶課題を作成し、近赤外分光法装置(NIRS)を用いてタスクセット及びタスク時の脳血流反応を測定した。高齢者ではタスクセット期よりもタスクによる前頭前野賦活が顕著であるが、課題の繰り返しに伴い、前頭極部におけるタスクセット期の賦活が大きく、タスク中の賦活が減少する傾向がみられた。また、タスクセット期の脳賦活は前頭前野機能を評価する神経心理学的検査得点と有意に相関していた。これらのことから、前頭前野賦活の経時的変化の特徴は高齢者の認知機能を反映している可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the cognitive decline at the early period in the cognitively healthy elderly, we modified the visual working memory task and measured cerebral blood flow responses during the task-set and task period using near-infrared spectroscopy (NIRS). We found that prefrontal activation was larger during the task execution than during the task-set period. However, with repetition of the task sessions, the activation during task-set period tended to be larger and the task-induced activation to be smaller in the frontal pole area. Furthermore, the activation during the task-set period was significantly correlated with the scores of several neuropsychological tests for prefrontal function. As a result, the temporal characteristics of prefrontal activation might reflect the cognitive function of the elderly people.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：リハビリテーション 脳賦活 光イメージング 認知機能

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎え、高齢者の認知機能低下に対する予防的リハビリテーション介入が重要となっている。そして、その実現のためには、認知機能低下の傾向を早期に評価する方法の確立が必須と考えられる。実行機能などのヒト高次脳機能において前頭極を中心とした前頭前野の統合的な役割は大きい。高齢者では、記憶機能のみならず前頭前野機能の低下が知られている。前頭前野機能については、加齢がその賦活に及ぼす影響や賦活と機能との関係について、一定の見解に至っていない状況である。

我々は、若年者と高齢者各 60 名の視覚性作業記憶課題中の前頭前野の脳血流反応を近赤外分光法装置 (near-infrared spectroscopy、以下 NIRS) によって測定し、両群間で課題開始前 (pre-task) での予期的な脳賦活の特徴に差異がみられることを報告してきた。若年者では pre-task の賦活が、高齢者では課題中の前頭前野賦活が大きく、脳賦活と課題成績との関係では、両群ともに pre-task 賦活は課題正答率と正相関していた。また、この差異が正常加齢と病的加齢間でみられるかどうかを明らかにするため、アルツハイマー病高齢者での同課題実施時の脳血流反応を調べ、アルツハイマー病患者では、健常高齢者と比べ同課題遂行時に脳血流上昇開始の遅れがみられることを報告してきた。これらの結果から NIRS でとらえた前頭前野の脳血流反応の遅れは、認知機能低下の指標となり得るのではないかと考え、高齢者の経時的脳血流変化と認知機能との関連を調べることにした。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでの NIRS と、認知機能の低下を早期に捉える脳賦活課題を応用し、正常加齢に伴う認知機能低下から軽度認知障害、軽度認知症患者の病態的評価が可能なスクリーニング評価方法の確立を目標とした。そのため、まず、より早期の段階で認知機能低下を把握できる新たな認知機能課題の作成を目指した。

作成したタスクを用いて、先行研究でみられたタスク前の脳活動が高齢者でみられるかどうかを再検討するため、タスクセット期の脳血流反応の特徴、その賦活と行動学的指標との間にどのような関連があるかを調べることを計画した。さらに、課題の繰り返しの伴い、前頭極を中心とした前頭前野の脳賦活パターンにどのような推移がみられるかを明らかにすることを目的とした。

時間に伴う前頭前野賦活の推移と課題成績や神経心理学的検査得点といった行動学的指標との関連性を調べることを通して、脳機能評価方法の開発し、正常加齢から疾患による認知機能低下を早期に検出し、リハビリテーション介入への客観的な脳賦活推移の評価につなげることを本研究の目標とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

健常高齢ボランティアを、年齢 65~79 歳、Mini-mental state examination (MMSE) : 26 点以上、Clinical dementia rating (CDR) : 0 点、ADL が自立して、記憶を含め、認知機能の異常を訴えないもの、という基準で募集した。本研究は、常葉大学倫理審査委員会、浜松医科大学倫理審査委員会、浜松光医学財団倫理審査委員会の承認を得て実施した。被験者には事前に説明文書を用いて十分に説明を行い、全員から書面による同意を得た。

