

平成 30 年度 博士論文

低酸素環境での運動が引き起こす認知疲労
とその神経基盤の解明：
fNIRS を用いたニューロイメージング研究

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 博士後期課程
体育科学専攻 運動生化学研究室

越智 元太

目次

目次	i
List of Tables	v
List of Figures	vi
略称および用語の説明	viii
関連論文	xi
第 I 章 緒言	1
第 II 章 先行研究	4
1. 運動と疲労	4
1-1. 運動によって生じる疲労	4
1-2. 中枢性疲労の生理機構	5
2. 低酸素環境でおこなう運動が心身に与える影響	6
2-1. 低酸素下運動が運動パフォーマンスに与える影響	6
2-2. 低酸素下運動が認知機能に与える影響	7
2-3. 低酸素下運動による実行機能低下の一因としての動脈血中酸素飽和度の低下	8
3. 前頭前野が司る実行機能	10
4. 一過性運動が実行機能に与える効果の神経基盤解析：近赤外分光分析法を用いた検討	11
4-1. 一過性運動と実行機能	11
4-2. 機能的近赤外分光分析法の原理	12
4-3. 機能的近赤外分光分析法とストループ課題	14
4-4. 一過性の運動が実行機能に与える影響	16
第 III 章 研究目的および課題	17
第 IV 章 研究方法（研究課題 1）	21
1. 目的	21
2. 方法	22
2-1. 被験者	22
2-2. 実験プロトコル	22
2-3. 運動負荷試験	24
2-4. ストループ課題	25
2-5. 心拍数	27
2-6. 主観的運動強度	27
2-7. 動脈血中酸素飽和度	27
2-8. 統計処理	27

3. 結果	28
3-1. 生理パラメータ	28
3-2. ストループ課題成績	29
3-3. 低酸素下運動による実行機能低下と動脈血中酸素飽和度の関係	32
4. 考察	32
5. 要約	34
第V章 研究方法（研究課題2-1）	35
1. 目的	35
2. 方法	36
2-1. 被験者	36
2-2. 実験プロトコル	37
2-3. 運動負荷試験	37
2-4. 皮膚血流量	38
2-5. 中大脳動脈血流速度	38
2-6. 動脈血中酸素飽和度	38
2-7. 前頭前野酸素飽和度	39
2-8. 呼気終末二酸化炭素濃度	39
2-9. 心拍数	39
2-10. 統計処理	40
3. 結果	40
3-1. 中大脳動脈血流速度	40
3-2. 皮膚血流量	41
3-3. 呼気終末二酸化炭素濃度	41
3-4. 心拍数	41
3-5. 動脈血中酸素飽和度	41
3-6. 前頭前野酸素飽和度	41
考察	43
5. 要約	44
第VI章 研究方法（研究課題2-2）	46
1. 目的	46
2. 方法	46
2-1. 被験者	46
2-2. 実験プロトコル	47
2-3. 運動負荷試験	48
2-4. ストループ課題	48
2-5. 機能的近赤外分光分析法	48
2-6. 動脈血中酸素飽和度	52
2-7. 統計処理	52

3. 結果	53
3-1. 生理パラメータ	53
3-2. ストループ課題成績	54
3-3. 機能的近赤外分光分析法	57
3-4. 低酸素下運動によるストロープ干渉と酸素化ヘモグロビンの関係	59
3-5. 低酸素下運動による実行機能低下と動脈血中酸素飽和度の関係	60
4. 考察	60
5. 要約	63
第VII章 研究方法 (研究課題 3-1)	64
1. 目的	64
2. 方法	65
2-1. 被験者	65
2-2. 実験プロトコル	65
2-3. 動脈血中酸素飽和度	66
2-4. 呼気ガス	67
2-5. 中大脳動脈血流速度	67
2-6. 統計処理	67
3. 結果	67
3-1. 心拍数と主観的運動強度	67
3-2. 動脈血中酸素飽和度	68
3-3. 中大脳動脈血流速度	69
3-4. 呼気ガス	70
4. 考察	71
5. 要約	72
第VIII章 研究方法 (研究課題 3-2)	73
1. 目的	73
2. 方法	74
2-1. 被験者	74
2-2. 実験プロトコル	74
2-3. ストループ課題	76
2-4. 動脈血中酸素飽和度	76
2-5. 呼気ガス	76
2-6. 統計処理	77
3. 結果	77
3-1. 生理パラメータ	77
3-2. ストループ課題成績	79
3-3. 低酸素環境下の実行機能低下と動脈血中酸素飽和度の関係	82

4. 考察	82
5. 要約	84
第IX章 研究方法 (研究課題 3 - 3)	86
1. 目的	86
2. 方法	86
2 - 1. 被験者	86
2 - 2. 実験プロトコル	87
2 - 3. 運動負荷試験	89
2 - 4. ストループ課題	89
2 - 5. 機能的近赤外分光分析法	89
2 - 6. 動脈血中酸素飽和度	90
2 - 7. 呼気ガス	90
2 - 8. 統計処理	91
3. 結果	91
3 - 1. 生理パラメータ	91
3 - 2. 動脈血中酸素飽和度	92
3 - 3. ストループ課題成績	93
3 - 4. 機能的近赤外分光分析法	96
4. 考察	97
5. 要約	99
第X章 総合討論	100
第XI章 総括と結論	109
謝辞	111
引用文献	112

List of Tables

Table 1. Subject's characteristics (Ex. 1)	22
Table 2. Physiological parameter (Ex. 1)	29
Table 3. Stroop task performance (Ex. 1).....	30
Table 4. Subject's characteristics (Ex. 2-1).....	37
Table 5. Subject's characteristics (Ex. 2-2).....	47
Table 6. Physiological parameter (Ex. 2-2).....	54
Table 7. Stroop task performance (Ex. 2-2)	55
Table 8. Contingency tables for McNemar test.	60
Table 9. Subject's characteristics (Ex. 3-1).....	65
Table 10. Heart rate and RPE parametar (Ex. 3-1).....	68
Table 11. Subject's characteristics (Ex. 3-2)	74
Table 12. Physiological parameter (Ex. 3-2).....	78
Table 13. Stroop task performance (Ex. 3-2).....	80
Table 14. Subject's characteristics (Ex. 3-3)	87
Table 15. Physiological parameter (Ex. 3-3)	92
Table 16. Stroop task performance (Ex. 3-3).....	94

List of Figures

Fig. 1. Structure of human prefrontal cortex.....	11
Fig. 2. Color-word Stroop task presentation	16
Fig. 3. Conceptual scheme in this study	17
Fig. 4. Experimental design (Ex. 1)	24
Fig. 5. Exercise under hypoxic conditions	24
Fig. 6. Measurement of peak oxygen uptake	25
Fig. 7. The effect of acute hypoxic exercise on Stroop task performance.....	31
Fig. 8. Measurement of non-cortical physiological parameters	40
Fig. 9. Physiological parameters including MCA V_{mean} , SBF, ETCO_2 and HR (Ex. 2-1)	42
Fig. 10. Physiological parameters including SpO_2 and rSO_2 (Ex. 2-1)	43
Fig. 11. Experimental design (Ex. 2-2).....	48
Fig. 12. Position of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) probes.	50
Fig. 13. Vertical resistration results.	51
Fig. 14. The effect of acute hypoxic exercise on Stroop task performance	56
Fig. 15. Stroop-interference related cortical activation pattern.....	58
Fig. 16. The effect of acute hypoxic exercise on the stroop-interference related activation in left DLPFC	59
Fig. 17. Experimental design (Ex. 3-1)	66
Fig. 18. SpO_2 parameter (Ex. 3-1)	69
Fig. 19. MCA V_{mean} parameter (Ex. 3-1)	69
Fig. 20. Ventilation and end-tidal carbon dioxide parameter (Ex. 3-1).....	70
Fig. 21. Experimental design (Ex. 3-2)	75
Fig. 22. Method of exposure to normoxic hypoxic conditions	76
Fig. 23. SpO_2 under 4 conditions	79
Fig. 24. The effect of hypoxia conditions on Stroop performance.....	81
Fig. 25. The effect of hypoxia conditions on reaction time of Stroop interference	81
Fig. 26. Association between Stroop interference in reaction times and SpO_2 under all conditions.....	82
Fig. 27. Experimental design (Ex. 3-3)	88
Fig. 28. Method of oxygen supplement in OE condition	89
Fig. 29. SpO_2 parameter (Ex. 3-3)	93
Fig. 30. The effect of acute hypoxic exercise on Stroop task performance (Ex. 3-3)	95
Fig. 31. The effect of acute hypoxic exercise on the stroop-interference related activation in left DLPFC	96

Fig. 32. Overview of this study..... 108

略称および用語の説明

・ ACC

anterior cingulate cortex, 前帯状皮質。大脳の内側部、前方部に存在する。ブロードマンの脳地図における 24、25、32 野である。前頭前野や頭頂葉と接続し、刺激のトップダウンやボトムアップの処理や他の脳領域への適切な制御の割り当ての中心的役割を担う。

・ DLPFC

dorsolateral prefrontal cortex, 前頭前野背外側部。前頭前野の中前頭回に位置する。ブロードマンの脳地図における 9、46 野に相当する。

・ Deoxy-Hb

deoxygenated hemoglobin, 脱酸素化ヘモグロビン。

・ EEG

electro encephalography, 脳波。

・ ETO₂

End-tidal oxygen concentration, 呼気終末酸素濃度。

・ ETCO₂

End-tidal carbon dioxide concentration, 呼気終末二酸化炭素濃度。

・ fMRI

functional magnetic resonance imaging, 機能的磁気共鳴撮像法。

・ fNIRS

functional near-infrared spectroscopy, 機能的近赤外分光分析法。

・ FPA

frontopolar cortex, 前頭極。前頭前野の最も前方部に位置し、上前頭回、中前頭回に含まれる。ブロードマンの脳地図では 10 野に相当する。

・ HR

heart rate, 心拍数。

- **MCA V_{mean}**

middle cerebral artery velocity, 中大脳動脈血流速度。

- **MNI 標準脳**

すべての脳の位置を x, y, z の3つの座標軸として表し、ブロードマンの脳地図と対応できる **Tarairach** 標準脳を基に、カナダ、モントリオール神経科学研究所が開発した標準脳。fNIRS 測定で得られた機能情報をこの標準脳に应用することで、測定した脳部位とブロードマンの脳地図とを対応付けることができる。

