

長寿医療研究開発費 平成24年度 総括研究報告

神経機能イメージングによる認知負荷ストレステストの開発（24-10）

主任研究者 中井 敏晴 国立長寿医療研究センター 神経情報画像開発研究室長

研究要旨

症状が顕性化する前段階の潜在的な認知機能の低下を評価するために、①課題の難易度を体系的に変調する認知負荷ストレス法（Progressive Stress Task;PST）を用いた臨床用脳機能イメージングプロトコルと、②臨床診断支援用データベースに必要なデータ管理技術の開発を行う。潜在的認知機能の低下（認知負荷に対する余力の指標）が認知症発症リスクの推定にどの程度有用であるかを評価するためのベンチマークテストを開発しようとするものであり、これまでの定性的な脳機能マッピングと比較するとより動的な臨床評価方法になる。平成24年度は認知負荷に使用する課題の妥当性と負荷量の最適化を検討し、線画を使った記憶課題が高齢者向けの課題として有望である事を見いだした。高齢者を対象とした脳機能イメージングによる認知負荷テストには、同じカテゴリーの認知機能を検査しようとするものであっても高齢者にとって試行しやすい課題を選ぶ必要があること、その場合、認知処理の手がかりとなる要素を織り込む事が有用である事が確認された。また、他者に対する信頼性評価課題が高齢者の社会問題への対応の面で注目され、認知負荷課題として応用できる可能性が示唆された。データ管理技術の開発では、連結情報を管理する上で実際に起こりうる脅威を物理的要因、ネットワーク上の要因、ヒューマン要因に分類し、管理ポリシーとの関連性も含めて具体的に分析した。さらに、暗号文で保存されている連結情報を暗号文のまま参照するような検索システムのプロトタイプ設計（認証、復号、暗号化の方法など）と、暗号化検索モジュールのベンチマークテストを行った。

主任研究者

中井 敏晴 国立長寿医療研究センター 神経情報画像開発研究室長

分担研究者

飯高 哲也 名古屋大学大学院医学研究科細胞情報医学専攻 准教授

鈴木 敦命 名古屋大学大学院環境学研究科社会環境学専攻 准教授

白石 善明 名古屋工業大学大学院情報工学科・情報工学専攻 准教授

研究従事者

國見 充展 国立長寿医療研究センター 神経情報画像開発研究 流動研究員

木山 幸子 国立長寿医療研究センター 神経情報画像開発研究 開発研究員

A. 研究目的

症状が顕性化する前段階の潜在的な認知機能の低下を評価するために、課題の難易度を体系的に変調する認知負荷ストレス法（Progressive Stress Task;PST）を用いた臨床用脳機能イメージングプロトコルと、臨床診断支援用データベースに必要なデータ管理技術の開発を行う。

近年、認知症発症リスクの評価法として脳萎縮のパターンを高精度で定量評価する方法（volumetry; VBM）が臨床診断にも導入され、MCI 群における海馬の萎縮の診断的意義（Muller et al., HBM 31, 1339-, 2010）などが報告されている。しかし、群間比較において形態情報による傾向の違いが有意であっても、それ単独では個人のリスク評価の精度は不十分であり、他の脳機能画像から得られる情報の併用や行動データとの多軸診断が必要になる。さらには、形態的な変化が生じる前に潜在的な認知機能低下のリスクを評価できればより早期の対策に繋げることができる。従って、実際に認知課題を実行中の脳活動の予備能力を評価する脳機能計測技術が必要となる。

