

認知機能の加齢性変化と認知予備能

東京女子医科大学医学部神経内科学

ヨシザワ ヒロシ ウチヤマシンイチロウ
吉澤 浩志・内山真一郎

(受理 平成26年1月20日)

The Cognitive Neuroscience of Aging and the Cognitive Reserve

Hiroshi YOSHIZAWA and Shinichiro UCHIYAMA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Aging affects brain structure and function, and these changes may lead to age-related cognitive decline. However, there remains debate with respect to the aging mechanism. First, the decline of cognitive function is not homogeneous. Some cognitive domains are maintained while others deteriorate. Second, many neuroimaging methods have been applied to examine age-related differences and changes in brain structure and function. However, detailed profiles of neuroimaging data have been inconsistent. Third, the presence of disease-related brain changes does not necessarily imply cognitive decline; some individuals with severe Alzheimer disease pathology, cerebral infarction, and traumatic brain injury are non-demented in life. These patients are considered as having higher cognitive reserve, which is associated with a lower risk for dementia. Education, premorbid IQ, occupational attainment, cognitive-stimulating leisure activities, and exercise may reduce the direct relationship between the degree of brain pathology or damage and the clinical manifestation of these changes. This review covers age-related cognitive changes, aging effects shown by neuroimaging, the concept of cognitive reserve and the importance of cognitive training.

Key Words: normal aging, dementia, cognitive function, cognitive reserve, education

はじめに

国連の世界保健機関 (WHO) による高齢者の定義は65歳以上とされており、総務省統計局資料によると、2013年8月1日現在、日本の総人口1億2,731万人に対して、65歳以上の高齢者は3,128万6千人で総人口の24.6%を占める。そして2025年には人口の30%を超えると推定されている。ただか50年前(1963年)には、その比率は5.8%であったことを考えると日本の高齢化は先進諸国の中でも群を抜いており、急速に高齢化社会へと突入していることがわかる (<http://www.e-stat.go.jp>)。老化は生物にとって避けられないものであり、誰しもが年を重ねる。脳の機能も加齢によって変化を余儀なくされ、認知機能、特に記憶や精神運動処理速度、実行機能が加齢による影響を受けるとされる。加齢による認知機能低下は、脳の構造的・機能的変化を反映して

おり、様々な神経画像研究によって加齢のメカニズムが明らかにされてきている。

また多くの臨床病理研究から、剖検時にアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の病理を有していても、生前に全く認知機能低下を呈さない人が一定の比率で存在することが知られており¹⁾、おそらく生前には認知予備能 (cognitive reserve) が高いために症状を呈さなかったのであろうと考えられている。

本稿では加齢に伴う神経心理学的変化と神経機能画像所見の変化について自験例を含めて報告し、併せてこれまでの認知機能の正常老化に関する神経心理学的研究、神経画像研究について概説する。また認知予備能に関する研究や認知訓練の研究の重要性についてもふれた。

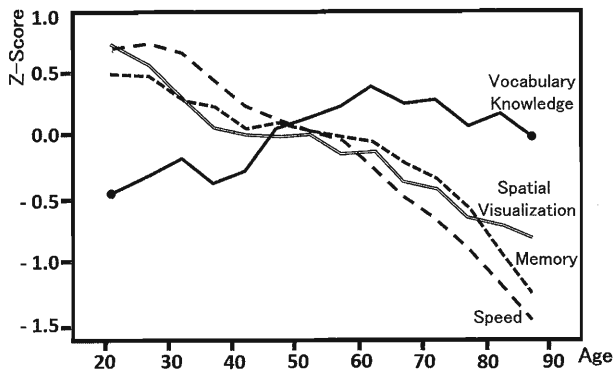


Fig. 1 Decline in specific cognitive ability (based on Salthouse, 2010)
Cognitive speed, visuospatial function, and memory decline as a function of chronological age.

1. 正常老化における認知機能の変化

認知機能検査（神経心理検査）は、主に疾患に伴う認知機能障害の同定と、その経時変化に使用され、各疾患に応じてその認知機能的 profile が異なっていることが示されている。AD では、早期から記憶力低下が前景に立ち、続いて視空間認知障害を伴い、また遂行機能障害を認めることも多い。また Lewy 小体型認知症では、早期から視空間認知障害と注意障害が認められる。対して特に病理的变化を伴わない正常老化においても、一部の認知機能は低下していくことがあり、臨床場面においては、脳神経疾患に伴う認知機能低下と明確に区別することが求められる。しかしながら、病的な認知機能低下と正常老化に伴う認知機能低下は、病理学的には区別しえても、臨床的には連続性があり、一部重複する場合もあるため、区別することは容易ではない。正常老化には個人差があり、そこに病理学的背景が加わったときに生じる認知機能変化も、その個人差の上に乗るため、病理学的変化とそれに伴う臨床症状との関係は 1 対 1 対応ではないためである。