- **oxy-Hb**

oxygenated hemoglobin, 酸素化ヘモグロビン。

- **PFC**

prefrontal cortex, 前頭前野皮質。

- **ROI**

region of interest, 関心領域。

- **RPE**

ratings of perceived exertion, 主観的運動強度。

- **rSO₂**

cerebral oxygen saturation, 前頭前野酸素飽和度。

- **SBF**

skin blood flow, 皮膚血流。

- **SpO₂**

saturation pulse oximeter, 動脈血中酸素飽和度。

- **total-Hb**

total hemoglobin, 総ヘモグロビン。

- **VLPFC**

ventrolateral prefrontal cortex, 前頭前野腹外側部。前頭前野の下前頭回に位置する。ブロードマンの脳地図での 44、45、47 野に相当する。

- ・ $\dot{V}O_{2peak}$

volume per time oxygen maximum, 最高酸素摂取量。有酸素能力の代表的な指標である。

- ・ 仮想レジストレーション

頭皮上の測定座標から確率論的に脳の測定部位を推定する方法。fNIRS の測定の際、チャンネルの下の脳の構造を知るためには被験者の MRI 画像が必要となるが、国際 10-20 法の基準点を媒介として、fNIRS のチャンネル位置を MNI 標準脳に対応付けすることで、MRI 画像なしに脳の測定部位を推定することができる。

- ・ 国際 10-20 法

脳波電極の標準的な設置法で、鼻根点、後頭結節、左右前耳介を初期参照点とし、それらの間の距離を 10%と 20%の比率で分割して頭皮上の基準点を決める。

- ・ ブロードマンの脳地図

大脳皮質の神経細胞を染色して可視化し、組織構造が均一である部位をひとまとまりとして 52 に区分した、大脳新皮質の解剖学・細胞構造学的区分の通称である。

- ・ ニューロイメージング技術

脳の構造が機能分化しているという前提に基づき、脳の活動を画像として測定し、脳の機能と構造を結びつける技術、方法を指す。脳波計や脳磁計、fMRI、fNIRS を用いて非侵襲的に測定する方法である。

関連論文

Ochi G, Yamada Y, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, Byun K, Dan I, Soya H: Neural basis for reduced executive performance with hypoxic exercise. *NeuroImage*. 171: 75-83, 2018.

Ochi G, Kanazawa Y, Hyodo K, Suwabe K, Simizu T, Fukuie T, Byun K, Soya H: Hypoxia-induced lowered executive function depends on arterial oxygen desaturation. *J Physiol Sci*. 2018 Mar 13. doi: 10.1007/s12576-018-0603-y.

第 I 章 緒言

強度の高い激しい運動や長時間にわたる運動には疲労がつきものである。運動による疲労（運動性疲労）は、「運動に必要な力が発揮できなくなる状態」とされ（Edwards, 1981）、その要因は、末梢要因（末梢性疲労）と中枢要因（中枢性疲労）に分けられる（Enoka and Stuart, 1992; Gandevia, 2001）。古くから筋機能低下（筋疲労）に対する末梢要因の機構やその対処法に関する研究が精力的におこなわれてきたが、その一方で、中枢性疲労の実態はいまだに不明な点が多い。

近年、中枢性疲労の一つとして、前頭前野に関連した実行機能（注意・集中、選択判断能力などの高次認知機能）の低下、すなわち認知疲労（Boksem et al., 2006, 2005; Cook et al., 2007; Holtzer et al., 2010; Lorist, 2008; Mullette-Gillman et al., 2015; Tanaka et al., 2014）が運動で誘発されることが示唆されている（運動性認知疲労）(Chmura et al., 1994; Grego et al., 2005)。実行機能はアスリートにおける競技時の選択判断力（Vestberg et al., 2017, 2012）や走りながらボールを投げるといった運動協調性（Piek et al., 2004）の基盤となることから、多くのスポーツ活動に見られる運動性疲労にも関与する可能性がある。特に、高所での登山やハイキングでは、単独でも実行機能を低下させる低酸素環境の要因も加わり、活動時のシリアスな事故（遭難・滑落など）にもつながることから、運動性認知疲労のメカニズム解明は重要な課題となっている。

中枢性疲労の要因として、低血糖といったエネルギーの枯渇（Nybo, 2003）や脳内セロトニンの増加（Meeusen et al., 2006; Newsholme et al., 1992）、体温上昇に伴う脳温上昇（ホットブレイン）(Gonzalez-Alonso et

al., 1999) が挙げられてきたが、近年、激運動中の動脈血中酸素飽和度 (SpO₂) 低下に伴う脳への酸素供給低下 (脳内の低酸素状態) もその一因として加味されている。実際、低酸素下運動時に脳内低酸素状態が誘発されると、運動野の活動が低下し、運動野からの中枢指令が低下 (中枢性疲労) することが示唆されている (Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010)。この脳内低酸素状態は前頭前野においても、漸増負荷試験による疲労困憊運動 (Subudhi et al., 2009, 2008) や低酸素環境でおこなう運動で生じることから (低酸素下運動)(Ando et al., 2010; Subudhi et al., 2007)、運動性認知疲労の一因と考えられている。興味深いことに、低酸素環境では、中強度運動時にも脳内低酸素状態が起り、実行機能が低下する可能性がある (Lefferts et al., 2016)。しかし、低酸素下運動が実行機能に与える影響は一致した見解が得られておらず、その詳細な神経基盤は未だ明らかにされていない。

低酸素下運動による実行機能低下の神経基盤を解明するには、実行機能低下が起こる安定した運動モデルを開発し、そこに脳活動を評価できるニューロイメージング技術を応用する必要がある。これまで、筆者の研究室では、ストループ課題と機能的近赤外分光分析法 (functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) を用い、中強度運動が実行機能に重要な左脳の前頭前野背外側部 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) の活動を高めることで、ストループ課題成績 (実行機能) が向上することを明らかにした (Yanagisawa et al., 2010)。ストループ課題は色のついた色名単語の色を、その意味に惑わされないように回答する課題であり、ある目的を実行するために注意や行動を適切に制御する、前頭前野の担う実行機能の評価に用いられる代表的な課題である。この課題中の神経活動に対する局所脳血流応答 (神経血管カップリング) を fNIRS によって測定することで間接的に神経活動を評価できる

(Obrig and Villringer, 2003)。このストループ課題と fNIRS を低酸素下運動に応用することで、低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤として、DLPFC の活動低下が関与するか検討できる。これらの脳部位は fMRI で実行機能の関心領域 (region of interest: ROI) となることが確認されている (MacDonald, 2000)。

そこで本研究は、fNIRS を用い、低酸素下運動が実行機能に与える影響とその神経基盤を解明することを目的とした。これは、運動性認知疲労の実態解明や対処法 (コンディショニングやトレーニング法) 開発にむけた研究の第一歩となりうる。

第Ⅱ章 先行研究

1. 運動と疲労

1-1. 運動によって生じる疲労

運動によって生じる疲労（運動性疲労）は「運動に必要な力が発揮できなくなる状態」と定義され (Edwards, 1981)、筋発揮パワーや有酸素パフォーマンスの低下を指す。この運動性疲労は古くから要因が発生する場所により、末梢性疲労（骨格筋と末梢神経）と中枢性疲労（脳と脊髄）に分類することができる (Enoka and Stuart, 1992; Gandevia, 2001)。運動時にはその遂行に必要な力を発揮するために運動器系（骨格筋と骨）や呼吸循環器系（心臓、肺、血管など）のみならず、それらの制御中枢である脳も活性化する。そのため、運動性疲労は末梢性疲労と中枢性疲労が相互に影響し合うことが考えられている。特に中枢性疲労は磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) や近赤外分光分析法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) といったニューロイメージング技術、経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS)、末梢電気刺激法が運動試験に応用できるようになり、中枢性疲労のメカニズム解明ができる可能性があるとして近年注目が集まっている。

中枢性疲労は運動時のパフォーマンス発揮に必要な力を発揮できなくなる中枢要因を指す。筋機能を低下させる中枢要因として、大脳皮質運動野から脊髄を通じた活動筋への中枢司令の低下 (Kremenec et al., 2009) や主観的な「疲労感」の形成 (Inoue et al., 1998) が考えられてきた。さらに、継続した認知的活動によって、脳機能の代表例である前頭前野に関連した注意・集中、選択判断能力といった高次認知機能（実行機能）の低下、すなわち認知機能の疲労（認知疲労）も起こる

(Boksem et al., 2006, 2005; Cook et al., 2007; Lorist, 2008)。この認知疲労は激しい運動 (Chmura et al., 1994) や高所など、低酸素環境での運動 (Lefferts et al., 2016) で生じることが報告されており (運動性認知疲労)、中枢性疲労に関連する。実行機能はサッカーやラグビーのゲーム中など、瞬時の判断が要求される場面においてパフォーマンス維持の制限因子となる一方 (Vestberg et al., 2017, 2012)、走りながらボールを投げるといった運動協調性にも関わることから (Piek et al., 2004)、運動性認知疲労は競技時のパフォーマンス低下やレジャー活動時の滑落事故の一因ともなりうる。しかし、筋疲労に比べて運動性認知疲労に関する研究は少なく、その詳細なメカニズムは未だ不明な点が多い。

1-2. 中枢性疲労の生理機構

中枢性疲労の生理機構として、低血糖など、エネルギーの枯渇 (Nybo, 2003) や脳内セロトニンの増加 (Meeusen et al., 2006; Newsholme et al., 1992)、体温上昇に伴う脳温上昇 (Gonzalez-Alonso et al., 1999) が報告されている。さらに、酸素欠乏にきわめて脆弱な脳神経細胞の性質から (Miyamoto and Auer, 2000)、脳内低酸素状態も中枢性疲労の一因となる。この状態は高所低酸素環境だけでなく、短時間の疲労困憊に至る運動に誘発される血中酸素濃度低下 (運動誘発性低酸素血症) や過換気誘発性脳血管収縮に伴う脳への血流供給低下でも十分に引き起こされる (Nybo and Rasmussen, 2007)。実際に、多くの研究者が低圧および低酸素室を用いて脳内が低酸素状態となる運動条件を再現し、脳内低酸素状態と中枢性疲労の関係性を検討している。しかし、中枢性疲労の機構は脳波 (electro encephalography: EEG) やニューロイメージング法による脳機能それ自体の解析が必要となることから、その詳細は