脳の器質的疾患や若年性アルツハイマー病のように進行が早い病変が原因で無い限り、認知機能低下は突然生じるのではなく、加齢による基礎変化をバックとして徐々に進行し、エラーの発生が有意に発生し始めた段階で周囲は変化に気付く。fMRI の所見では加齢に伴い脳活動領域が拡大し連合野の活動が活発になる（Nielson et al., Neurobio Aging 27, 1494-, 2006）。このような現象は加齢による神経回路の機能低下を補うために、より複雑な作業や負荷量の大きい作業を実行するために動員される領域に活動が拡大し、この代償機能が不十分になると臨床症状が見え隠れしはじめるために生じるものと考えられる。我々はこの機序を「demand-reservation 仮説」として提唱した（Nakai et al., Neuroinformatics 2010 .doi: 10.3389/conf.fnins.2010.13.00138）。我々はそのような活動亢進の有無は認知課題に依存し、Aging Index（AI）として定量された値が MMSE の経時的な変化と関連し、認知機能低下のリスクを反映している可能性がある事を見出した。本研究開発ではこの現象を利用して可変的な認知負荷に対する AI を評価し、潜在的認知機能低下の検出モデルを構築しようとする点に独自性がある。

B. 研究方法

【全体計画】

認知負荷に対する応答性を基にして潜在的脳機能低下の程度や pMCI への移行リスクを推定する指標である Aging Index（AI）を使った潜在的認知機能低下の評価に段階的に行う認知負荷課題プログラムを開発するとともに、100 名規模の加齢脳機能データベース（DB）を構築し、公開する。AI と VBM や DTI 等の形態・生理情報、行動データとの相関を明らかにし、診断情報としての有用性を検討する。これらのデータやプロトコルを公開するにあたって、実際問題となる長期的な維持やデータ拡張作業に必要な要素技術として連結情報の管理に関する基礎的な検討も行う。

