

高齢者におけるワーキングメモリ機能の障害

苧阪 直行 大塚 結喜
(京都大学)
苧阪 満里子
(大阪外国語大学)

<要 旨>

本研究の目的は、ワーキングメモリを支えている帯状回前部(Anterior Cingulate Cortex: ACC)と前頭前野を中心とする脳内ネットワークが受ける加齢の影響を検討することであった。本研究では、成績にワーキングメモリの個人差が反映されるリーディングスパンテスト(RST)を若年者 10 名と高齢者 10 名に実施し、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)で若年者と高齢者の脳活動における違いを検討した。実験は、文を読みながら文中のターゲット語を記憶するリーディングスパン条件とターゲット語を系列再認する再認条件の 2 条件で構成されていた。ワーキングメモリが必要とされるリーディングスパン条件において、若年者の ACC に高齢者よりも強い活動が認められた。以上の結果から、ワーキングメモリを支える脳内ネットワークの中でも特に ACC が加齢の影響で活動低下していることが原因で、高齢者のワーキングメモリが劣化している可能性が示された。

<キーワード>

ワーキングメモリ、加齢、読解力、帯状回前部、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)

【はじめに】

ワーキングメモリは情報を一時的に保持するだけでなく、動的に変化させる記憶システムである。例えばあなたが本を読んでいる時、あなたは今読んでいる文の意味を理解しながら必要な情報を記憶しておかなければならない。このように情報を一時的に保持しながら積極的に処理を行なう記憶システムがワーキングメモリである。

ワーキングメモリが認知心理学者に注目されたのは、その個人差が読解や推論などの高次認知に影響を与えている可能性が示唆されているからである。例えば、Daneman and Carpenter(1980)が開発したリーディングスパンテスト(Reading Span Test: 以下 RST)は一連の文を読みながら各文中の単語を記憶するという読みに近い状況を作り出し、文章を読む際に利用可能なワーキングメモリの個人差を測定している課題である。その成績が読解力テストや推論の成績と有意な相関を示すことから、RST に反映されるワーキングメモリの個人差が読解力や推論などの高次認知課題の成績にも影響を

与えていると考えられた(Daneman & Merikle, 1996)。読みや推論などの高次認知で重要な役割を担っていると想定されている。

重要なのは RST のようなワーキングメモリ課題が高次認知課題と高い相関を示す一方で、単語を一時的に保持することを求められる短期記憶課題は高次認知課題と有意な相関を示さない点である。したがって情報を一時的に保持する機能とは別に、ワーキングメモリには高次認知と深い関わりを持つ機能があるのではないかと考えられる。

また近年ではニューロイメージング手法の発展に伴い、脳科学の側面からもワーキングメモリに対するアプローチが試みられている。Osaka らのグループは高次認知課題と高い相関を持つ複数のワーキングメモリ課題の個人差に影響を与えている脳領域を fMRI で調べており、その結果ワーキングメモリを支えているのは帯状回前部(Anterior Cingulate Cortex: ACC)と前頭前野(Prefrontal Cortex: PFC)を中心とする神経ネットワークである可能性が示された

(Osaka et al., 2004; Kondo et al., 2004; Osaka et al., 2003)。

更に、加齢によって RST 成績は低下することが知られているが(Lustig et al., 2001)、ワーキングメモリが加齢の影響で衰退しているとすれば、ワーキングメモリを支える神経ネットワークにも何らかの変化が認められるのではないかと考えられる。ワーキングメモリ課題の成績による違いが神経基盤においても認められるかという問題に関しては、Osaka et al.(2004)が RST 成績の高い群と低い群に分けた若年者の脳活動の違いを比較することによって検討している。その結果、高成績群と低成績群が導入している脳領域に大きな違いは認められなかったが、高成績群は ACC の活動強度が低成績群よりも有意に高かった。加齢によってワーキングメモリ課題の成績が低下するという行動知見を考え合わせると、ワーキングメモリを支える脳内ネットワークの中でも特に ACC が加齢の影響で衰退している可能性が高いと考えられる。

一方で、様々な認知課題で高齢者の成績低下が認められるのは前頭前野の衰退に起因するという見方もある。この見方と一致するように、ワーキングメモリ課題を用いた多くのニューロイメージング研究で高齢者はやはり前頭前野の活動低下を示している(Cabeza, 2001; Reuter Lorenz et al., 2000; Bart Rypma & D'Esposito,