未だ明らかにされていない。

2. 低酸素環境でおこなう運動が心身に与える影響

2-1. 低酸素下運動が運動パフォーマンスに与える影響

低酸素環境では有酸素パフォーマンスの指標である最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2\max$) が低下するが (Chapman et al., 2013)、この影響は標高が高まる (吸引酸素分圧が低下する) ごとに増大することが知られている (Fulco et al., 1998; Wehrlin and Hallén, 2006)。この $\dot{V}O_2\max$ 低下の要因として、低酸素下運動に誘発される低酸素血症や、最大心拍数および最大 1 回拍出量の低下に伴う最大心拍出量低下が想定されている (Calbet et al., 2003)。低酸素環境 ($FIO_2 = 0.16, 0.11$) でおこなう最大下運動時には、筋血流量の増大に伴う低酸素血症による筋への酸素供給低下を阻止するが、最大運動時には心拍出量、筋への血流供給量がピーク値に近づき、この代償的酸素供給が奏功しなくなる (Koskolou et al., 1997)。そうなると、筋内のクレアチンリン酸が低下するだけでなく、代謝産物である無機リンを増加させ (Hogan et al., 1999)、結果的に筋小胞体からの Ca^{+} 放出が抑制され、末梢性疲労を招来する可能性がある (Westerblad et al., 2002)。

中枢性疲労は、低酸素環境でおこる運動パフォーマンスの低下にも関与する。低酸素下運動時には SpO_2 が安静時よりも低下し、強い低酸素血症を引き起こす (Oguri et al., 2008)。さらに、低酸素下運動時には筋-脳間で酸素運搬の競合が起こり (Vestberg et al., 2012)、安静時と比べて脳への酸素供給が制限される。実際、標高 3,800m 相当の低酸素環境 ($FIO_2 = 0.13$) で約 80% 強度での高強度運動をおこなわせると、運動時 SpO_2 は 80% 以下まで低下する (Goodall et al., 2012)。その状態で、運動後に等尺性膝伸展筋力を測定し、同時に TMS で導出した運動

野の活動をみると、常酸素環境と比べ運動野の活動が減弱し (Goodall et al., 2012)、脳の酸素供給量と相関することが明らかになっている。後者は Rasmussen ら (2010) も報告している。これらの結果は明らかに、脳内低酸素状態が運動野からの中枢指令の低下 (中枢性疲労) を引き起こしている可能性を支持する。こうした脳内低酸素状態は低酸素下運動時の前頭前野でも起こり (Peltonen et al., 2007; Subudhi et al., 2007)、前頭前野の司る認知機能に影響を与えることも示唆されている (Ando et al., 2010; Dobashi et al., 2016; Lefferts et al., 2016)。

2-2. 低酸素下運動が認知機能に与える影響

最近、多くの先行研究から、常酸素環境の運動は認知機能を向上させることが明らかになっている (Byun et al., 2014b; Chang et al., 2012; Hyodo et al., 2012; Kujach et al., 2018; Yanagisawa et al., 2010)。一方で低酸素環境では認知機能が低下する可能性が示唆されている。標高 2,200m 相当 ($FIO_2 = 0.160$) の低酸素環境で高強度運動をおこなうと、周辺視野課題の反応時間が遅延し、課題成績が前頭前野酸素飽和度と負の相関関係を示す (Ando et al., 2010)。さらに、厳しい低酸素環境 ($FIO_2 = 0.125$) でおこなう中強度運動は、常酸素環境と比べて実行機能課題と記憶課題の双方において反応時間遅延を引き起こすことが示された (Lefferts et al., 2016)。一方、標高 2,600m 相当の低酸素環境 ($FIO_2 = 0.150$) では、中強度運動中の作業記憶と実行機能は低下せず、運動による認知機能向上効果が維持される (Komiyama et al., 2015)。この認知機能向上効果は、標高 1,300m 相当 ($FIO_2 = 0.180$) および標高 2,600m 相当の低酸素環境でおこなう 10 分間の中強度運動時に確認されている (Ando et al., 2013)。さらに、認知機能を高める中強度運動効果は、厳しい低酸素環境 ($FIO_2 = 0.125$; 標高 4,000m 相当) でも認められるが

(Seo et al., 2015)、低酸素下運動が実行機能に与える影響はいまだ決着をみない。これを解決するためには、脳の活動部位が明らかとなっている実行機能課題を用い、低酸素下運動が実行機能に与える影響を検証する必要がある。

2-3. 低酸素下運動による実行機能低下の一因としての動脈血中酸素飽和度の低下

ヒトは、高所低酸素環境に曝露された際、吸気酸素分圧の低下に伴い血中酸素分圧が低下し、ヘモグロビンと酸素の親和性を低下させ、SpO₂ 低下を引き起こす。低酸素下運動時は安静時に比べてこの SpO₂ 低下が大きくなることから、各組織への酸素供給量が低下する低酸素症に陥る。生体はこの対処として、様々な生理応答を引き起こす。循環系の応答として、心拍数や心筋収縮力、心拍出量の増加 (Huez et al., 2009)、骨格筋や脳の血管拡張が挙げられる (Julien-Dolbec et al., 2002)。ガス交換をおこなう肺では、肺血管を収縮させることで、吸引酸素分圧が肺胞血流の酸素分圧に対して小さくなり、ガス交換効率の低下 (シャント様効果) が抑制される (Dunham-Snary et al., 2017)。これらに加え、呼吸器の応答として、急性低酸素換気応答がある。これは、血中酸素濃度が低下した際、頸動脈小体から舌咽神経を介して呼吸中枢のある延髄の孤束核に求心性情報を送り、換気量を増加させる応答である (Lahiri et al., 2000)。この急性低酸素換気応答は酸素の取り込みを増加させることで低酸素血症を補償するものである。一方、それが過剰となると、二酸化炭素排出量を増加させ低炭酸ガス血症を招き (Stocchetti et al., 2005)、血管収縮に伴う脳への血流供給低下を招く (Ainslie and Burgess, 2008; Brugniaux et al., 2007; Steinback and Poulin, 2007)。そのため、換気応答が過剰になった場合は、SpO₂ 低下が抑制さ

れる一方で、脳への血流供給低下が返って脳への酸素供給量の低下を助長する可能性があり注意が必要である。

脳は低酸素に対して非常に脆弱な部位であることから (Miyamoto and Auer, 2000)、脳への酸素供給低下は実行機能低下と関連している可能性がある。先行研究において、標高 4,000m を超える厳しい低酸素環境では、認知機能が低下することが報告されている (McMorris et al., 2017; Taylor et al., 2016; Virués-Ortega et al., 2004)。さらに、標高 3,450m 地点に到達した 24 時間後 (Rimoldi et al., 2016) や標高 4,350m にヘリコプターで到達直後 (Davranche et al., 2016) など、低圧低酸素環境の短期的な曝露によっても認知機能低下が報告されている。これら認知機能低下は低酸素性脳虚血患者 (Debette et al., 2002; Immink et al., 2014) でも生じることから、脳内低酸素状態がその要因として重要であることが示唆される。一方で、標高 5,500m では認知機能は低下せず (Issa et al., 2016)、より厳しい標高 7,620m で低下が見られる報告もあり (Beer et al., 2017)、認知機能低下が起こる低酸素環境条件の詳細は未だ明らかでない。高所での研究は、低酸素環境に曝露させる時間を統制することが難しく、時間による影響が少なからず残る。そのため、多くの研究者は低圧や低酸素室を用いて高所での低酸素環境条件を再現し、認知機能に与える影響について検討している。標高 4,500m 相当の低酸素ガスの吸引は、短期記憶や実行機能といった認知機能を低下させる (Phillips et al., 2015; Turner et al., 2015)。しかし、低酸素環境への曝露が認知機能に与える影響には個人差も大きく (Kida and Imai, 1993; Petrassi et al., 2012)、SpO₂ と実行機能の関係は未だ明らかにされていない。

3. 前頭前野が司る実行機能

実行機能は、低次の認知機能を統合、管理し、目標に向けて注意や行動を制御する高次の認知機能と定義され (Alvarez and Emory, 2006)、誘惑に抵抗しながら自発的に活動していく上で重要な機能である (Gilbert and Burgess, 2008)。実行機能は単一の機能ではなく、いくつかの機能によって支えられており、なかでも実行機能は 1) 抑制機能、2) 課題の切り替え、3) 情報の更新の 3 要素から成ることが報告され (Miyake et al., 2000)、多くの研究で実行機能のモデルとして利用されている。実行機能を評価する課題として、抑制機能を見るものではフランカー課題、go/no-go 課題、ストループ課題、シフティング機能を見るものでは Trail making テスト、ワーキングメモリ機能を見る課題として言語・空間性ワーキングメモリ課題などが挙げられる (Alvarez and Emory, 2006)。実行機能の ROI は、上記の種類で微妙に異なるものの、共通して前頭前野外側部が ROI となることが fMRI 研究などで報告されている (MacDonald, 2000)。ニューロイメージング技術が未熟な時代には、ある脳部位を損傷した患者に対しておこなわれる神経心理学的検査によって、その脳部位が担う役割を逐一検証していた (Vendrell et al., 1995)。現在は、健常者でも測定が可能となり、課題遂行に必要な脳部位を推定できるようになった。さらに近年では、経頭蓋直流刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS)(Loftus et al., 2015) や TMS (Mull and Seyal, 2001) を用いて、課題遂行に必要な脳部位をより明確に特定できるようになってきた。

実行機能は、前頭前野の中でも特に背外側部 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)、腹外側部 (ventrolateral prefrontal cortex: VLPFC)、前頭葉 (frontopolar area: FPA) が関わる (Fig. 1)。DLPFC は、トップダウンの制御に必要であり、選択的注意やワーキングメモリを担うことが報

告されている (MacDonald, 2000)。VLPFC は主に抑制機能を担うことが報告されている (Nee et al., 2007)。FPA は主にデュアルタスクや、意思決定に関わるとされている (Koechlin and Summerfield, 2007)。このなかでも特に DLPFC はストループ課題遂行に重要な脳部位であることが明らかにされている (Bush et al., 1998; Whalen et al., 1998)。

