

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	中澤 肇
学位論文題目 Effects of aging on prefrontal activation during a verbal fluency task: A near-infrared spectroscopy study (言語流暢性課題中の前頭前野活動に及ぼす加齢の影響：近赤外線分光法による研究)			
共著者名 池上 将永、高橋 雅治			
掲載雑誌 未公表			
研究目的			
<p>言語流暢性課題(verbal fluency task: VFT)の成績、及び、VFT 遂行中の前頭前野活動は、初期の認知機能障害を反映する可能性がある。VFT には、語頭音を手掛かりとするレター型と属性を手掛かりとするカテゴリー型の2つがあり、それぞれの課題遂行が前頭葉や側頭葉の特定部位の活動と関連することが示唆されている。しかし、生理的加齢が VFT 成績及び VFT 遂行中の前頭前野活動に及ぼす効果を、これら 2 種類の VFT を用いて系統的に分析した研究はこれまでに行われておらず、初期の認知機能障害を検出するための基盤となる知見を確立する必要がある。そこで、健常な若年と高齢の被験者が 2 種類の VFT を遂行している間の前頭前野活動を近赤外線分光法(NIRS)を用いて測定することにより、加齢が VFT の遂行に及ぼす効果を系統的に明らかにすることが試みられた。</p>			
材料・方法			
1) 被験者 健常若年群 15 名(男性 8 名、女性 7 名、平均年齢 22.00, $SD = 4.97$)、健常高齢群 14 名(男性 7 名、女性 7 名、平均年齢 61.79, $SD = 3.26$)。若年群と高齢群の教育年数に有意な差はなかった(14.40 年 vs. 13.14 年; $p = 0.224$)。			
2) 言語流暢性課題 防音室内で、被験者は、レター型課題(手掛かりが、ア、カ、サという語頭音)とカテゴリー型課題(手掛かりが動物、乗り物、野菜という属性)という 2 種類の VFT を行った。各課題は 30 秒の課題前期間、60 秒の賦活期間、60 秒の課題後期間からなっていた。賦活期間にはレター型またはカテゴリー型の VFT が行われ、被験者は手掛かりに合致する名詞を出来る限り多く発語することが求められた。一方、課題前期間と課題後期間には、統制課題として「ア、イ、ウ、エ、オ」と繰り返しゆつくりと発語をすることが要求された。			
3) NIRS 測定			

VFT 遂行中の前頭皮質の oxy-Hb の濃度変化を、24 チャンネルの NIRS 装置(ETG - 100 日立メデイコ)を用いて計測した。この装置は、酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)と脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)で吸収する量が異なる 2 つの波長の近赤外線(780nm, 830nm)を頭部に照射し、その反射光を 3cm 離れた位置に設置された検出器で測定することにより、oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化を推定するものであった。NIRS の測定プローブは Fp1・Fp2、F3・F4、F7・F8 をカバーするように左右の前頭部に対称的に設置され、左右半球で合計 24 チャンネルの計測が行われた。Fp1・Fp2 は BA10 を含む上前頭回、F7・F8 は BA45 を含む中前頭回、即ちブローカ野とその近傍、F3・F4 は BA9 と BA10 を含む上前頭回と中前頭回に相当することが過去研究から示されており、本研究ではこれらの領域における課題遂行中の oxy-Hb 変化量を前頭前野活動の指標として分析した。

成 績

1) 課題成績

若年群のカテゴリー型課題における平均語数は 29.47 個、レター型課題では 18.80 個、高齢群のカテゴリー型課題における平均語数は 20.14 個、レター型課題では 13.33 個であった。課題成績に及ぼす年齢と課題条件の効果を検討するために、生成語数について、年齢(若年群・高齢群)および課題条件(カテゴリー型・レター型)を被験者内要因とする 2 要因分散分析を実施した。その結果、年齢と課題の交互作用が有意であった($p < .05$)。単純主効果検定の結果、若年群は高齢群と比べて、カテゴリー型およびレター型の成績が有意に高いことが示され、また、若年群、高齢群とも、レター型よりカテゴリー型の成績が有意に高いことが示された。