2000; B. Rypma, Prabhakaran, Desmond, & Gabrieli, 2001)。特に前頭前野の背外側部の衰退によって、高齢者はワーキングメモリの短期貯蔵から保持情報を検索できなくなっている可能性が指摘されている。しかし、前述したようにワーキングメモリの特徴は情報を一時的に保持する機能とは別に、ワーキングメモリには高次認知と深い関わりを持つ機能を持つと想定されている点である。したがってワーキングメモリの個人差が反映されるような課題を用いた場合には、加齢の影響が認められるのは PFC ではない可能性がある。

本研究では機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging; 以下 fMRI)を用いて、ワーキングメモリを支える神経基盤が受ける加齢の影響を検討した。ワーキングメモリがよく反映される課題として、本研究では先行研究で若年者も高齢者も高次認知の一環である読解力と高い相関を示している RST を採用した(Lustig et al., 2001)。若年者が RST に携わる際の脳活動については、Osaka et al.(2004)によって帯状回前部(ACC)と前頭前野(PFC)を含むネットワークが課題遂行を支えていることが既に明らかになっている。先行研究に基づき、本研究では ACC と前頭前野が受ける加齢の影響を検討した。

方法

被験者 若年者 10 名(平均年齢 24.5 歳,範囲:20 – 29 歳)と高齢者 10 名(平均年齢 68.8 歳,範囲:65 – 71 歳)で、全員右利きの男性だった。若年者は京都大学と大阪外国語大学の学部生と大学院生で、高齢者は人材派遣会社を通じて募集された。

なお、高齢者には今回の課題を遂行することが可能であるかを判断するために予備実験を実施した。課題は通常の日本語版 RST (荳阪・荳阪, 1994)と同様のものであり、被験者は画面に提示された文を声に出して読み上げながら各文に含まれるターゲット語を覚え、規定数の文を読み上げた後にターゲット語を系列再生することを求められた。文の数は 2 文から始まり、5 試行中 3 試行を完全に再生すると 1 文多い条件に進む方式で 5 文条件まで設けられていた。得点は系列再生された単語数の合計で表わされ、予備実験に参加した 16 名のうち 2 文条件で 2 試行以上完全に再生した 10 名が本実験に参加した。

課題と手続き 被験者にはリーディングスパン条件、再認条件およびベースライン条件の 3 条件が実施された。各試行はリーディングスパン条件と再認条件で構成され、常にリーディングスパン条件に続いて再認条件が行なわれた(Figure. 1 参照)。リーディングスパン条件と再認条件は 12 試行ずつ実施された。本実験に入る前に、スキャナーの中で練習試行としてリーディングスパン条件と再認条件が 3 試行ずつ行なわれた。

リーディングスパン条件 被験者は画面に提示された文の意味が正しいかどうかを判断しながら各文に含まれるターゲット語を記憶するように求められた(Figure. 1 参照)。実験に用いられた文の半数は意味的に正しかったが、残りは意味的に誤っていた。文の長さは漢字かな混じりで 14 から 21 文字であった。記銘すべきターゲット語は 1 文あたりひとつとし、下線で示した。ターゲット語は全て漢字 2 字の名詞であった。

各試行では、3 つの文が 6 秒ずつ連続的に提示された。被験者は提示された文の意味が正しければ

左手の親指のボタンを、誤っていれば右手の親指のボタンを出来るだけ速く押すことを求められた。同時に、文中のターゲット語を出現した順番通りに覚えておくように被験者は教示されていた。

再認条件 被験者は画面に提示された単語がリーディングスパン条件で覚えた単語かどうかを再認するように求められた(Figure. 1 参照)。用いられた単語の半数はターゲット語と一致していたが、残りの半数はリーディングスパン条件で出現していない単語であった。提示された単語は全て漢字 2 字の名詞であった。

各試行では、3つの単語が6秒ずつ連続的に提示された。被験者は提示された単語が覚えたターゲット語に含まれていれば左手の親指のボタンを、含まれていなければ右手の親指のボタンを出来るだけ速く押すことを求められた。

fMRI データ取得 画像データを取得するために、島津・マルコーニ社製 1.5 テスラの fMRI スキャナー装置を使用した。頭部はスポンジと額のテープで固定し、頭部運動を最小限に抑えた。機能画像は厚さ 6mm で 20 枚取得し(TR = 2000ms, TE = 48ms, flip angle = 80° , FOV = 25.6×25.6cm), 解剖画像は実験後に取得した(TR = 12ms, TE = 4.5ms, flip angle = 20° , pixel matrix = 256×256, FOV = 25.6×25.6cm)。刺激はソフトウェア Presentation (Neurobehavioral systems Inc., San Francisco, CA)で MRI スキャナーと同期させて生成し、プロジェクターでスクリーン上に提示した。被験者はスクリーン上の刺激を鏡越しに見ていた。