臨床場面で用いられる認知機能検査は、理想的には年齢階層ごとに多数例の正常者データを集め、標準化されていることが望ましい。またある特定の認知機能（認知機能の下位ドメイン）を特異的に評価しうることが望まれる。認知機能の下位ドメインとは、例えば言語機能、記憶能力、視空間認知能力、注意機能/処理速度、遂行機能などである。遂行機能はさらに細分化され、組織化、作動記憶、精神的柔軟性、戦略的思考、抽象化能力、抑制機能などに分けられる。そのそれぞれの下位ドメインはそれぞれ脳の異なった場所で処理されていると考えられてお

Table 1 Correlations between neuropsychological test scores and age in normal subjects

	r	p value
RAVLT. T1 (immediate memory)	-0.248	0.002
RAVLT. T5-T1 (memorization)	-0.043	0.316
RAVLT. T6/T5 (memory storage)	-0.162	0.036
ROCFT. copy	-0.130	0.072
ROCFT. recall	-0.337	<0.001
Digit span forward	-0.167	0.033
Digit span backward	-0.298	<0.001
Semantic fluency	-0.308	<0.001
Letter fluency	-0.151	0.053
SDMT	-0.661	<0.001
Stroop test part 1 (time)		
Word reading	-0.331	<0.001
Stroop test part 3 (time)		
Color-Word reading	-0.556	<0.001
TMT A	0.464	<0.001
TMT B	0.508	<0.001
WCST. CA	-0.266	0.003
WCST. PEM	0.032	0.371
WCST. PEN	0.092	0.174
WCST. DMS	0.242	0.006

The scores of RAVLT (memory), digit span forward (attention), digit span backward (working memory), SDMT (divided attention), Stroop test (inhibition/cognitive speed), and Trail making test A&B (divided attention/cognitive speed) were negatively correlated with age. No significant correlations were detected with age in the letter fluency test and perseverative errors Wisconsin card sorting test.

RAVLT, Rey's Auditory Verbal Learning Test; ROCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SDMT, Symbol Digit Modality Test; TMT, Trail Making Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WCST. CA, WCST. Categories Achieved; WCST. DMS, WCST. Difficulty of Maintaining Set; WCST. PEM, WCST. Perseverative Errors of Milner; WCST. PEN, WCST. Perseverative Errors of Nelson.

り、加齢による脳の脆弱性の差により、加齢による能力低下はドメインによって異なる可能性がある。

Salthouse²⁾は、横断的な加齢研究において、認知機能の加齢性変化について検討している。Fig. 1 に示すように、認知機能の加齢による低下は、認知機能の下位ドメインによって異なることがわかる。例えば 50 歳以上では、加齢により処理速度 Speed、記憶力 Memory は急速に低下するのに対して、言語性機能 Vocabulary Knowledge などはあまり変化がないか、むしろ高まることもある。

我々の正常者における認知機能についての検討でも、心理検査による加齢に伴う影響の違いが確認された (Table 1)³⁾。前頭葉の言語機能の評価の指標となる音韻性の語想起課題 (letter fluency) と視空間認知課題である Rey 複雑図形模写課題 (the Rey-

Osterrieth Complex Figure Test (ROCF⁴⁵⁾)は加齢による影響をほとんど受けないのに対して、注意力の指標である数字の順唱、処理速度の指標である Symbol digit modality test (SDMT), Trail Making Test A (TMTA), TMTB, 作動記憶の指標である数字の逆唱、各種記憶課題において加齢による低下効果が示された。ヒトの認知機能の加齢に対する脆弱性は一様ではなく、加齢により低下しやすい認知機能と高齢になっても保たれる機能が存在することが明らかとなった。また多くの研究から、前頭葉がもつ遂行機能 executive function, 例えば企画、組織化、戦略的思考などの能力が、特に加齢による影響を受けることがわかっており、前頭葉加齢仮説 frontal aging hypothesis⁶⁾を示唆するものといえる。

正常者の認知機能の推移を把握しておくことは、脳損傷患者や認知機能低下患者の診断に際し特に重要であり、加齢性の認知機能低下を病的なものとして誤って判断しないようにしなければならない。

2. 正常老化における神経画像の変化

1) 形態画像

正常加齢に伴う脳の形態的变化に関してはこれまで多くの報告がされてきている。最近のMRI統計画像を用いた解析では、加齢により灰白質の容量は中年からびまん性に減少し始め、特に前頭葉での減少が目立つこと、ならびに白質は40歳まで脳の成熟がみられるため、U字型の非直線性変化を呈することが示されている⁷⁾。特に加齢効果の大きい脳領域としては、中心溝周囲皮質、島、および前部帯状回であり、逆に萎縮の影響が少ない脳領域としては、扁桃、海馬、嗅内野があげられる⁸⁾⁹⁾。

