

種々の学習効果論文

認知トレーニングはアルツハイマー病に有効

カルフォルニア大学精神科Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica 2006;114:75-80

17の文献のメタ解析によって認知トレーニングがアルツハイマー病に対して有効であることが確認された。特に言葉と視覚的学習が有効であった。

COLUMBIA NEWS

The Homepage of the Public Affairs Office and Its Publication, The Record

Search Columbia News

 go

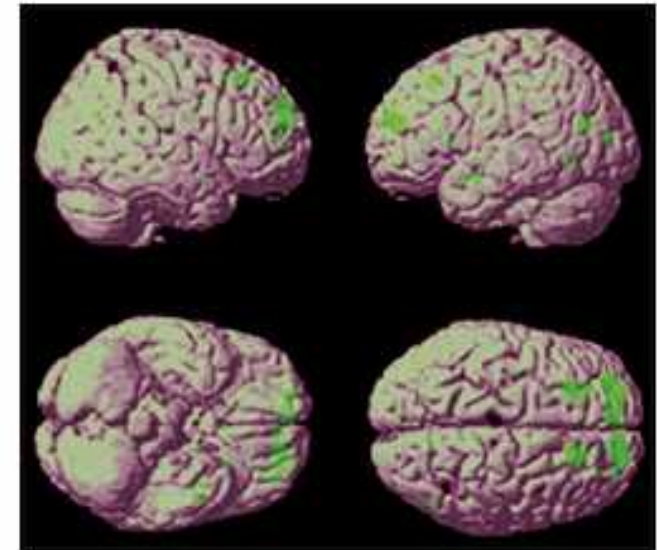
[Advanced Search](#)

[News Home](#) | [New York Stories](#) | [The Record](#) | [Archives](#) | [Submit Story Ideas](#) | [About](#) | [RSS](#)

Researchers ID Brain Network That May Help Prevent or Slow Alzheimer's Disease

2007年 コロンビア大学 Yaakov Stern

Researchers designed the activities with increasing difficulty to allow observation of the participants' brain activation, as the tasks got progressively harder. Findings demonstrated that individuals with higher levels of cognitive reserve were able to activate this network in the brain while working on more difficult tasks, while participants with lower levels of reserve were not able to tap into this particular network.



These highlighted spots of activity represent a brain network.

Education and dementia

What lies behind the association?

T. Ngandu, MD, PhD, E. von Strauss, PhD, E. -L. Helkala, PhD, B. Winblad, MD, PhD, A. Nissinen, MD, PhD, J. Tuomilehto, MD, PhD, MPolSci, H. Soininen, MD, PhD and M. Kivipelto, MD, PhD カロリンスカ研究所 スウェーデン 等 2007年

NEUROLOGY 2007;69:1442-1450

高い教育を受けた人は高い認知予備能があるため認知症を臨床上の認知症症状が顕在化する時期をおくらせるようである。

不健康なライフスタイルはこれとは別に認知予備能を低下させたり、病的進行に直接的に影響を与える可能性がある。

Is brain plasticity preserved during aging and in Alzheimer's disease?

M. Mirmiran *, E.J.W. van Someren and D.F. Swaab

*Graduate School Neurosciences Amsterdam, Netherlands Institute for Brain Research, Meibergdreef 33, 1105 AZ Amsterdam,
The Netherlands*

Received 17 March 1995; revised 9 June 1995; accepted 19 June 1995

We propose that differential levels of neuronal atrophy in Alzheimer patients may also be related to 'use-dependency'. Furthermore, we propose that a certain amount of plasticity is preserved during aging and Alzheimer's disease, which is 'use-dependent' and paraphrased by us as "use it or lose it" [55].

[Science. 1996 Jun 21;272\(5269\):1754.](#)

Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct.

[Nudo RJ](#), [Wise BM](#), [SiFuentes F](#), [Milliken GW](#).

Department of Neurobiology and Anatomy, University of Texas Health Science Center at Houston, 77030, USA. rnudo@nba19.med.uth.tmc.edu

リスザルの脳の一部を人工的に脳梗塞の状態にし、片手の手の指に麻痺を起こした。そして、麻痺した指を動かさざるを得なくなるような強力な訓練をさせた。すると指の機能が回復した。一次運動野の手指をつかさどる領域のとなりにある、通常は手首を動かす指令を発する神経細胞が、指を動かす指令をも発するようにならった。

Is brain plasticity preserved during aging and in Alzheimer's disease?

M. Mirmiran *, E.J.W. van Someren and D.F. Swaab

*Graduate School Neurosciences Amsterdam, Netherlands Institute for Brain Research, Meibergdreef 33, 1105 AZ Amsterdam,
The Netherlands*