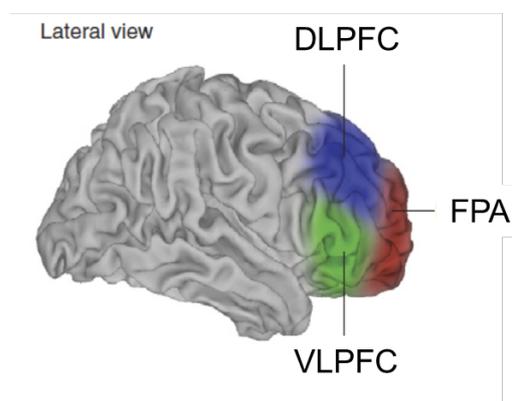


Fig. 1. Structure of human prefrontal cortex

4. 一過性運動が実行機能に与える効果の神経基盤解析：近赤外分光分析法を用いた検討

4-1. 一過性運動と実行機能

これまで、EEG を用い、一過性の中強度運動が認知機能を高める神経基盤が検討されてきた (Hillman et al., 2003; Kamijo et al., 2007)。EEG は、課題遂行時に脳で発生する事象関連電位である P3 の成分の振幅や潜時を評価することで、脳内の情報処理速度や、認知機能の配分などを測定することができる。この方法を用いて、中強度運動前後にフランカー課題の Incongruent 試行で振幅が増大することや、潜時が短縮することが明らかとなっている (Hillman et al., 2003; Kamijo et al., 2009)。しかし、EEG は時間分解能に優れている反面、空間分解能が低く、どの脳部位の活動が運動により変化しているのかが評価できない問題が

あった。そこで、近年開発されたニューロイメージング技術である fNIRS に注目が集まっている。

4-2. 機能的近赤外分光分析法の原理

ヒトの神経活動を繰り返し測定するためには、非侵襲的におこなわなければならない。非侵襲的なニューロイメージング技術の代表といえるものは fMRI であるが、近年は、測定方法の簡便さと実用性から、fNIRS による近赤外光を用いた脳活動評価法に注目が集まっている。fNIRS は、神経血管カップリングという生体现象を応用し、局所脳血流中のヘモグロビン濃度変化から神経活動を評価する。神経血管カップリングとは、神経活動時の酸素代謝及びグルコース代謝の亢進に伴い、活動部位の脳血管が拡張し局所的に脳血流量が増加する機構である (Roy and Sherrington, 1890)。神経活動による脳組織の酸素消費が 5% 増加する際、脳血流量は 50% も増加することが報告されている (Fox and Raichle, 1986)。すなわち、神経活動時には、脳組織は必要以上の酸素が神経活動部位に送り込まれる。このため、毛細血管から静脈側の血管内では酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) が増加し、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) はウォッシュアウトされて低下する。fNIRS はこの oxy-Hb と deoxy-Hb 濃度変化、さらに両者の和である総ヘモグロビン (total-Hb) を測定し、局所脳血流動態を推定する (Maki et al., 1995)。頭皮上に近赤外光を照射する走光プローブと受光プローブを設置し走光プローブから異なる波長の近赤外光を頭蓋内に投射し、皮膚や頭蓋骨を浸透して体内に入り、バナナ状のアーチを描いてプローブから 2-5cm の距離まで達する間に身体の組織に吸収される。脳で吸収されなかった光の断片は再び頭皮の表面まで戻り受光プローブによって検出された光量の差から、oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb を測定する。

これは、ヘモグロビンが近赤外光を吸収する性質を利用している。推定式は、モディファイド・ランベルト・ベールの法則に基づく (Delpy et al., 1988)。fNIRS は近赤外光が透過する組織中に存在するすべての血管内のヘモグロビン酸素化状態を計測しているが、主に毛細血管内のヘモグロビン酸素化状態を計測している (Rasmussen et al., 2007)。したがって、チャンネルごとの oxy-Hb 濃度の増加を神経活動の間接的な指標として用いる研究が主流である。このような走光プローブと受光プローブを重ね、近赤外光に周波数変調をかけ、多点で連続的に照射することで、大脳皮質の活性状態を広領域で同時に把握することができる。

fNIRS は非侵襲的であるとともに測定時の体位に制約がほとんど無いことから、被験者へのストレスが少なく、認知機能に影響を与える環境要因を最小限に抑えることができる。また、繰り返しの測定も可能であるという利点がある。一方で、fNIRS は頭皮上から測定しているため脳内の構造情報は得られておらず、測定したチャンネルの場所が脳のどの部位を測定しているのかがわからないという問題点があった。この問題点に関しては確率的レジストレーション法 (Okamoto et al., 2004) や仮想レジストレーション法 (Tsuzuki et al., 2007; Tsuzuki and Dan, 2014) を用いて、頭表と脳表を対応付けることで解決できる。推定精度はおよそ 1cm 以内であることから、脳の機能単位である脳回路レベルでの解析が可能となる。以上のことから、fNIRS を用いることで運動前後に認知課題時の脳活動を簡便に測定できると思われるが、運動実験で fNIRS による局所脳血流量を測定する際にはある問題を解決する必要がある。それは、近赤外光は頭皮や頭蓋骨を通過するため、運動によって増加する皮膚血流及び中大脳動脈血流など、神経活動を反映する血流変化以外の血流の影響を受けてしまうことや、心拍数の

増加によるノイズが入ってしまう点である (Takahashi et al., 2011)。さらに、血中酸素レベルも影響することが考えられており、常酸素環境と低酸素環境において、同程度の神経活動が起こっている部位の神経血管カップリングを fMRI で測定したところ、低酸素環境では常酸素環境と比べ局所血流応答が小さいことが報告されている (Sumiyoshi et al., 2012)。したがって、運動後一定期間安静状態を保ち、各種パラメータが安定してから認知課題をおこなう必要がある (Byun et al., 2014a; Yanagisawa et al., 2010)。

4-3. 機能的近赤外分光分析法とストロープ課題

fNIRS は比較的新しいニューロイメージング技術であるため、fNIRS を用いて実行機能課題中の脳活動を評価する際、妥当性・信頼性を担保するためにどの認知課題をおこなうかは重要である。その条件としては、1) 前頭前野機能検査として古くから用いられていること、2) fMRI を用いて課題特異的に働く脳部位が明らかになっていること、3) fNIRS によってもその脳部位の活動が課題中に確認できていること、の3つが挙げられる。fNIRS による測定で用いられる認知課題のデザインには、課題が連続して表示されるブロックデザインと、一つ一つの課題の間隔を空けて、それぞれの課題に対する血流応答を見る事象関連デザインに分けることができる。筆者の研究室では、上記の条件を満たす認知課題として、実行機能の中でも抑制機能を評価するテストの代表であるストロープ課題の改良版、Color-word Stroop task の事象関連デザイン (Zysset et al., 2001) を用いて運動効果を検証している (Fig. 2)。CWST はパソコンの上段と下段に単語が分かれており、上段の色単語・記号の色と下段の色単語の意味の一致・不一致を判断する。Neutral 試行は上段が意味をもたない記号 (××××) になっており、

Incongruent 試行は上段の単語が色と意味が異なる色単語になっている。ヒトは文字を見た際に、その意味に対して優位に反応してしまうことから、Incongruent 試行では意味に対して優位に起こる処理を抑制して、色に対して反応しなければならない (認知的葛藤)。これは実行機能の一つである抑制機能を働かせることが必要となる。この認知的葛藤を処理するために Incongruent 試行の反応時間やエラー率は Neutral 試行に比べて大きくなる。

さらに、fNIRS による局所血流応答も、抑制機能を司る脳領域において、Incongruent 試行は Neutral 試行に比べて大きくなる。この Incongruent 試行と Neutral 試行の局所血流応答の差分をストループ干渉と呼び、純粋な実行機能を反映する指標となる。ストループ干渉によって活動が見られる脳部位は fMRI や fNIRS によって検討されており、主に前帯状回 (anterior cingulate cortex: ACC) がエラーのモニタリングに、左 DLPFC がトップダウン制御に関わっているとされている (MacDonald, 2000)。さらに、ストループ課題は言語を用いていることから、言語野のある左前頭前野が右半球に比べて優位に活動することが損傷研究やメタ分析で明らかになっている (Nee et al., 2007)。fNIRS はその照射距離のため、ACC などの前頭前野内側部の活動を測定できないが、外側部の活動は測定できる。実際に fNIRS を用いてストループ干渉による DLPFC の脳活動も確認されている (Schroeter et al., 2002; Yanagisawa et al., 2010)。

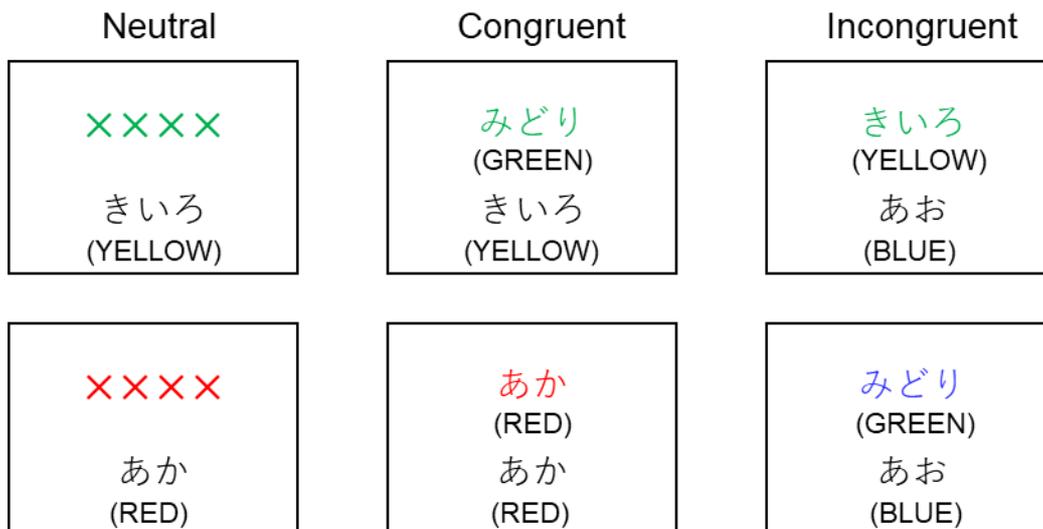


Fig. 2. Color-word Stroop task presentation

Illustration of the color-word Stroop matching Stroop task (CWST). Examples of single trials for the neutral, congruent and incongruent trials of the CWST are exemplified. The presented letters were written in Japanese. Translations into English are denoted in parentheses.

