

若年者では顔の認知は両側の下部側頭葉、扁桃体、前頭前野と右頭頂葉を有意に賦活しており、従来の神経画像研究やサルを用いた神経生理学的研究の結果と一致していた。顔の感情価による扁桃体の賦活の違いに関しては、特に negative condition で neutral condition より有意に強く右扁桃体を賦活していた。これは扁桃体が報酬、快不快、感情などといった刺激の生物学的な意味を評価する機能を有しているという最近の仮説に一致するものである。また扁桃体以外では positive condition は neutral condition より右の海馬傍回と中側頭葉を強く賦活していた。海馬傍回は記憶と関係しており、神経画像研究では種々の刺激の記銘や再生時に賦活されることが報告されている。また最近の誘発電位の研究では、顔の認知には下部側頭葉とともに外側の中側頭回で特徴的な反応が認められるという報告がある。今回認められた部位はこの両者とほぼ一致しており、笑顔の認知が一般に他の顔刺激と比較して迅速かつ正確であることと関連していると考えられた。

高齢者における脳賦活は若年者とほぼ同様のパターンを示していた。扁桃体の賦活は高齢者でも認められたが、その程度は弱かった。両群を直接比較検討した結果では、右後部帯状回で若年者に優位な賦活が認められた。この領域は他の神経画像研究により、痴呆患者において早期から脳血流値や糖代謝が低下すると指摘されている領域と一致している。若年者では右頭頂葉の賦活が高齢者より優位であったが、この領域の障害により相貌失認を生じることが既に知られている。このように高齢者における特徴の1つは、扁桃体、後部帯状回、頭頂葉などを有効に賦活できないという性質であった。高齢者のもう1つの特徴は、前頭葉において若年者では認められない脳賦活を示すということである。これらの領域はいずれも前頭前野に位置しており、positive condition では左半球、negative condition では右半球にあった。高齢者におけるこのような前頭葉の特異的な賦活については今までにも報告がある。この

報告では若年者は主に頭頂-側頭葉などにおける情報処理で課題が遂行されることに比べて、高齢者では前頭葉の賦活をより多く必要するためと説明されている。また今回は課題の種類により左右半球で異なった結果が観察された。半側視野への顔の提示により半球間機能と感情価との関連を調べた研究では、左半球は positive な、右半球は negative な表情の認知に優れているという結果が多い。本研究においても、高齢者は左半球の賦活は positive condition で右半球の賦活は negative condition で、それぞれ若年より強かった。従ってこの結果は従来の左右半球間の機能分化に関する仮説に一致している。

E. 結論

高磁場 MRI を用いて非侵襲的に若年者および高齢者で側頭葉内側部(特に扁桃体)の賦活を確認することが可能であった。顔の認知は下部側頭葉、扁桃体、頭頂葉、前頭葉などの神経回路のネットワークにより成り立っていることが示された。顔の感情価により、主に右半球の扁桃体、海馬傍回、中側頭回などの領域がそれぞれ特異的に賦活された。加齢はこれらの神経回路に有意な影響を与えており、若年者が頭頂-側頭葉優位、高齢者が前頭葉優位の賦活を示すことが明らかになった。今後、例数を増やして今回の結果を確認する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Iidaka T, Sadato N, Yamada H, Yonekura Y: Functional asymmetry of human prefrontal cortex in verbal and non-verbal episodic memory as revealed by fMRI. *Cognitive Brain Research* 9: 73-83, 2000.
- ② Iidaka T, Sadato N, Yamada H, Murata T, Omori M, Yonekura Y: An fMRI study of the functional neuroanatomy of picture encoding:

age-related changes in young and older adults.
Neuropsychologia, in submission.

なし

3. その他

なし

2. 学会発表

- ① Iidaka T, Anderson N, Cabeza R, Craik FIM, Sadato N, Yonekura Y: Age-related differences in brain activation as revealed by positron emission tomography (PET). Divided attention study of episodic memory in young and old adults. Cognitive Neuroscience Society Annual Meeting, April 1999, Washington DC, USA.
- ② 飯高哲也, 定藤規弘, 山田広樹, 米倉義晴: 具象的及び抽象的線画の記銘における脳賦活のfMRI研究. 第22回日本神経科学大会, 1999年7月, 大阪.
- ③ Iidaka T, Sadato N, Yamada H, Murata T, Omori M, Yonekura Y: An fMRI study of the functional neuroanatomy of picture encoding in normal aging. International Symposium on Dementia, September 1999, Kobe, Japan.
- ④ Iidaka T, Sadato N, Murata T, Omori M, Yamada H, Yonekura Y: Age-related differences in neural substrate of picture encoding. An fMRI study in young and older adults. The 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 1999, Miami Beach, USA.
- ⑤ Iidaka T, Murata T, Omori A, Yamada H, Yonekura Y: Functional neuroanatomy of picture memory and aging. Tsukuba International Conference on Memory, December 1999, Tsukuba, Japan.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