T2強調画像MRIにてしばしば白質に高信号域を認め、white matter hyperintensities (WMH)と呼ばれる。WMHは症状の全くみられない高齢者にもみられる。WMHの神経病理学的背景は髄鞘蒼白化やグリオーシスであり、脳血流低下や無症候性の虚血巣を反映していると考えられる。加齢が最も大きな要因であるが、高血圧や動脈硬化、一過性虚血発作の既往などとも関係が深い。加齢によるWMHと認知機能障害は密接に関係することが数々の研究で報告されている¹⁰⁾。

新しい画像解析法であるdiffusion tensor imaging (DTI)や拡散強調画像diffusion weighted imaging (DWI)を用いて白質の微小線維連絡を解析する研究も散見され、前頭葉白質やレンズ核のaverage diffusion coefficient (ADC)値が年齢と相関すること

や、半卵円中心や頭頂葉、脳梁膝部におけるfractional anisotropy (FA)が加齢により低下することなどが示されている¹¹⁾。

2) 機能画像

正常加齢に伴う脳の機能変化に関しては、今までpositron emission tomography (PET)を用いた糖代謝の測定やsingle photon emission computed tomography (SPECT)を用いた脳血流の測定がなされてきた。それらの多くは、前頭葉の背外側から内側皮質、前部帯状回、シルビウス裂周囲皮質、および島などで脳血流の低下がみられることを報告している。

我々の正常者を対象としたFDG-PET研究でも、同様に前頭葉の重要性を示唆している。34~76歳までの健常成人123例にFDG-PETを行ったところ、Fig.2のように加齢に伴い前頭葉内側面、前頭葉背外側、側頭葉前部の糖代謝が低下していることが示された¹²⁾。加齢により注意、遂行機能の低下がみられ、またそれらの機能を統括する前頭葉の機能低下が示唆されるという前頭葉加齢仮説frontal aging hypothesis⁶⁾を裏付けるものと言える。

最近では脳の老化研究において、functional magnetic resonance imaging (fMRI)を用いた方法が強力なtoolとして普及してきている。fMRIはBOLD (bold-oxygen-level-dependent)信号として神経活動を間接的に取り出す方法で、neurovascular couplingという神経活動と血流動態変化が密接に関係しているという事実に基づくものである。これまでの研究では、高齢成人では、記憶課題におけるfMRI記録において、記憶の検査成績とそれに伴う脳の活動パターンの変化が指摘されている。記憶に関わる脳の多くの領域において、その反応性は低下し、課題成績の低下を反映するものと考えられている。しかし一部の研究では高齢者の課題反応性は逆に賦活亢進することを示しており、これは認知課題に対して、より柔軟に対応しようとする脳の代償性変化であることが示唆されている。おそらく加齢に伴う脳の機能低下が軽度な場合には、代償性機転が主に働き賦活亢進を呈し、認知機能障害がより進行した状態では代償機転がもはや働かず、賦活低下のパターンをとるためであろう。