Received 17 March 1995; revised 9 June 1995; accepted 19 June 1995

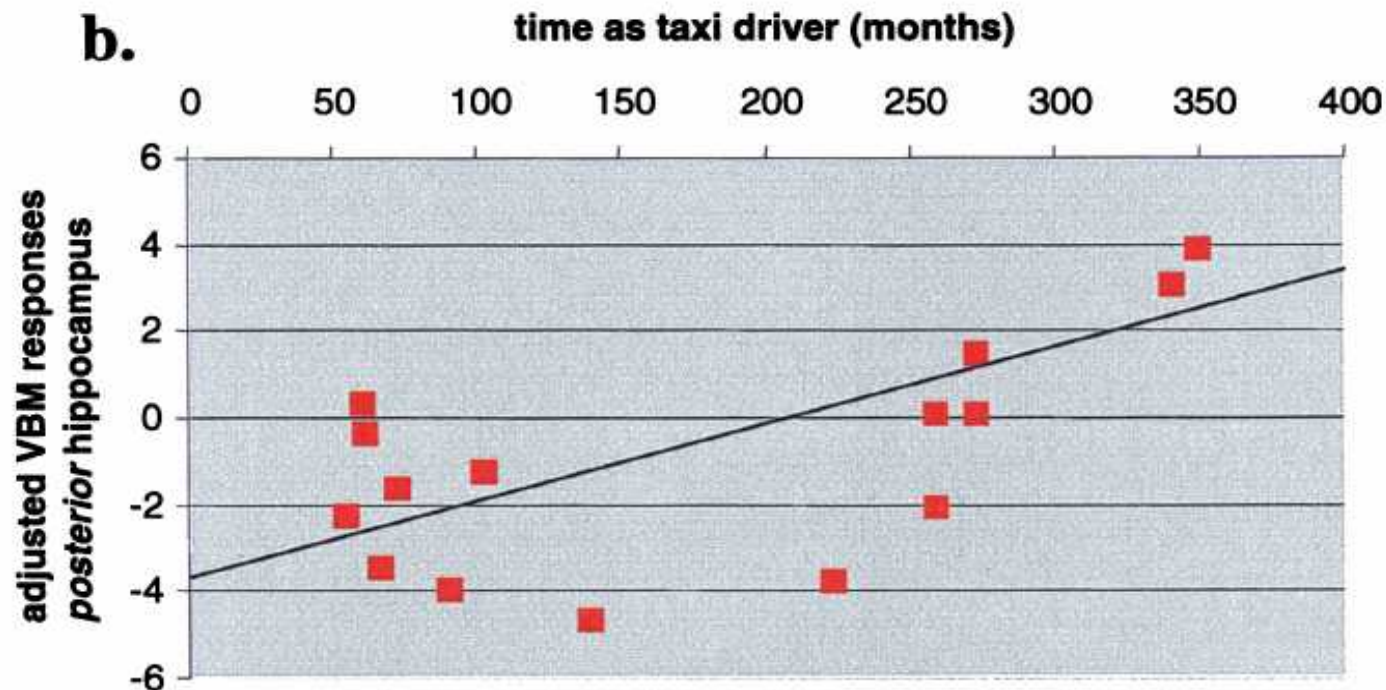
We propose that differential levels of neuronal atrophy in Alzheimer patients may also be related to 'use-dependency'. Furthermore, we propose that a certain amount of plasticity is preserved during aging and Alzheimer's disease, which is 'use-dependent' and paraphrased by us as "use it or lose it" [55].

Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers

Eleanor A. Maguire^{*†}, David G. Gadian[‡], Ingrid S. Johnsrude[‡], Catriona D. Good[†], John Ashburner[†], Richard S. J. Frackowiak[†], and Christopher D. Frith[†]

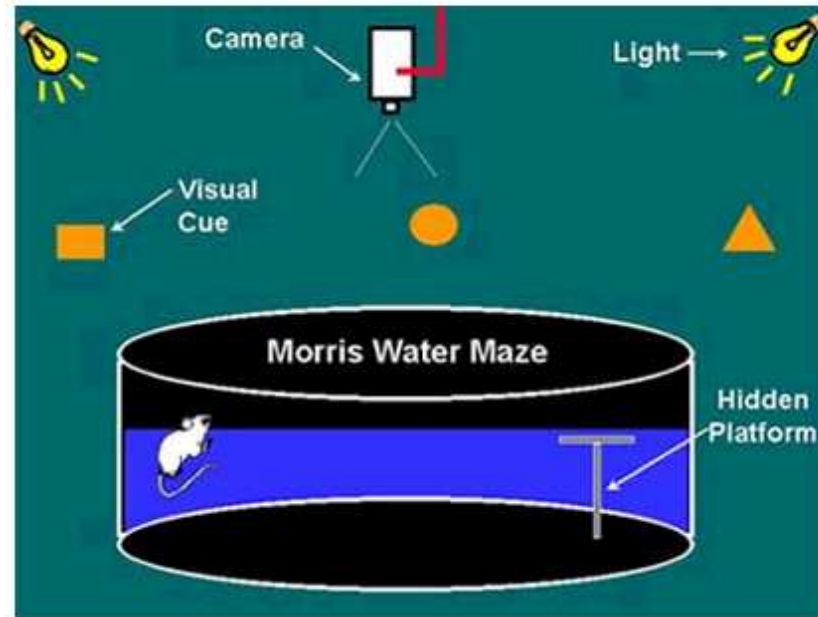
Maguire 等 ロンドン大学の神経学研究所 1999年

ロンドンのライセンスを得たタクシードライバーはそれ以外の人に比べて海馬の後部が著明に肥大していた。海馬は空間的学習と記憶に関係した部位である。大人でも環境の要求に応じてその部分が可塑性の変化をきたす。



モリスの水迷路

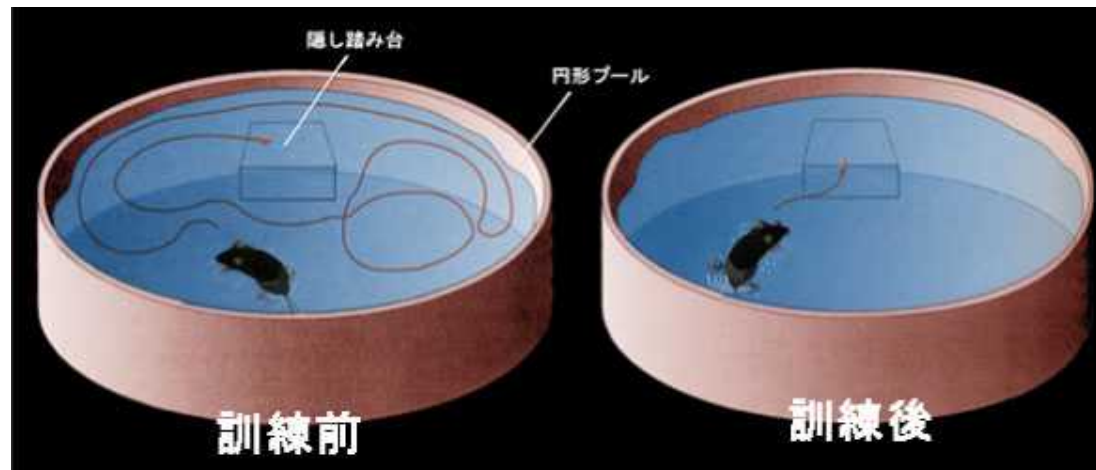
Morris Water Maze (MWM)