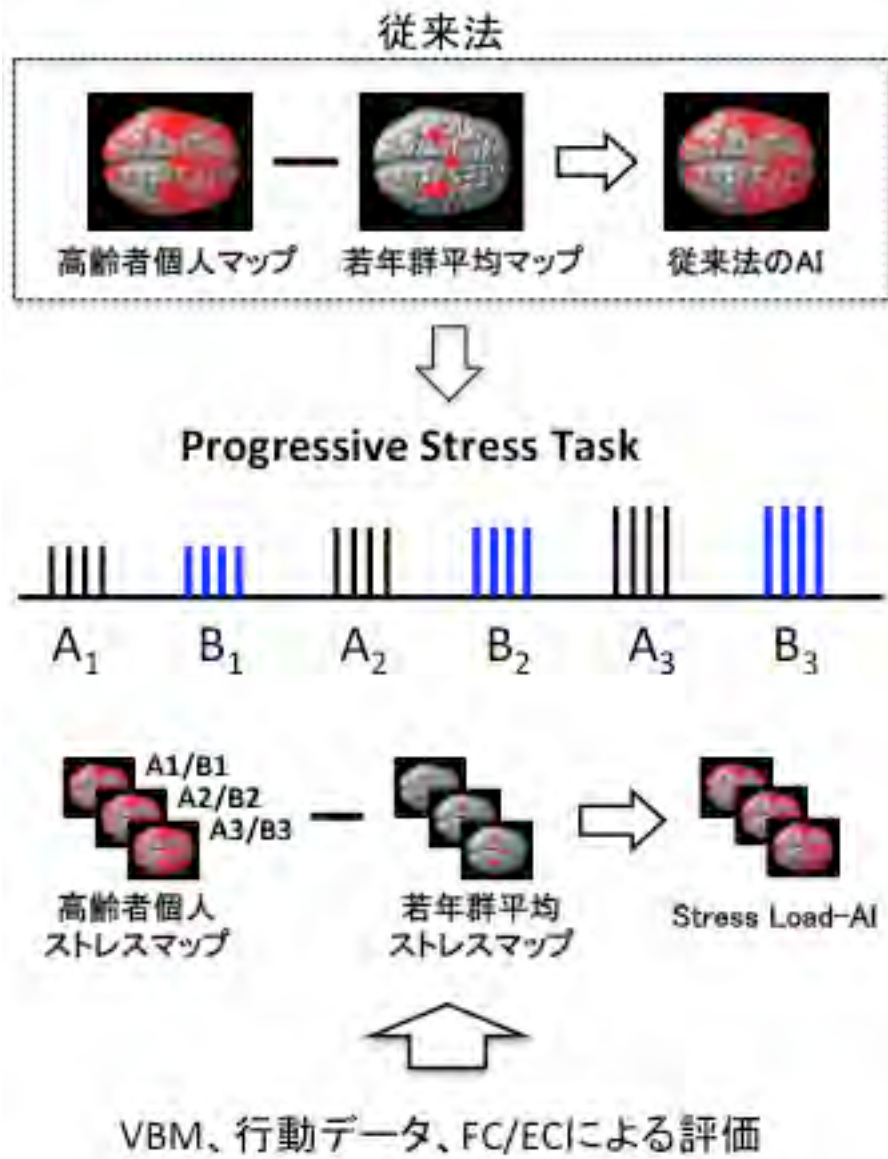


図1 認知負荷課題の概念図

情報工学的な開発としては、連結情報管理技術の開発：将来、診療データを扱えるように、データの匿名化と連結を電子的に管理できる基礎的機能を持った診断支援 DB 用のデータマッピングシステムを開発する。

【初年度計画】

認知負荷プログラム (PST) の開発

まず、既存の記憶や空間認知等の認知症に見られる臨床症状と関連の深い課題を用いて映像提示プログラムの時間制御や被検者のキー操作の行動記録機能、MR 装置との同期機構など課題発生プログラムの基本構造を構築し、行動データ取得や fMRI の予備実験で信頼性の基礎評価を行う。測定プロトコルは描画コンテンツの部分以外を共通（標準）化し、汎用性のあるプログラム形式に整える必要があるが、認知負荷レベルを3段階としてそれぞれを独立したセッションで測定を行い、デマンドに対する脳機能マップの変化を若年群と高齢群でそれぞれ定量する。行動データ（作業成績）や神経心理検査の結果と対比して、パフォーマンスの変化と脳機能マップに見られる活動領域の拡大や T 値等との関連性を評価し、高齢者向けの課題としての妥当性判断を行う。1 課題あたり若年者 20 名、高齢者 20 名、合計 40 名のデータ収集を行い、PST 用の課題として有力なものについては診断用データベース構築のためデータの追加を検討する。課題の探索は記憶・空間認知（中井）、運動（飯高）、学習（鈴木）がそれぞれ分担する。文献調査を行い、高齢者にとって試行が容易で PST の候補となりそうな課題をピックアップする。

診断支援データベース (DB) の開発 プラットフォームには我々が開発した SQL ベースの「BAXSQL」を使用し、VBM や DTI の解析データが追加できるよう改修を行う。行動データを集積する汎用 SQL との内部連結を行ない、検索システム全体のデータマッピングを行う。データ閲覧（検索）に用いる認証、復号、暗号化の方法を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究開発では手法の有効性を検証するために健常成人（20～75 才）をボランティアとした脳機能計測を行うため、当研究センターの倫理委員会規定に基づいて研究計画の承認を得た上で、被験者一人一人に対して書面および口頭でインフォームド・コンセントを実施する。実験の目的と意義、MR 装置を用いた研究の手法、予測される危険性などを十分に説明した上で同意書に署名を求める。この署名をもって被験者の同意の意思表示を得たものとする。被験者の既往症や体内磁性体の有無の確認を行い、実験が安全に施行されるよう最大限の事前確認を行う。脳機能計測は医師の監督下に行い、不測の事態に備えて病院の診療部門との連携を取る。被験者の個人情報の保護に関しては、研究に使用するデータには個人情報を含まないようにランダム化した番号を割り当てた上で取り扱い、個人情報とデータとの連結情報は当施設の規定に基づいて、個人情報管理責任者に預ける方法をとる。

C. 研究結果

平成 24 年度は 3 回測定法による段階的認知負荷ストレスの方法を使って、Aging Index に反映される加齢性の脳活動の変化と被検者の行動データや神経心理検査の結果との相関を得る方法の実用化を開始した。