### (2) 賦活課題

先行研究で用いた手の画像を用いた視覚性作業記憶課題を改変し、タスクセット期の脳賦活をより明確に抽出する目的で課題準備期間を区分するための手がかり刺激を課題の中に追加した。また、課題の繰り返しの伴う脳賦活の変化をみるため、より難易度が高く、より大きな前頭前野の賦活を抽出する目的で、認知的な切り替え (task switching) を要する n-back 要素を取り入れた視覚性作業記憶課題を作成し、賦活課題として使用した。繰り返しの伴う脳賦活変化を調べるため、同課題 (手の形やその組み合わせは異なる) を 3-4 分の休憩をはさみ 3 回施行し、その間の脳賦活の推移を NIRS で測定した。課題成績としては、反応時間や正答数を指標とした。

### (3) NIRS 測定

NIRS 装置として、OEG-SpO<sub>2</sub> (前頭型 16 チャンネル、スペクトラテック社) を使用した。波長は、770nm、840nm の 2 波長である。国際脳波 10-20 法に基づき前額部に装着し、作成した脳賦活課題実施時のヘモグロビン濃度 (以下、Hb) 変化を測定した。課題中の頭部の動きは顎固定によって制限した。

### (4) 神経心理学的検査

やる気スコア、Geriatric Depression Scale (GDS)、CDR、MMSE、Frontal Assessment Battery (FAB)、ウェクスラー記憶検査の論理的記憶 I・II (WMS-R - I・II)、リバーミード日常記憶検査 (RBMT)、数唱、言語流暢性検査 (VFT)、レーブン色彩マトリクス検査 (RCPM)、Trail Making Test - A・B (TMT - A・B) を実施した。

### (5) 総光路長計測

従来型の連続光 NIRS 測定では、チャンネル間で光路長が異なり Hb 変化値のチャンネル間比較が妥当でないとされている。そのため、非侵襲的に Hb 変化を絶対値で捉えることが可能であり総光路長も計測できる時間分解分光法装置 (Time-resolved spectroscopy、以下 TRS) により、前頭前野内で中央部 (前頭極最前部) と前頭前野外側

部間でどのくらい総光路長に相違があるか確認した。被験者 10 名に対し TRS-21 (前頭型 2 チャンネル、浜松ホトニクス社) による、前頭前野正中 (OEG-SpO<sub>2</sub> の ch7・10) と外側部 (同 ch1・16) の閉眼安静 1 分間の Hb 濃度変化を測定し得られた総光路長を解析対象とした。

#### (6) データ解析

NIRS データについては、Matlab、Brain Vision Analyzer 2 (Brain Product 社) を用いて行った。NIRS で計測される酸素化ヘモグロビン濃度変化 (以下、 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ )、還元ヘモグロビン濃度変化、全ヘモグロビン濃度変化の 3 指標のうち、課題実施の脳活動をとらえる指標として最適と考えられている  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$  を脳賦活の指標として解析を行った。まず、データの標準化のため、各データポイントの  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$  値を全データポイント (1 測定の計測時間; 全 390 秒間) の標準偏差で除した値を算出した。直前のレストにベースラインをとり、タスクセット期間 10 秒間の平均  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$  値 (以下、 $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$ )、タスク期間 50 秒間の平均  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$  値 (以下、 $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$ ) をチャンネルごとに算出し、統計的に解析した。最終年度には、計測後の値を血流動態分離法によって脳実質での Hb 変化と、脳外組織による Hb 変化とを分離する方法 (Yamada, et al. PLoS ONE, 2012) を取り入れ、皮膚血流変化をはじめとする脳外組織での血流変化の影響を理論的に除いた値で、前述の解析を行った。 $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と  $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  の比較には対応のある t 検定を、 $\text{ts-} / \text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と行動学的指標 (タスク成績、神経心理学的検査得点) との相関解析には、ピアソンまたはスピアマンによる相関解析を行った。統計的解析には、SPSS version 19 (日本 IBM 社) を使用し、有意水準は、 $p < 0.05$  とした。

#### 4. 研究成果

最終的に 63 名 (男性 30 名、女性 33 名、全員右利き、平均年齢  $\pm$  標準偏差:  $71.0 \pm 0.4$  歳) の被験者のデータ解析を行った。