データ解析 MATLAB (MathWorks Inc., Sherborn, MA)上で動作する SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)によって、画像データを解析した。スキャンを開始してから 6 枚目までの画像は磁力が不安定であるため解析から除外し、残りの 286 枚の機能画像は頭部運動による誤差を補正するために再調整した。機能画像の取得中に 1 ミリ以上の頭部運動が認められた被験者はいなかったため、全ての機能画像を解析に用いた。再調整の後に、解剖画像は平均機能画像に一致させた。機能画像は解剖画像で標準化してから半値幅 7 mm のガウシアン・フィルタで空間的に平滑化した。課題パラダイムに関連したボクセルを同定するためにはボックス・カー機能を選択した。高域フィルタは課題の反復周期である 276 秒で切り取った周波数に、低域フィルタは血流反応(hemodynamic response function)に設定した。

若年者と高齢者にランダム効果モデル(random effects model)を適用し、閾値はボクセル・レベルで $P < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons に設定した。更に、対応のない t 検定(voxel-level threshold uncorrected for multiple comparison, $P < 0.001$)によって若年者と高齢者の脳における活動領域を比較した。各課題条件における活動領域を同定するには Talairach and Tournoux (1988)の脳地図を参照した。

結果

行動データ 若年者も高齢者も各条件で 90%以上の安定したパフォーマンスを示した。各条件の平均正答率に対して年齢群が及ぼす効果を検討するために、対応のない t 検定を実施した。リーディングスパン条件の文意正誤判断では、若年者の平均正答率(98%, SD=0.82)は高齢者の平均正答率(91%, SD=2.96)よりも有意に高かった [$t(18)=2.46$, $p<.05$]。同様に、再認条件における単語再認でも若年者の平均正答率(99%, SD=0.31)は高齢者の平均正答率(94%, SD=2.39)よりも有意に高かった [$t(18)=2.74$, $p<.05$]。

fMRI データ リーディングスパン条件で各年齢群に認められた主な活動領域を、それぞれ Table 1 に示す(voxel-level threshold uncorrected for multiple comparison, $P < 0.001$)。若年者と高齢者で認められた活動領域はほとんど重なっていた。更に、若年者と高齢者で活動に差がある領域を同定するために対応のない t 検定を実施した。リーディングスパン条件では、ACC と右の運動前野(BA6)で若年者は高齢者よりも有意な活動を示したが、PFC では活動に差が認められなかった(Table 1、Figure 2 参照)。一方、高齢者は右の中側頭回(R21: Middle temporal gyrus)とウェルニック野で若年者よりも有意な活動を示した(Table 1 参照)。

考察

リーディングスパン条件の遂行時には、ワーキングメモリを支える脳内ネットワークの中でも特に ACC で加齢による活動低下が認められたが、PFC では年齢による違いは認められなかった。したがって高齢者が高次認知課題でワーキングメモリを利用することが困難になる原因は、PFC ではなく

ACC が加齢の影響で衰退しているためであると考えられる。

興味深かったのは、高齢者が右の中側頭回(R21)とウェルニック野で若年者よりも高い活動を示したことである。高齢者が右の中側頭回で若年者よりも高い活動を示すことは、被験者に文の理解を求めた Grossman et al.(2002)の実験でも報告されている。ウェルニック野は既によく知られているように言語理解を支えている脳領域である(平山・河村, 1993)。よって高齢者は RST に含まれる文や単語などの言語材料を理解するために、中側頭回やウェルニック野を若年者よりも活発に活動させる必要が生じているのではないかと推察される。

では、なぜ高齢者は若年者が導入していない言語領域を導入しているのだろうか？おそらく高齢者は RST に含まれる言語材料を処理するために若年者よりも多くの努力を必要としているのではないかと考えられる。ただし、言語能力は加齢の影響を受けにくい生涯に渡って安定した認知能力であることが知られており、今回の実験でも言語処理だけでなくワーキングメモリが必要とされたリーディングスパン条件の文意正誤判断で高齢者は 90%以上の高い成績を示している。したがって、高齢者は若年者が利用していない領域を導入することで言語能力をある程度のレベルに維持することに成功していると言えるのではないだろうか(Hedden & Gabrieli, 2004; Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003)。このように若年者は利用していない脳領域で認知機能の低下を防ぐ「補償」を行なっている可能性は Reuter Lorenz(2002)によって指摘されている。更に、Reuter Lorenz の補償仮説では高齢者は若年者よりも多くの領域を利用して機能補償を行なうために、より高次の機能に関わる脳活動を低下させるコストを払っている可能性が指摘されている。今回の実験で加齢による活動低下が認められた ACC は、若年者でも個人差が生じるほど高次の過程を支える領域である。したがって ACC の活動低下は言語機能を補償したコストとして生じた可能性が高いと考えられる。