2) NIRS データ

- (a) 各 VFT 条件による oxy-Hb 変化量の違いを検討するため、若年群と高齢群のそれぞれにおいて、課題条件(カテゴリー型・レター型)、チャンネル(#1-#24)、および測定期間(課題前期間と賦活期間)を被験者内要因とする 3 要因分散分析を実施した。その結果、若年群では、課題条件、チャンネル、測定期間の交互作用が有意であった($p < .05$)。単純主効果検定の結果、カテゴリー-VFT では#4-#12、#15、#16、#18-#24、レター-VFT では#3-#13、#15-#24 で課題前期間よりも oxy-Hb 量が有意に増加しており、いずれの VFT 条件においても広範囲な賦活が生じることが示された。さらに、若年群ではレター-VFT に比べてカテゴリー-VFT でブローカ野(BA45)近傍の#10、#12、#20 における oxy-Hb 量が有意に大きく、カテゴリー-VFT に比べてレター-VFT で前頭極(BA10)近傍の#11、#24 における oxy-Hb 量が有意に大きかった。すなわち、課題条件によって特定部位の賦活量が有意に異なっていた。一方、高齢群ではチャンネル、測定期間の交互作用が有意であり、単純主効果検定の結果、課題前期間と比べて賦活期間の oxy-Hb 量が#2、#4-#12、#15、#18-#24 において有意に大きかった。しかし、課題条件による賦活量の差は認められなかった。
- (b) VFT 遂行時の oxy-Hb 量に及ぼす年齢の効果を検討するため、年齢(若年群・高齢群)を被験者間要因、課題条件(レター型・カテゴリー型)、チャンネル(#1 - #24)を被験者内要因とする 3 要因の分散分析を実施した。その結果、要因の主効果は有意ではなかったが、年齢とチャンネルの交互作用に有意傾向($p = 0.09$)が見られた。単純主効果検定を行った結果、高齢群の課題遂行中の oxy-Hb 量は、ブローカ野(BA45)近傍の#10($p < .05$)と#12($p < .01$)で、若年群よりも有意に小さかった。

考 案

1) 行動成績

若年群、高齢群とも、レター型よりカテゴリー型でより高い成績を示した。この結果は、先行研究 (Ikezawa et al, 2009 等) と一致している。この知見は、同じ属性同士としてまとめられた長期記憶内の要素を検索するカテゴリー型課題は、語頭音によって異なるカテゴリーからの検索を要求されるレター-VFT と較べて、遂行が容易であるという仮説を支持した。

また、高齢群は、レター型とカテゴリー型の両方において、若年群よりも有意に生成語数が少なかった。この結果は一部の先行研究 (Brickman et al, 2005 等) と一致する。しかし、先行研究の中には、レター-VFT の成績に関しては若年群と高齢群で有意な差を認めなかったもの (Herrmann et al, 2006 等) や、レター型とカテゴリー型成績の両方で若年群と高齢群に有意な差がないことを報告したものもある (Kahlaoui et al, 2012)。このような矛盾の理由のひとつとして、被験者の教育年数は VFT の遂行成績に影響することが報告されているため、各先行研究における実験参加者の教育年数の違いが矛盾する結果を生じることが考えられる。だが、本研究では若年群と高齢群の教育年数に差はなかった。一方、日本語のレター型 VFT では、手掛かりとして与えられる語頭音と生成される名詞の語頭音が一致しているという特徴を持っているという点で、英語のレター型 VFT とは異なるという指摘もある。したがって、少なくとも日本語話者による日本語を用いた VFT では、加齢の影響によりレター型とカテゴリー型の両方で課題成績の低下が生じることが示唆される。

2) NIRS データ

若年群、高齢群とも、VFT の遂行によって広範囲な前頭前野の賦活が生じた。しかしながら、若年者では、VFT の種類によって特定部位の賦活量が異なっており、カテゴリー-VFT ではブローカ野近傍が、レター課題では前頭極がより強く反応した。対照的に、高齢群では課題に特異的な反応パターンの差が消失していた。加えて、高齢群のブローカ野近傍の oxy-Hb 量は若年群よりも有意に小さく、加齢による賦活量の低下が示唆された。これらの結果は、ストループ課題を用いて前頭前野活動に及ぼす加齢の効果を検討した先行研究 (Schroeter et al, 2003) と一致する。このような高齢群における賦活量の減少、ならびに課題特異的な反応パターンの消失は、加齢に伴って前頭前皮質の灰白質量が減少すること (Resnick et al, 2003 等)、神経活動と局所脳血流のカップリングが低下すること (Sakatani et al, 1999) 等が考えられる。高齢者におけるこれらの前頭前野の機能的な変化は、作業記憶の低下、課題遂行に必要な注意の持続や反応抑制の減少 (Schroeter et al, 2003) をもたらし、その結果、VFT の遂行成績が低下することが示唆される。

結 論

本研究の結果から、高齢者では若年者に比べてカテゴリー型、レター型いずれの VFT でも課題成績が有意に低下すること、また高齢者では 2 種類の VFT に対する前頭前野の特異的な反応パターンが消失し、加えてブローカ野の賦活量が若年者よりも有意に小さいことが示された。従って、NIRS による前頭前野活動の測定と VFT の組み合わせは、加齢によって生じる認知機能の低下の検出に有用であり、初期の認知機能障害のスクリーニング法として応用できる可能性が示唆された。

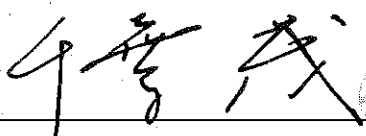

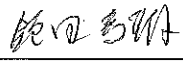



引用文献

1. Brickman AM, Paul RH, Cohen RA, Williams LM, MacGregor KL, Jefferson AL, Tate DF, Gunstad J, Gordon E: Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 561-573.
2. Herrmann MJ, Walter A, Ehlis AC, Fallgatter AJ: Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 888-894.
3. Kahlaoui K, Sante GD, Barbeau J, Maheux M, Lesage F, SKa B, Joannette Y: Contribution of NIRS to the study of prefrontal cortex for verbal fluency in aging. *Brain Lang* 2012; 121: 164-173.