##### (1) 行動学的データ

課題正答率 (3 測定平均) と有意な相関が示された神経心理学的検査 (有意水準  $p < 0.01$ ) は、RBMT プロフィール得点 ( $\rho = 0.368$ )、RBMT スクリーニング得点 ( $\rho = 0.322$ ) や FAB ( $\rho = 0.549$ )、VFT のカテゴリー正解語数 ( $\rho = 0.364$ )、TMT-A (反応時間) ( $\rho = -0.459$ )、TMT-B (反応時間) ( $\rho = -0.359$ ) であり、このことから、本タスクは前頭前野機能を評価する課題の性質を持っていると考えられた。正答率は、測定 1:  $0.80 \pm 0.13$ 、測定 2:  $0.85 \pm 0.13$ 、測定 3:  $0.83 \pm 0.14$  (平均  $\pm$  標準偏差) であり、3 測定間の正答率に有意差はなかった (フリードマン検定、 $p > 0.05$ )。

##### (2) 総光路長の部位間比較

被験者 10 名の安静時に計測された総光路長は、正中部の左右チャンネル (ch7・ch10) の総光路長が、外側部左右のチャンネル (ch1・ch16) よりも有意に長かった (対応のある t 検定、 $p < 0.05$ )。このことから、従来から言われているように、チャンネル間での Hb 変化量の単純比較には慎重な評価が必要であることが確認された。

##### (3) NIRS データ

標準化した  $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  値、 $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  値について、チャンネルごとに、繰り返しのある二元配置分散分析後、事後検定として対応のある t 検定を行った。高齢者では、どの測定回においても  $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と比べ  $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  は有意に賦活が大きく、これまでの我々の先行研究と一致した結果であった。課題の繰り返しに伴う脳賦活推移については、全 16 チャンネルのうち、測定 3 では、ch7、ch8、ch10 における  $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$ 、 $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  間で有意差がなかった。これらの前頭極のうちでも最前部のチャンネルでは、タスクセット期の脳血流上昇が大きく、タスク期における付加的な上昇は少なかった (図 1)。タスク成績との関連では、ch10 の  $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と反応時間 (3 測定の平均反応時間) 間で有意な負の相関が示された ( $r = -0.328$ ,  $p < 0.01$ )。

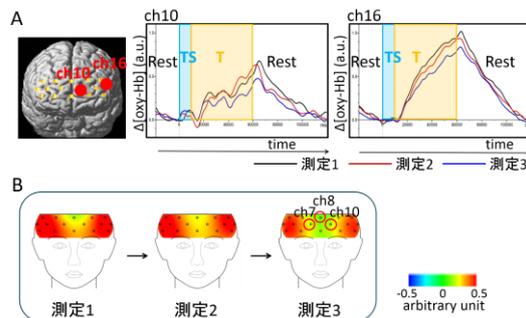


図 1. 前頭極賦活の時間的変化

A. タスクセット期の賦活. ch10 では、 $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  の上昇が外側部 (ch16) よりも顕著であった。

B. タスク繰り返しに伴う  $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  の賦活推移. ch7、ch8、ch10 では測定 3 では有意な上昇が認められなかった。

$\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$ 、 $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と神経心理学的検査得点間との関連については、ch9 を中心としたチャンネルにおける  $\text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と RBMT スクリーニング得点や VFT (文字正解語数) 間で正の相関が、TMT-B 反応時間の間で負の相関が示された。一方、 $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$  と神経心理学的検査得点間との関連では、顕著な相関が認められなかった。タスク期上昇値 ( $\text{t-}\Delta[\text{oxy-Hb}] - \text{ts-}\Delta[\text{oxy-Hb}]$ ) は、測定 1 のタスク期上昇値と教育歴 (年) や高齢者うつ尺度である GDS 点数間に相関が示され、高齢者の認知機能評価において、

被験者の背景因子や特性も考慮に入れる必要性が示唆された。

本研究においても、高齢者では、課題遂行前のタスクセット期よりも課題遂行時の前頭極賦活が大きいことが確認された。しかしながら、課題の繰り返しに伴い前頭極部のタスクセット期とタスク期賦活の差が減少していることから、前頭極部のタスクセット時の反応性が課題遂行時の反応に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。なかでも前頭極正中部では、他の部位に比べて課題の繰り返しによってタスク時の脳賦活減少が顕著であったことから、この部位は作業記憶課題遂行という目的そのものとは別の働き、例えば認知活動の転換性応答の制御などを担っている可能性が推測された。

これらの結果から、前頭極を中心とした前頭前野の経時的な脳賦活パターンの特徴から高齢者の認知機能及びその低下の傾向を把握できる可能性があると考えられた。

#### <引用文献>

Yamada T, Umeyama S, Matsuda K. Separation of fNIRS signals into functional and systemic components based on differences in hemodynamic modalities. PLoS ONE 7: e50271, 2012

#### 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 3 件)

1. Oboshi Y, Kikuchi M, Terada T, Yoshikawa E, Bunai T, Ouchi Y: Alterations in phase-related prefrontal activation during cognitive tasks and nicotinic  $\alpha 4\beta 2$  receptor availability in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 53: 817-30, 2016.