ACC が衰退することでなぜワーキングメモリを支える脳内ネットワーク全体が働かなくなるのかという疑問に今回の実験だけで答えることは難しい。しかしニューロイメージング法によって ACC を検討した先行研究を考慮すると、ACC の活動低下で阻害されたのはエラーの起こりやすい状態を検出し課題遂行状況をオンラインでモニタリングする評価的処理ではないかと推察される(Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999; Carter et al., 1998; Carter et al., 2000)。ACC が評価的処理に従事しているという解釈は、オペレーションスパンテスト (Operation Span Test: 以下 OST) を用いて加齢の効果を検討した Smith et al.(2001)と本実験の結果の違いからも支持される。本研究では若年者でのみ ACC に活動が認められたが、Smith et al.(2001)では若年者でも高齢者でも ACC にほとんど活動が認められなかった。これは RST では OST よりも評価的処理が必要とされるからではないかと考えられる。一連の文を読みながら文中の単語を記憶することを被験者に求める RST に対して、OST は一連の計算を行ないながら単語を保持しておくことを被験者に求める課題であるため、ワーキングメモリで特に課題切り替えを行なう必要があることがわかっている(Miyake et al., 2000)。つまり、RST では文という 1 つの刺激に対して 2 つの作業を行なわなければならないのに対し、OST では計算式と単語のそれぞれに対して 2 つの作業を被験者は行なうことになる。言い換えれば RST では被験者は自発的に 2 つの作業を調整しなければならず、そのために自分の課題遂行状況を評価的過程によってモニタリングする必要があるのではないかと推察される。それに対して OST では計算式と単語という明らかに異なる刺激に合わせて 2 つの作業を切り替えればよいので、現在の課題遂行状況をモニタリングする評価的過程はさほど必要なかったのではないかと考えられる。したがって、OST よりも評価的処理を必要とする RST を用いた本研究では若年者の ACC に活動が認められたのではないかと推察される。

結語

本研究の目的は、ワーキングメモリを支える脳内ネットワークが加齢の影響でどのように変化しているのかを検討することであった。そのために fMRI を用いて、ワーキングメモリを必要とする想定されているリーディングスパンテストを実施中の若年者と高齢者の脳活動を比較した。その結果、帯状回前部(Anterior Cingulate Cortex: ACC)の活動が加齢の影響で低下しているために、高齢者がワーキングメモリを若年者のようにうまく用いられなくなっていることが示された。

TABLE 1 リーディングスパン条件において若年者と高齢者が示した活動領域

Brain region activation	Brodmann's	Coordinates			Z score	Voxels
		x	y	z		
Younger						
anterior cingulate cortex	R32	4	26	42	4.53	173
middle frontal cortex	L9	-46	16	34	4.32	701
inferior frontal cortex	L44	-40	12	24	4.96	
	L47	-42	30	8	4.45	243
superior parietal lobule	L7	-30	-52	56	4.11	187
middle temporal cortex	L21	-58	-54	2	4.23	118
visual association cortex	L18	-10	-98	6	5.19	1041
	R18/37	26	-84	0	5.17	1117
Older						
inferior frontal cortex	L45/44	-44	28	20	4.32	808
		-46	8	42	4.31	
superior parietal lobule	R7	30	-60	52	4.67	161
	L7	-26	-52	52	3.98	170
visual association cortex	R19/18/17	32	-72	-18	4.97	986
	L18/19	-28	-94	8	4.44	204
Younger > Older						
premotor area	R6	46	0	54	3.84	64
anterior cingulate cortex	R32	4	16	32	3.72	41
Older > Younger						
Werniche area	L22	-58	-44	18	4.12	90
middle temporal gyrus	R21	36	6	-32	3.84	42