3. 認知予備能

これまでにも死後剖検にて病理学的にADと確定診断された患者の中でも、生前になら知的機能低下がみられなかった者が一定の比率で存在してい

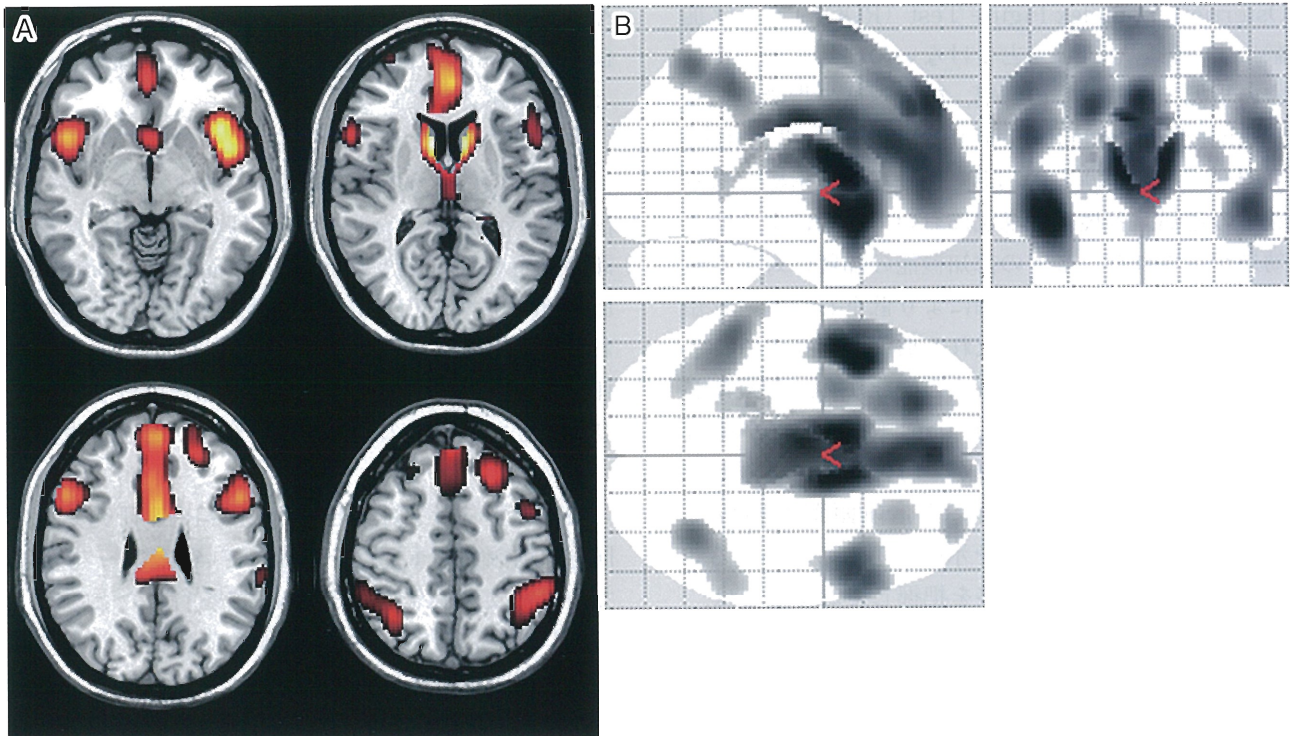


Fig. 2 Effects of aging shown with ^{18}F -FDG PET

The spatial distribution of glucose metabolism negatively correlated with age, after adjusting for years of education and MMSE score.

A: Axial View; Left hemisphere is on the right-side. B: Glass Brain View.

ることが報告されてきた¹¹⁾。また同程度の脳損傷を受けた頭部外傷患者において、患者によってその認知障害のレベルが異なることや、回復の経過も大きく異なることが示されてきた。これらの患者は、何らかの形でADの病理や脳損傷に抵抗する脳の予備能を持っていると考えられている。これまでに予備能として確認されてきたものとしては、例えば脳の容積であったり、教育歴や職業歴、生前のIQ、余暇活動や運動であったりする。

このうち脳の容積、脳重、脳周囲径などの形態学的な大きさは脳予備能 (brain reserve) と呼ばれ、病理学的な侵襲に対して、認知機能低下を引き起こすまでの間にシナプスやニューロンなどの形態的な余裕があることを示唆する。対して教育歴や病前の知的活動は認知予備能 (cognitive reserve) と呼ばれ、効率的に、柔軟に脳内ネットワークを使用する能力を反映する¹³⁾。つまり脳予備能は脳の hardware レベルの問題であって、認知予備能は software レベルの柔軟性、抵抗性を意味する。さらに認知予備能は神経予備能 (neural reserve) と神経代償機能 (neural compensation) に分けられる。神経予備能とは、課題を遂行する共通の脳内ネットワークを使用する際

の効率性と容量の個人差のことであり、神経代償機能とは、病的状態のときに、それまで使用していた既存のネットワークだけでなく、新しいネットワークや代替のネットワークを追加して利用する能力である。どちらも脳がADなどの病理変化や外傷性脳損傷 (traumatic brain injury : TBI) などの損傷に陥ったときに、病理的变化に対して認知機能を保持するために有効に働くと考えられる。

Richards ら¹⁴⁾は、英国で行われた前方視的疫学研究において、53歳時の知的機能 (推定IQ) は、小児期の認知機能、教育歴、そして成人してからの職業によって独立に影響を受けていることをパス解析により示した (Fig. 3)。この研究により、認知予備能は固定化したものではなく、人生のいかなる時点における知的活動により修飾を受ける可能性が示されている。しかしそれぞれの要素の関与は一様ではなく、最も影響を受けるのはその人の8歳時の認知機能であり、続いて受けた教育レベルが関与する。しかし成人してからの職業は53歳時の知的機能にはさほど影響しないことが明らかとなった。

ここで、認知予備能に影響すると考えられてきた教育、病前IQ、職業、余暇活動、運動の各要素につ

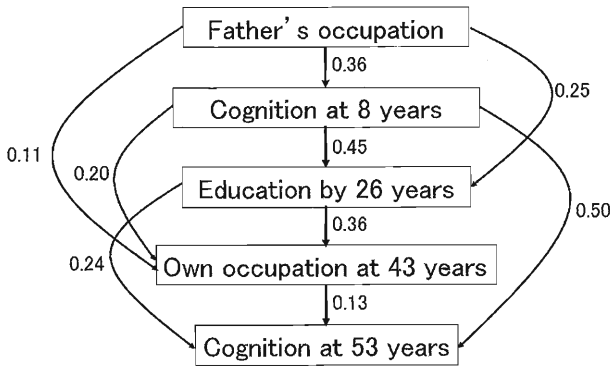


Fig. 3 Lifetime contributors to cognitive ability at age 53 years (based on Richards and Sacker, 2003) Values refer to the regression weights in a path model. The path from cognitive ability at 8 years was strongest, followed by education. The path from occupation attainment was less important.