直径180cm

深さ60cm

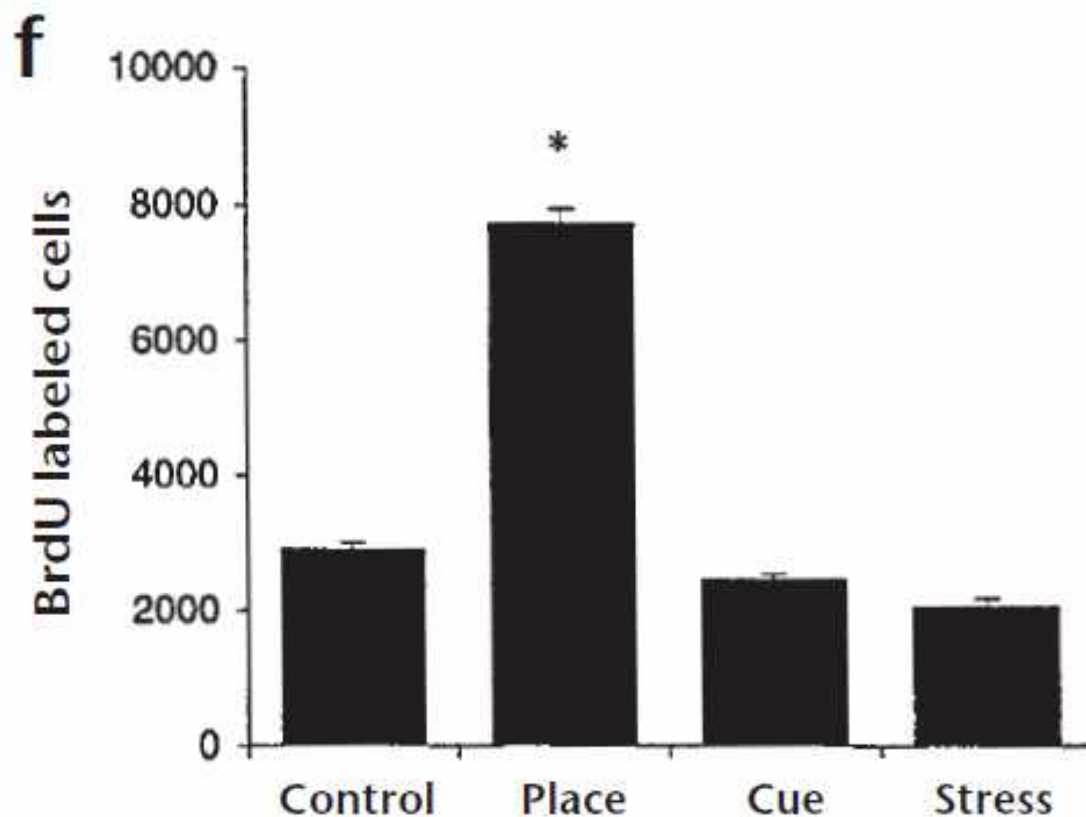
プラットフォーム
水面下2cm(ミルクパウダーにて不透明)



Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation

プリンストン大学 1997年

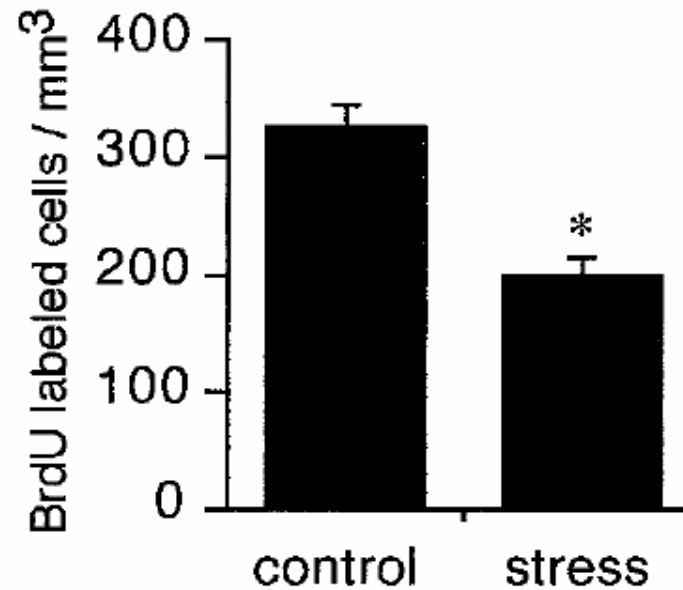
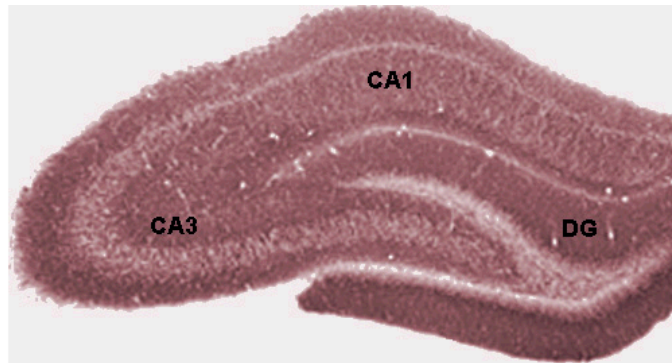
Elizabeth Gould¹, Anna Beylin¹, Patima Tanapat¹, Alison Reeves¹ and Tracey J. Shors²



Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress

ELIZABETH GOULD*†, PATIMA TANAPAT*, BRUCE S. McEWEN‡, GABRIELE FLÜGGE§, AND EBERHARD FUCHS§

1997年 プリンストン大学



大人のマーモセットモンキーの歯状回の顆粒前駆細胞の増殖は一回のストレスで減少する。

Learning Decreases $A\beta^{*56}$ and Tau Pathology and Ameliorates Behavioral Decline in 3xTg-AD Mice

Lauren M. Billings,^{1,2*} Kim N. Green,^{1,2*} James L. McGaugh,¹ and Frank M. LaFerla^{1,2}

¹Department of Neurobiology and Behavior, Center for the Neurobiology of Learning and Memory and ²Institute for Brain Aging and Dementia, University of California, Irvine, Irvine, California 92697-4545

Transgenic mouse models of Alzheimer's disease (AD), such as the 3xTg-AD mice, are instrumental for elucidating genetic, pharmacologic, environmental, and behavioral factors that affect the cognitive phenotype. Here we present the novel findings that longitudinal water-maze spatial training produces a significant, albeit transient, improvement in subsequent learning performance and reduces amyloid β ($A\beta$) and tau neuropathology. The 3xTg-AD mice were trained and tested at 3 month intervals from 2 to 18 months. Separate groups of naive mice were also tested at each age. The improvement in performance seen at 6 and 12 months is dependent on spatial training, because animals that were similarly handled and exposed to swimming without a learning contingency failed to show improved performance. Training before the development of overt neuropathology is required for full expression of the training effect because we found it delays $A\beta$ redistribution to extracellular plaques and reduces $A\beta$ oligomers associated with cognitive decline. In addition, learning leads to decreased glycogen synthase kinase-3 β activity, which likely underlies the reduced tau pathology. The previous training effects on both maze performance and neuropathology are attenuated at 15 and 18 months. These findings indicate that, in young and middle-aged 3xTg-AD mice, repeated spatial training can significantly delay the development of neuropathology and decline in spatial memory.

Key words: tau; Alzheimer's disease; amyloid β ; behavior; cognition; transgenic

空間トレーニングの反復実施でA β 56 やタウ病変が軽減する

Learning decreases A β 56 and Tau pathology and ameliorates behavioral decline in 3xTg-AD mice.

Lauren M. Billings 2007年 カルフォルニア大学

アルツハイマー病のモデルマウス・3xTg-ADマウスを用いた実験から、長期間の水迷路空間トレーニングで学習能力が改善し、A β 56 やタウ神経病理が軽減すると分かった。この実験で3xTg-ADマウスは、生後18ヶ月まで3ヶ月毎に一週間のトレーニングを受けた。