4 - 4 . 一過性の運動が実行機能に与える影響

筆者の研究室では 10 分間という短時間の中強度運動がストループ課題成績を向上させる神経基盤を、fNIRS を用いて検討した。10 分間の中強度運動によって増加する皮膚血流や中大脳動脈血流、心拍数が運動終了後 15 分以内には安静レベルに回復することを確認し、運動前と運動終了 15 分後に課題をおこなった。その結果、運動前はストループ干渉による活動が左の前頭前野を中心に見られ、運動後にその中でも左 DLPFC の活動が高まり、ストループ干渉による反応時間が短縮した (Yanagisawa et al., 2010)。これらの結果から、一過性の中強度運動が左 DLPFC の活動を高めることで実行機能を向上させることが明らかとなった。さらに筆者らはこの運動モデルを応用し、低強度 (Byun et al., 2014b)、高強度間欠的運動 (Kujach et al., 2018) でも実行機能が高まることを明らかにしている。

第三章 研究目的および課題

研究目的

低酸素下運動が認知疲労を引き起こす神経基盤を明らかにする。

研究課題

本研究は、上記の目的に沿い、以下の3つの研究課題を設けて検討をおこなった (Fig. 3)。



Fig. 3. Conceptual scheme in this study

【研究課題 1】低酸素下運動が実行機能に与える影響

運動はその条件によって、注意集中・選択判断といった実行機能の低下（運動性認知疲労）を引き起こす可能性があるが、その神経基盤は未だ明らかにされていない。この解決には、実行機能が低下する安定した（再現性のある）運動性認知疲労モデルを作成する必要がある。低酸素環境では中強度運動でも SpO₂ 低下に伴う脳内低酸素状態を招くことから、短時間でも容易に実行機能低下を招来でき、運動性認知疲労モデルとしてうってつけとなる可能性がある。そこで本研究課題では、Yanagisawa ら（2010）の中強度運動モデルを標高 3,500m 相当の低酸素環境に応用し、低酸素下運動が実行機能に与える影響を検討する。

【研究課題 2】低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤

研究課題 2 - 1. 低酸素下運動終了 15 分後に皮膚血流、前頭前野酸素飽和度は安静レベルまで回復するか

fNIRS を用い、低酸素環境での中強度運動後に認知課題中の脳活動を評価するには、fNIRS の測定に影響を与えるとされる皮膚血流、SpO₂、前頭前野酸素飽和度の影響を最小限にする必要がある。運動時には例え低強度運動でもそれらが増加することから (Byun et al., 2014a)、運動後にそれらが安静レベルに回復したタイミングで認知課題と脳活動を評価する。本課題では、研究課題 1 で作成した運動性認知疲労モデルに fNIRS を応用するために、低酸素環境での一過性の中強度運動によって変化する皮膚血流と前頭前野酸素飽和度の回復時間を確認し、運動終了 15 分後が認知課題の評価に適切かどうかを明らかにする。

研究課題 2 - 2. 低酸素下運動で低下する実行機能の神経基盤

研究課題 2 - 1 で明らかにした、fNIRS 測定に影響を与える生理パ

ラメータが安静レベルまで回復する時間を考慮し、fNIRS を用いて、低酸素環境での中強度運動が実行機能を低下させる神経基盤を明らかにする。

【研究課題 3】低酸素下運動による実行機能低下の生理機構

研究課題 3 – 1. 低酸素下運動が中大脳動脈血流に与える影響

低酸素下運動は、脳内低酸素状態を引き起こすことで中枢性疲労を引き起こす可能性が示唆されているが、未だ検証はされていない。脳内低酸素状態の要因として、運動時の SpO₂ 低下や運動誘発性過換気に伴う脳への血流供給低下が挙げられる。しかし、本研究の運動性認知疲労モデルでは、脳への（動脈血）血流量を反映する中大脳動脈血流速度 (middle cerebral artery velocity: MCA V_{mean}) が実行機能低下に関わるか明らかにされていない。本研究課題では低酸素下運動による実行機能低下に脳への血流量低下が関与するか明らかにするために、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が MCA V_{mean} に与える影響を検討する。

研究課題 3 – 2. 動脈血中酸素飽和度と実行機能の関係

低酸素下運動は実行機能を低下させる。その際、SpO₂ が 80% まで低下していたことから、運動時 SpO₂ 低下が運動後の実行機能低下の要因となっている可能性がある。実際、SpO₂ が 80% 以下まで低下する標高 5,000m を超える厳しい低酸素環境への暴露は記憶や選択判断、実行機能を低下させる。しかし、SpO₂ 低下と実行機能低下の関係は未だに不明な点が多い。本研究課題では、異なる酸素濃度の低酸素環境への急性暴露が実行機能に与える影響を検討し、SpO₂ 低下と実行機能と関係を明らかにすることを目的とする。

研究課題 3 - 3 . 低酸素下運動時の動脈血中酸素飽和度低下が実行機能に与える影響

課題中 SpO₂ は運動前後で変化しないにも関わらず、低酸素下運動は運動後の実行機能を低下させる。運動時の SpO₂ は 80% を下回る厳しい低酸素血症であることから、運動時の SpO₂ 低下が運動後の実行機能低下に関与している可能性がある。本研究課題では低酸素下運動時の吸引酸素濃度を増加させることで運動時の SpO₂ 低下を抑制する実験条件を作成し、低酸素下運動時の SpO₂ 低下が運動後の実行機能低下に関与するか明らかにする。

第IV章 研究方法 (研究課題 1)

1. 目的

これまでの研究で、3時間にわたる長時間運動時 (Grego et al., 2005) や漸増負荷試験による疲労困憊運動時 (Chmura et al., 1994)、低酸素下運動時 (Lefferts et al., 2016) は実行機能が低下することが報告されている。特に、低酸素環境では中強度運動でも実行機能が低下する可能性があることから、標高 4,000m 相当の低酸素環境 ($FIO_2 = 0.125$) では、その可能性は十分高い (Lefferts et al., 2016)。しかし、これは十分検討されていない。

筆者の研究室では実行機能に及ぼす運動効果を調べるため、以前より、前頭前野機能を基盤とする実行機能に着目し、国際標準となるストロープ課題を用いて検討してきた。この課題は色と意味の異なる色文字に対して色に注意を向けさせる課題である。ヒトは意味に対して優位に注意を向けてしまうため、これを抑制し色に対して反応する必要がある。このように競合する2つの入力刺激に対して脳内処理が遅れる現象を「ストロープ干渉」と呼び、この遅延を正確かつ素早く処理する能力を実行機能として利用してきた (MacLeod, 1991; Stroop, 1935)。このストロープ課題を用い、筆者の研究室では10分間の低強度 (Byun et al., 2014b)、中強度 (Yanagisawa et al., 2010)、高強度間欠的運動 (Kujach et al., 2018) がストロープ干渉処理時間を短縮させ、実行機能を向上させることを明らかにしている。低酸素下運動が実行機能を低下させる場合は、運動後にストロープ干渉処理時間が遅延するはずである。

そこで、研究課題 1 では、単独では実行機能が低下しない標高 3,500m 相当の低酸素環境を Yanagisawa ら (2010) の中強度運動モデルに応用

し、低酸素下運動が実行機能に与える影響を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2-1. 被験者

日本語を母国語とする健常な成人 14 名 (23.4±2.2 歳; 男性 13 名、女性 1 名) が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、呼吸疾患がなく、規則正しい生活を送っていることを確認した。本実験に参加した 14 名の身体的特性、最高酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2peak}$) と本実験に用いた運動負荷 (W) の統計値 (平均値と標準偏差) を Table 1 に示した。被験者には予め研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。本研究でおこなう実験は筑波大学体育系研究倫理委員会規定に基づいておこなわれた。

Table 1. Subject's characteristics (Ex. 1)

	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2peak}$ (ml · kg · min ⁻¹)	Workloads (W)
Average	23.4±2.2	168.2±6.8	59.8±8.7	42.1±9.7	86.3±31.8

Age, height, weight, peak oxygen intake ($\dot{V}O_{2peak}$), and relative workloads for moderate intensity are presented as the mean and SD for 14 subjects.

2-2. 実験プロトコル

各被験者は事前にサイクル型エルゴメータ (ストレンジスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) で漸増負荷ペダリング運動時の呼気ガスを測定し、 $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。測定された $\dot{V}O_{2peak}$ から被験者ごとに 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度相当の運動負荷 (W) を個人ごとに算出して本実験に用いた

(Table 1)。また、ストループ課題の練習は事前に2回おこなった。

被験者はすべて計2回、日を空けて常酸素条件と低酸素条件に参加した (Fig. 4)。被験者には、実験の前日に十分な睡眠をとらせるとともに、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、食事は実験の2時間前までに完了させた。常酸素および低酸素条件での運動実験は、得られる結果への順序効果を相殺するために、被験者ごとに実験順序を無作為に割り付けた。被験者はその後実験室に入室させ、体調チェックをおこなった後、ダグラスバッグに貯めたサンプルガスをマスクから吸引させ、両条件をそれぞれ正確に調整した。サンプルガスは平地の実験室内の空気を用いる常酸素ガス (20.9%酸素濃度) と、13.5%酸素濃度の低酸素ガス (標高 3,500m 相当) の2つを用いた。ストループ課題は二度おこなうが、まずは Pre 課題としてサンプルガス吸引開始 10 分後におこなった。その上で、漸増運動負荷試験で求めた $50\% \dot{V}O_{2peak}$ 強度でのペダリング運動を被験者におこなわせた (Fig. 5)。運動には漸増負荷試験時と同じサイクル型エルゴメータ (ストレンジスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) を用いた。Yanagisawa ら (2010) の実験と同様に、運動終了後 15 分の回復時間を空けて Post 課題をおこなわせた。

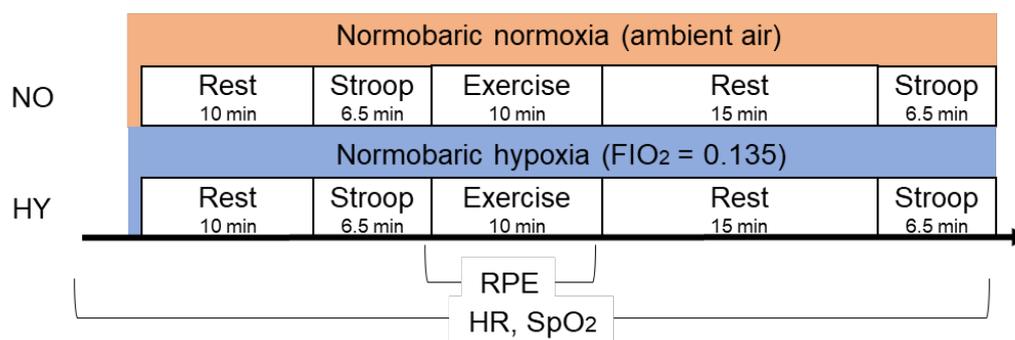


Fig. 4. Experimental design (Ex. 1)
Consisting of the Normoxic (NO) and Hypoxic (HY) conditions.



