

Resting State fMRI と脳波の同時計測によるケア手法の
有効性検証プロトコルの開発 (26-18)

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

高齢者に対する運動訓練により認知機能改善が見られたとする報告がある一方で、懐疑的な見解もある。健康体操等の基礎的な認知機能への効果判定に神経生理学的な指標を導入できればより妥当な評価が可能になり、認知機能改善の神経機序が明らかにできる。本研究では安静状態で非意識的に生じる基礎認知活動（定常的脳活動）である Resting State Network (RSN) に注目し、介入に対する初期応答の検出を試みる。現在知られている RSN の主要 node を中心に、その加齢変化と短期間の介入に対応する応答を調べ、RSN に見られる血液動態反応に基づく変化の診断的意義を検討する。このモデルを使って行動データと最も関連の高い神経回路の同期性 (Functional Connectivity; FC) 変化を探索し、ケア手法の評価に応用できる指標の候補を絞り込む。高齢者の QOL を対人認知リスク予測能力の視点から評価する課題を開発し、行動データ、認知負荷の程度と RSN で見られる特徴との関係を探る。運動教室に参加する高齢者を対象として脳機能計測を行い、その応用プロトコルを提案する。

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系研究科 准教授

鈴木 敦命 名古屋大学大学院環境学研究科 准教授

A. 研究目的

高齢者に対する運動訓練が盛んに行われており、運動訓練により認知機能改善が見られたとする報告 (Gates, 2013) がある一方で懐疑的な見解 (Gates, 2013) もあり、明確な結論が出ていない。その背景として、これまで疫学的な調査は盛んに行われて来たものの、その神経科学的な裏付けは途上である点が指摘できる。特に高齢者では指標となる行動データの個人差が大きくなることが影響を与えている可能性があるが、その要因を分析する手がかりが必要となる。運動訓練やケアの効果判定に神経生理学的な指標を導入できればより妥当な評価が可能になり、認知機能改善の神経機序が明らかにできる。特に、介入開始後の早い段階で、まだ行動データに明確な変化が見られない時点で介入効果の予測ができれば、その継続あるいは変更などの方針決定を早く行えるので、臨床的に非常に有用と考えられる。本研究では安静状態で非意識的に生じる受動的認知活動を反映する安静時脳

活動 (resting state network, RSN) を指標として、介入効果の有効性評価を評価する基盤技術の開発を進める。

B. 研究方法

本研究では、まず安静状態で非意識的に生じる定常的認知活動を反映する RSN が介入に対してどのような応答を見せるかを明らかにし、ケア手法の評価に応用できる指標の候補を絞り込む。分担研究 1 では RSN を使った介入の評価モデルを開発する。現在知られている代表的な 5 種の RSN の主要 node に着目して、その加齢変化を抽出し、RSN に見られる血液動態反応に基づく変化の診断的意義を電気生理学的に検討する。さらに、拡散強調画像 (Diffusion tensor imaging, DTI) により評定される fraction anisotropy (FA) 値等の指標と神経回路における情報処理構造を示す functional connectivity (FC) の関連性について評価を試みる。ケア手法の評価に応用できる指標を絞り込むために、被験者の身体的制約の影響を受けにくい言語訓練課題を使った評価モデルを使って、介入開始後の早い時期に検出される信号変化を明らかにし、その神経生理学的な意義を検討する。

分担研究 2 では RSN を使った脳機能マップ診断の臨床実用化を念頭においた自動クラス分類を行う手法を開発する。母集団のデータを使って機械学習アルゴリズム (support vector machine, SVM) により RSN の脳機能マップの特徴を自動抽出する手法を確立する。最終的には、介入前後のパフォーマンスの推定に応用する。分担研究 3 では、高齢者の (quality of life) QOL を対人認知リスク予測能力の視点から評価する課題を使って、行動データ、認知負荷の程度と RSN で見られる特徴との関係を探る。介入による流動的な効果が対人認知リスク予測に影響を与えうるかどうか、そのような流動性効果はどのような手法により増強されるかについての基礎的な知見を得る。運動教室に参加する高齢者を対象として以上の脳機能計測研究を行い、その応用プロトコルを提案する。