- (1) タスクスイッチ課題 タスクスイッチ課題は同じ提示内容に対する判断ルールが変わる課題であり、本研究では色判断と形態判断のいずれかの選択によるモード差と選択切り替え速度を負荷量差として課題を作成した。高齢者 40 名、若年者 40 名の脳活動と行動データを収集した。年代群に関わらず視覚野および前頭前野の広範囲にわたる賦活が見られた。速度条件で比較すると、負荷強度が強いほど認知や意思決定を行う前頭前野背外側部 ([BA] 46) や視覚的注意と視覚情報の言語化を担う右角回 ([BA] 39) の賦活が有意に強く見られた。年代群間で比較すると前頭前野背外側部のほか、色と形の判断に関係すると考えられる左右の紡錘状回 ([BA] 18) の賦活に差が見られ、高齢者の方のより高い活動ピークが検出された。
- (2) Nバック課題 Nバック課題は現在提示されている内容と N 個前に提示された情報が一致するかどうかを判断する課題であり、ワーキングメモリのテストに用いられる。本研究では図の意味内容によるモード差（具体的、抽象的）と一致判定を行う遡行数を負荷量差とした Nバック課題を用い、高齢者 40 名、若年者 40 名の脳活動と行動データを収集した。線画条件では腹側皮質経路、マトリクス条件では背側皮質経路の賦活差が観察された。モード差によらず視覚的ワーキングメモリを担う前頭前野背外側部 ([BA] 46)、視覚的注意と視覚情報の言語化を担う角回 ([BA] 39) の活動が顕著であった。いずれの年齢群においても負荷量の差による活動レベルの差は線画条件でより明確であった。
- (3) 指運動同期課題 指運動同期課題は運動調節機能を調べる課題である。本研究では両手の人差し指と中指を使い、2 種類のタッピング（対称と非対称モード）と 3 段階の運動速度（1.0Hz, 1.5Hz, 2.0Hz）の 6 条件で測定系を組んだ。データは若年者群（ $n=20$ ）と高齢者群（ $n=20$ ）から収集した。高齢者群では、中心前回および中心後回 (BA3)、下頭頂小葉 (BA37)、中後頭回、小脳を中心とした脳活動が見られ、速度が上がって 1.5Hz や 2.0Hz になると中前頭回の活動 (BA9) が亢進した。若年者群では、一貫して中心前回 (BA4)、視床、島回の賦活が認められた。また 1.5 および 2.0Hz の非対称モードにおいて左上前頭回 (BA9) の活動が見られた。高齢者群では若年者群に比べて、タッピングの速度が 1.5Hz 以上になると、中心傍小葉前部の活動が強くなった。それに対して若年者群は高齢者群と比べて、どの条件でも一貫して中心前回 (BA4) の強い賦活が認められた。
- (4) 信頼性学習課題 行動実験で顔写真と信頼性の対連合学習を行わせ、その後記憶した情報は恣意的なものであったと伝え、それを抑制して顔写真の人物の実際の行動

を直感的に判断させる課題を行わせた。一旦学習した人物に対する不信感は抑制しきれないものの、信頼感はほぼ完全に抑制できることが判明した。この課題を使って fMRI による脳機能イメージングを行ったところ、信頼性の判断を行っている際に扁桃体の賦活が見られた。

- (5) 調査研究の結果、医療施設ごとに定められたポリシーによる安全管理措置だけでは、盗聴、誤操作・誤設定などの脅威を防ぐのは難しく完璧な防御は困難であり、連結情報の内容がわからなければ、臨床研究用データと個人識別情報を連結できないこと、データ転送時に第三者に盗み見られたり改竄されたりされないよう連結情報を暗号化する方法が有用であると結論づけられた。アクティブな攻撃のうち物理的要因による流出・破壊に分類される脅威に対抗するために臨床研究用データと個人識別情報を直接結合せずに閲覧できるようにするが必要と考えられた。4つのアルゴリズム (KeyGen、Encrypt、Trapdoor、Test) を用いて、データベースに保存されている暗号化された連結情報を暗号文のまま検索できることを確認するためのベンチマークテストシステムを構築した。クライアントの暗号化処理は約 300ms で、サーバの検索処理は1つの暗号化データに対して約 30ms であった。以上の結果から、暗号化された連結情報を暗号文のまま検索する方法は実用レベルであると結論づけられた。