Fig. 5. Exercise under hypoxic conditions
In the HY condition, participants breathed hypoxic gas, which was mixture of 13.5% O₂ and 0.03% CO₂ in N₂ (FIO₂ = 0.135), through a mask that was connected to Douglas bags. In the NO condition, participants breathed the ambient air at sea level (normoxic gas), through a mask that was connected to Douglas bags.

2-3. 運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータによるペダリング運動を座位姿勢でおこなった (Fig. 6)。運動時のペダルの高さおよびペダルまでの距離は、被験者が最も漕ぎやすいように被験者ごとに調整した。運動中は心拍数と RPE、呼気ガスを毎分測定した。

プロトコルは、ペダル回転数を 60rpm に維持したまま、3 分間のウ

ウォーミングアップの後、1分ごとに20W(女性は15W)ずつ負荷を漸増させていくランプ負荷法を用いた。 $\dot{V}O_{2peak}$ は以下の指標2つを満たした場合とした:(1)呼吸交換比が1.05以上、(2)予測最大心拍数の90%、(3)RPEが19か20に達している。

運動負荷試験時の酸素摂取量の最大値を $\dot{V}O_{2peak}$ とし、アメリカスポーツ医学会(ACSM, 2014)ガイドラインが定める中強度運動の指標(40-59% $\dot{V}O_{2peak}$)から、50% $\dot{V}O_{2peak}$ の負荷を中強度運動の指標として用いた。



Fig. 6. Measurement of peak oxygen uptake

We measured heart rate (HR) and the participant's rating of perceived exertion (RPE) every minute (Borg, 1982). Ventilation parameters, oxygen intake (VO_2) and carbon dioxide output (VCO_2) were measured breath-by-breath by using a gas analyzer.

2-4. ストループ課題

本研究では、ストループ課題を Zysset ら (2001) が改良した Color-word Stroop task を実行機能テストとして用い、パソコン上でおこなっ

た。本課題は、パソコンのスクリーン上段に記号もしくは色単語が、下段には色単語がそれぞれ表示され、被験者は上段にある記号もしくは色単語の色が、下段に表示される色単語の意味と一致しているかどうかを判断する。半分の被験者は色と意味が一致している場合は、右手の人差指でキーボードの『C』を、不一致の場合は右手の中指で『N』を押すこととした。もう半分の被験者には反対に『C』を不一致、『N』を一致の場合に押すこととし、順序効果がないようにした。

CWST は、Neutral (平易な中立課題) と Congruent (低難易度の一致課題)、Incongruent (高難易度の不一致課題) の 3 つの試行で構成されている。どの試行も、ディスプレイの下段には「あか」「あお」「みどり」「きいろ」の 4 単語のいずれかが表示されるが、上段に表示される単語が課題で異なっている。Neutral 試行ではディスプレイの上段に「×××」という記号が表示され、単純に記号の色だけを判断させる。Congruent 試行では上段に単語の色と意味が一致する「あか」「あお」「みどり」「きいろ」の 4 単語のいずれかが表示される。Incongruent 試行では上段に「あか」「あお」「みどり」「きいろ」の 4 単語のいずれかが、赤、青、緑、黄の色で表示され、さらに単語の色と意味が一致しないようになっている。そのため、Incongruent 試行では単語の意味に惑わされるため、Neutral 試行よりも判断が難しくなっている。被験者が上段の単語から下段の単語へと順に目で追った後に回答をおこなわせるために、下段の表示を上段の表示から 100ms 遅らせ、注意を上段から下段に移行させるように設定した。試行間の時間設定は、次の試行までのタイミングを予測させぬよう 9-12 秒の間でランダムにした。上段の表示から 2 秒で画面は空白になり、「+」の形のフィクセーションマークが試行間で表示される。回答は試行が表示されている 2 秒間だけ可能であり、それ以後は無反応とみなされる。さらに、一度きり

しか回答できず修正はできない。3つの試行が10問ずつランダムに出題される。試行表示は17インチ画面のノート型パソコンを用いて、被験者が一番画面を見やすい距離でおこなわせた。各試行の反応時間及び正答数はパソコン内にデジタル保存された。

2-5. 心拍数

心拍数は無線式スポーツ心拍計 (Polar heart rate monitor, Polar Electro Oy., Finland) を用い、サンプルガス吸引開始から Post ストループ課題終了まで1分ごとに測定した。

2-6. 主観的運動強度

運動時主観的運動強度 (rate of perceived exertion: RPE) 測定は Borg 指標 (Borg, 1970) を用い、運動前と運動中1分ごとに測定した。

2-7. 動脈血中酸素飽和度

SpO₂はパルスオキシメーター (OLV-3100, 日本光電, Japan) を用い、サンプルガス吸引開始から Post ストループ課題終了まで1秒ごとに測定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは1分間の平均値として求めた。

2-8. 統計処理

統計ソフトには、SPSS (Ver.24) を用い、有意水準は5%とした。ストループ干渉が反応時間とエラー率で起こっているかを確認するために、条件 (常酸素/低酸素)、時間 (pre/post)、試行 (Neutral/Incongruent) の三元配置分散分析をおこない、試行の主効果を確認した。主効果が見られ、ストループ干渉が確認できた場合に限り、ストループ干渉の値に対して条件 (常酸素/低酸素) と時間 (pre/post) の二元配置分散分

析をおこなった。その後、ストループ干渉の pre と post の差 (post-pre) を条件間で比較するために、対応のある t 検定をおこなった。

SpO₂ は 1 秒ごとにサンプリングをおこない、測定終了後に 1 分間の平均値を算出した。心拍数、RPE、SpO₂ に対して条件 (常酸素/低酸素) と時間 (サンプルガス吸引前/pre ストループ課題時/運動中/post ストループ課題時) の二元配置分散分析をおこない、その後の検定として Bonferroni 法を用い、各条件での運動による各パラメータの変化を分析した。データはすべて平均値と標準偏差で示した。

運動による認知機能、SpO₂ のそれぞれの変化の関係性をみるため、ストループ干渉の運動前後の変化 (post-pre)、SpO₂ の運動中の変化の関係を Pearson の積率相関係数を用いて分析した。ROI 間の比較のため、Bonferroni 法による補正を施した。

3. 結果

3-1. 生理パラメータ

Table 2 に生理パラメータの結果を示す。まず、心拍数と RPE、SpO₂ の変化を見るために、条件 (常酸素/低酸素) と時間 (サンプルガス摂取前/pre ストループ課題中/運動中/post ストループ課題中) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、各パラメータ間に交互作用が見られた (心拍数: $F(3, 39) = 7.527, P < 0.05$; RPE: $F(1, 13) = 45.504, P < 0.001$; SpO₂: $F(3, 11) = 74.665, P < 0.05$)。心拍数と RPE は両条件とも pre ストループ課題中と比べ運動中に有意な増加が見られた。さらに、運動中の両パラメータは低酸素条件において常酸素条件と比べ有意な高値を示した。SpO₂ は、低酸素条件において pre ストループ課題中と比べ運動中に有意な低下が見られた。さらに、低酸素条件における pre ストループ課題中、運動中、post ストループ課題中の SpO₂ は常酸素条

件と比べて有意な低値を示した。

Table 2. Physiological parameter (Ex. 1)

Heart rate (HR), ratings of perceived exertion (RPE) and percutaneous arterial oxygen saturation (SpO₂) under normoxic (NO) and hypoxic condition (HY).

Variables	Conditions	Before exposure to hypoxia	Pre Stroop	Exercise	Post Stroop
HR(bpm)	NO	68.6(3.0)	69.8(3.2)	126.9(4.5)†	77.1(4.1)†
RPE(point)			6.4(0.1)	11.8(0.5)†	
SpO ₂ (%)		98.9(0.3)	98.8(0.2)	98.1(0.3)	98.4(0.3)
HR(bpm)	HY	69.2(2.1)	75.9(2.5)	138.3(3.4)*†	88.8(3.9)*†
RPE(point)			6.3(0.2)	13.9(0.5)*†	
SpO ₂ (%)		98.3(0.4)	86.2(1.2)*	75.6(1.7)*†	83.9(1.8)*

Values are Mean ± SE. * $P < 0.05$ v.s. normoxia condition, † $P < 0.05$ v.s. Pre-Stroop

3-2. ストロープ課題成績

各セッションのストロープ課題の反応時間とエラー率は Table 3 に示した。まず、ストロープ干渉が起こっているかを確認するために、条件 (常酸素/低酸素)、時間 (pre/post)、試行 (Neutral/Incongruent) の三元配置分散分析をおこなった。その結果、試行に対して主効果が反応時間 ($F(1,13) = 70.545, P < 0.001, \text{Fig. 7A}$) とエラー率 ($F(1,13) = 4.803, P < 0.05, \text{Fig. 7B}$) において見られた。したがって、本実験においてストロープ干渉が確認された。

Table 3. Stroop task performance (Ex. 1)

Reaction time (ms) and error rate (%) in the Stroop task.