分担研究報告書

研究課題：機能画像を用いたパーキンソン病周辺疾患の脳高次機能の解析に関する研究
パーキンソン病における認知機能速度の低下

分担研究者 福山 秀直（京都大学医学研究科脳病態生理学講座・臨床脳生理学助教授）

研究要旨：パーキンソン病は高齢者に運動障害をきたす代表的疾患であるが、認知機能障害を高率に伴うことが報告されている。今回我々は、パーキンソン病における認知速度の低下に注目した。通常、ベッドサイドでの認知機能試験は運動による反応を含んでおり、認知速度自体がパーキンソン病で遅くなっているという見解に対しては異論もある。我々は、刺激提示速度を調節して正答率を評価する認知課題を設け、運動の要素を取り除いた条件下で、認知速度の評価を試みた。その結果、パーキンソン病では健常高齢者に比較して、認知速度の有意な低下が認められた。

A. 研究目的

機能画像法を用いたパーキンソン病の高次脳機能評価のための基礎実験として、今年度は、パーキンソン病及び健常高齢者における認知速度の低下について行動学的評価を行った。近年パーキンソン病の認知機能障害に関する報告が増加している。治療法の進歩により長期経過例が増え、パーキンソン病の認知機能障害自体に対する病態解明の必要性が増している。一方で、認知機能における基底核の役割を明らかにする点からも興味が寄せられている。パーキンソン病患者では、15-20%に痴呆症状がみられると報告されている¹⁾。何らかの認知機能障害にまで範囲を広げると、90%以上で異常がみられるという報告もある²⁾。今回我々は、パーキンソン病でみられる多彩な認知機能障害のうち、1922年にbradyphreniaという表現で報告され³⁾、日

常臨床でも遭遇することの多い認知速度の低下に注目して研究を行った。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

当研究方法については京都大学大学院医学研究科倫理委員会に諮り承認を受けた。その上で各被験者に研究内容を説明し書面により了解を取った。以上の手続きにより倫理面での問題はないと判断した。

1. 被験者

①パーキンソン病患者群は15名で、男性6名、女性9名、平均年齢 65.6 ± 5.7 才、教育歴 10.9 ± 2.7 年、MMSE 28.7 ± 1.5 、WAIS IQ 101.7 ± 7.3 、VIQ 101.7 ± 10.5 、PIQ 101.4 ± 7.0 、Hoehn&Yahr重症度 2.0 ± 0.7 、Unified Parkinson's Disease Rating Scale 22.4 ± 9.0 、罹患年数 4.1 ± 2.3 年と、比較的早

期軽症例を対象とした。内服薬は通常通り服用し、諸検査を行った。

②健常高齢者群は17名で、男性8名、女性9名、平均年齢 65.2 ± 5.0 才、教育歴 10.8 ± 2.4 年、MMSE 28.6 ± 1.7 、WAIS IQ 99.9 ± 5.2 、VIQ 99.5 ± 6.9 、PIQ 99.9 ± 6.6 であり、精神神経疾患の既往・治療歴はなかった。

性比、年齢、教育歴、MMSE、WAIS IQ、VIQ、PIQ はいずれも両群間で統計学的に有意な差はなかった。

2. 課題

問題提示はいずれもPCとTVモニターを用いた。

①Mental Operation-Verbal (MO-Verbal) 課題

モニター中央に任意の曜日を大きく提示しておき、課題開始と共にこの画面が消え、1、2又は3の数字がランダムな順序で、7回提示されるように設定した。被験者には、提示された数字分だけ曜日をを進めることを要求した。例えば、最初に「木」曜日が提示され、それが消えるとともに3、2・・・と順に提示された場合、木曜日の3日後の日曜日、次に更にその日曜日の2日後の火曜日と進め、その過程を続行した。7回終了した時点でX印を提示し、最終的な曜日を解答させた。この際、反応速度は問題とせず、正答か否かを評価した。数字は各条件内では一定の速度で提示し、0.4Hzから0.2Hz間隔で1.8Hzまで、計8条件下で施行した。

②Mental Operation-Spatial (MO-Spatial) 課題

縦横3ますより成る碁盤模様をモニターに提示し、そのうちのあるます目に視標を

付けた。課題開始と共にこの画面を消し、上下左右のいずれかの方向を指す1本ないしは2本の矢印をランダムな順序で提示した。そして被験者には矢印の方向に矢印の数だけまず目を追跡させ、7回目終了時点で、最終位置を解答させた。MO-Verbal課題と同じく、0.4Hzから1.8Hzまで0.2Hz間隔で提示速度を変え、計8条件を施行した。

3. 実施方法

上記2種類の課題はいずれも次のような順序で行った。最も速い1.8Hz条件から順に最も遅い0.4Hz条件まで進み、その後は逆に遅い方から速い方に進んだ。8条件それぞれを、往復2回ずつ、計16問を1ブロックとした。このブロックをMO-Verbal課題、MO-Spatial課題それぞれ6ブロックずつ連続して施行した。最初の1ブロックは課題理解のために用い、解析からは除外した。従って合計5ブロック、各提示条件10問ずつを解析に用いた。両課題とも各提示速度ごとに10問中の正答率を評価した。検査中は発声や四肢の運動は禁止した。したがって、最後の解答の部分以外では、少なくとも明らかな運動の要素は含まれなかった。