いて、従来の疫学研究の結果について個別に述べることにする。

1) 教育

これまで、多くの認知予備能の研究では教育歴を予備能の指標としている。Meta-analysisによると、15個の疫学研究のうち10個の研究で教育による認知機能低下に対する防御的効果が示され、総合して認知機能低下を来す危険率は教育により47%減少しうることが示されている¹⁵⁾。我々の横断的研究においても、教育歴が高いほど作業記憶 (working memory)、言語能力、分配性注意の検査成績が高いことが示された (Table 2)。教育によってさまざまなドメインの認知機能が影響されることを示唆している³⁾。

2) 病前 IQ

病前のIQ、すなわち認知機能低下が生じる前の知的機能が、その後の認知症発症リスクを低めるかという研究は数少ないが、それらの結果からは認知機能低下を来す危険率は病前のIQにより42%減少しうることが示されている。

3) 職業

知的に複雑な職業に従事することによる認知機能低下の予防的効果が、15個の研究のうち10個の研究で示された。特にSchmandら¹⁶⁾は、職業的地位と管理職的地位の間について検討し、仕事の地位自体よりもむしろ、人生の中で数多くの部下を管理した経験が認知機能低下の予防的効果を持つことを示している。Meta-analysisから知的に高い職業に従事していた者は、そうでない者に比べて、将来の

Table 2 Correlation between neuropsychological test scores and years of education in normal subjects

	r	p value
RAVLT. T1 (immediate memory)	0.133	0.069
RAVLT. T5-T1 (memorization)	0.110	0.110
RAVLT. T6/T5 (memory storage)	0.053	0.277
ROCFT. copy	0.229	0.005
ROCFT. recall	0.002	0.490
Digit span forward	0.115	0.105
Digit span backward	0.151	0.049
Semantic fluency	0.170	0.034
Letter fluency	0.256	0.003
SDMT	0.374	<0.001
Stroop test part 1 (time)		
Word reading	-0.331	<0.001
Stroop test part 3 (time)		
Color-Word reading	-0.556	<0.001
TMT A	-0.248	0.003
TMT B	-0.209	0.012
WCST. CA	0.025	0.399
WCST. PEM	-0.024	0.404
WCST. PEN	-0.066	0.250
WCST. DMS	-0.056	0.283

Education level was positively correlated with performance on the digit span backward, semantic fluency, letter fluency, SDMT, Stroop test, TMT A, and TMT B tests.

認知機能低下を来す危険率を44%減少しうることが指摘されている。

4) 余暇活動

知的な余暇活動への参加は、ADなどの認知症疾患の発症率を下げるという疫学研究は多くなされてきた。特に成人になってからの生活スタイルは認知機能低下を和らげると考えられている。これまでに6個の研究で、認知機能に刺激効果のある余暇活動により認知症の発症を予防する効果があることが示されており、将来の認知機能発症の危険率を50%減少しうるとされる。

5) 運動

運動は健康な加齢に貢献し、さまざまな身体疾患の予防と死亡率の低下をもたらすことは明らかであるが、認知機能に対する影響も数多く検討されてきた。その多くは、定期的な身体活動は後年の認知機能低下を予防する結果を示しており、特に有酸素運動の認知機能に対する改善効果は多くの介入研究によっても認められている。例えば軽度認知障害患者に対して行われた介入研究からは、運動療法介入群では対照群に比し、心理検査の結果や認知症重症度に関して改善効果が得られたことが示された。動物