	Reaction time		Error rate	
	Pre	Post	Pre	Post
NO session				
Neutral	631.2±33.7	599.1±30.0	2.1±1.1	3.6±2.9
Incongruent	764.1±39.7	718.2±37.1	5.4±3.6	7.7±2.9
HY session				
Neutral	624.0±30.7	649.9±26.5	1.4±1.0	2.9±1.9
Incongruent	765.2±37.5	818.5±39.8	6.2±2.4	9.2±2.3

Values are Mean ± SE.

次に、反応時間とエラー率のストロープ干渉の値 (Incongruent と Neutral の差) を算出し、条件 (常酸素/低酸素) と時間 (pre/post) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、反応時間において有意な交互作用が見られた ($F(1,13) = 6.596, P < 0.05, \text{Fig. 7C}$)。エラー率においては、主効果及び交互作用は見られなかった。そこで、各条件でストロープ干渉の pre と post の差 (post-pre) を算出し、対応のある t 検定をおこなったところ、低酸素条件で常酸素条件と比べて有意にストロープ干渉時間が遅延していた ($t(14) = -2.544, P < 0.05, t$ 検定, Fig. 7D)。

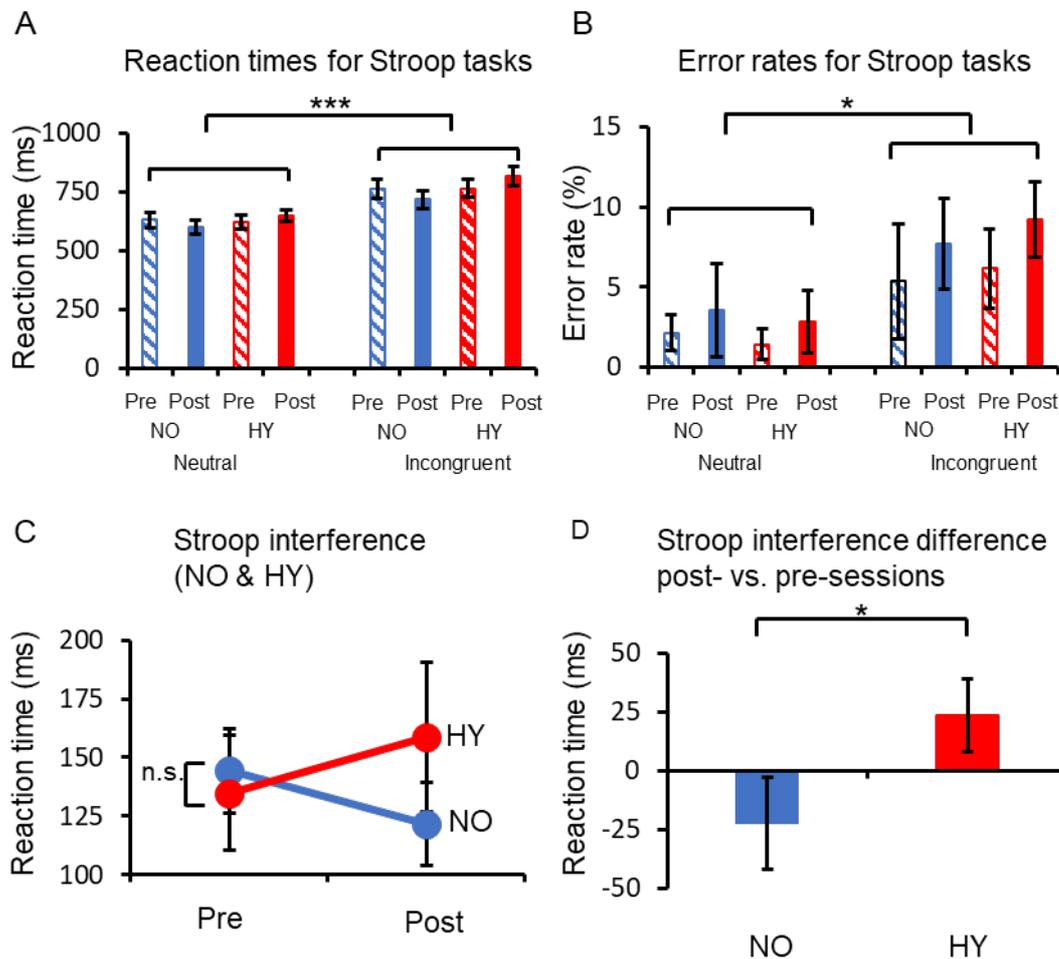


Fig. 7. The effect of acute hypoxic exercise on Stroop task performance. A. Comparison of reaction time (RT) between incongruent and neutral conditions. The incongruent condition exhibited significantly slower RT ($***P < 0.001$). B. Comparison of error rate between incongruent and neutral conditions. Significant Stroop interference effects were observed ($*P < 0.05$). C. The mean difference of RT in incongruent and neutral trials indicating the Stroop interference for each condition. D. Stroop interference (RT) differences between post- and pre-sessions for each condition. Stroop interference differences are significantly more positive in the hypoxic condition (HY) than in the normoxic condition (NO) ($*P < 0.05$). Error bars indicate standard error.

3-3. 低酸素下運動による実行機能低下と動脈血中酸素飽和度の関係

低酸素条件におけるストループ干渉処理時間の遅延と運動時のSpO₂低下の関係を検討した。その結果、それらの間に有意な相関関係は認められなかった。

4. 考察

本研究課題では、低酸素下運動が実行機能に与える影響を明らかにすることを目的とし、標高 3,500m 相当の低酸素環境と常酸素環境において実行機能課題であるストループ課題を 10 分間の中強度運動前後におこなわせた。その結果、低酸素条件では常酸素条件と比べて運動後のストループ干渉処理時間が遅延した。

まず、本研究課題のストループ課題成績からストループ干渉が起きているかを確認したところ、Incongruent 試行は Neutral 試行に比べてどのセッションにおいても反応時間は長く、エラー率は高かった。これらの結果から、本実験において常酸素環境、低酸素環境に関わらずストループ干渉が起こったことを確認した。このデータをもとに、10 分間の運動がストループ干渉に与える影響を低酸素環境、常酸素環境で比較した。常酸素環境では運動後ストループ干渉処理時間が短縮したのに対し、低酸素環境では運動後ストループ干渉処理時間が遅延し、条件と時間の間で有意な交互作用が認められた。さらに、運動前後のストループ干渉の変化を条件間で比較したところ、有意な差が認められた。エラー率には有意な変化は見られなかった。筆者の研究室では、常酸素環境において、10 分間の中強度運動が安静と比べてストループ干渉処理時間を短縮させ、実行機能を向上させることを報告している (Yanagisawa et al., 2010)。本研究においても、常酸素条件において、運動前に比べ運動後にストループ干渉処理時間が短縮する傾向

が見られたことから、中強度運動による実行機能の向上は再現され、本実験条件の妥当性も併せて確認できた。一方、低酸素環境では常酸素環境と比べ、中強度運動中に実行機能課題であるフランクカー課題の反応時間が遅延することが報告されている (Lefferts et al., 2016)。本実験では、標高 3,500m 相当の低酸素ガスを用い、先行研究と比べて吸引酸素濃度が高いにも関わらず、運動後に同様の結果が得られたことから、標高 3,500m 相当の低酸素環境では中強度運動による実行機能向上効果が消失し、運動後に実行機能を低下させる可能性が示唆された。

次に、低酸素環境での中強度運動中に低下した SpO₂ と運動後のストロープ干渉処理時間の遅延の関係を検討した。低酸素環境曝露で 90% まで低下した SpO₂ は、運動中には 75% まで低下し、運動後は速やかに安静レベル (約 90%) に回復した。低酸素下運動中の SpO₂ の低下は脳への酸素供給を低下させることで脳内低酸素状態を招き、運動野からの中枢指令の低下を引き起こすことから (Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010)、この脳内低酸素状態は運動野だけでなく前頭前野にも影響する可能性がある。検討の結果、予想に反して運動後のストロープ干渉処理時間の遅延と運動中の SpO₂ 低下の間には有意な相関関係は認められなかった。脳内低酸素状態は SpO₂ 低下だけでなく、過換気誘発性脳血管収縮に伴う脳への血流供給低下でも引き起こされることから (Nybo and Rasmussen, 2007)、実行機能低下に脳への血流供給低下も関与していた可能性がある。

本研究課題において、低酸素下運動後に課題をおこなうことで、実行機能が低下することを明らかにし、運動性認知疲労モデルを作成することができた。これにより、低酸素下運動による実行機能低下の神経基盤を検討することが可能だと考えられる。

5. 要約

本研究課題では、低酸素環境での中強度運動が実行機能に与える影響を明らかにすることを目的とし、常酸素環境と標高 3,500m 相当の低酸素環境で中強度運動をおこない、その前後に実行機能課題であるストループ課題をおこなった。その結果、常酸素条件に比べ低酸素条件ではストループ干渉処理時間が遅延し、運動による実行機能向上効果が消失し、低酸素下運動が実行機能を低下させる可能性が示唆された。本結果から、実行機能が低下する運動性認知疲労モデルとして、標高 3,500m 相当の低酸素環境での 10 分間の中強度運動が有用であることが確認された。

第 V 章 研究方法 (研究課題 2 - 1)

1. 目的

研究課題 1 から標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が運動後に実行機能を低下させる可能性が示唆され、運動性認知疲労モデルが作成された。本研究課題ではこのモデルに光を用いたニューロイメージング技術である fNIRS を応用することで、その詳細な神経基盤を検討する。

fNIRS は、前額部に測定プローブを設置し、頭蓋内に近赤外光を照射して跳ね返ってきた光の濃度変化から局所的な酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンを測定し血流変化を評価する。神経活動が起こった際に局所的脳血流量が増える神経血管カップリングの原理を用い、課題中に起こる局所脳血流応答を測定することで課題に対する神経活動を評価することができる。fNIRS は着脱が簡便であることから、閉鎖環境に入ることなく身体的自由度を保ったままストレスなく測定することができる。そのため、fNIRS は運動効果をみるのに最適なニューロイメージング技術と言える。一方、fNIRS は頭皮から光を照射するため、前額部の SBF や前頭部に流れる $MCA V_{mean}$ の影響を強く受けやすい (Kirilina et al., 2012; Takahashi et al., 2011)。さらに、低酸素環境では常酸素環境と同程度の神経活動が起こっているにも関わらず、fMRI で測定した局所血流応答は常酸素環境に比べて低酸素環境において低下することが報告されており (Sumiyoshi et al., 2012)、 SpO_2 や前頭前野酸素飽和度 (rSO_2) の低下も fNIRS データに影響する可能性がある。このことから、低酸素下運動によって生じる SBF と $MCA V_{mean}$ の増加、 SpO_2 と rSO_2 の低下が運動後安静レベルまで回復したタイミングで課題をおこなう必要がある。Yanagisawa ら (2010) は常酸素環

