

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。運動訓練やケアのメンタルな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受動的認知活動を反映する安静時脳活動 (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を開発する。今年度は、自律的脳活動を反映する RSN と認知負荷を変調させて応答を見る段階的認知負荷テスト (PST) 法を使って認知機能への影響を評価するモデルの構築を行った。年齢群による RSN の差は独立成分解析 (ICA) によるグローバルな評価と特定の領域をターゲットにする相関構造解析のいずれでも十分な感度を持つことが確認された。また、言語訓練による介入効果を評定するモデルを作成するために、言葉の情動要素に焦点をあて加齢による変化を検討した。高齢者の感情認知における肯定的要素は、記憶の低下を補償する機能を担う可能性が示唆された。機械学習を用いた RSN の自動判別技術の開発では、大脳における 90 の領野間の相関構造の計算により視床、前頭前野、帯状回などの領域間相関を用いて、若年者と健常者をほぼ 100% の精度で判別できた。この方法は加齢変化の評価軸のひとつとなる可能性を示唆している。高齢者の QOL の観点から、認知訓練が QOL の改善につながるかどうかについて検討するために、訓練効果の社会的認知機能への転移効果を検証する方法の開発に着手した。他者の信頼性判断には眼窩・腹側前頭前皮質の外側部の活動が強く関連していることが確認され、今後は加齢や訓練の影響について検討を進める予定である。

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

高齢者に対する認知訓練が盛んに行われており、疫学的な調査は盛んに行われているものの、その神経科学的な裏付けは進んでいない。疫学的なデータとなって顕れるまでには相当の時間を要し、かつ大きなサンプル数を必要とする。運動訓練により認知機能改善が見られたとする報告 (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。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。そのために神経生理学的な指標の導入が有効な手段と考えられる。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受動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 の信号解析技術と介入モデルの評価プロトコルを開発する。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。次に RSN の抽出に EEG の特徴を信号源の情報として導入する方法を試みる。さらに、DTI により評定される FA 値等の指標と RSN/EEG から推定される 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、被験者の身体状況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 (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 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(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

本年度はRSN/EEG同時計測とDTIの測定系、及びその解析手順を整備するとともに、自動判別によるRSNの脳機能マップの分類法の開発を進めた。また、言語訓練を使った介入による影響の直接評価モデル、対人信頼性認知を手掛かりとした流動性効果の評価モデルの検討を進めた。

1) **安静時脳活動による介入効果の評価技術開発**: 本年度はRSN/EEG同時計測の手順を確認し、測定システムと標準プロトコルの整備を行った。運動教室参加者(長期)のデータの収集を開始し、ベースラインのRSNデータの収集を行った。介入による脳機能マップの変化をより高感度に測定するためのincremental task loadingを用いた認知負荷テスト(progressive stress test, PST)の開発を進めた。FCを評定する代表的な方法であるDCMを使った解析の妥当性を検討し、いくつかのDCMモデルおよび対立モデルの推定、評価を行った。その結果、PSTに一般線形モデルに基づいた計画行列を用いるとDCMにおいて求められる脳機能への駆動入力と領域間の干渉(摂動)入力に基づいた計画行列にはフィットしないことが判明した。一方で、条件間の差が賦活領域ではなく、賦活の程度であるWBG(Working Memory Load-Dependent BOLD Response Gradient)によるFC解析には、マルチレベルSEMなどを用いた評価が妥当であることなどが分かり、今後のデータ解析方針が定まった。介入モデルの開発では、言語訓練を念頭において、言葉の情動要素に焦点をあて加齢による変化を抽出した。高齢者の感情認知における肯定的要素は、記憶の低下を補償する機能を担う可能性が示唆された。加齢により記憶が低下しても、肯定語を援用して働きかければよりよく再認できる可能性があり、介入におけるキーファクタになると考えられた。

2) **機械学習アルゴリズムを用いたネットワーク解析**: 本来、神経・遺伝に由来する症候の診断に有益な生物学的マーカーはいまだ確立されていないが、fMRIで計測される神経ネ

ネットワークが神経疾患の発症、薬効、予後の診断のバイオマーカーとして注目されつつある。新しいアプローチとして **Machine learning** によって健常高齢者の RSN の加齢変化が予測可能であるかどうかを既存のデータベースを使って検討した。53名の健常若年者（平均 22.6 歳、男性 25 名）と 57名の健常高齢者（平均 68.6 歳、男性 24 名）の 7 分間の RSN データを分析対象とし、大脳 90 および小脳 26 合計 116 の領野間の相関構造を算出した。若年者と高齢者の顕著な差は、視床、眼窩前頭皮質、中/後帯状皮質、後頭葉、小脳に認められた。これらの各領域内の相関は若年者群より高齢者群においてより強かった。この結果は RSN における領域内相関が健常者の加齢変化を検出できることを示した。

3) 信頼性判断能力の検査法確立に向けた基礎的検討：高齢者では周囲の状況に対する認知機能が QOL の観点からも重要である。RSN は自律的脳活動を反映すると考えられ、感覚器からの入力を含め周囲の状態モニタもその重要な機能の一つと考えられている