D. 考察

タスクスイッチ課題では前頭前野背外側部のほか、色と形の判断に関係すると考えられる左右の紡錘状回の賦活が高齢者群でより著明であった。この結果はタスクスイッチ課題が視覚的ワーキングメモリ、視覚的注意、言語化に関わる認知機能の加齢影響を推定できる課題となりうることを示唆している。ISI 長を調節して認知負荷曲線を最適化することにより、臨床診断としての妥当性をさらに検討する必要があるが、PST 用課題の候補と考えられる。

N バック課題を試行中の脳活動は視覚的ワーキングメモリ、注意、言語化に関わる認知機能を反映する。無意味で新規なマトリクス図形を使うと負荷量の差が脳機能マップに明瞭に反映されず、難易度の調整が困難であった。行動データ (正反応率) の低さもそれを裏付けている。線画を使った場合は高齢者向けに妥当な負荷レベルの調整が可能で、PST 用課題の候補と考えられる。高齢者を対象とした認知負荷テストでは認知処理の手がかりとなる要素を織り込む事が有用であると言える。

指運動同期課題では非対称モードより対称モードのほうが安定して正しいタッピングができるという先行研究 (Aramaki, et al., 2005 等の) の結果と一致した。高齢者が視覚キューに対する指運動の同期度が低く、高齢者では補足運動野の活動亢進が見られたが、PST として妥当な弁別能を有するかどうかは確認できなかった。キューの速度をもっと落として難易度を下げるか、運動課題そのものを変更すべきか検討の必要がある。

以上の3課題から得られた結果に共通する知見は、モード差（作業内容の違い）よりも負荷量差の方が、個人差が少なく認知負荷の調整方法として適していることである。被験者にとっては、タスクスイッチのように課題の切り替えそのものがテストの内容で無い限りは、作業の種類が少ない方が課題の実行に混乱は少なくパフォーマンスの評価精度が良好で、その分、脳機能マップとの相関も向上すると考えられる。

信頼性記憶課題を使った課題では、アルツハイマー病の初期段階で影響を受けるとされる扁桃体の活動が見られた。信頼性記憶（予見）の抑制が認知負荷ストレスになる可能性を示唆している。記憶抑制時に海馬が賦活するという結果も、まだ確定できるだけのサンプル数ではないものの、先行研究（Anderson et al., 2004; Depue et al., 2007）と合致する点が注目される。これらの知見からは高齢者では学習した信頼感の抑制困難が関わっている可能性が示唆され、信頼性記憶課題を指標として認知機能を測定できれば、高齢被験者の社会生活上のリスク推定に応用できる可能性がある。

デコーディング不可能な暗号方式による連結情報の保護システムは、調査研究の結果 21 に分類される脅威のほとんどに一定の効果があると予想された。連結情報の暗号化と検索の処理にペアリング演算が含まれ、この計算速度が実用性に関連する。今回のベンチマークテストでは、現行方式が十分な速度を有すると評価されたが、今後はデータベースの容量や検索項目数に従ってどの程度の実行速度が期待できるかを検討する必要がある。連結不可能匿名化を行った場合には、データベースから得られた個人に関する予測情報を診療にフィードバックすることが出来ないため、連結可能匿名化の必要性が生じる。連結情報の暗号化は、特定のデータ項目から個人情報の取り出しを可能としつつも、外部からの侵入や情報取扱者の不注意によるデータの一部漏洩に対して、そのデータの利用価値を無くす効果があり、漏洩防止のための方策と組み合わせることにより、最大限の効果を発揮すると期待される。