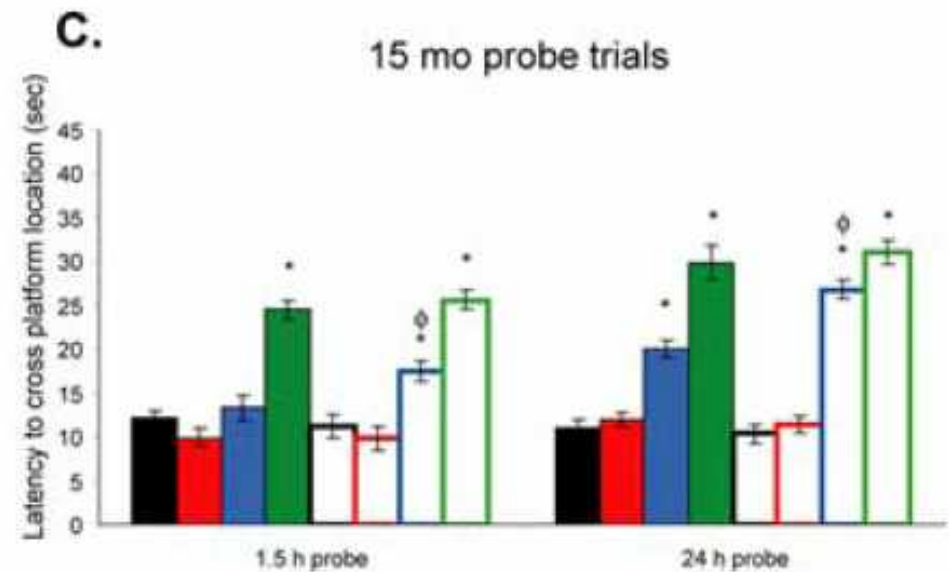
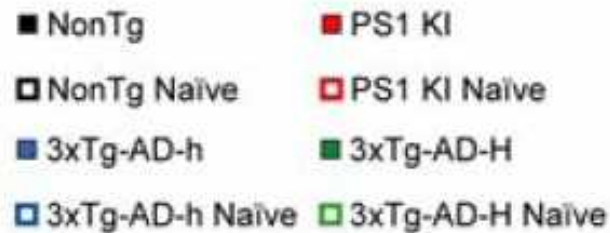
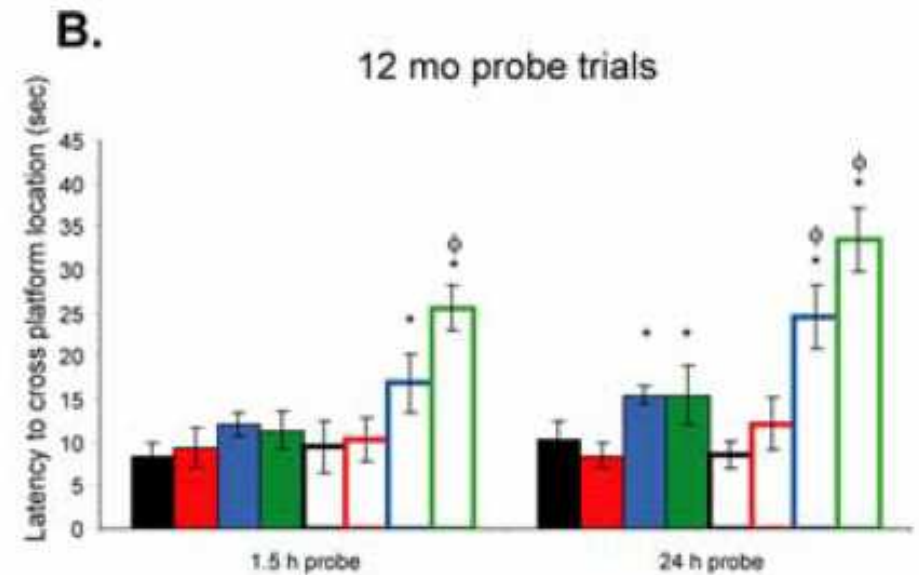
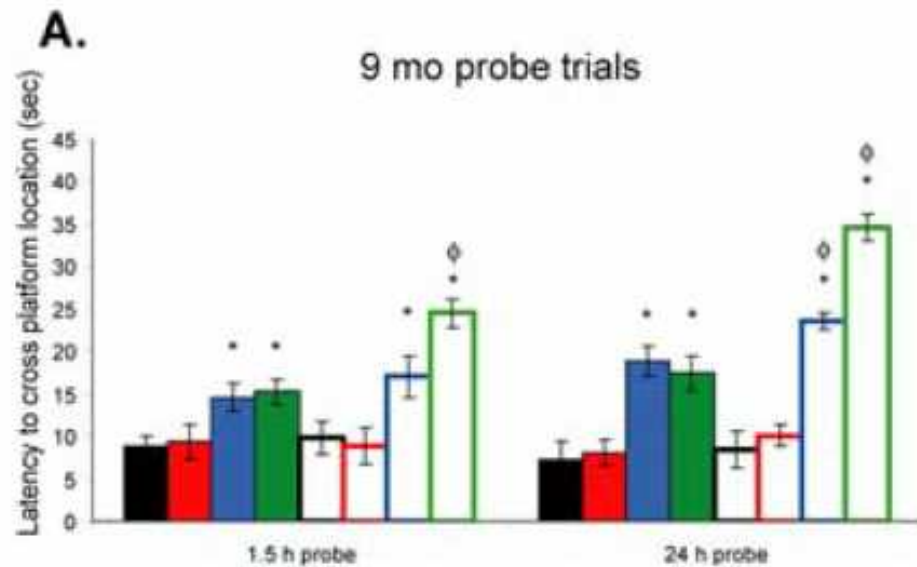
この結果、空間トレーニングに応じて6-12ヶ月に学習能力が改善した。

空間トレーニングによって、認知機能低下と関連するA β 56 オリゴマーが軽減し、細胞外プラークへのA β 56 の再配分が遅延した。このことから、空間トレーニングの効果を完全に引き出すには明らかな神経病理が発現する前に空間トレーニングを実施することが必要と分かった。

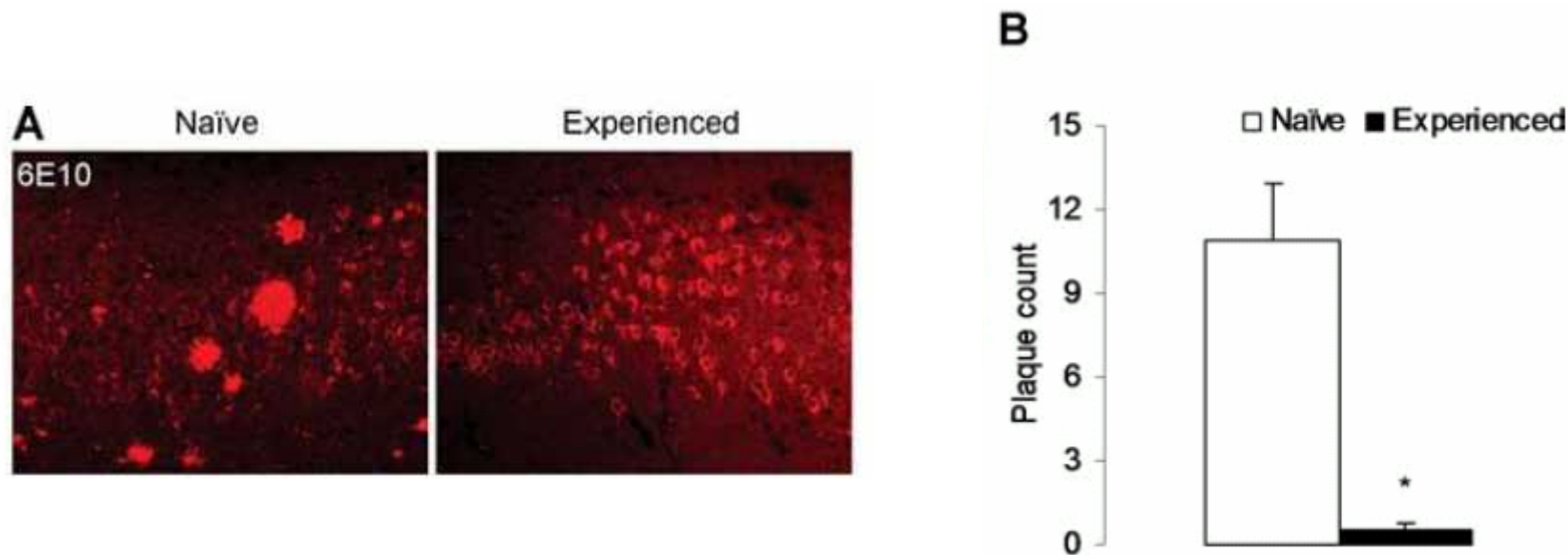
また学習により、タウ病変軽減の基礎を成すと考えられるグリコーゲン合成酵素キナーゼ3 活性低下がもたらされた。

この結果から、空間トレーニングを反復実施することでアルツハイマー病の神経病理の発現や空間記憶の低下を有意に遅延しうると示唆された。

アルツハイマーモデルマウスの水迷路訓練による効果



アルツハイマーモデルマウスの アミロイド斑に対する認知訓練の影響



Experience decreases extracellular A β plaque formation. A β pathology was investigated in the 12 month experienced 3xTg-AD mice and naive 3xTg-AD-H mice to determine whether changes in pathology underlie cognitive improvements.

Rapid appearance and local toxicity of amyloid- β plaques in a mouse model of Alzheimer's disease

Melanie Meyer-Luehmann¹, Tara L. Spires-Jones¹, Claudia Prada¹, Monica Garcia-Alloza¹, Alix de Calignon¹, Anete Rozkalne¹, Jessica Koenigsknecht-Talbot², David M. Holtzman³, Brian Bacskai¹ & Bradley T. Hyman¹

マウスの生体で長期的な観察をしたところ、アミロイド斑は1-2日の短期間で出現し、その部位にミクログリアが活性化され集まり、その後わずかな期間で周辺の神経細胞に障害を与えることがわかった。

Alzheimer's vaccine clears plaque but has little effect on learning and memory impairment

2008年4月the *Journal of Neuroscience*

カルフォルニア大学アーバイン校

アルツハイマーのワクチンによって脳から アミロイド斑は消失したが学習や記憶の能力は回復しなかった。

2年間にわたる老犬によるワクチンの効果の研究。

アミロイド斑を持った老犬にワクチンを接種した。

ワクチンを接種した犬からは アミロイド斑は消失したが、行動の検査ではワクチンを接種しない犬と変わりはない。今後はダメージを受けた神経細胞の回復を図る必要がある。

Subliminal Instrumental Conditioning Demonstrated in the Human Brain

Mathias Pessiglione^{1,2,,,}, Predrag Petrovic¹, Jean Daunizeau¹, Stefano Palminteri², Raymond J. Dolan¹ and Chris D. Frith¹

Neuron, Volume 59, Issue 4, 561-567, 28 August 2008

¹ Wellcome Trust Centre for NeuroImaging, Institute of Neurology, University College London, 12 Queen Square, London WC1N 3BG, UK

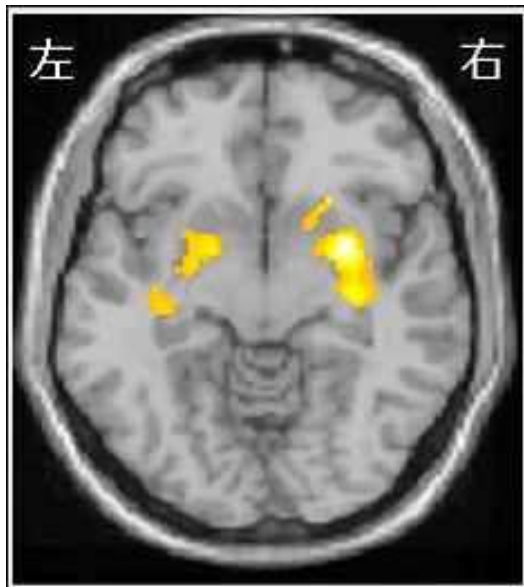
被験者には500分の1秒足らずの間、1つのヒントが見せられた。被験者たちは、報酬を受け取れる場合に限り63%の割合で正しいボタンを選ぶことができた。ただし、報酬がないときは、偶然による割合を上回ることはなかった。被験者の脳をスキャンした結果、ヒントを短時間見せられても、脳の中央処理センターは動かないことが分かった。その代わりに動いたのが線条体であった。

達成感と学習意欲

大阪市立大学と生理学研究所の研究グループによると、数字を使ったテストで、正解したことを知らせると達成感がえられ線条体が活性化されることにより学習意欲がわく、という結果がえられた。

大学生14人に、パソコンで数字を使ったテストをさせ、脳の動きを特殊な装置で調べた。学生には事前に「知能の検査です」と告げた。正解するたびに画面上のマス目が埋まり、自分がどれだけ正しく答えたのか分かる。マス目が埋まっていくことで学生は達成感を得、好成績をあげることで「自分は頭がいい」と実感する仕組みだ。

達成感を与えるマス目を表示せずに同様のテストをしたときと比べると、脳の記憶や計算に関係する部分はどちらも同じように働いていたが、線条体は「マス目あり」のテストの時だけ活発に働いていた。



黄色く光っているところが線条体、正解したことを知らせると活発に働く。

最新の研究論文よりわかることは何か？

ブレインリハビリテーション協会 会長 永田博一

大人になっても脳神経細胞は増殖する(特に海馬の細胞)。

使うことによって脳神経細胞の増殖は増強されるがストレス下では増殖は抑制される。

脳の予備能は脳神経細胞の量だけでなく神経細胞のネットワークの質にもよるようである。

脳の予備能は使うことにより増強されアルツハイマー病などの認知症の発症を遅くする。

脳を使うことによりアルツハイマー病の原因になるアミロイド斑を減らしたり脳機能を維持することが可能である。

アミロイド斑は比較的短期間で出現しすぐに周囲の神経細胞に障害を与える。

一度神経細胞に障害が与えられるとアミロイド斑が取り除かれても回復がたい。

学習を高めるには即時的に正解したことを知らせ、線条体を活性化させることが有効である。

認知症短期集中リハビリテーションの実践と効果に関する検証 (1)

(解析結果のまとめ)

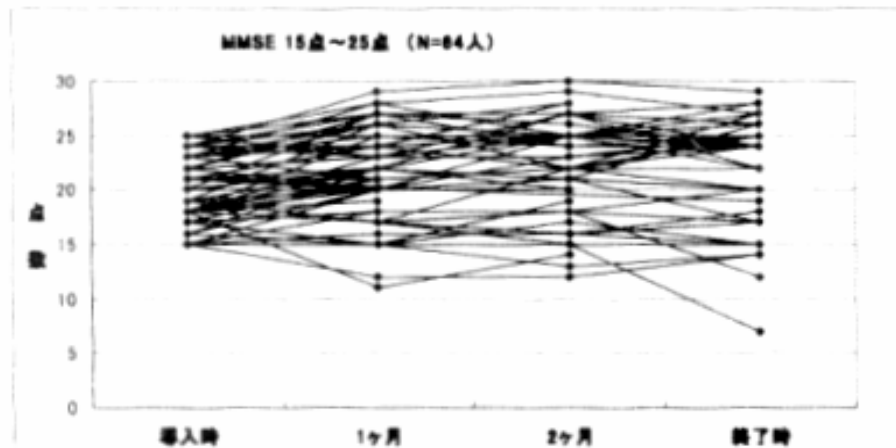
HDS-RあるいはMMSEで15-25点に相当する者を対象に老人保健施設において認知症短期集中リハビリテーションを行い、それらのデータを解析した結果。

「認知症短期集中リハビリテーション」は、極めて有効であり、臨床的認知症重症度の進行予防、心の健康維持(意欲、活動性)を通じて、ADLの改善が認められる。

さらに、周辺症状の改善によって在宅系居所への復帰効果が期待される。

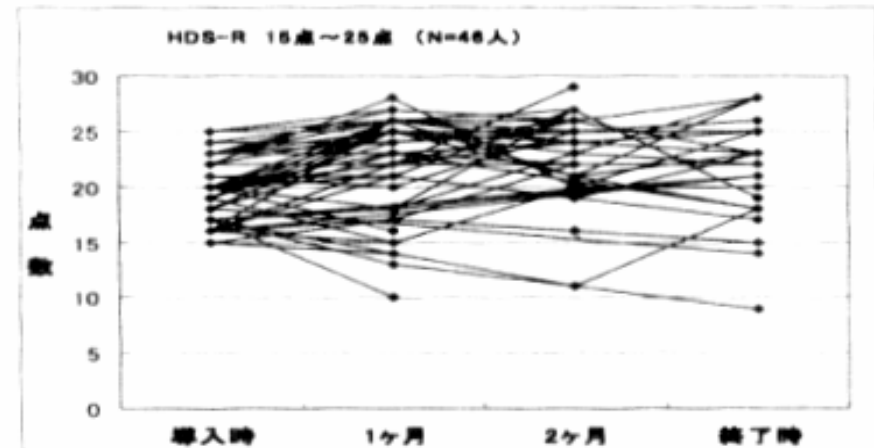
認知症短期集中リハビリテーションの実践と効果に関する検証 (1)

《認知症短期集中リハビリテーションの効果(軽度・重度別)》 (資料3)



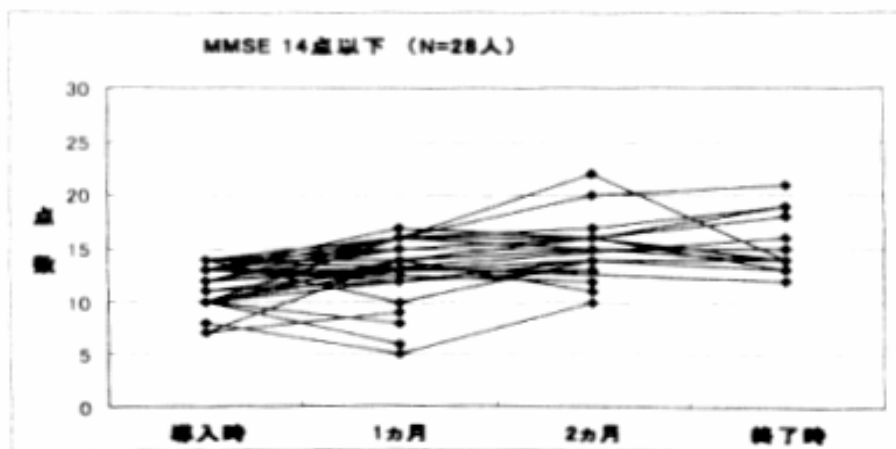
導入時~1ヶ月 有意差あり (n=63人 P=0.00006)

導入時~3ヶ月 有意差あり (n=42人 P=0.0027)