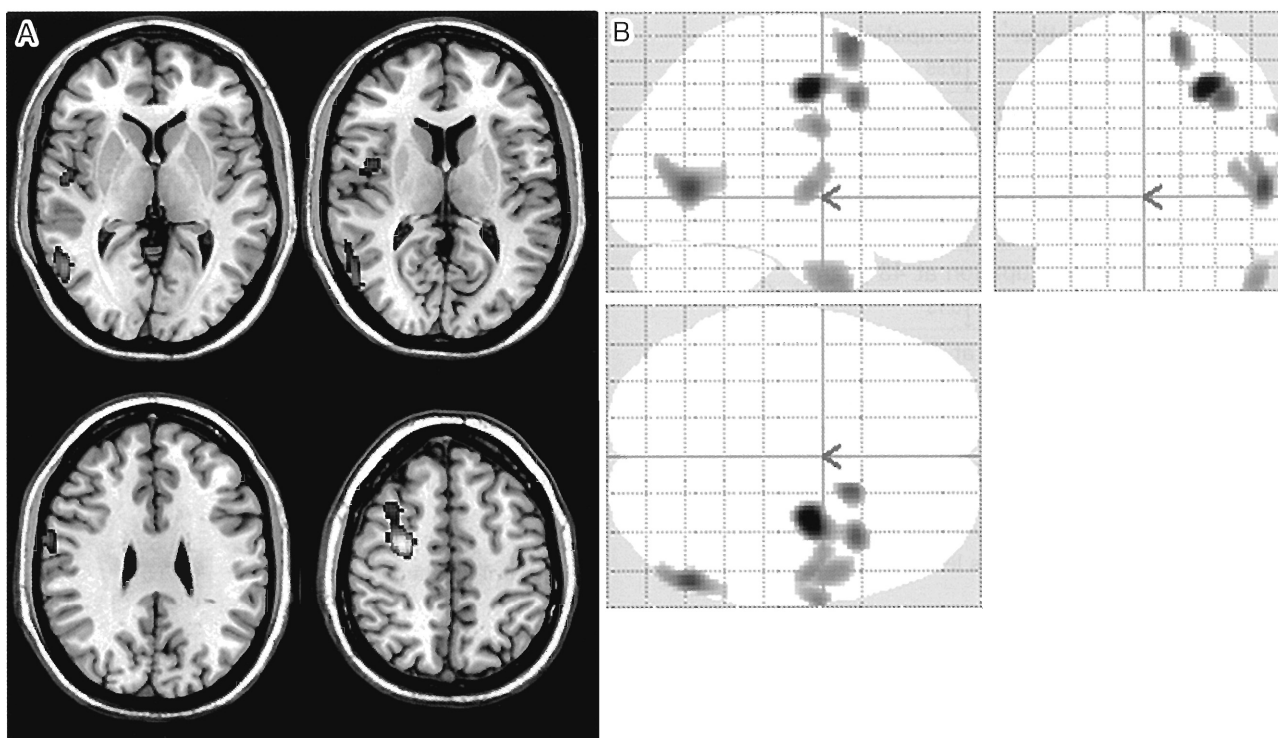


Fig. 4 Effects of education shown with ^{18}F -FDG PET

The spatial distribution of glucose metabolism positively correlated with years of education, after adjusting for age and MMSE score.

A: Axial View; Left hemisphere is on the right-side. B: Glass Brain View.

実験においても身体活動は海馬における神経新生を促すという報告がなされている¹⁷⁾。同様にヒトにおいて有酸素運動は前頭葉・側頭葉・頭頂葉の脳容量の減少を抑制できたとする研究もみられている¹⁸⁾。また運動による予防効果は特に若年のときになされるほど、後年における認知機能低下予防効果があると考えられている。

4. 認知予備能の機能画像研究

認知予備能に関する形態画像研究に関しては、いくつかの相反する結果が得られている。正常高齢者の脳の容積と認知機能との関係を検討した研究では、両者に正の相関があることを示しており、脳容積が大きいほど認知機能が高いことが報告されている¹⁹⁾。また頭周囲径が大きいほどAD患者において症状が軽度である、あるいは認知機能低下の速度が遅いという報告もある²⁰⁾²¹⁾。しかしこれには異論もあり、脳の容積と認知予備能には相関がないとする報告もある²²⁾。

また認知予備能に関して行われた機能画像研究は多岐にわたる。認知予備能に関する機能画像を初めて示したのは核医学的手法による脳血流検査であった²³⁾。この研究では、ほぼ同等の臨床的重症度を示す

AD患者を、高学歴群（大学以上）、中等度学歴群（高等学校卒業レベル）、低学歴群（高卒以下）の3群に分け、脳血流を検討した。その結果、高学歴群において側頭葉頭頂葉の血流低下が最も顕著であった。この事実は、高学歴群においては認知機能障害が露呈するまでに、より強い病理学的な変化を要することを意味しており、脳の器質的な変性に抵抗する効果が教育により得られていることを間接的に示している。

我々の正常者に関するFDG-PETの検討でも、高学歴群は低学歴群よりも右半球の糖代謝が相対的に高く、認知予備能が高いほど右半球の基礎脳活動が高いという結果が得られた(Fig. 4)。教育という後天的な介入が何らかの脳の機能的・構造的変化を引き起こし得る可能性があると言える。

以上の画像研究は静的 (static) なもののみをみているといえるが、その後は動的 (dynamic) な脳の反応をみる研究が主体となった。fMRIを用いた課題反応性の研究では、より高い認知予備能を持つ場合には同じ課題に対する脳の反応はより賦活が小さいことを示しており、より「効率的に」脳を使用しているといえる。