E. 結論

脳機能イメージングを応用した負荷試験の開発は **progressive MCI (pMCI)** の診断精度を向上させ、介入時期や方法を最適化する判断材料を提供することが究極的な目標になるが、本研究開発ではこれまでに無かった段階的認知負荷課題による **fMRI** を使った臨床診断の手法として基礎データの裏付けを得た上で提案し、臨床検査の時間枠内で実施可能なプロトコルを開発し、臨床研究に導入することが目標である。具体的な要件は、1) 1回の測定で条件間比較ができる、2) 認知負荷（難易度）と行動データの指標が明確である事、3) 難易度の最適化が可能であること、4) 作業の方略が明確で再現性があることなどである。本年度の検討により、タスクスイッチ課題や線画を使った **Nバック** 課題が **PST** の有力候補であることが確認された。また、信頼性記憶課題は、社会的防御能力の指標としてこれまでになかった高齢者の評価方法になる可能性がある。今後は、行動データとの関係をより詳細に解析し、認知機能の潜在的低下の予測能力を検証するとともに、1回測定法

のプロトコルを作成し、評価実験を行う。また、高齢者向けの PST 課題の候補をさらに探索し、臨床研究の提案を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) YaoChia Shih、Kayako Matsuo、Makoto Miyakoshi、SH Annabel Chen、WY Isaac Tseng、Toshiharu Nakai、Intrinsic functional connectivity between hippocampus and medial cortex reveals a posterior-to-anterior shift in aging (under review)
 - 2) Kiyama, S., Kunimi, M., Iidaka, T., & Nakai, T. (in preparation). Neural basis for the elderly's difficulty of visually-guided bimanual finger coordination.
 - 3) Suzuki, A., Honma, Y., & Suga, S. (in press). Indelible distrust: Memory bias toward cheaters revealed as high persistence against extinction. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. (in press)IF=2.8
 - 4) 伴拓也、毛利公美、土井洋、白石善明、野口亮司 ID ベース暗号を用いた複数サーバによるファイル送受信システム DICOMO2012、第 4 分冊、pp2315-2322、2012 年 7 月
 - 5) 平井徹也、福田洋治、廣友雅徳、毛利公美、中井敏晴、白石善明 連結可能匿名化された医療情報の安全管理措置の検討 第 75 回全国大会講演論文集、第 4 分冊、pp919-920、2013 年 3 月
 - 6) 富田幸嗣、毛利公美、白石善明 暗号文の提供者を不特定多数とする検索者を限定したキーワード検索可能暗号方式 第 75 回全国大会講演論文集、第 3 分冊、pp517-518、2013 年 3 月
 - 7) 伴拓也、毛利公美、白石善明 ペアリング演算フレームワークの設計と実装 信学技報、vol.112、no.499、ICSS2012-59、pp13-18、2013 年 3 月
- ### 2. 学会発表
- 8) SH Annabel Chen、Chiao-Yi Wu、Rui-ping Lua、Makoto Miyakoshi、Toshiharu Nakai、Age-related Changes in Resting-State and Task-Activated Functional MRI Networks、ISMICT 2013 : 7th International Symposium on Medical Information and Communication Technology、Program Book 218-222、Tokyo、Mar 6-8、2013
 - 9) Nakai T、Kamiya N、Miyakoshi M、Matsuo K、The Dependency of Correlation between the BOLD Based Aging Index and MMSE Score on the Cognitive Contents、ISMIRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION、Melbourne、Proceedings #2141、Australia、2012