C. 研究結果

両群において、両課題とも速度の増加とともに正答率の減少を示した。最も遅い0.4Hzでは両群、両課題とも8割以上の正答率であった。一方、最も速い1.8Hzでは両群、両課題ともほぼチャンスレベルの正答率であった。

次に、健常高齢者群とパーキンソン病患者群の間で提示速度の増加による正答数の

低下に相違があるかどうかを、反復測定分散分析を用いて、群と提示速度の交互作用を解析した。MO-Verbal 課題では統計学的に有意な交互作用を認めたのに対し($p < 0.005$)、MO-Spatial 課題では統計学的に有意な交互作用は認めなかった。これらより MO-Verbal 課題では遅い提示速度では両群間で差がないにも関わらず、提示速度が速くなるにつれて、パーキンソン病患者群で有意に正答率が低くなると結論された。

D. 考察

パーキンソン病の認知速度低下を評価した報告は既にいくつかみられる^{4) 5)}が、それらのほとんどは運動による反応を要求する反応時間課題を用いており、その解釈は慎重に行わなければならない。パーキンソン病患者では運動自体が遅くなるため、反応時間の遅延のみでは認知速度の低下とはいえない。そのため、反応時間課題を用いた報告では、課題の反応時間から単純な運動時間をひいたものを、認知に要した時間として対照群と比較検討している。しかし認知過程と運動準備・遂行過程の単純な和が反応時間となっているかどうかには疑問の余地がある。

今回我々は、刺激提示速度を調節する課題を用いることにより運動の要素を取り除き、認知速度を純粹に評価することができた。MO-Verbal 課題では速度増加と共にパーキンソン病群で有意に正答率が低下した。このことは、パーキンソン病での認知速度の低下を示すものと考えられた。一方、MO-Spatial 課題では、両群間で提示速度の効果に差はみられなかった。この結果から、MO-Verbal 課題でみられた両群間の差

は、視覚刺激を単に知覚する要素に起因するのではないと考えられる。

MO-Verbal 課題でみられた両群間の認知速度の差がなぜ MO-Spatial 課題でみられなかったのかを明らかにするため、今後は神経機能画像法を用い、解析を進めていく予定である。

E. 結論

パーキンソン病の認知速度低下を行動学的に評価した。刺激提示速度を調節する認知課題を用いることで、運動の要素を取り除いた純粹な認知速度を健常高齢者と比較することができた。その結果、パーキンソン病では健常高齢者に比較して認知速度の有意な低下が示された。

引用文献

- 1) R. G. Brown, C. D. Marsden: How common is dementia in Parkinson's disease?, *Lancet* ii: 1262-1265, 1984
- 2) F. J. Pirozzolo, E. C. Hansch, J. A. Mortimer, et al: Dementia in Parkinson's disease. A neurophysiological analysis, *Brain Cogn* 1: 71-83, 1982
- 3) F. Naville: Etudes sur les complications et les sequelles mentales de l'encephalite epidemique. La bradyphrenie, *Encephale* 17: 369-375, 423-436, 1922
- 4) A. Revonsuo, R. Protin, L. Koivikko et al: Slowing of Information Processing in Parkinson's Disease, *Brain Cogn* 21:

87-110, 1993

- 5) L. A. Howard, M. G. Binks, A. P. Moore et al: How convincing is the evidence for cognitive slowing in Parkinson's disease?, Cortex 30: 431-443, 1994

F. 研究発表
学会発表

- 1) Sawamoto N et al. Cognitive slowing in Parkinson's disease. 2nd International congress on mental dysfunction in Parkinson's disease, Amsterdam, 1999.

論文発表

- 1) Hanakawa, T. et al. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in parkinson disease. Ann Neurol 45: 329-336, 1999.
- 2) Hanakawa, T. et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. A single photon emission computed tomography study. Brain 122 : 1271-1282, 1999.
- 3) Toma, K. et al. Activities of the primary and supplementary motor areas increase in preparation and execution of voluntary muscle relaxation: An event-related fMRI study. J Neurosci 19:3527-3534, 1999.
- 4) Nagahama, Y. et al. Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time-locked with attention shift between object features. NeuroImage 10 :

193-199, 1999.

- 5) Hayashi, T. et al. Cerebral glucose metabolism in unilateral entorhinal cortex-lesioned rats: An animal PET study. NeuroReport 10 : 2113-2118, 1999.
- 6) Katsumi, Y. et al. The effect of sequential lesioning in the basal forebrain on cerebral cortical glucose metabolism in rats. An animal PET study. Brain Res 837 : 75-82, 1999.
- 7) Mima, T. et al. Brain structures related to active and passive finger movements in man. Brain 122 : 1989-1997, 1999.
- 8) Katsumi, Y. et al. Glucose metabolism in the rat frontal cortex recovered without the recovery of choline acetyltransferase activity after lesioning of the nucleus basalis magnocellularis. Neurosci Lett 280 : 9-12, 2000.

G. 所有権の取得状況
実用新案, 特許の取得なし.