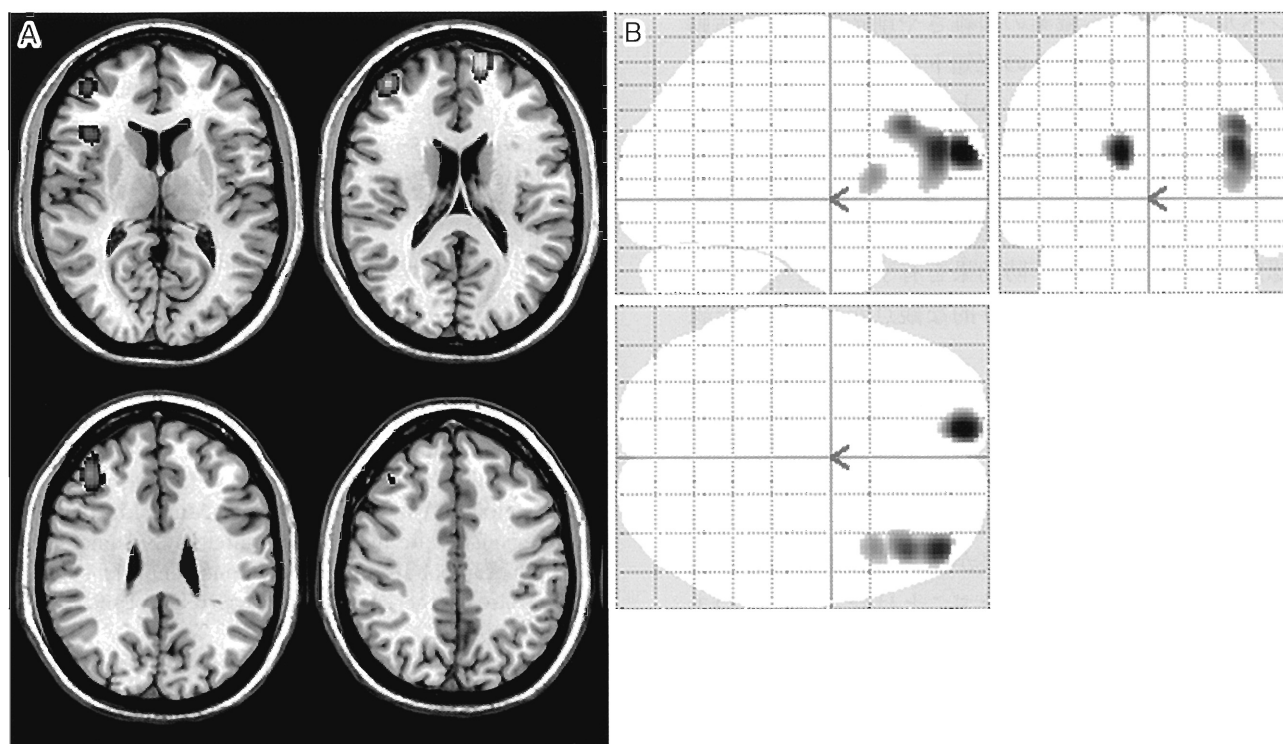


Fig. 5 Suggested neural substrate of cognitive reserve
FDG uptake correlation with RAVLT total score only in the low education group.
A: Axial View; Left hemisphere is on the right-side. B: Glass Brain View.

最近の機能画像による認知予備能の研究は、認知予備能がいったいどういう形で脳内に実装されているかという点に移った。同様にfMRIを用いているものの、見ているものは課題に対するパフォーマンスの違いではなく、課題の種類を超えた認知予備能のネットワークを探求する試みである。基本的な考え方としては、被験者全員に同じ課題を与えるのではなく、個々人に応じた課題達成難易度を統制し、認知予備能が高い者に対しては難しい課題を、認知予備能が低い者に対しては易しめの課題を与えることにより、反応正確度を統制する。そして各被験者に応じて課題の難易度を徐々に上げていき、被験者に共通する脳内ネットワークを描出しようというものである。その結果、認知予備能が低い者は高い者に比し、課題の難易度が上がると前頭葉内に一部でより賦活が高まることがわかり、このことは認知予備能が低い者は前頭葉の活用に関し、より効率性が悪いということを示している。つまり認知予備能が高い者の認知予備能の神経基盤を示唆するものといえる。またさらに難易度が高い課題の場合には、認知予備能が低い者は、認知予備能が高い者が使用しない脳の部位の賦活がみられており、代償性ネットワークを活用していることを示している²⁴⁾。

我々の正常人を対象としたFDG-PET研究でも、同様に前頭葉の重要性を示唆している。正常者を認知予備能が高い群（教育歴が長い群）と低い群（教育歴が短い群）に分けた場合に、認知予備能が高い群では、記憶検査の成績と正の相関がある脳糖代謝部位は認められなかったのに対し、認知予備能が低い群では、記憶成績が低下するほど、前頭葉の糖代謝が低下していた(Fig.5)。このことは、認知予備能が高い群では、仮に糖代謝が低下していたとしても認知機能の低下には結びつかないのに対して、予備能が低い群では、前頭葉の糖代謝が低下する場合には、認知機能の低下に影響してしまうことを意味している。すなわち予備能が高い群では、脳の機能低下に対して認知機能が保たれる傾向があり、脳の形態的・機能的障害に対して抵抗する力が強いということを示している。おそらく認知予備能の神経基盤としては前頭葉背外側が重要な意味を持つのであろう。

5. 認知訓練 (cognitive training) の役割

以上のような認知予備能の一連の研究から、病前の認知活動が脳の形態的あるいは機能的変化を引き起こし、ADの病理に抵抗しうることが示唆されている。それは病前の認知機能であるIQ、受けた教育