2. 大星有美, 河合正好, 青山満喜, 筒井祥博: 健常若年者における記憶機能と遂行機能の関係及び前頭前野賦活との関連性について. 常葉大学保健医療学部紀要. 第 7 巻. pp35-43, 2016.

3. 大星有美: 健常高齢者における prospective memory 課題中の脳血流反応の特徴. 常葉大学保健医療学部紀要. 第 6 巻. pp27-38, 2015.

[学会発表] (計 11 件)

1. 大星有美, 菊知充, 尾内康臣. 健常高齢者における視覚性作業記憶課題遂行準備期の前頭極賦活. 第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2017 年.

2. 大星有美, 菊知充, 寺田達弘, 吉川悦次, 武内智康, 尾内康臣: アルツハイマー病における認知課題中の前頭前野賦活とニコチン受容体結合能との関係. 第 35 回日本認知症

学会学術集会. 2016 年.

3. 大星有美: 近赤外分光法による脳機能イメージング. 第 3 回感性脳工学研究会. 2016 年.

4. 大星有美, 菊知充, 河合正好, 尾内康臣. 健常高齢者の前頭前野のタスク前賦活と認知機能の関連性. 第 19 回日本脳機能イメージング学会学術集会. 2016 年.

5. 大星有美, 菊知充, 河合正好, 尾内康臣. The relationship between working-memory related preceding activation of frontal pole and cognitive performance in the healthy old people (健常高齢者における作業記憶に関連した前頭極部の先行的賦活と認知機能成績の関係). 第 39 回日本神経科学大会. 2016 年.

6. Yumi Oboshi, Mitsuru Kikuchi, Masayoshi Kawai, Yasuomi Ouchi. Pre-task prefrontal activation during visual working memory task in the cognitively normal elderly. The 16th Conference of Peace through Mind/Brain Science. Hamamatsu, Japan. 2016.

7. 大星有美, 菊知充, 大前悦子, 河合正好, 岡田裕之, 尾内康臣: Evaluation of prefrontal activation during a cognitive task with time-resolved and continuous wave near-infrared spectroscopy methods: a preliminary study (時間分解および連続波 NIRS 法を用いた認知課題中の前頭前野脳賦活の評価—予備的研究). 第 38 回日本神経科学大会. 2015 年.

8. 大星有美, 菊知充, 河合正好, 尾内康臣: 健常高齢者における視覚性作業記憶課題時の前頭前野のタスク前賦活. 第 18 回日本脳機能イメージング研究会. 2015 年.

9. 大星有美, 菊知充, 寺田達弘, 清水良幸, 間賀田泰寛, 尾内康臣: Relationships between cognition-related prefrontal activation and nicotinic receptor activity in the healthy elderly and Alzheimer's disease patients (健常高齢者とアルツハイマー病患者における前頭前野の認知活動反応とニコチン受容体活性). 第 37 回日本神経科学大会. 2014 年.

10. Oboshi Y, Kikuchi M, Shimizu Y, Ouchi Y. Effects of aging on the cerebral blood flow responses in the prefrontal cortex during the Verbal Fluency Task. 16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists. Yokohama, Japan. 2014.

11. Ouchi Y, Oboshi Y, Kikuchi M, Terada T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Magata Y. Task-induced brain responses and  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor binding in Alzheimer's disease. The 20th Annual Meeting of the Organization for Human

Brain Mapping. Hamburg, Germany. 2014.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大星 有美 (OBOSHI, Yumi)

浜松医科大学光先端医学教育研究センター・特任助教

研究者番号： 70613975

(2) 研究分担者

尾内 康臣 (OUCHI, Yasuomi)

浜松医科大学光先端医学教育研究センター・教授

研究者番号： 40436978

菊知 充 (KIKUCHI, Mitsuru)

金沢大学子ども心の発達研究センター・教授

研究者番号： 00377384

河合 正好 (KAWAI, Masayoshi)

常葉大学保健医療学部・教授

研究者番号： 30283352