(Freyer F, 2012)。運動訓練が QOL の改善につながるかどうかは認知訓練効果の転移効率に依存すると考えられる。この転移効率を評定する手法を確立するための予備実験を行った。顔情報データベースを 3 セットに分け、各セットに異なるグレードの印象を定義して、学習した定義を打ち消す作業を行わせた。行動データでは無視すべき印象が対人判断に持続的な影響を与えることが確認され、fMRI データからは印象を無視した行為判断においても左島皮質前部が無視すべき評判に応じた活動を示すことが分かった。島皮質前部が感情的な予測や学習に関与することを踏まえると (Singer et al., 2009) 無視すべき評判の持続性は学習した感情反応が転移していることが示唆される。

D. 考察と結論

加齢による脳波 (EEG) の変化については既に多くの研究報告があり、 α 波成分の減少、徐波の増加、開閉眼による α -blocking の減弱などが知られている。安静時の脳活動を反映する RSN は、安静時脳波として観察される信号変化と密接な関係があると予想される。同時に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) に近似する成分が検出されることから、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。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を行ったところ、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が確認されたが、この知見も ASN と RSN の機能的関連性を裏付けるものと考えられ、RSN に見られる変化から能動的認知活動のパフォーマンス予測が今後の検討課題となる。また、歩行のような半自律的動作のパフォーマンスと RSN の機能の関連性も示唆される。

自律的脳活動を反映する RSN と認知負荷を変調させて応答を見る PST 法を使って、運動訓練による認知機能への影響を評価する脳機能イメージングの基礎検討を行った。年齢群による RSN の差は ICA によるグローバルな評価と特定の領域をターゲットにする相関

構造解析のいずれでも十分な感度を持つことが確認された。PST による評価では DCM よりも SEM の方が適していることが判明した。SVM を使った RSN の特徴自動判別を試みるところ、我々が保有するデータベースを使った学習結果に基づいた判別において、加齢による変化の有無についてほぼ 100% の精度で判別が行えた。言語訓練による介入モデルを構築するために、ベースラインのデータ整備を行った。また、学習機能を使った転移モデルの試作に成功したので、介入モデルへの応用を進められるようになった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wu CY, Koh JYS, Ho MHR, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Age-related Differences in Effective Connectivity of Brain Regions Involved in Japanese Kanji Processing with Homophone Judgment Task, *Brain and Language* 135, 32-41, 2014
- 2) Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T, Distant functional connectivity for bimanual finger coordination declines with aging: An fMRI and SEM exploration, *Front Hum Neurosci* 8, 251.1-251-13, doi: 10.3389/fnhum.2014.00251
- 3) Iidaka T, Resting state functional magnetic resonance imaging and neural network classified autism and control. *CORTECH* 63:55-67, 2015
- 4) Jung M, Kosaka H, Saito DN, Ishitobi M, Morita T, Inohara K, Asano M, Arai S, Muneshue T, Tomoda A, Wada Y, Sadato N, Okazawa H, Iidaka T, Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Molecular Autism* 2014, 5:35 doi:10.1186/2040-2392-5-35
- 5) 鈴木敦命. (2014). 表情認知と体的シミュレーション. *心理学評論*, 57, 5-23.

2. 学会発表

- 6) Suzuki A, Ito Y, Kiyama S, Kunimi M, Ohira H, Kawaguchi J, Hiroki C. Tanabe1, Nakai T, Neural Evidence For Evaluation Transfer In Reputation Learning. The Society for Personality and Social Psychology, 16th Annual Convention G210, Long Beach CA, Feb 28, 2015
- 7) Heng GJ, Wu CY, J Archer JA, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Age-Related Changes In Functional Hemispheric Asymmetry And Default Mode Network: An FMRI Study, 2015 Magnetic Resonance in South East Asia Workshop #14, Jan 17-18 2015, Singapore
- 8) Liu H, Lim A, Miyakoshi M, Nakai T, Chen SHA, Investigating the Aging