Note : z > 3.7

Abbreviations: L=left; R=right

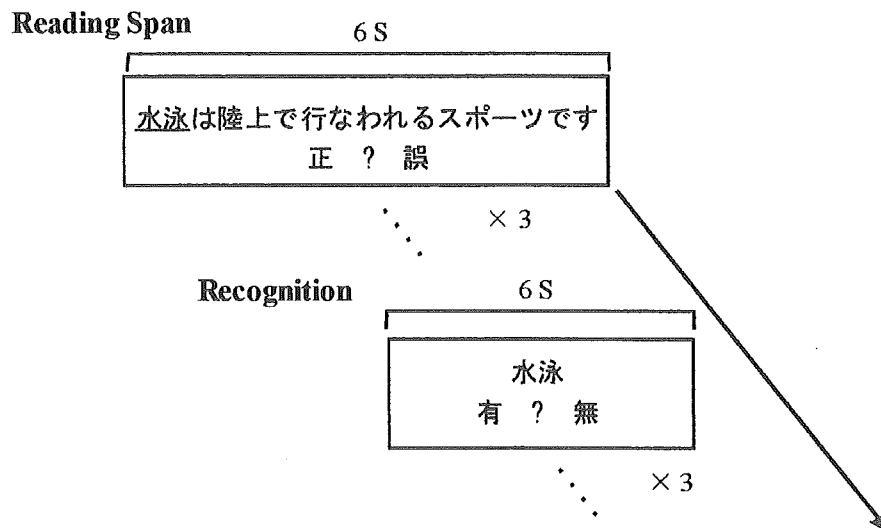


FIGURE 1 リーディングスパン条件と再認条件の1試行の流れ

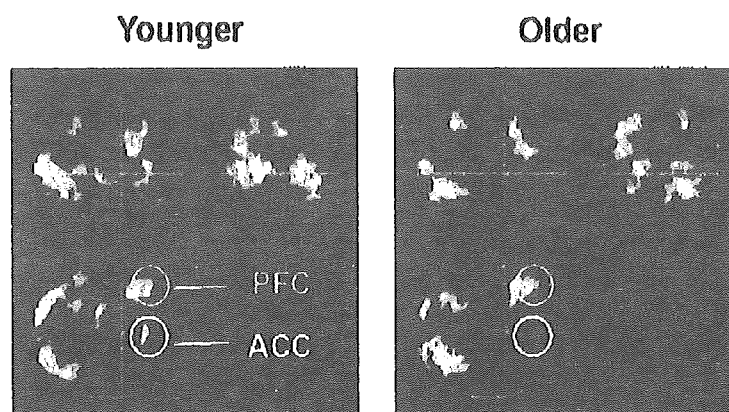


FIGURE 2 リーディングスパン条件における若年者と高齢者の脳活動を示した3面図

青い丸で囲まれているのが前頭前野であり、白い丸で囲まれているのがACC。ACCでは若年者しか有意な活動を示していないが、前頭前野では若年者も高齢者も有意な活動を示している。

引用文献

- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179-181.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747-749.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., et al. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(4), 1944-1948.
- Cabeza, R. (2001). Cognitive neuroscience of aging: Contributions of functional neuroimaging. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42(3), 277-286.
- Daneman, M., & Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11, 671-684.
- Daneman, M., & Merikle, P. M. (1996). Working memory and language comprehension: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin and Review*, 3(4), 422-433.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., Gee, J. (2002). Age-related changes in working memory during sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*, 15(2), 302-317.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 5(2), 87-96.
- 平山恵造・河村 満 1993 MRI脳部位診断 医学書院
- Kondo, H., Morishita, M., Osaka, N., Osaka, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *Neuroimage*, 21(1), 2-14.
- Lustig, C., May, C. P., & Hasher, L. (2001). Working memory span and the role of proactive interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(2), 199-207.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- 荳阪満里子・荳阪直行 1994 読みとワーキングメモリ容量—日本語版リーディングスパンによる測定— *心理学研究*, 65, 339-345.
- Osaka, M., Osaka, N., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., Aso, T., et al. (2003). The neural basis of individual differences in working memory capacity: an fMRI study. *Neuroimage*, 18(3), 789-797.
- Osaka, N., Osaka, M., Morishita, M., Kondo, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). The neural basis of

- executive function of working memory: An fMRI study based on individual differences. *NeuroImage*, 21(2), 623-631.
- Reuter Lorenz, P. A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(9), 394-400.
- Reuter Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., et al. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 174-187.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience*, 3(5), 509-515.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., & Gabrieli, J. D. (2001). Age differences in prefrontal cortical activity in working memory. *Psychol Aging*, 16(3), 371-384.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen*, 132(4), 566-594.
- Smith, E. E., Geva, A., Jonides, J., Miller, A., Reuter Lorenz, P., & Koeppel, R. A. (2001). The neural basis of task-switching in working memory: effects of performance and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(4), 2095-2100.
- Talairach, J., and Tournoux P. (1988). *A Co-planar stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart , NY: Thieme.