(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、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が責任を持つ。

C. 研究結果

平成27年度は運動機能に着目した言語作業による短期介入モデルを使った測定を行い、感覚統合を行う RSN の活動が介入早期の応答を反映するバイオマーカーとなりうる可能性を見出した (HBM2016にて発表予定)。機械学習を使った RSN データの判別分析では、この

部位のFCに加齢による変化が強く現れることを見出した。高齢者の対人認知リスク予測能力課題の妥当性が確認できたので、印象操作の更新に注目した評価方法の開発を進めるとともに、RSNに見られる加齢変化との関連性を調べる実験に着手した。

1) ケア手法の有効性検証プロトコルの開発

平成27年度は高齢被験者を対象として、短期介入（4週間の言語訓練）によるRSNの変化を評価するデータ収集の介入群（26名）と対照群（25名）からのデータ収集を完了し、脳機能画像の解析を進めている。特に発話訓練は意味や文法のような言語固有の認知機能だけでなく、構音に必要な運動機能の訓練でもあるため、運動中枢の応答を推定する指標が得られる。また、実施に際しては転倒等の外傷リスクを伴わず、四肢の運動機能に制限があっても実施可能であり、訓練記録との対比が確実にできる点が優れている。今回は、被験者に有意味・無意味の短文を読み上げる練習を4週間行わせる方法を用いた。訓練により読み上げ速度が有意味語で30%、無意味語で40%速くなり有意の訓練効果が確認できた。訓練後には有意味文で下前頭回、無意味文で右前頭回、右縁上回、右補足運動野、左中心後回、高次視覚野などの活動縮退が見られ、読み上げ速度の短縮と対応する神経生理学的変化と考えられた。RSNでは、訓練後に帯状回前部（anterior salience network）に活動の縮退が見られた。我々は加齢によりこの領域の活動が亢進することを報告したが（Chen SHA et al., doi: 10.1109/ISMICT.2013.6521732）、加齢により増大した感覚情報の統合処理が介入により最適化され負荷が減少したものと解釈できる。帯状回後部（default mode network）は加齢により活動が低下する傾向が見られるとされるが、4週間の言語訓練の前後で変化は見られなかった。従って、短期的評価の指標としては、前部帯状回の活動が有力な候補と考えられた。

2) RSNで検出される所見の神経生理学的評価

昨年度は安静時fMRIから得られた脳領域間の機能的結合を用い、若年者と健常高齢者を高い精度で判別する手法を開発した。しかしその結果は健常者データのみであり、疾患群は含まれていなかった。そこで今年度は認知症や軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）患者のデータを用い、認知症のバイオマーカーの開発に向けていくことを目的とした。94人の高齢者の脳画像データを、米国のAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, <http://adni.loni.usc.edu>) よりダウンロードした。被験者はアルツハイマー病患者23名（平均年齢：72.9歳、平均MMSE得点：23点）、健常者35名（平均年齢：72.8歳、平均MMSE得点：29点）、早期MCI患者36名（平均年齢：71.4歳、平均MMSE得点：28点）であった。脳画像は3テスラMRI装置（Philips）により、安静時fMRI（TR=3000ms、140 volumes、開眼）が7分間計測されている。データ処理と判別方法は、昨年度と同様のため省略する。アルツハイマー病（AD）群、健常高齢者（Normal）群、早期MCI（EMCI）群で、それぞれ2群間の判別を3種類行った。その結果ではNormal対ADで100%、Normal対EMCIで99%、AD対EMCIで100%の精度であった。結合領域別では、前頭葉（37~43%）が最も多く含まれていた。結合性の67~78%は葉間、37~61%は左右半球間、74~79%は皮質-皮質間であった。被験者のMMSE得点と領域間結合性との関係を調べたところ、健常者（右淡蒼球-左捕捉運動野： $r = -0.43$, $p < 0.01$ ）、EMCI（左海馬傍回-左中帯状回： $r = -0.39$, $p < 0.05$ ）、AD（左下頭頂葉-右中帯状回： $r = -0.58$, $p < 0.01$ ）

でそれぞれ有意な相関が得られた。本研究では安静時fMRIから得られた脳領域間の機能的結合を用いてAD、EMCI、健常高齢者を高い精度で判別することが可能であった。結合が前頭葉に多く分布する点は、昨年度の健常被験者の結果と同様であった。またADとEMCIではMMSEとの相関が帯状回領域に認められ、結合性が高いほど認知機能が低いことが分かった。今後は日本人被験者を用い、認知症や軽度認知障害患者のバイオマーカーの開発に向けていきたい。

3) QOLの視点からの評価

高齢者のQOLにおいては、周囲の状況に対する正しい判断が重要な要素であり、この観点からもRSNの役割が注目される (Freyer F, 2012)。運動訓練がこのような状況判断に動員される認知機能に対してどの程度の転移効果が期待できるかを評定するためには、その転移効率を評定するための指標が必要になる。27年度は特に印象更新の能力に着目した。具体的には、外見(顔)に基づく信頼性の印象を実際の交流経験にもとづいて更新する能力の年齢関連差を検討する行動実験を行った。その結果、高齢者は若年者に比べて信頼性の印象更新が不得手である(信頼できそうな顔の人物に裏切られても、その人物を信頼できると判断し続けやすい)ことが判明した。この結果は、高齢者においては運動認知訓練によって印象更新の能力を向上できる可能性を予測させる。

D. 考察と結論

できるだけ早い時期に介入による効果の予測を行うための指標が得られれば、介入プロトコルを最適化する上での有用性が期待できる。高齢者は個人背景の差や加齢変化の程度に個人差が大きいため、行動データに影響を与える因子が多く個人データの解釈は容易ではない。この点で、特定の作業課題に依存しないRSNは、再現性のよい指標となる可能性を持っている。一方で、RSNは能動的な認知活動を行う際に検出される神経回路(active state network, ASN)の基本構造を反映していると考えられる。つまり、能動的な認知活動はそれ単独で実行されるのではなく、神経回路の自律的な調整機能に支えられており、ASNとRSNは二分した切り替えではなく、連続した過程であると考えられる。

我々は本研究において能動的な認知活動のパフォーマンスを反映する行動データによる被験者のクラス分類により、パフォーマンスレベルの違いによってRSNの年齢差に傾向の違いがあることを見出した(Nakai et al., Neuro Informatics 2015 #66)。本年度の検討では、グループレベルの変化として4週間の短期訓練によりRSNの活動に応答が検出できたが、今後、行動データのパフォーマンスとの関連をより詳細に検討し、介入効果を予測する指標としての可能性を明らかにする予定である。

大規模データの解析に応用することを念頭においてSVMを使ったRSNの特徴抽出の手法開発を進めているが、前部帯状回と嗅皮質を結ぶ結合の相関係数と年齢に有意な負の相関が認められた。この神経ネットワークは感覚機能の統合に重要な役割を果たしていると推定されているが、加齢により活動がより強く検出されることが指摘されている。その原因として感覚領域とのFCが低下していると想定されるので、妥当性の高い結果と言える。4週間の言語訓練後にRSN見られた変化もSalience Network内におけるFCの変化を示すものであり、結果は矛盾しない。QOLとの関連では、顔情報の印象更新が行われる場合の脳活動について検討した。

この課題では顔情報から得られる印象判断を行わせているが、この場合は視覚情報モダリティ内における情報の統合を基にして主観的判断を行わせている。今後は、このような高次処理における RSN の役割について明らかにしてゆく予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

(代表研究者)

1. Nakane T, Miyakoshi M, Nakai T, Naganawa S, How the unattending brain hears its owner's name *Cerebral Cortex*, 1-11, doi: 10.1093/cercor/bhv184, 2015.
2. Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Investigation of Age-related Changes in Brain Activity during the Divalent Task-Switch Paradigm using Functional MRI. *Neuroscience Research*, doi:10.1016/j.neures.2015.06.011, 2015
3. Nakai T, Taya F, Bezerianos T, Bagarinao E, Harada A, Chen SHA, Aging Brain and Cognitive Intervention - The Role of Neuroimaging and Neuroengineering in Geriatrics and Gerontology. *Trans Jap Soc Med Biol Eng* 53, 2015 (in press)
4. Kanai A, Takeyama T, Ueta K, Kiyama S, Goto H, Tomita H, Tanaka A, Kunimi M, Nakai T, Video analysis of sit-to-stand motion in the evaluation of motor function. *Trans Jap Soc Med Biol Eng* 53, 2015 (in press)

(分担研究者)

5. Iidaka T, Resting state functional magnetic resonance imaging and neural network classified autism and control. *CORTEX* 63, 55-67, 2015.
6. Suzuki, A. Persistent reliance on facial appearance among older adults when judging someone's trustworthiness. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. doi:10.1093/geronb/gbw034. 2016
7. Suzuki A, Ito Y, Kiyama S, Kunimi M, Ohira H, Kawaguchi J, Tanabe H, Nakai T, Neural correlates of evaluation transfer in the learning of others' bad reputations and their relation to indelible distrust. *Front Hum Neurosci* 10, #28. 1-13, 2016, doi: 10.3389/fnhum.2016.00028.

2. 学会発表

(代表研究者)

1. Nakai T Kunimi M, Kiyama S, Tanaka A, Chen SHA, An Attempt to Correlate the Activation of Resting State Network with Behavioral Data during Virtual Object Transfer Task Performance, *Neuro Informatics 2015 #66*, Cairns, Australia August 20-22, 2015
2. Kunimi M, Matsuda K, Kiyama S, Takashima I, Nakai T, Investigation of the task load-dependent physiological response using simultaneous measuring method. *The 21st Human Brain Mapping # 1660*, Honolulu, June 14-18, 2015
3. Kiyama S, Kunimi M, Verdonschot R, Tamaoka K, Nakai T, The dmPFC gray matter density enhances elderly's positivity effect in emotional sentence retrieval, *The 21st Human Brain Mapping # 2010*, Honolulu, June 14-18, 2015
4. Nakai T, Kunimi M, Kiyama S, Tanaka A, Chen SHA, The Correlation between Behavioral Performance and Resting State Network Activation. *The 21st Human Brain Mapping # 2331*, Honolulu, June 14-18, 2015

5. Leow WYD, Archer J, Yick YY, Wu CY, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Age-related differences in novelty and relational encoding. The 21st Human Brain Mapping # 3571, Honolulu, June 14-18, 2015
 6. Liu H, Lim A, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Aging Patterns of Functional Connectivity in Japanese Auditory Semantic Processing: a fMRI Study. The 21st Human Brain Mapping # 3836, Honolulu, June 14-18, 2015
 7. Nakai T, Tanaka A, Kunimi, M, Kiyama S, Chen, ASH, The Effect of Behavioral Performance During Multistep Cognitive Processing on the Extraction of Age-Related Changes from Resting State Network Activation, ISMRM 23rd Annual Meeting & EXHIBITION #1328, Toronto, Canada, June 1, 2015
 8. Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Functional Connectivity in Task Switching Paradigm, ISMRM 23rd Annual Meeting & EXHIBITION #2075, Toronto, Canada, June 3, 2015
 9. Kiyama S, Kunimi M, Tamaoka K, Verdonschot R, Nakai T, The Neural Basis for the Age-Related Positivity Effect in Language Processing. ISMRM 23rd Annual Meeting & EXHIBITION #3926, Toronto, Canada, June 2, 2015
 10. Iidaka T, Bagarinao E, Kiyama S, Kunimi M, Nakai T, Classification of age-related brain connectivity using resting state fMRI and the support vector machine, Neuroscience 2015 621.11/X21, Chicago, Oct 20, 2015
 11. Iidaka T, Focused Lecture, Classification of Age-related Brain Connectivity Using Resting State fMRI and Support Vector Machine, Brainconnect 2015, Proceedings 26-27, Nagoya, Aug 1, 2015
 12. Suzuki A, Focused Lecture, Social-Affective Function in Older Adults: A Positivity Effect and Trust Perspective, Brainconnect 2015, Proceedings 30-31, Nagoya, Aug 1, 2015
 13. Suzuki, A. Age-related positivity effect in memory for social exchange, Society for Affective Science Second Annual Conference, Oakland, April 9-11, 2015.
 14. 渡邊 朋貴、吉田 将人、木山 幸子、中井 敏晴、磯田 治夫、調音において意味処理が果たす役割:fMRI による脳活動の検討、平成 27 年度日本生体医工学会東海支部大会抄録集、36、名古屋、2015 年 10 月 17 日
 15. 吉田 旭宏、國見 充展、山本 遼、中井 敏晴、木山 幸子、磯田 治夫、認知処理切り替え機能を評価する臨床 fMRI 課題の妥当性の検討、平成 27 年度日本生体医工学会東海支部大会抄録集、37、名古屋、2015 年 10 月 17 日
 16. Epifanio Bagarinao、前澤聡、渡辺宏久、森大輔、中井敏晴、磯田治夫、祖父江元、リアルタイム機能的 MRI を使った脳機能状態識別システムの開発と BMI への活用、第 54 回日本生体医工学会大会 P1-2-5-B、名古屋、平成 27 年 5 月 7 日
 17. 吉田旭宏、山本遼、小林真介、法山智頭、中井敏晴、國見充展、木山幸子、磯田治夫、認知処理切り替え機能を検査する臨床 fMRI の開発 —若年群と高齢群の比較—、第 54 回日本生体医工学会大会、P1-2-6-B、名古屋、平成 27 年 5 月 7 日
 18. 國見充展、松田圭司、木山幸子、高島一郎、中井敏晴、fMRI/瞳孔反射同時計測パラダイムによる課題負荷の上昇に伴う生理的応答の変化に関する研究、第 54 回日本生体医工学会大会、P1-2-7-B、名古屋、平成 27 年 5 月 7 日
 19. 木山幸子、國見充展、玉岡賀津雄、Rinus Verdonschot、中井敏晴、大脳基底核のポジティブティ効果との関わり：言語処理における加齢変化、第 54 回日本生体医工学会大会、P1-2-8-B、名古屋、平成 27 年 5 月 7 日
- (分担研究者)
20. Iidaka T, Bagarinao E, Kiyama S, Kunimi M, Nakai T, Classification of age-related brain connectivity using resting state fMRI and the support vector machine, Neuroscience 2015 621.11/X21, Chicago, Oct 20, 2015
 21. Iidaka T, Focused Lecture, Classification of Age-related Brain Connectivity Using Resting State fMRI and Support Vector Machine, Brainconnect 2015, Proceedings 26-27, Nagoya, Aug 1, 2015
 22. Suzuki A, Focused Lecture, Social-Affective Function in Older Adults: A

Positivity Effect and Trust Perspective, Brainconnect 2015, Proceedings 30-31, Nagoya, Aug 1, 2015

23. Suzuki, A. Age-related positivity effect in memory for social exchange, Society for Affective Science Second Annual Conference, Oakland, April 9-11, 2015.
24. Suzuki, A. (2015). Social-affective function in older adults: A positivity effect and trust perspective (講演). Brainconnects 2015, Nagoya, Japan.
25. Suzuki, A. (2015). Positivity effect on trust: Older adults have poorer memory for cheaters than for cooperators (ポスター発表). The 68th Annual Scientific Meeting of the Gerontological Society of America, Orland, FL.
26. 鈴木敦命. (2015). 感情認知の心理・神経基盤:現在の理論および臨床的示唆 (講演). 第39回日本高次脳機能障害学会学術総会, ベルサール渋谷ファースト.
27. 鈴木敦命. (2015). 協力者と裏切者の記憶における年齢関連差 (ポスター発表). 日本心理学会第79回大会, 名古屋国際会議場.
28. 鈴木敦命. (2015). 高齢者の信頼性判断は外見の影響を受け続ける (ポスター発表). 日本感情心理学会第23回大会, 新渡戸文化短期大学.

(国内学会受賞)

29. 鈴木敦命、伊藤友一、木山幸子、國見充展、大平英樹、川口潤、田邊宏樹、中井敏晴、日本心理学会第78回大会 2014年度学術大会特別優秀発表賞 学習した評判の持続性の神経相関 2015年9月21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