- Effect on Neural Correlates of Auditory Semantic Processing in the Japanese Language using Functional Magnetic Resonance Imaging, 2015 Magnetic Resonance in South East Asia Workshop #16, Jan 17-18 2015, Singapore
- 9) Nakai T, Kunimi M, Kiyama S, Tanaka A, Chen SHA, An Attempt of Correlating Behavioral Performance with Age-Related Changes in Resting State Network Activation, 2015 Magnetic Resonance in South East Asia Workshop #20, Jan 17-18 2015, Singapore
 - 1 0) Nakai T, Tanaka A, Kunimi M, Kiyama S, Shiraishi Y, Age-Related Change of Brain Activation During Virtual Performance of Combined Operation Task is Most Detected at Task Switching Timing – An ER-fMRI Study. ISMRM 22th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings # 3022, Milan, Italy, May 15 (10-16), 2014
 - 1 1) Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T, Bilateral functional connectivity for complex finger movements declines as aging: an fMRI and SEM exploration. ISMRM 22th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings # 1842, Milan, Italy, May 13 (10-16), 2014
 - 1 2) Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Investigation of Age-related Changes in Blood Oxygenation Level Dependency Signals during the visuospatial N-back using Functional MRI. ISMRM 22th Annual Meeting & EXHIBITION, Proceedings # 4694, Milan, Italy, May 15 (10-16), 2014
 - 1 3) Nakai T, Tanaka A, Kunimi M, Kiyama S, Shiraishi Y, An Attempt to Model Cognitive Elements of a Physical Exercise for Elderlies Using ER-fMRI, The 20th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 4341, June 8-12, 2014
 - 1 4) Suzuki A, Ito Y, Kiyama S, Kunimi M, Ohira H, Kawaguchi J, Tanabe H, Nakai T, Neural Correlate of the Persistence of To-be-ignored Reputations, The 20th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 4256, June 8-12, 2014
 - 1 5) Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T, Age-related decline in inter-hemispheric connectivity for complex bimanual finger movements, The 20th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 4345, June 8-12, 2014
 - 1 6) Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Investigation of age-related changes in BOLD signals during the divalent task switch paradigm, The 20th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping # 2427, June 8-12, 2014
 - 1 7) Nakai T, Keynote Lecture Brain Activation of Aging Brain. Brainconnects

- 2014 NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop, National University of Singapore, Singapore August 1, 2014
- 1 8) Kunimi M, Investigation of Age-related Changes in Blood Oxygenation Level Dependency Signals During the Working Memory Task using functional MRI. Brainconnects 2014 NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop, National University of Singapore, Singapore August 1, 2014
 - 1 9) Kiyama S, Age-related Decline in Functional Connectivity for Bimanual Finger Coordination. Brainconnects 2014 NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop, National University of Singapore, Singapore August 1, 2014
 - 2 0) Nakai T, Kunimi M, Kiyama S, Iidaka T, Tanaka A, Shiraishi Y, The Dependency of Parietal Activation on Visuospatial Operation Performance in the Elderly- An Event-Related fMRI Study. Neuro Informatics 2014, Leiden, The Netherlands August 25-27, 2014
 - 2 1) Kunimi M, Kiyama S, Nakai T, Age-related changes in brain activation during the Task-Switching Paradigm. 37th. European Conference on Visual Perception Belgrade, Serbia, August 24-28, 2014
 - 2 2) Iidaka T, Focused Lecture Resting State Brain Connectivity and Disease Classification. Brainconnects 2014 NCGG/JSPS NTU/NUS Joint Research Collaboration Workshop, National University of Singapore, Singapore, August 1, 2014
 - 2 3) Suzuki, A. (2014). *The role and nature of perception and learning in the judgment of others' trustworthiness* (invited lecture). Brainconnects 2014, Nanyang Technological University, Singapore. August 1, 2014
 - 2 4) 中井敏晴、國見充展、木山幸子、田中あゆ子、白石善明、視覚運動変換パフォーマンスの加齢変化に関するバイオマーカーとしての脳活動の評価、平成 26 年度日本生体医工学会東海支部大会抄録集、20、名古屋、2014 年 10 月 18 日
 - 2 5) 木山幸子、國見充展、玉岡賀津雄、Rinus Verdonschot、中井敏晴、文の再認に果たす感情語の役割：fMRI による神経基盤の検討、平成 26 年度日本生体医工学会東海支部大会抄録集、21、名古屋、2014 年 10 月 18 日
 - 2 6) 吉田 旭宏、山本 遼、小林 真介、法山 智顕、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、平成 26 年度日本生体医工学会東海支部大会抄録集、22、名古屋、2014 年 10 月 18 日
 - 2 7) 國見充展、松田圭司、木山幸子、高島一郎、中井俊晴、fMRI/瞳孔反射同時計測の要求仕様の検討、平成 26 年度日本生体医工学会東海支部大会抄録集、24、名古屋、2014 年 10 月 18 日

- 28) 吉田旭宏、山本遼、小林真介、法山智顕、中井敏晴、國見充展、磯田治夫、認知処理切り替え機能を検査する臨床 fMRI の研究 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会 O-2-156、日本磁気共鳴医学会雑誌 34、S225、京都、2014 年 9 月 19 日
- 29) 中井敏晴、日本心理学会企画シンポジウム「高齢脳の可塑性と認知神経的特徴」 Resting State Network of Aging Brain 日本心理学会第 78 回大会 JPAS-003 京都、2014 年 9 月 10 日
- 30) 國見充展、木山幸子、中井敏晴、ワーキングメモリ課題遂行時の BOLD 信号の加齢変化 日本心理学会第 78 回大会 1AM-1-067 京都、2014 年 9 月 10 日
- 31) 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、学習した評判の持続性の神経相関 日本心理学会第 78 回大会 1PM-1-070 京都、2014 年 9 月 10 日
- 32) 鈴木敦命、木山幸子、國見充展、大平英樹、川口潤、中井敏晴、持続的な不信感の神経相関、日本感情心理学会第 22 回大会、宇都宮、2014 年 5 月 31 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