- 1 0) Nakai T, Takashima I, Miyakoshi M, Ninomiya S, Tanaka A, Matsuo K, Hasegawa J, The Correlation between the BOLD Contrast and Motor Execution Quantified by Motion-capture Analysis of the Movements, ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #2155, Melbourne, Australia, 2012
- 1 1) Nakai T, Kamiya N, Matsuo K, Miyakoshi M, Chen SHA, The Correlation between BOLD Based Aging Index and Neuropsychological Tests, 18th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, #937, 2012
- 1 2) Shih YC, Fang MCM, Matsuo K, Chen SHA, Nakai T, Tseng WYI, The Anterior and posterior hippocampal memory networks in aging as revealed by resting state fMRI, ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #981, Melbourne, Australia, 2012
- 1 3) Yang FPG, Shih YC, Matsuo K, Chen SHA, Nakai T, Hsu YC, Lin FH, Tseng WYI, Voxel-Based Comparison of Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity between the Elderly and Young Using TBSS, ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings #3697, Melbourne, Australia, May 10(5-11), 2012
- 1 4) Yang FP, Ou YT, Shi YC, Matsuo K, Chen SHA, Nakai T, Tseng WY, Chen SHA, Diffusion Tensor Imaging of White Matter Degeneration in Aging, 18th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, #950, 2012
- 1 5) 國見充展、中井敏晴、臨床用脳機能イメージングプロトコル開発に用いる視覚的 N-back 課題の妥当性の検討、日本磁気共鳴医学会第 40 回大会、京都、2012.9.7
- 1 6) 國見充展、中井敏晴、fMRI による臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討 1 着色した線画を用いた視覚的 N-back 課題、日本生体医工学会・東海地方会 抄録集 28 2012
- 1 7) 國見充展、中井敏晴、fMRI による臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討 2 2 価のタスクスイッチ 課題、日本生体医工学会・東海地方会 抄録集 29 2012
- 1 8) 木山幸子・國見充展・飯高哲也・中井敏晴.fMRI による臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討③: 両手指制御課題. 平成 24 年度日本生体医工学会東海支部学術集会. 2012 年 10 月 20 日. 株式会社スズケン本社. 愛知.(口頭発表)
- 1 9) Kiyama, S., Kunimi, M., Iidaka, T., & Nakai, T. (accepted). Detection of difference in neural activity during visuomotor finger-tapping task by the elderly: An fMRI study. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine) 21st Annual Meeting & Exhibition. April 20-26, 2013. Salt Lake City, Utah, the U.S.
- 2 0) Kiyama, S., Kunimi, M., Iidaka, T., & Nakai, T. (accepted). Neural basis for the

elderlies' difficulty of visually-guided bimanual finger coordination. OHBM (Organization for Human Brain Mapping) 2013 Conference. June 16-20, 2013. Seattle, Washington, the U.S.

- 2 1) 鈴木敦命. (2012 年 9 月). 信頼性学習にみられる偽善者効果と裏切者バイアス (口頭発表). 日本心理学会第 76 回大会, シンポジウム S008 「利他性の進化はなぜ問題なのか」, 専修大学.
- 2 2) 鈴木敦命. (2012 年 9 月). 信頼性学習における偽善者効果: 若年者を対象とした行動実験に関する予備的報告 (ポスター発表). 平成 24 年度名古屋大学脳とこころの研究センターシンポジウム, 名古屋大学.
- 2 3) Suzuki, A., Honma, Y., & Suga, S. (2012, Nov). Encapsulated nature of distrust: Learned untrustworthiness is immune to intentional suppression (paper session). 53rd Annual Meeting of the Psychonomic Society, Minneapolis, MN.
- 2 4) 伴拓也、毛利公美、土井洋、白石善明、野口亮司 ID ベース暗号を用いた複数サーバによるファイル送受信システム DICOMO2012 (マルチメディア、分散、協調とモバイル)、DS-3、石川、2012 年 7 月 4-6 日
- 2 5) 平井徹也、福田洋治、廣友雅徳、毛利公美、中井敏晴、白石善明 連結可能匿名化された医療情報の安全管理措置の検討 第 75 回情報処理学会 4ZG-1、仙台、2013 年 3 月 6-8 日
- 2 6) 富田幸嗣、毛利公美、白石善明 暗号文の提供者を不特定多数とする検索者を限定したキーワード検索可能暗号方式 第 75 回情報処理学会 4ZG-1、仙台、2013 年 3 月 6-8 日
- 2 7) 伴拓也、毛利公美、白石善明 ペアリング演算フレームワークの設計と実装 ICSS 横浜、2013 年 3 月 25 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし