

加齢による認知脳機能の個人差拡大とその背景要因¹ —研究方法への省察—

積 山 薫^{a,*}・鈴木 麻 希^b

^a 京都大学大学院総合生存学館

^b 大阪大学大学院連合小児発達学研究科

Age-related increases of interindividual differences in cognitive/brain function and related factors: Considerations for research methods

Kaoru SEKIYAMA^{a,*} and Maki SUZUKI^b

^a Graduate School of Advanced Integrated Studies in Human Survivability, Kyoto University

^b United Graduate School of Child Development, Osaka University

As the ratio of elderly people increases worldwide, it is becoming more important to understand cognitive aging. Older adults show much greater interindividual differences than young adults. These differences grow with age, making it impossible for some older adults to participate as research volunteers in aging studies. Relatedly, results of cognitive aging studies are affected by sampling and by selection of cross-sectional/longitudinal research methods. These issues are discussed in the context of several behavioral and neuroimaging studies. Factors affecting increased interindividual differences are also reviewed. Researchers should pay attention to these factors and to characteristics of research methods when planning and interpreting the results of studies on cognitive aging.

Keywords: cognitive aging, overactivation, interindividual differences, cross-sectional study, longitudinal study

人口に占める高齢者の比率の増大は世界中で不可避的に進行している（World Health Organization, 2015）。なかでも、日本では1990年代から以前にも増して急激な高齢化が進み、2007年ごろには他の先進国を抜き、65歳以上の高齢者人口が21%以上を占める「超高齢社会」に世界で初めて突入した。日本の人口の3分の1は高齢者、という時代は数年後に迫っている（内閣府, 2017）。このように高齢者が少数ではない時代になり、高齢者を視野に入れた認知機能の理解が求められている。なかでも、高齢期の認知機能の個人差は、定年後も働ける仕組みをどう作るか、といった政策展開にかかわる問題でもある。

日本人の平均寿命は、女性については90歳も目前である。80歳を過ぎれば、日常生活動作に1人では困難があり何らかの援助が必要な人が半数近くになり（秋山, 2010）、また認知症有病率は20%を超える（朝田, 2013）。一方で、80歳でエベレスト登頂を果たした冒険家・三浦雄一郎氏のように、高齢になっても若者や中年の人と同等の高い目標を達成する人もいる。このように、高齢期の認知機能には大きな個人差があると思われるが、これを実証的に示そうとすると、対象者をどのように集めるかというサンプリングの問題や、加齢変化をどのように測定するのか（横断的か縦断的か）といった問題があり、実際にはそう単純ではない。本稿では、高齢者における大きな個人差について、1) 認知機能の加齢による個人差の拡大、2) 認知加齢研究における横断研究と縦断研究、3) 高齢期の認知機能に個人差をもたらす要因、の3点について考え、そこから見えてくる高齢者研究における方法上の注意点を指摘したい。

* Correspondence author: Kaoru Sekiyama, GSAIS, Kyoto University, Higashi-ichijo-kan, 1 Yoshida Naka-adachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 860-8306, Japan. E-mail: sekiyama.kaoru.8a@kyoto-u.ac.jp

¹ 本研究は、科学研究費補助金の助成を受けて行われた（基盤研究（S）課題番号16H06325）。

1. 加齢に伴う認知機能の個人差の拡大

認知加齢研究の基本的な問いとして、何歳ごろから加齢による認知機能の低下が始まるのかという問題がある。これについては、横断研究と縦断研究とで答えが異なるので後の章に譲るとして、この問題に答えようとする過程で、単に平均値で語ればよいのかという問題が見えてきた。

認知加齢研究の草分けであるアメリカの心理学者K. Warner Schaieは、1956年に彼自身の博士論文のテーマとして始めた研究を「シアトル縦断研究」に発展させて指揮し、1991年まで同じ人を追いかけてデータを取り続けながら、こうした問題にも言及した（包括的な報告は、Schaie, 1994, 2013）。そのなかで、Schaie (1984) は、企業労働者を中心に、初期の21年間に追跡できた120人の縦断データを用い、認知機能の加齢変化ないし低下は正規分布の横移動ではなく、分布が広がることを縦断的に示している。7年に1回データを収集していたので、認知機能検査の各7年間隔の成績変化を調べると、「上昇」「不変」「低下」の3つの群への分かれかたは、60歳から67歳への7年間では中央の「不変」の人が最も多く、「上昇」はごく少数、「低下」は比較的少数であった。これに対し、67歳から74歳への7年間では、「低下」の割合が前の期間よりも増大して「不変」の半分程度になり、74歳から81歳への7年間ではさらに「低下」の割合が増大し、「不変」と「低下」が同程度となっていた（Figure 1, Schaie, 1984より改変）。また、このように「低下」の人が加齢とともに増える一方で、少数ではあるが「上昇」の人がおり、認知機能が低下しないばかりか、検査を受けることによる検査慣れ、つまり学習して成績が向上する人が81歳でも一定程度存在することがうかがわれた。

我々の横断データでは、実行機能と関連する神経心理学的検査の所要時間において、加齢による個人差拡大が特に顕著にみられた。ここでは、町内会や老人会を通して集めた高齢の参加者や大学生について、若者（20-27歳）、前期高齢者（65-74歳）、後期高齢者（77-87歳）に分けてデータを集計してみた。紹介するデータは、トレイルメイキングテスト（Trail Making Test; 以下TMTとする）と呼ばれる1944年にArmy Individual Test Batteryの一部として開発された検査に関するものである。TMTは、高齢者の認知機能や複雑な歩行機能の低下に敏感な検査であり（Lezak, 1995; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005）、紙と鉛筆でおこなう2種類の課題の所要時間を計測する。TMT-Aでは、1から25までの数字が1枚の紙の上に不規則に配置されており、数字を昇順に鉛筆で結んでいくこ

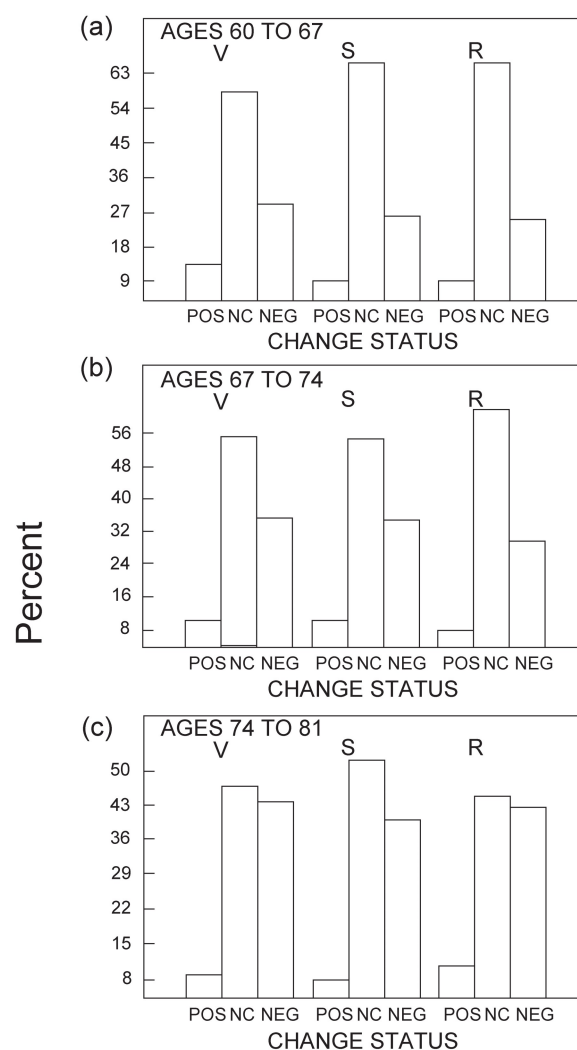


Figure 1. Proportion of subjects who showed increment (POS), no change (NC), or decrement (NEG) for the abilities of Verbal meaning (V), Spatial orientation (S), and Reasoning (R) during each 7-year period. (a) From 60 to 67 years, (b) from 67 to 74 years, (c) from 74 to 81 years (Reproduced, with permission, from Schaie, 1984).

とが求められる。TMT-Bでは、数字（1から13）と文字（日本語版ではひらがな、あ～し）の計25個が不規則に配置されている用紙上で、数字と文字を交互に昇順に結んでいくことが求められる。TMT-Aの所要時間には、視覚的注意などの認知機能が反映されており、TMT-Bには、ワーキングメモリや数字と文字の切り替えをになう実行機能が関わるとされる（Sánchez-Cubillo et al., 2009）。Figure 2に、我々の研究の参加者のデータの散布図を示す。3つの年齢群ともに、サンプルサイズは25である。A, Bどちらの検査でも、加齢により所要時間が長くなり、課題の困難度が高まることがわかるが、それだけでなく、上の年齢群ほどばらつきが大きい。特に、より難しい

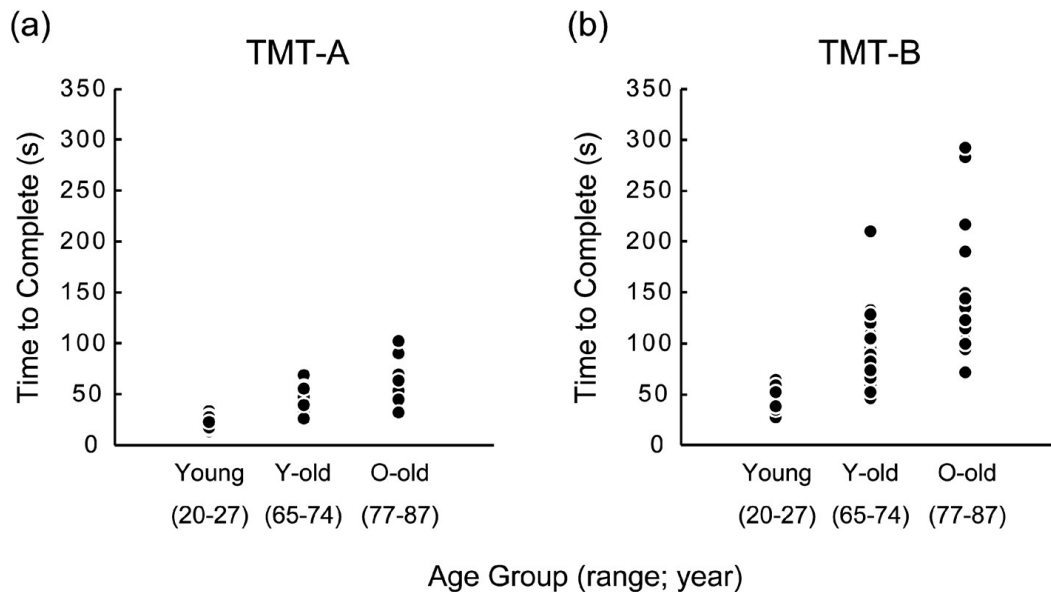


Figure 2. Individual data (time to complete the task) for the Trail Making Test (TMT) in the three age groups (Young, Young-old, Old-old). (a) TMT-A, (b) TMT-B.

Table 1.

Mean (SD) for participants' demographical and cognitive characteristics of the three age groups.

	Young age 20–27 N=25 (6Male)	Young-old age 65–74 N=25 (6Male)	Old-old age 77–87 N=25 (6Male)
Age (y)	22.2 (1.63)	69.5 (3.06)	81.4 (3.05)
Education (y)	15.8 (0.87)	13.2 (1.85)	11.5 (2.31)
MMSE (score)	29.7 (0.56)	28.6 (1.19)	27.5 (1.12)
TMT-A (s)	22.5 (5.32)	41.4 (12.61)	51.8 (17.42)
TMT-B (s)	42.0 (9.06)	90.4 (34.63)	144.2 (58.30)

MMSE: Mini-mental State Examination. TMT: Trail Making Test. Also see text.

TMT-Bでそれが一層明瞭に示されている。TMT-Bの標準偏差は、若者が9秒、前期高齢者が35秒、後期高齢者が58秒と、加齢による顕著な拡大がみられる (Table 1)。また、散布図に戻ると (Figure 2), 後期高齢者で所要時間が300秒と非常に長い人がある一方で、同じく後期高齢群に属しながら若者と同等の60秒程度でできる人が少数存在することがわかる。なお、ここでは、高齢者の全般的認知機能の評価に使用されるミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; 以下MMSEとする) と呼ばれる30点満点の検査でスクリーニングをしており、高齢者で認知機能の低下が疑われる人を含めていない (Table 1; MMSEの使用方法については後述する。ここでは24点以上を正常とする基準を使用し、参加者の最低点は後期高齢群の26点であった)。つまり、認知機能が保たれている人に限って

も、後期高齢期にはこのような大きな個人差がある。

もう1つのデータとして、身体能力を評価した大規模データをみてみよう。高齢者では身体能力と認知機能との関連が強いことが知られている (e.g., 稲垣・権藤, 2003; Kido et al., 2010)。Figure 3に示すのは、オーストラリアの女性の健康縦断研究 (Australian Longitudinal Study on Women's Health; 以下ALSWHとする; <https://www.alsw.org.au/>) から、世界保健機構 (World Health Organization; 以下WHOとする) が引用しているデータである (Peeters et al., Unpublished analysis from ALSWH, WHO, 2015の引用による)。WHO (2015) においてサンプル数は述べられていないが、現在のALSWHは57,000人以上のデータをもつことから、おそらく1万人規模以上のサンプルであると推測される。ここでは、各年代の身体能力 (physical capacity) を評価し、社会経済状況との関係をみているが、

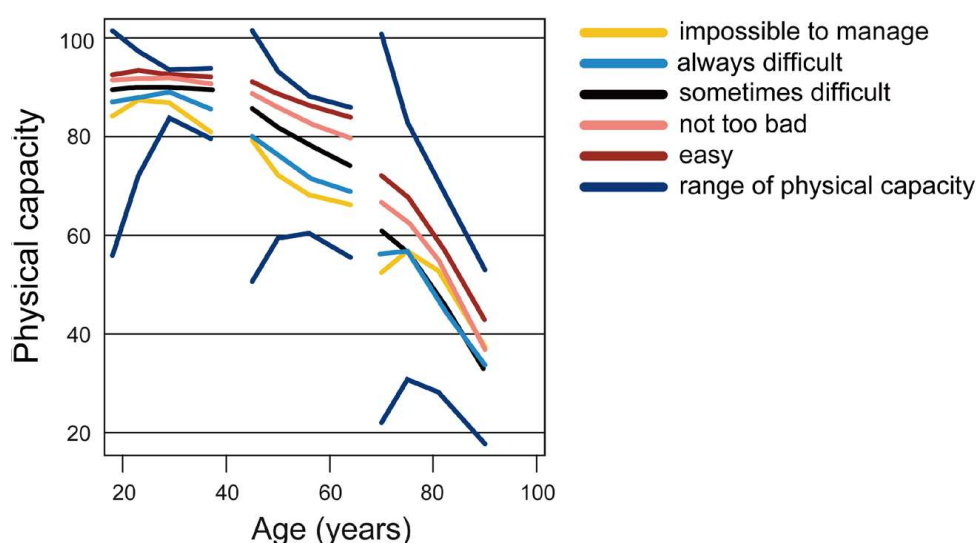


Figure 3. Physical capacity across the life course stratified by ability to manage on current income (Peeters, Beard, Deeg, Tooth, Brown, Dobson, Unpublished analysis from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Reproduced with minor modifications, with permission, from World Health Organization, 2015).

Figure 3で注目すべきは、各年代の一番上と一番下のラインで示されるデータの範囲である。30歳ごろが最も範囲が小さくデータのばらつきが小さいのに対して、70歳ごろが最も範囲が大きく、この年代の人々の能力の多様性がうかがわれる。70歳の人を他の年代と比較すると、最上位の人は20歳代と同等の身体能力を維持しているのに、最下位の人は90歳並みである。

さて、Figure 3で、1つ気になる点がある。データの範囲は70歳ごろが最大で、75歳以降のばらつきはそれよりも小さいように見えるのは、なぜだろうか。我々の横断研究でも、年齢幅の設定の仕方によって、一見年齢とは逆転しているかに見えるばらつきの加齢変化を得ることがあった。こうした逆転データの背後には、高齢になるほど健康な人に偏るサンプリングの問題があると思われる。すなわち、超高齢になってもボランティアとして研究に参加できる人は、日常生活動作や判断に支障がなく、外出する身体機能を維持した心身ともに健康な人に限られる、ということである。日本では75歳以上を後期高齢者と呼ぶことがあるが、欧米でも70歳代後半以降の高齢期は、「人生第4期」として、「人生第3期」の若い高齢期と区別する（秋山，2010）。人生第4期の最初の15年間に心身の機能が徐々に衰えて日常生活動作において他者の援助が必要となる人が8割程度になることは、全国の住民基本台帳から無作為に抽出した6000人の高齢者の生活を追った秋山（2010）の縦断データにも明瞭に示されている。前述のオーストラリア女性の健康縦断研究での加齢に伴う範囲の縮小は、70歳で研究に参加したボランティアのうち、その後も研究に戻ってきたのは健康を

保った人のみだった、ということを示唆するのかもしれない。

では、研究者にとってアクセスが困難な超高齢の人々の実態はどうなのだろうか。この点で参考になるのは、戸別訪問調査の研究結果である。東京都老人総合研究所（当時）の稲垣・権藤（2003）は、2001年3月末現在で東京都板橋区に住民登録のあった100歳を超えた住民（百寿者）に無作為抽出で参加依頼状を送り、参加同意が確認できた335名に郵送調査をおこない、さらに同意が得られた183名を訪問調査し認知機能検査をおこなった（Gondo et al., 2006も参照）。この訪問調査では、高齢者の全般的認知機能の評価に使われることの多いMMSEが実施され、その結果は百寿者の驚くべき多様性を示した。MMSEは、30点満点の検査であり、23点以下で認知症の疑いがあるとされている。ただし、24点以上でも認知症の前段階ともいわれる軽度認知障害の疑いや認知症の可能性もぬぐえず、本人や家族の訴えで認知機能の低下が疑われる場合には、他の検査を併用してさらに詳しい検査がなされる（Petersen et al., 2010; Petersen et al., 2014）。Figure 4をみると、百寿者のMMSE得点は0点から27点まで極めて広い範囲に分布しており、しかもその大半は23点以下で認知症の疑いがある。正規分布とはほど遠く、最低点の0点にもっとも多くの人が分布しているが、一方で、正常範囲の認知機能とされる27点の人でも少数存在する。百寿者の分布を、健康な人へのバイアスが小さいと思われる60-74歳（96名）の22点から30点の分布と比べると、その差は歴然としている。ただ、Gondo et al. (2006)によると、百寿者は聴力や視力の低下により検査

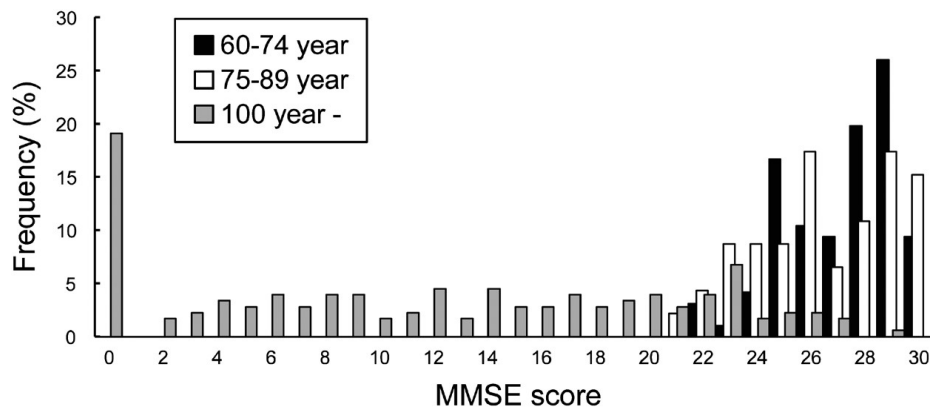


Figure 4. Distribution of MMSE (Mini-mental State Examination) score in each age group: 60–74 years, 75–89 years, and centenarians (Reproduced, with permission, from Inagaki & Gondo, 2003).

の教示等の理解が困難な人もかなり含まれていた。このことによりMMSEの得点が実際の認知機能よりも低く出た人もいることは留意しなければならない。それでも、百寿者は、MMSEの下位項目で高齢者でも比較的機能が保たれやすい物品呼称では完全正答者が70%程度であったこと、MMSEと日常生活動作の自立度との間に $r=0.643$ と比較的高い相関がみられたことから(稲垣・権藤, 2003)、百寿者のMMSE得点は百寿者の認知機能のある程度反映していると考えられる。

もちろん、このような訪問調査でも、健康な人への偏りをゼロにできるわけではない。郵送調査から訪問調査へと進むにつれて対象者が減って行ったことがそのことを示唆しているし、郵送調査に回答できなかった対象者も多かったと想像される。その点を考慮しても、稲垣・権藤(2003)やGondo et al.(2006)が示した百寿者の認知機能の広範なばらつきは、研究室で待っているのは知り得ない超高齢者の実態を垣間見せてくれる。近年、百寿者研究を見ることもまれではなくなったが、住民基本台帳などからの無作為抽出か、そうでないのか、といった点を注意して結果をみる必要がある。

以上のデータを総合すると、認知機能、および、高齢期には認知機能との相関が高まる身体機能について、その個人差は、加齢とともにどんどん大きくなると考えるのが自然であろう。70歳代後半以降、一見ばらつきが小さくなるデータを見かけた場合、そこにはサンプリングに伴う健康な人へのバイアスがかかっている可能性を疑うべきであると思われる。若者だけを調べる場合には、サンプリング・バイアスによるデータの歪みはそれほど深刻ではないが、高齢者研究においては加齢に伴う個人差拡大と機能低下ゆえに、こうした注意が必要となってくる。

2. 認知加齢研究における横断研究と縦断研究

前章でも提起したように、加齢による認知機能の低下は何歳から始まるのかという問いについては、横断研究(cross-sectional study)と縦断研究(longitudinal study)で答えが異なることが指摘されている(Nyberg, Lovden, Riklund, Lindenberger, & Bäckman, 2012)。横断研究においては、さまざまな年齢の人を一時期に調べ、異なる年代間の違いから加齢変化を推測しようとする。縦断研究では、同じ集団を追跡して複数の時期に調べ、年齢が上がるにつれて同じ人がどのように変化するかを見ようとする。横断研究では短期間にデータが取れる利点があるが、異なる年代間の違いには、異なる時代背景で育った異なるコホートの違いが交絡しており、そのため「加齢変化」が強調される場合がある(実際に見ているのは年齢差)。縦断研究では、同じ人を追いかけるので「真の加齢変化」にアクセスできると考えられるが、非ランダム・ドロップアウト効果(nonrandom dropout effects)、すなわち、成績が悪かった人ほど、病気、認知症発症、その他の理由による辞退で後の検査に戻ってこない率が高いことで、加齢による認知機能の低下が実際よりも緩和されて見える可能性がある(Rönnlund, Nyberg, Bäckman, & Nilsson, 2005)。

横断データと縦断データを比較した例として、先にも述べたSchaieらのシヤトル縦断研究をみてみよう(Schaie, 1994)。サンプルとして企業労働者を中心に、1956年に参加した500人を縦断的に追跡したほか、7年ごとに新たな参加者600人以上を加えて追跡している。Figure 5aに示す1991年の新たな参加者における横断データでは、30歳代から多くの認知機能が低下し始めるように見える。これは、認知加齢研究でよく引用される他の横断データとほぼ同様である(Park et al., 2002; Verhaeghen &

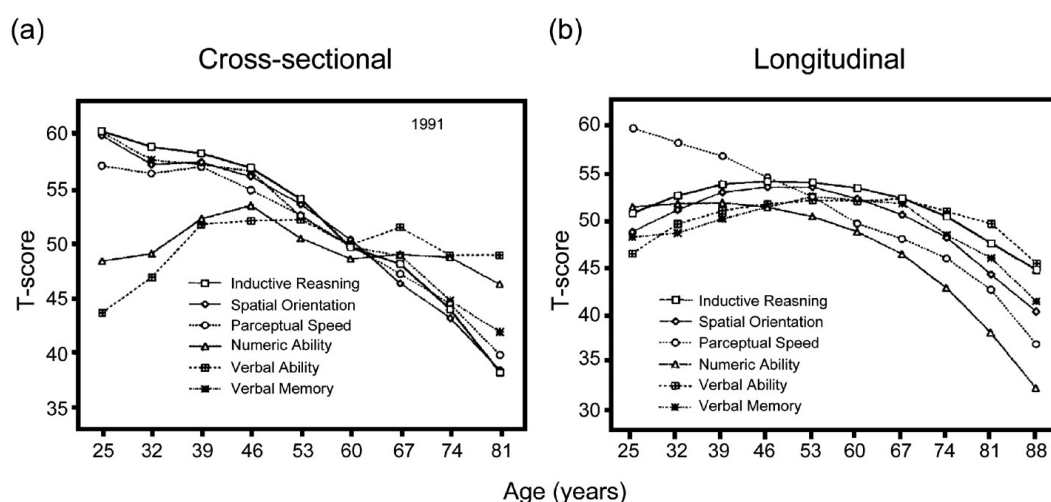


Figure 5. Age-related changes of cognitive function in the Seattle longitudinal study. (a) Cross-sectional results in 1991, (b) longitudinal results from 1956 to 1991 (Reproduced, with permission, from Schaie, 1994).

Salthouse, 1997)。これに対して、Figure 5bの縦断データ(1956–1991)では、大方の認知機能で加齢による低下は67歳以降に緩慢に生じると読みとれる。例外は、知覚スピードが30歳代から、計算力が50歳代から低下する点ぐらいである。ただし、この縦断データには、同じ人が繰り返し同じ検査を受けることによる練習効果も含まれているので、この論文では受検回数を考慮した分析がおこなわれている(Schaie, 1994)。このように、横断研究では加齢による低下が顕著であるとされる認知機能、たとえばエピソード記憶に関しても、縦断研究では低下があまり見られないか上昇する場合もあることは、3年程度の間隔を隔てた他の縦断研究の再検査でもみられる(たとえば、Flicker, Ferris, & Reisberg, 1993; Mitrushina & Satz, 1991)。

なぜこのように、加齢による認知機能低下が、横断研究において縦断研究よりも若い時期から始まるように見えるのだろうか。育った時代背景の違いには、どんな要因が含まれているのだろうか。知能研究では、後で生まれた世代は前の世代よりも知能検査の得点で勝るといふ、いわゆる“Flynn effect”が報告されており(Flynn, 1987, 2012)、兵士の入隊時の知能検査などでも確認されてきた(Flynn, 1987)。認知加齢研究でも、同様のことがあると考えられ(Flynn, 1998; Nyberg et al., 2012)、最近の大規模認知加齢研究でも確認されている(Thorvaldsson, Karlsson, Skoog, Skoog, & Johansson, 2017)。たとえて言うならば、スポーツ競技の世界記録が後の世代に次々と破られていくようなものである。人類は、先人の知恵を学んで自らのものとし、そこにさらに新たに学んだものを付け加えながら人生の営みを続けている。こうしたことの結果が、

後の世代でのより高い成績となって現れるのかもしれない。なお、こうした後の世代が知能検査で優れた成績を取る Flynn 効果の背景には、後で述べるように、義務教育から高等教育までの教育が時代を経るにしたがって普及してきた影響が大きいのかかもしれない。ただし、現在の中年以下の人については、ヨーロッパのいくつかの国で Flynn 効果が負に転じているという(Dutton, van der Linden, & Lynn, 2016)。このことは、移民の流入や兄弟の数や出生順位に左右されない分析によっても確認されていることから、1975年生まれまでにみられた世界的な知能の上昇とその後の世代での低下は、それぞれの時代の環境要因によるものと推察されている(Bratsberg & Rogeberg, 2018)。50年後には、認知加齢研究でも、後の世代ほど認知機能が低くなる時代がくるのかもしれない。

もう1つの横断研究と縦断研究の比較例として、Betula Studyのデータをみてみよう。カバノキ(Betula)の名称を冠したこの研究は、スウェーデン北部のウメオ市住民の無作為抽出サンプルでおこなわれている成人の追跡研究であり、1988年から1989年にかけて1,000人(35歳から80歳の年齢10階級の各群100名)のデータを収集することで始まり、その後5年おきに新たな対象者を加えながらパラレルに縦断データを収集している(Nilsson et al., 1997, 2004)。そのデータをもとに、以下に紹介する論文では、加齢による低下が顕著とされるエピソード記憶とあまり低下しないとされる意味記憶について調べている。参加者約2,000人が、1989年から1994年にかけて初回に検査を受けたときの横断データと、それらの参加者のうち5年間隔で追跡された群1,000人の縦断データを比較し

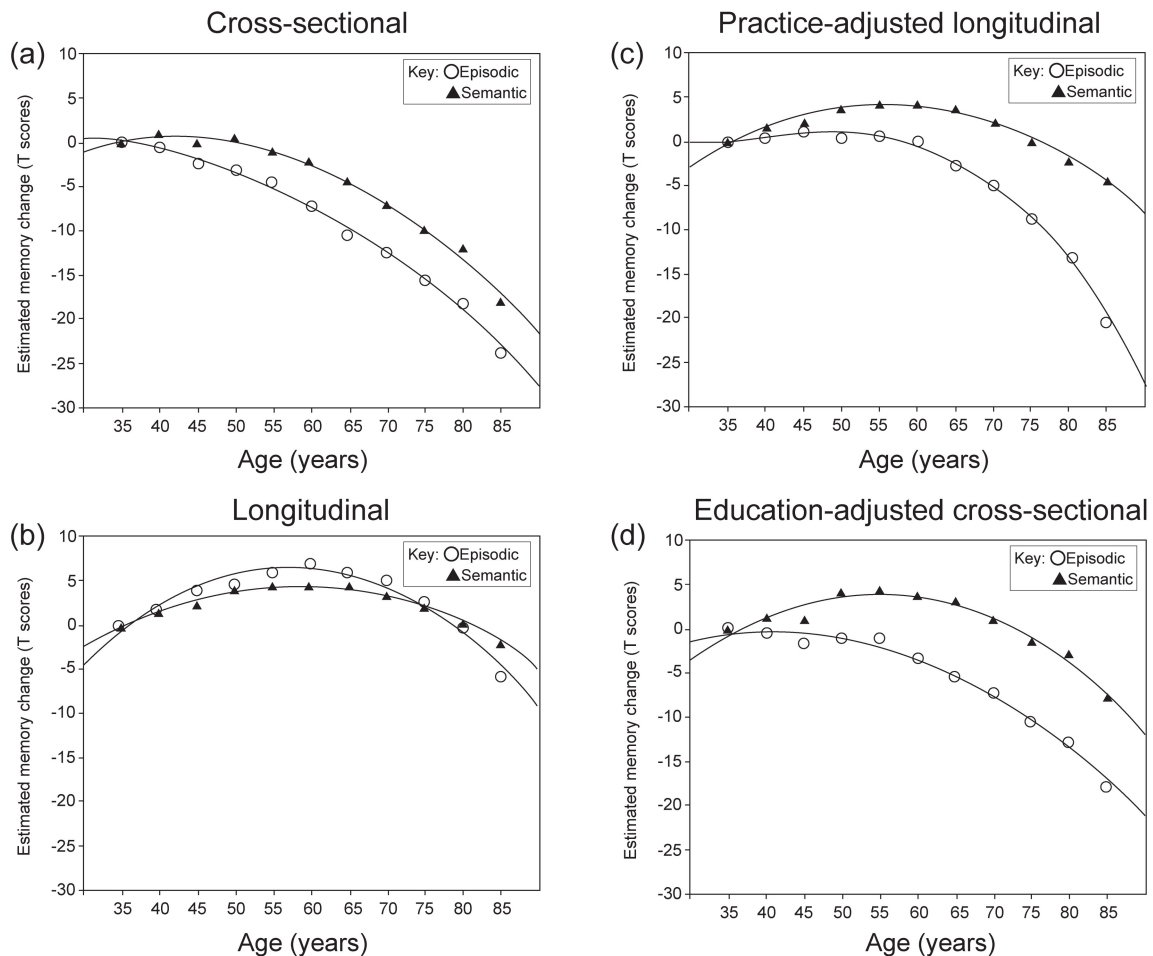


Figure 6. Age-related memory changes in the Betula Study. (a) Cross-sectional results, (b) longitudinal results, (c) practice effect-corrected longitudinal results, (d) education-corrected cross-sectional results (Reproduced, with permission, from Rönnlund et al., 2005).

ている (Rönnlund et al., 2005; Nyberg et al., 2012)。Figure 6 に示すように、横断データ (Figure 6a) ではエピソード記憶は45歳ごろから着実に低下しているが、縦断データ (Figure 6b) では60歳代まではエピソード記憶であっても低下しない。この点は、シアトル縦断研究 (Schaie, 1994) の結果と同様である。

次に、繰り返し検査を受けることによる練習効果を縦断データから除いた推定値が、Figure 6cである。ここでは、ある年齢幅の参加者群 (たとえば50–55歳の群) が2回目 (たとえば1994年) に検査を受けたときの成績から、同時期 (1994年) に新たに参加開始した同年齢の別の群が初めてその検査を受けたときの点数を引き、ドロップアウトした人に関する値を調整して練習効果を推定している。練習効果が除かれた結果を見ると、エピソード記憶は65歳以降に比較的急激に低下すること、意味記憶は55歳くらいまでゆるやかに上昇し、75歳以降に比較的ゆるやかに低下することがわかる (Figure 6c)。

また、Figure 6dは、横断データにおけるコホート効果の源と考えられた教育年数 (昔の人ほど学校で受けた教育年数が短い) で補正した横断データである。この研究の参加者の平均教育年数は、たとえば1994年から参加した人で見ると40歳群では13.56年、55歳群で10.39年、70歳群で7.26年、85歳群で6.57年と後で生まれた世代ほど長かった。こうした教育年数の違いを補正した結果を見ると (Figure 6d)、練習効果補正後の縦断データ (Figure 6c) とより近いものになっている。このことから、横断データと縦断データの違いの大部分は、教育年数によって説明できるとされた (Rönnlund et al., 2005)。詳しく見ると、Figure 6dの教育年数を調整した横断データでは、Figure 6cの練習効果補正後の縦断データよりも、75歳以降のエピソード記憶の低下の仕方はゆるやかに見える。これは、横断研究で75歳以降に募集に応じる参加者は、下の年齢層の参加者や、若いころから継続的に参加し戻ってくる縦断研究の75歳以上に比べて、健康な人しか参加しない

バイアスが特に強くかかっていることを示唆するのかもしれない。

ただ、彼らのデータでも、縦断研究に非ランダム・ドロップアウトがみられ、後の測定に戻ってくる人と戻ってこない人とは、戻ってくる人の方が認知機能が高かったこと、ドロップアウトする人の割合が75歳以降ではそれより若い年代の2倍、3倍と増大したことが報告されている (Rönnlund et al., 2005)。こうした非ランダム・ドロップアウトの人生最晩年における増大を考えると、その時期には、Figure 6cの練習効果補正後の縦断データよりももっと急激な低下が実際には起こっていると考えられる。また、それはあくまで平均の話であり、実際には分布が変わり、平均では語りにくくなるのだろう。

以上をまとめると、横断研究では、異なる時代に育った人を比べるコホート効果で加齢による認知機能の低下が正確に測れないほかに、75歳以上の高齢の参加者ほど健康な人への偏りが強く、この年代ではサンプルの認知機能の平均が母集団の平均からずれる可能性が高い。縦断研究ではコホート効果を免れることができるが、練習効果を推定するための統制群が必要であるほか、非ランダム・ドロップアウトの増大により75歳以上の認知機能が実際よりも高く見積もられる可能性を考慮して結果を解釈しなければならない。

こうしたことを考えると、練習効果を最小にできる再検査法があれば、縦断研究のメリットを高められることになる。先に少し、秋山 (2010) の縦断研究について触れたが、この研究では日常生活動作 (Activity of Daily Living; 以下ADLとする) の自立性を指標とし、特に道具的ADL

(自分で電話をかけられるか、薬を決まった時間に飲むことができるか、など) が認知機能低下の指標として有用であった。ADLは、神経心理学的な認知機能検査に比べて精度の点で粗っぽさがあり、わずかな衰えを検出するには不向きかもしれない。しかし、練習効果の影響がなく、本人が答えられなくても介護者等が回答できるので、前期高齢期から後期高齢期にいたる比較的長い期間の認知機能の大きな変化を縦断的にとらえるには、道具的ADLは最適な方法であったのかもしれない。

3. 加齢による脳の活動増大をめぐる 横断研究と縦断研究

脳の新侵襲的な計測技術、特に機能的核磁気共鳴画像化法 (functional Magnetic Resonance Imaging; 以下fMRIとする) の普及により、認知加齢研究でも脳の機能を調べることが多くなってきた (Cabeza, Nyberg, & Park, 2017)。fMRIを用いて認知行動課題中の脳の活動を調べると、高齢者では、若者よりも広範囲に脳活動を示すことが多く、特に前頭前野などでこの「過活動」が多く報告されてきた (Cabeza et al., 2004; Reuter-Lorenz et al., 2000; Schneider-Garcés et al., 2010)。過活動は、主として60-70歳代の高齢者を若者とを比較した研究で報告されることがほとんどであったが、後期高齢者を前期高齢者と比較した場合の報告もあり (Suzuki et al., 2018)、加齢が進んでもこの傾向がある程度続くらしい (Figure 7)。

過活動は、高齢者が若者と同じ成績を出せる比較的簡単な課題でみられる一方で、高齢者で成績が劣る難しい課題ではみられないため、簡単な課題で高齢者が成績を

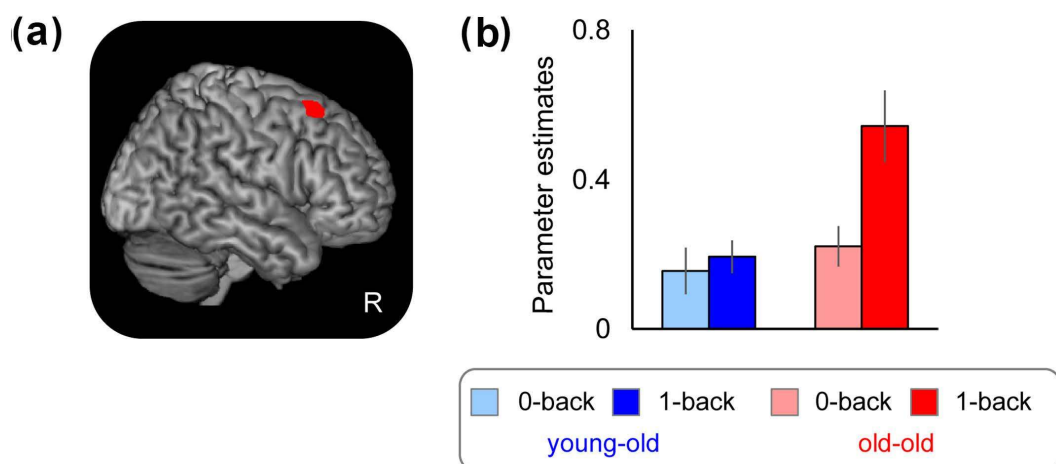


Figure 7. Brain activation differences between young-old and old-old. (a) The brain region that showed the group difference (right caudal dorsolateral prefrontal cortex). (b) Parameter estimates of the region for the 0-back (baseline) and 1-back (working memory) task in each group (Suzuki et al., 2018).

維持するための補償に関連しているという考え方がある (Compensation-related utilization of neural circuit hypothesis; CRUNCH と呼ばれる; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008)。ただし、過活動が補償と関係しているのか、それとも脳内表象の課題への特化が加齢とともに低下する脱分化 (dedifferentiation; Park et al., 2004) と関係しているのかなど、議論が続いている (Reuter-Lorenz & Lusting, 2017)。

高齢者の前頭葉などの過活動は、異なる年齢群を比較した横断研究でまず報告されたが、縦断研究はやや複雑な状況を呈している。先にも紹介した Betula Study では、2002年 (時点 T1 とする) と 2008年 (T2 とする) に実施した記憶課題中の fMRI データをもとに横断的および縦断的な解析をおこなった。T1 で年齢間の比較をした横断データでは、先行研究と同様に、高齢者では若い世代と比べて前頭前野などに過活動が見られた。ところが、T1 と T2 の両方に参加した高齢者 (60 歳以上) の縦断データでは、6 年が経過した T2 で T1 よりも活動が減衰していたのである (Nyberg et al., 2010)。活動減衰は、課題慣れと関係しているかもしれないが、横断データに基づく定説とは逆である。この謎を解くために、彼らは T2 に戻ってきた継続参加群 (28 名) と T1 のみに参加した離脱群 (16 名) の T1 のデータを横断的に比較したところ、継続参加群は離脱群よりも記憶成績が高く、また前頭前野の活動も、継続参加群のほうが離脱群よりも高かった。さらに、継続参加群の前頭前野の活動は、60 歳未満の若い群と比べても高かった。そして、横断データにおける「高齢者の過活動」は、継続参加群の高い脳活動に引っ張られていたという。これらの結果をまとめると、(1) 縦断的には、認知機能および脳活動がもともと高いレベルにあった高齢者では 6 年後に脳活動が減衰した (記憶成績は維持されていた)。(2) 横断解析の結果から、従来の横断データでみられた高齢者の過活動は、高齢になるほど研究参加者が認知機能の高い人に偏ることと関係しているかもしれない (Nyberg et al., 2010)。

しかしながら、上記の研究は縦断解析のサンプルがあまり多くないこともあり、脳活動が加齢とともに減衰するという結果は、どこまで一般化できるか不明である。この Betula Study から次に出てきた研究では、異なるアプローチをとることにより、上記とは逆に、縦断的に脳活動が昂進する高齢者群の存在を示している (Pudas, Josefsson, Rieckmann, & Nyberg, 2018)。この研究では、fMRI 計測開始時に 65 歳だった 130 人の参加者の脳を 4 年後にも調べ、それ以前にさかのぼって 20 年にわたって調べていた記憶成績の加齢変化と 4 年間の脳機能の変化との関係を調べた。まず、記憶成績の加齢変化に基づいて、

20 数年にわたって記憶が低下した群と維持された群に分けられた。記憶低下群は、MRI 計測開始時に記憶維持群よりも海馬の容積が小さかったという。この 2 群について、4 年間の変化をみると、まず行動的な記憶成績では、低下群は 4 年間で成績が低下し、維持群は変化がなかった。記憶課題中の脳活動では、低下群では前頭前野などの活動が上昇し、維持群では脳活動の変化はなかった。この研究は、「真の加齢変化」を示すといわれる縦断データによって、加齢による脳活動昂進 (および記憶成績の低下) を示す群の存在を示したわけだが、このこと自体は、従来の横断データによる高齢者の過活動という考え方と矛盾しない。

Nyberg et al. (2010) と Pudas et al. (2018) の結果は一見矛盾するかのようであるが、総合すると、個人差の大きい高齢者のどのあたりのサンプルを取ってくるかによって、縦断データといえども、加齢により脳活動が増大するのか減少するのか、逆の変化が見えることがあるらしい。実際、健常、軽度認知障害、アルツハイマー病の 3 群の高齢者を比較した横断研究において、健常者と認知機能に障害のある 2 つの臨床群とでは、fMRI で測った課題中の脳活動量と認知機能との関係が逆転していた (Bosch et al., 2010)。この研究では、各群で相関を見た場合、健常者は認知機能が高いほど脳活動が低かったのに対して、臨床群は認知機能が高いほど脳活動が高く、臨床群での高い脳活動は衰えた脳機能を補償する働きがまだ健在であることを示唆すると考えられた。

以上のように、加齢に伴う前頭前野などの過活動については、複数の解釈や横断・縦断研究での異なる結果、サンプルの特性による違いなど、まだまだ不明な点が多い。しかし、過活動の有無が病的加齢への転換点を知る手がかりになる可能性もあり、さらなる研究が望まれる。また、脳機能をネットワーク的にとらえようとする最近の脳画像研究の動向を踏まえると (Sala-Lluch, Bartres-Faz, & Junque, 2015; Zuo et al., 2017)、今後は、単に活動部位と活動量を特定するだけでなく、そうしたネットワーク的なアプローチも取り入れた縦断研究の蓄積が期待される (Anthony & Lin, 2018)。

4. 高齢期の個人差をもたらす要因

前章までで示したように、高齢になるほど認知機能の個人差は大きくなると考えられる。この個人差の拡大をもたらすのは、どのような要因だろうか。まず思いつくこととして、遺伝的要因があるだろう。高齢期の認知機能と関連することが示されている遺伝子としては、apolipoprotein E (APOE), catechol-O-methyl transferase

(COMT), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) などのタンパク質を符号化する遺伝子が知られている (Harris & Deary, 2011)。なかでも、APOE 遺伝子型が認知機能と関連することを示す研究が最も多い。E2, E3, E4 の3つの APOE 遺伝子型のうち、E4 は、認知症を引き起こす主要な病気であるアルツハイマー病の危険因子と見なされており (Corder et al., 1993), また、E4 をもつ人はそうでない人に比べて高齢期に認知機能が低下しやすい (Deary et al., 2002; Schiepers et al., 2012; Ishioka et al., 2016)。

さて、先に紹介した Betula Study では、5年ごとのデータ収集を進め、第3期までの1500余名の縦断データに関して、個人差をもたらす遺伝的要因と経験要因の分析がなされている (Josefsson, de Luna, Pudas, Nilsson, & Nyberg, 2012)。この研究では、15年間中の2-3回の検査でエピソード記憶の成績を維持した人と低下した人に分け、どのような要因が低下群ないしは維持群に関連付けられるかを調べている。それによると、記憶低下群に関連付けられたネガティブな遺伝的要因としては APOE の E4 遺伝子型、ライフスタイル要因としては短い教育年数、現在働いていないこと、であった。記憶維持群に関連付けられたポジティブな遺伝的要因としては COMT 遺伝子のある種の型 (met 型)、ライフスタイル要因としては長い教育歴、運動習慣、誰かと一緒に住んでいること、などであった。

これらのライフスタイル要因は、高齢期の認知機能に影響もしくは関連する要因として他の研究でも報告されている。たとえば、運動については多数の研究があり、相関関係をみる疫学的な研究 (Larson et al., 2006; Geda et al., 2010) 以外にも、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial) の形式で、因果関係に迫る研究がおこなわれている。ランダムに割り付けた2群の一方に運動をしてもらい他の群にはさせずに運動の効果を見ると、運動介入を受けた群では介入後に認知機能の上昇がみられることが多い (Dustman et al., 1984; Kramer et al., 1999; Suzuki et al., 2013; Nishiguchi et al., 2015; レビューとしては、Colcombe & Kramer, 2003; Smith et al., 2010 など)。また、運動介入後には脳の海馬の体積が大きくなるという報告もある (Erickson et al., 2011; Maass et al., 2015; Thomas et al., 2016)。

社会的交流の要因については、友人の数や接触頻度が高ければ認知機能が高く、独居であると認知機能が低いことが相関的に示されている (Wang, He, & Dong, 2015)。また、社会的交流が乏しいと認知症のリスクが増大することも疫学的に報告されている (Bennett, Schneider, Tang, Arnold, & Wilson, 2006; Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan,

& Winblad, 2000)。また、教育年数が長いと、多くの疫学研究で認知症のリスクが低下することが指摘されている (Stern et al., 1994; レビューとしては Valenzuela & Sachdev, 2006)。

アメリカの心理学者 Stern (Stern et al., 1994; Stern, 2002, 2012) は、認知予備力 (cognitive reserve) の概念を提唱している (Cabeza et al., 2018 も参照)。これは、脳の神経病理の重篤度が同程度であっても認知症を発症するかどうかは人によって異なることを説明するために、神経病理への耐性という媒介項として提唱された概念である。そして、認知予備力を高める要因として、教育年数、高度に知的な職業、高齢期の知的活動などが報告された (Stern et al., 1994; レビューとして、Valenzuela & Sachdev, 2006)。上記の Bennett et al. (2006) の社会的ネットワーク研究では、死後解剖でアルツハイマー病の神経病理が調べられ、高度な社会的ネットワークを有する人は、神経病理が非常に進んでいても認知機能が高いまま維持されていたという。

以上のように、高齢期の認知機能の個人差には、APOE 遺伝子のような遺伝的な要因と、教育年数、運動、社会的ネットワークなどのさまざまなライフスタイル要因が関連していると思われる。

5. 終わりに

高齢者は長い人生を歩んできたその歴史の分だけ、人それぞれ多様な経験を積んでいる。したがって、高齢者研究では、大学生を対象としてデータをとるときとは比べ物にならないほど大きな個人差があることを踏まえなければならない。また、75歳を過ぎると研究の場に来てもらうことができない人も増えてくる。こうした点を考慮しつつ、目的に照らしてどのような方法でサンプリングするかを考える必要がある。

このような問題に対応するため、近年は大規模なコホート研究で縦断データを取ることも増え、医学的な研究ではデータのシェアもされつつあるし (たとえば、ADNI の略称で知られる Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative や、前述した ALSWH)、認知加齢に関わる心理学的なデータのアーカイブも公開されている (たとえば、中川, 2018 の紹介を参照)。しかし、こうした研究において心理学者が調べたい点が網羅されているわけではないし、大規模だからと言ってサンプリングの偏りが解決されているとは限らない。人口特性ベースに無作為抽出しようとしても、住民基本台帳の閲覧に否定的な自治体もある。このような現状において、日本の心理学者は今後どのようなアプローチで高齢者研究に取り組むべきなのだ

ろうか。答えは簡単には出ないが、高齢者の多様性をもたらしことが知られている要因について、それらが剰余変数となる場合は統制したり統計的に制御したりする方法はあるだろう。サンプル数やサンプリングのやり方にそれほど左右されず、因果関係に迫ることのできるランダム化比較試験の介入研究などに力を注ぐ方法も1つの解決策になると思われる。一方で、こうした厳密な実験統制によるアプローチが難しい研究テーマなら、他の方法を考えなければならない。いずれにしても、完ぺきな研究はないということを念頭に、研究方法やデータの特徴を理解したうえで、本稿で述べた諸要因を考慮した計画や結果の解釈をしていくことが望まれる。

引用文献

- 秋山弘子 (2010). 長寿時代の科学と社会の構想 科学, 80, 59–64.
- Anthony, M., & Lin, F. (2018). A systematic review for functional neuroimaging studies of cognitive reserve across the cognitive aging spectrum. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33, 937–948. doi: 10.1093/arclin/acx125
- 朝田 隆 (2013). わが国における認知症の疫学 認知症の有病率調査 (解説) *Human Science*, 24, 18–21.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Tang, Y. X., Arnold, S. E., & Wilson, R. S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*, 5, 406–412. doi:10.1016/s1474-4422(06)70417-3
- Bosch, B., Batres-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C.,... Molinuevo, J. L. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 46, 451–461. doi: 10.1016/j.cortex.2009.05.006
- Bratsberg, B., & Rogeberg, O. (2018). Flynn effect and its reversal are both environmentally caused. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115, 6674–6678. doi: 10.1073/pnas.1718793115
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L.,... Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: The cognitive neuroscience of healthy ageing (vol 19, pg 701, 2018). *Nature Reviews Neuroscience*, 19(12), 701–710. doi: 10.1038/s41583-018-0087-2
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14, 364–375. doi: 10.1093/cercor/bhg133
- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. (2017). *Cognitive neuroscience of aging*, 2nd. Ed. New York: Oxford University Press.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, 14, 125–130.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W.,... Pericakvance, M. A. (1993). Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921–923. doi: 10.1126/science.8346443
- Deary, I. J., Whiteman, M. C., Pattie, A., Starr, J. M., Hayward, C., Wright, A. F.,... Whalley, L. J. (2002). Ageing: Cognitive change and the APOE ε4 allele. *Nature*, 418, 932–932. doi: 10.1038/418932a
- Dustman, R. E., Ruhling, R. O., Russell, E. M., Shearer, D. E., Bonekat, H. W., Shigeoka, J. W.,... Bradford, D. C. (1984). Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiology of Aging*, 5, 35–42. doi: 10.1016/0197-4580(84)90083-6
- Dutton, E., van der Linden, D., & Lynn, R. (2016). The negative Flynn Effect: A systematic literature review. *Intelligence*, 59, 163–169. doi: 10.1016/j.intell.2016.10.002
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L.,... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 108, 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1993). A longitudinal study of cognitive function in elderly persons with subjective memory complaints. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41, 1029–1032. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb06448.x
- Flynn, J. R. (1987). Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. *Psychological Bulletin*, 101, 171–191. doi: 10.1037//0033-2909.101.2.171
- Flynn, J. R. (1998). Rising IQ scores: Implications for the elderly. *Australian Journal on Ageing*, 17, 106–107. doi: 10.1111/j.1741-6612.1998.tb00047.x
- Flynn, J. R. (2012). *Are we getting smarter?: Rising IQ in the twenty-first century*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": Practical method for grading cognitive state of patients for clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fratiglioni, L., Wang, H. X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, 355, 1315–1319. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02113-9
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Ivnik, R. J.,... Rocca, W. A. (2010). Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment a population-based study. *Archives of Neurology*, 67, 80–86.
- Gondo, Y., Hirose, N., Arai, Y., Inagaki, H., Masui, Y., Yamamura, K.,... Kitagawa, K. (2006). Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: Developing better phenotypes of exceptional longevity. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences*, 61, 305–310. doi: 10.1093/gerona/61.3.305
- Harris, S. E., & Deary, I. J. (2011). The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people. *Trends in*

- Cognitive Sciences*, 15, 388–394. doi: 10.1016/j.tics.2011.07.004
- 稲垣宏樹・権藤恭之 (2003). 百寿者のバイオメカニズム: 機能的側面とサクセスフル・エイジング バイオメカニズム学会誌, 27, 18–22.
- Ishioka, Y. L., Gondo, Y., Fuku, N., Inagaki, H., Masui, Y., Takayama, M., ... Hirose, N. (2016). Effects of the APOE epsilon 4 allele and education on cognitive function in Japanese centenarians. *Age*, 38, 495–503. doi: 10.1007/s11357-016-9944-8
- Josefsson, M., de Luna, X., Pudas, S., Nilsson, L. G., & Nyberg, L. (2012). Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60, 2308–2312. doi: 10.1111/jgs.12000
- Kido, T., Tabara, Y., Igase, M., Ochi, N., Uetani, E., Nagai, T., ... Kohara, K. (2010). Postural Instability Is Associated with Brain Atrophy and Cognitive Impairment in the Elderly: The J-SHIP Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29, 379–387. doi: 10.1159/000255106
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., ... Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400, 418–419. doi: 10.1038/22682
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144, 73–81.
- Lezak, M. D. (1995). Executive functions and motor performance. In M. D. Lezak (Ed.), *Neuropsychological assessment* (3rd ed., pp. 381–384). New York: Oxford University Press.
- Maass, A., Duzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., ... Duzel, E. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular Psychiatry*, 20, 585–593. doi: 10.1038/mp.2014.114
- Mitrushina, M., & Satz, P. (1991). Changes in cognitive functioning associated with normal aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6, 49–60.
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- 内閣府 (2017). 平成29年度版高齢社会白書 Retrieved from https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/29pdf_index.html (September 23, 2019)
- 中川 威 (2018). さまざまな時間で人の発達を調べる 生老病死の行動科学, 22, 3–8.
- Nilsson, L. G., Adolfsson, R., Backman, L., de Frias, C. M., Molander, B., & Nyberg, L. (2004). Betula: A prospective cohort study on memory, health and aging. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 11, 134–148. doi: 10.1080/13825580490511026
- Nilsson, L. G., Backman, L., Erngrund, K., Nyberg, L., Adolfsson, R., Bucht, G., ... Winblad, B. (1997). The Betula prospective cohort study: Memory, health and aging. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 4, 1–32. doi: 10.1080/13825589708256633
- Nishiguchi, S., Yamada, M., Tanigawa, T., Sekiyama, K., Kawagoe, T., Suzuki, M., ... Tsuboyama, T. (2015). A 12-week physical and cognitive exercise program can improve cognitive function and neural efficiency in community-dwelling older adults: A randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63, 1355–1363. doi: 10.1111/jgs.13481
- Nyberg, L., Lovden, M., Riklund, K., Lindenberg, U., & Backman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 292–305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005
- Nyberg, L., Salami, A., Andersson, M., Eriksson, J., Kalpouzos, G., Kauppi, K., ... Nilsson, L. G. (2010). Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 22682–22686. doi: 10.1073/pnas.1012651108
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17, 299–320. doi: 10.1037//0882-7974.17.2.299
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 13091–13095. doi: 10.1073/pnas.0405148101
- Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., ... Weiner, M. W. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Clinical characterization. *Neurology*, 74, 201–209. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275, 214–228. doi: 10.1111/joim.12190
- Pudas, S., Josefsson, M., Rieckmann, A., & Nyberg, L. (2018). Longitudinal evidence for increased functional response in frontal cortex for older adults with hippocampal atrophy and memory decline. *Cerebral Cortex*, 28, 936–948. doi: 10.1093/cercor/bhw418
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 177–182. doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 174–187. doi: 10.1162/0899892900561814
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lusting, C. (2017). Working memory and executive function in the aging brain. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging*, (2nd ed., pp. 235–258). New York: Oxford University Press.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20, 3–18. doi: 10.1037/0882-7974.20.1.3
- Sala-Llonch, R., Bartres-Faz, D., & Junque, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: A review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6, 11. doi:

- 10.3389/fpsyg.2015.00663
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J., & Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 438–450. doi: 10.1017/s1355617709090626
- Schaie, K. W. (1984). Midlife influences upon intellectual functioning in old age. *International Journal of Behavioral Development*, 7, 463–478. doi: 10.1177/016502548400700405
- Schaie, K. W. (1994). The course of adult intellectual development. *American Psychologist*, 49, 304–313. doi: 10.1037/0003-066x.49.4.304
- Schaie, K. W. (2013). *Developmental influences on adult intelligence: The Seattle longitudinal study*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Schiepers, O. J. G., Harris, S. E., Gow, A. J., Pattie, A., Brett, C. E., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2012). APOE E4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: Longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. *Molecular Psychiatry*, 17, 315–324. doi: 10.1038/mp.2010.137
- Schneider-Garces, N. J., Gordon, B. A., Brumback-Peltz, C. R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B. P., ... Fabiani, M. (2010). Span, CRUNCH, and beyond: Working memory capacity and the aging brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 655–669. doi: 10.1162/jocn.2009.21230
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., ... Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 72, 239–252. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448–460. doi: 10.1017/s1355617702813248
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11, 1006–1012. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70191-6
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1004–1010. doi: 10.1001/jama.271.13.1004
- Suzuki, M., Kawagoe, T., Nishiguchi, S., Abe, N., Otsuka, Y., Nakai, R., ... Sekiyama, K. (2018). Neural correlates of working memory maintenance in advanced aging: Evidence from fMRI. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 14. doi: 10.3389/fnagi.2018.00358
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Ito, K., ... Kato, T. (2013). A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS ONE*, 8, 10. doi: 10.1371/journal.pone.0061483
- Thomas, A. G., Dennis, A., Rawlings, N. B., Stagg, C. J., Matthews, L., Morris, M., ... Johansen-Berg, H. (2016). Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise. *Neuroimage*, 131, 162–170. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.090
- Thorvaldsson, V., Karlsson, P., Skoog, J., Skoog, I., & Johansson, B. (2017). Better cognition in new birth cohorts of 70 year olds, but greater decline thereafter. *Journals of Gerontology Series B-Psychological Sciences and Social Sciences*, 72, 16–24. doi: 10.1093/geronb/gbw125
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 441–454. doi: 10.1017/s0033291705006264
- Verhaeghen, P., & Salthouse, T. A. (1997). Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: Estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychological Bulletin*, 122, 231–249. doi: 10.1037/0033-2909.122.3.231
- Wang, B. Y., He, P., & Dong, B. R. (2015). Associations between social networks, social contacts, and cognitive function among Chinese nonagenarians/centenarians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 60, 522–527. doi: 10.1016/j.archger.2015.01.002
- World Health Organization (2015). World report on aging and health. Retrieved from <https://www.who.int/ageing/en/> (September 23, 2019)
- Zuo, X. N., He, Y., Betzel, R. F., Colcombe, S., Sporns, O., & Milham, M. P. (2017). Human Connectomics across the Life Span. *Trends in Cognitive Sciences*, 21, 32–45. doi: 10.1016/j.tics.2016.10.005