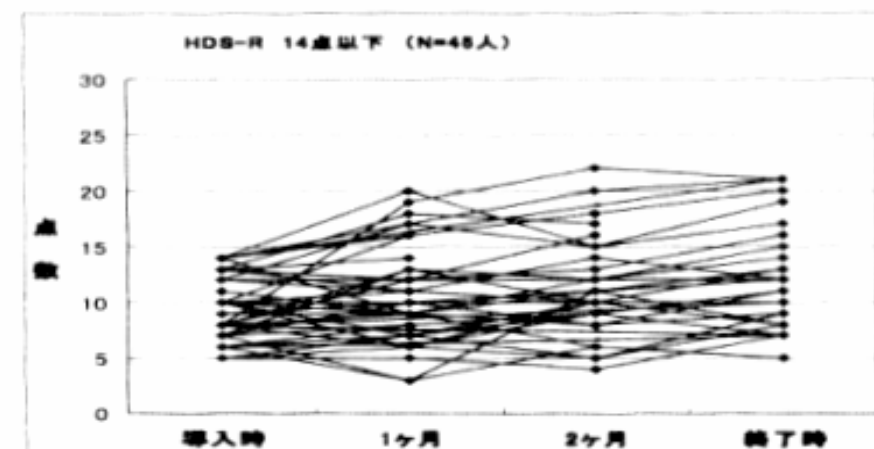
導入時~1ヶ月 有意差あり (n=40人 P=0.00108)

導入時~3ヶ月 有意差あり (n=29人 P=0.0044)



導入時~1ヶ月 有意差あり (n=25人 P=0.01494)

導入時~3ヶ月 有意差あり (n=13人 P=0.00907)

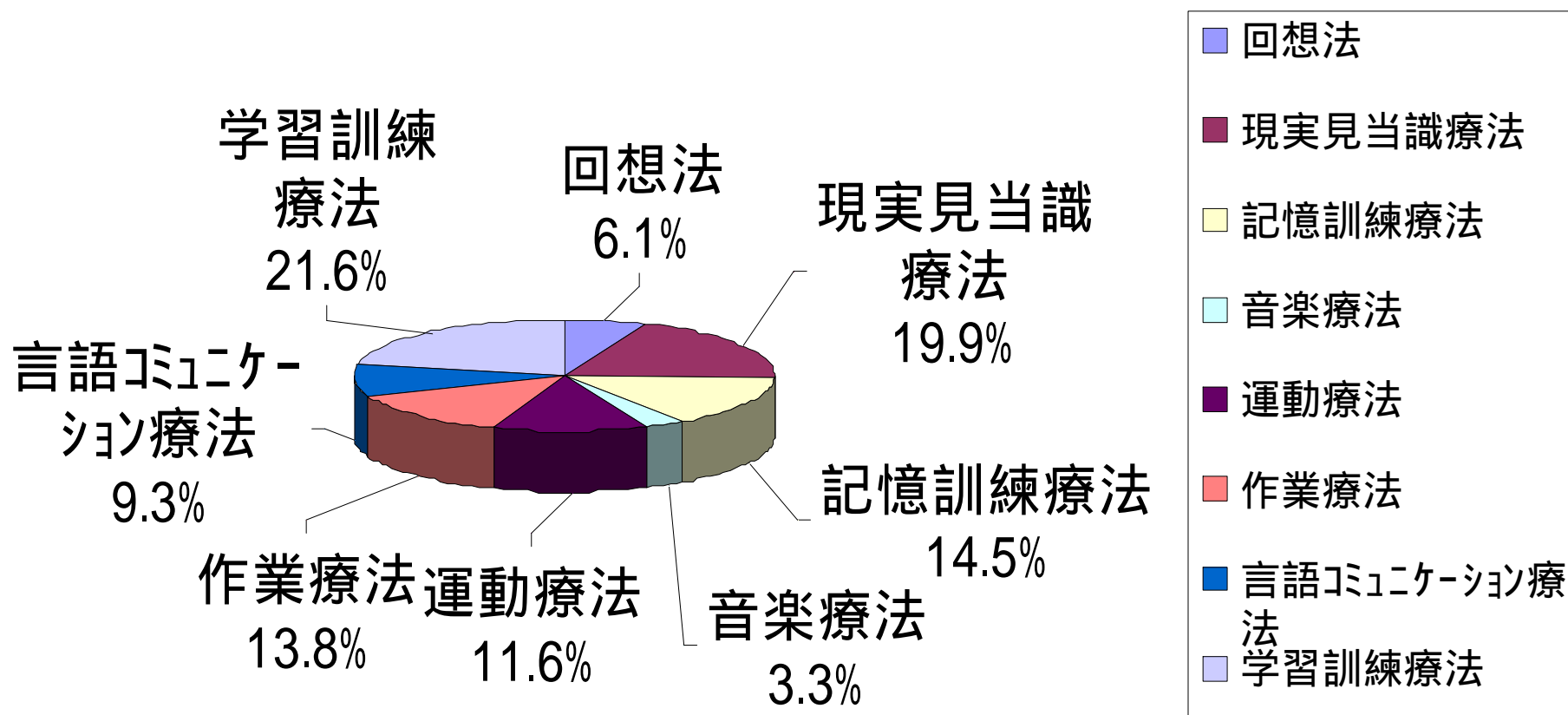


導入時~1ヶ月 有意差なし (n=37人 P=0.08478)

導入時~3ヶ月 有意差あり (n=30人 P=0.00018)

認知症短期集中リハビリテーションの実践と効果に関する検証(2)

(実施したリハビリテーション)



認知症短期集中リハビリテーションの実践と効果に関する検証 (3)

(認知リハビリテーションの内容と各種指標との関係)

	回想法	現実見当識	記憶訓練	音楽療法	運動療法	作業療法	言語コミュニケーション療法	学習訓練療法	N of Tx
HDSR								**	*
ADL								**	
意欲							*		
抑うつ									
活動				*				***	
周辺症状	***				***		****	**	****
Nmスケール					*			****	

**** : $p < 0.0001$ *** : $p < 0.001$ ** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$