参考文献

1. Ikezawa K, Iwase M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yasuda Y, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M: Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2009; 108: 93-103.
2. Schroeter ML, Zysset S, Kruggel F, Von Cramon DY: Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* 2003; 19: 555-564.
3. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C: Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23: 3295-3301.
4. Sakatani K, Lichty W, Xie Y, Li S, Zuo H: Effects of aging on language-activated cerebral blood oxygenation changes of the left prefrontal cortex: near-infrared spectroscopy study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8: 398-403.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	中澤 肇
<p>審査委員長  </p> <p>審査委員  </p> <p>審査委員  </p>			
学位論文題目			
<p>The effect of aging on prefrontal activation during a verbal fluency task: A near-infrared spectroscopy study (言語流暢性課題中の前頭前野活動に及ぼす加齢の変化：近赤外線分光法による研究)</p>			
<p><u>[研究目的]</u></p> <p>ヒトの言語機能面は、認知症において低下することが知られている。しかし、認知症の初期における言語機能障害については十分に解明されていない。そこで、論文提出者は、レター型とカテゴリー型の2つのタイプからなる言語流暢性課題 (Verbal Fluency Task, VFT) を用いて、加齢が VFT にどのような影響を及ぼすのかを検討した。同時に、VFT 施行中に、言語機能にかかわる左右の前頭葉の活動状態を近赤外分光法 (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) を用いて調べた。</p>			

[方法]

1) 実験参加者

実験には、健常若年群 15 名(男性 8 名、女性 7 名、平均年齢 22.00, $SD=4.97$)、および、健常高齢群 14 名(男性 7 名、女性 7 名、平均年齢 61.79, $SD=3.26$)が参加した。両群の参加者は、すべて右利きであり、また、教育年数に有意な差はなかった(14.40 年 vs. 13.14 年; $p=0.224$)。

2) 言語流暢性課題

VFT は防音室内で施行された。VFT は、レター型課題(手掛かりが、ア、カ、サという語頭音)とカテゴリ型課題(手掛かりが動物、乗り物、野菜という属性)で施行され、Kuwabara ら(2006)の方法に従って、各 VFT について 60 秒間の課題期間内における生成語数を検討した。

3) NIRS 測定

NIRS は、近赤外線を用いて頭皮上から血液中のヘモグロビンの濃度変化を測定することによって、脳局所の活動状態を調べる方法である。本研究では、VFT 遂行中の前頭葉の活動状態を 24 チャンネルの NIRS 装置(ETG-100 日立メディコ)を用いて計測した。NIRS によるデータ記録は、左右前頭葉の合計 24 か所に測定プローブを配置し、Fp1・Fp2 (BA10 を含む上前頭回)、F7・F8 (BA45 を含む中前頭回で、ブローカ野とその近傍)、F3・F4 (BA9 と BA10 を含む上前頭回と中前頭回)における VFT 施行前・中・後のオキシヘモグロビン変化量を前頭前野活動の指標として分析した。

[結果]

1) VFT データ：若年群と高齢群は、いずれもレター型よりカテゴリ型でより高い生成語数を示した。また、高齢群は、レター型とカテゴリ型の両方において、若年群よりも有意に生成語数が少ないという新知見が見いだされた。このことは、少なくとも日本語を用いた VFT では、加齢の影響によりレター型とカテゴリ型の両方で課題成績の低下が生じることを示唆している。

2) NIRS データ：若年群と高齢群のいずれにおいても、VFT は前頭葉の広範な賦活をもたらしたが、高齢群では若年群よりもその賦活量は低かった。若年群では、レター型 VFT は前頭極と背外側前頭前野を、また、カテゴリ型 VFT は主にブローカ野を賦活するという特異的な前頭前野活動の反応パターンが初めて見いだされた。しかし、高齢群では、このような各課題に特異的な反応パターンはみられなかった。さら

に、高齢群では若年群に比べて、ブローカ野の血流量が有意に低下しているという興味ある知見が得られた。

【結論】

本研究の結果から、高齢者では若年者に比べてカテゴリー型、レター型いずれのVFTでも課題成績が有意に低下すること、また、高齢者では若年者でみられたようなVFTによる前頭前野の特異的な反応パターンが消失するとともに、ブローカ野の賦活量が若年者よりも有意に低いことが示された。これらの所見から、VFTとNIRSによる前頭前野活動の測定との組み合わせは加齢によって生じる認知機能低下の検出に有用であるとともに、初期の認知機能障害のスクリーニング法として応用できる可能性が示唆された。

なお、各審査委員は論文提出者に試問を行い、本論文の内容および関連領域に関して十分な回答を得た。以上より、本審査委員会は、本論文が医学博士の学位に値すると判定した。（以上）