レベル、従事する職業の複雑さや創造的な余暇活動のみならず、普段からの認知トレーニングが将来の認知機能低下を予防するという考え方である。これはリハビリで行う認知訓練だけでなく、いわゆる「脳トレ²⁵⁾」や「Space fortress game training²⁶⁾」などのゲーム類も含まれる。認知訓練が認知機能低下や認知症発症に対する予防効果を有するかどうかは、患者の生活指導やリハビリ的な観点からも重要な課題である。

認知訓練は、各認知ドメイン、すなわち記憶、言語、処理速度、推論などの各領域の機能を選択的に繰り返し訓練することによって認知能力を高める試みであるが、これまでの研究の多くは、訓練した認知ドメイン内では改善効果が認められるものの、他の領域にまで改善効果が及ぶことはなかった。つまり記憶・処理速度・推論など個々の認知ドメインを訓練する場合、訓練した同じ領域内の成績改善効果はみられることが示されたが、領域を超える転移効果が得られるかどうかは今後の課題である。

おわりに

Successful aging (健康老化)とは、高齢になっても、身体的、精神的、社会的に健康でいられることを言う。年齢による各種の機能低下を最小限にしながら、積極的な活動を維持し続け、維持が困難な活動についてはその代用方法を見つけだすアプローチであり、人生に納得し、満足して生活するために、加齢変化に上手に適応することが望まれる。特に加齢による脳の形態的・機能的な変化や認知機能の低下のメカニズムを熟知し、それらに対して介入的なアプローチを考えていくことは、高齢化が急速に進む我が国をはじめとした先進諸国では特に重要な視点であろうと思われる。

本論文に関する開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* **277** (10): 813-817, 1997
- 2) Salthouse TA: Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* **16** (5): 754-760, 2010
- 3) 吉澤浩志, 板口典弘, 福澤一吉ほか: 中高年健常者における前頭葉機能/記憶力検査結果の検討. *高次脳機能研* **30** (1): 125, 2010
- 4) Osterrieth PA: Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie* **30**: 206-256, 1944
- 5) Rey A: L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* **28**: 286-340, 1941
- 6) Tisserand DJ, Jolles J: On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing. *Cortex* **39** (4-5): 1107-1128, 2003
- 7) Giorgio A, Santelli L, Tomassini V et al: Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage* **51** (3): 943-951, 2010
- 8) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J et al: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* **14** (1 Pt 1): 21-36, 2001
- 9) Sullivan EV, Marsh L, Pfefferbaum A: Preservation of hippocampal volume throughout adulthood in healthy men and women. *Neurobiol Aging* **26** (7): 1093-1098, 2005
- 10) Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J et al: Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident Alzheimer disease in the community. *Arch Neurol* **69** (12): 1621-1627, 2012
- 11) Zhang YT, Zhang CY, Zhang J et al: Age-related changes of normal adult brain structure: analysed with diffusion tensor imaging. *Chin Med J (Engl)* **118** (13): 1059-1065, 2005
- 12) Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y et al: Characterizing the normative profile of ¹⁸F-FDG PET brain imaging: Sex difference, aging effect, and cognitive reserve. *Psychiatry Res* **221** (1): 78-85, 2014
- 13) Stern Y: Cognitive reserve. *Neuropsychologia* **47** (10): 2015-2028, 2009
- 14) Richards M, Sacker A: Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol* **25** (5): 614-624, 2003
- 15) Valenzuela MJ, Sachdev P: Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* **36** (4): 441-454, 2006
- 16) Schmand B, Smit JH, Geerlings MI et al: The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol Med* **27** (6): 1337-1344, 1997
- 17) Cotman CW, Berchtold NC: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* **25** (6): 295-301, 2002
- 18) Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N et al: Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** (2): 176-180, 2003
- 19) Flashman LA, Andreasen NC, Flaum M et al: Intelligence and regional brain volumes in normal controls. *Intelligence* **25** (3): 149-160, 1997
- 20) Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR: Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol* **25** (5): 671-679, 2003
- 21) Whitwell JL: The protective role of brain size in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* **10** (12): 1799-1801, 2010
- 22) Murray AD, Staff RT, McNeil CJ et al: The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain* **134** (Pt 12): 3687-3696, 2011

- 23) **Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I et al:** Inverse relationship between education and parieto-temporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **32** (3): 371–375, 1992
- 24) **Zarahn E, Rakitin B, Abela D et al:** Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol Aging* **28** (5): 784–798, 2007
- 25) **Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H et al:** Brain training game boosts executive functions, working memory and processing speed in the young adults: a randomized controlled trial. *PLoS One* **8** (2): e55518, 2013
- 26) **Stern Y, Blumen HM, Rich LW et al:** Space Fortress game training and executive control in older adults: a pilot intervention. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* **18** (6): 653–677, 2011
-