境において 10 分間の中強度運動による SBF、MCA V_{mean} の変化を測定し、運動終了後 15 分以内に安静時レベルまで値が戻ったことから、そのタイミングで課題を課すことで、一過性の運動が実行機能とそれを担う脳活動を共に測定できるプロトコルを作成した (Byun et al., 2014a; Yanagisawa et al., 2010)。しかし、低酸素環境では運動に SBF や MCA V_{mean} の変化は異なる可能性がある。また、運動による SpO_2 、 rSO_2 低下が安静レベルまで回復するタイミングも未検討である。

そこで、本研究課題では、低酸素下運動によって変化する生理パラメータが安静レベルまで戻る時間を確認することで、研究課題 1 で作成した運動性認知疲労モデルに fNIRS を応用し、低酸素下運動で低下する実行機能の背景となる神経基盤を評価する実験条件を確立することを目的とした。

2. 方法

2-1. 被験者

この実験では、健常な成人 5 名 (男性 2 名、女性 3 名) が実験に参加した。被験者は事前に呼吸疾患がなく、規則正しい生活を送っていることが確認した上で用いられた。本実験に参加した 5 名の身体的特性、最高酸素摂取量 ($\dot{V}\text{O}_{2\text{peak}}$) と本実験でおこなう運動負荷 (W) の統計値 (平均値と標準偏差) を Table 4 に示した。被験者には予め研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。本研究でおこなう実験は筑波大学体育系研究倫理委員会規定に基づいておこなわれた。

Table 4. Subject's characteristics (Ex. 2-1)

	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2peak}$ (ml · kg · min ⁻¹)	Workloads (W)
Average	20.2±2.8	164.0±7.9	52.9±3.7	34.7±5.3	69.7±17.1

Age, height, weight, peak oxygen intake ($\dot{V}O_{2peak}$), and relative workloads for moderate intensity are presented as the mean and SD for 5 subjects.

2-2. 実験プロトコル

各被験者は、事前にサイクル型エルゴメータ（ストレングスエルゴ240, 三菱電機, Japan）で漸増負荷ペダリング運動の呼気ガスを測定し、 $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。測定された $\dot{V}O_{2peak}$ から被験者ごとに 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度相当の運動負荷 (W) を個人ごとに算出して本実験に利用した (Table 4)。

被験者は日を空けて再度来室させ、体調チェックをおこなった後に、ダグラスバッグに貯めた低酸素ガス (13.5%酸素濃度) をマスクから吸引させた。低酸素ガス吸引開始 10 分後に 10 分間の 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度でのペダリング運動を被験者におこなわせた。運動終了後 25 分間座位姿勢で安静にさせ、SBF、MCA V_{mean} 、SpO₂、rSO₂ を測定した。ペダリング運動は毎分 60rpm のペースでおこなわせた。

2-3. 運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータによるペダリング運動を座位姿勢でおこなった。実験の方法は研究課題 1 と同様である。得られた呼気ガスのデータから、50% $\dot{V}O_{2peak}$ の強度を算出し、本実験の中強度運動の強度に設定した (Table 4)。

2-4. 皮膚血流量

SBF の測定にはレーザードップラー血流計 (FLO-CI, OMEGAWAVE, Japan) を用いた (Fig. 8)。国際 10-20 法の Fpz の位置にファイバーの先端をドーナツ状の両面テープで貼り付けた。受信レーザー光の周波数変調から血流速度、光の強さから血液量を測定し、血流速度と血液量の積から算出された血流量をデータとして求めた。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは安静時を 100% とした増加率に換算し、1 分間の平均値として求めた。

2-5. 中大脳動脈血流速度

MCA V_{mean} の測定は、超音波ドップラー血流計 (WAKI1, Atys medical, France) を用いた (Fig. 8)。測定部位は超音波が減衰しにくい頭蓋骨部分からのルートを選び MCA V_{mean} を測定した。MCA V_{mean} の同定には、まず側頭部頬骨弓の上縁に沿ってプローブを水平方向、垂直方向に動かして前窓、中窓、後窓のいずれかから強い信号が得られる部分を探した。そして、焦点深度 55-65mm にしてウイリス輪血管の終末部から外側 30mm までたどれる血管を中大脳動脈 (MCA) とした。MCA の測定深度は約 45-60mm で、波形の高速成分が比較的強いものである。測定部位が決まった後、MCA の測定位置がずれないようにヘッドギアを用いて確実にプローブを固定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは安静時を 100% とした増加率に換算し、1 分間の平均値として求めた。

2-6. 動脈血中酸素飽和度

SpO₂ の測定はパルスオキシメーター (OLV-3100, 日本光電, Japan) を用い耳に装着した (Fig. 8)。SpO₂ はサンプルガス吸引開始から Post

ストループ課題終了まで1秒ごとに測定した。データはAD変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは1分間の平均値として求めた。

2-7. 前頭前野酸素飽和度

rSO₂ の測定は組織血液酸素モニター計 (BOM-L1TRW, OMEGAWAVE, Japan) を用いた (Fig. 8)。プローブホルダーを額の左側に取り付け、黒い布をプローブホルダーの周囲に巻き付けて外光からシールドした。プローブホルダーは、1つの送光プローブと2つの受光プローブで構成され、送光プローブから 2cm (1) および 4cm (2) に受光プローブが配置されている。受光プローブ1と受光プローブ2の差分を皮質組織におけるヘモグロビン濃度として測定した。rSO₂ は総ヘモグロビン濃度に対する酸素化ヘモグロビン濃度の割合で算出した (Ando et al., 2013)。データはAD変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは安静時を 100%とした増加率に換算し、1分間の平均値として求めた。

2-8. 呼気終末二酸化炭素濃度

運動によって増加する呼気終末二酸化炭素濃度 (end-tidal carbon dioxide concentration: ETCO₂) の回復過程を観察するために、呼気ガス分析機 (AE-300s, ミナト医科学, Japan) を用いて breath-by-breath 法で連続測定した。得られたデータは安静時を 100%とした増加率に換算し、1分間の平均値として求めた。

2-9. 心拍数

心拍数は無線式スポーツ心拍計 (Polar heart rate monitor, Polar Electro Oy., Finland) を用いて測定した。心拍数は安静時から毎分測定

して運動終了後 25 分まで 1 分ごとに測定した。

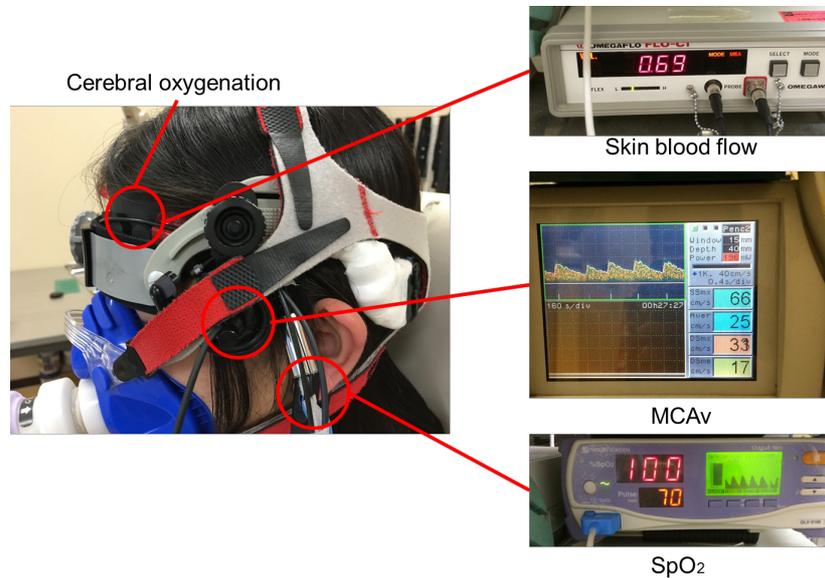


Fig. 8. Measurement of non-cortical physiological parameters

It was conducted a time-line monitoring of MCA V_{mean} , SBF, HR, ETCO_2 , SpO_2 and cerebral oxygenation (rSO_2) to find the proper time interval required to be stabilized of these physiological parameters after 10 min of ergometer exercising under hypoxic conditions.

2 - 1 0 . 統計処理

統計処理には SPSS (Ver.24) を用いて有意水準は 5 % とした。各パラメータに対し、一元配置分散分析をおこない、その後の検定として Dunnett 法を用いた。データはすべて平均値と標準誤差で示した。

3 . 結果

3 - 1 . 中大脳動脈血流速度

MCA V_{mean} は安静時と比べて運動中に増加する傾向が見られたが有意な差は認められなかった (Fig. 9A)。

3-2. 皮膚血流量

SBF は運動開始 5 分後から徐々に増加し、運動開始 9 分～運動終了後 2 分まで安静時に比べて有意な高値を示した。その後は安静時と比べて有意な差はなく、運動終了 5 分ほどで安静レベルに回復した (Fig. 9B)。

3-3. 呼気終末二酸化炭素濃度

ETCO₂ は安静時と比べて運動中、運動後ともに有意な差は見られなかった (Fig. 9C)。

3-4. 心拍数

心拍数は運動開始すぐに増加し、運動開始 1 分～運動終了後 3 分まで有意な高値を示した。その後は有意な差はなく、運動終了 5 分後に安静レベルに回復した (Fig. 9D)。

3-5. 動脈血中酸素飽和度

SpO₂ は運動開始すぐに低下し、運動開始 2 分～運動終了後 2 分まで有意な低値を示した。その後は速やかに増加し、運動終了 3 分後に安静レベルに回復した (Fig. 10A)。

3-6. 前頭前野酸素飽和度

rSO₂ は運動開始すぐに低下し、運動開始 2～7 分で有意な低値を示した。その後有意な差はなく、運動終了 3 分後に安静レベルに回復した (Fig. 10B)。

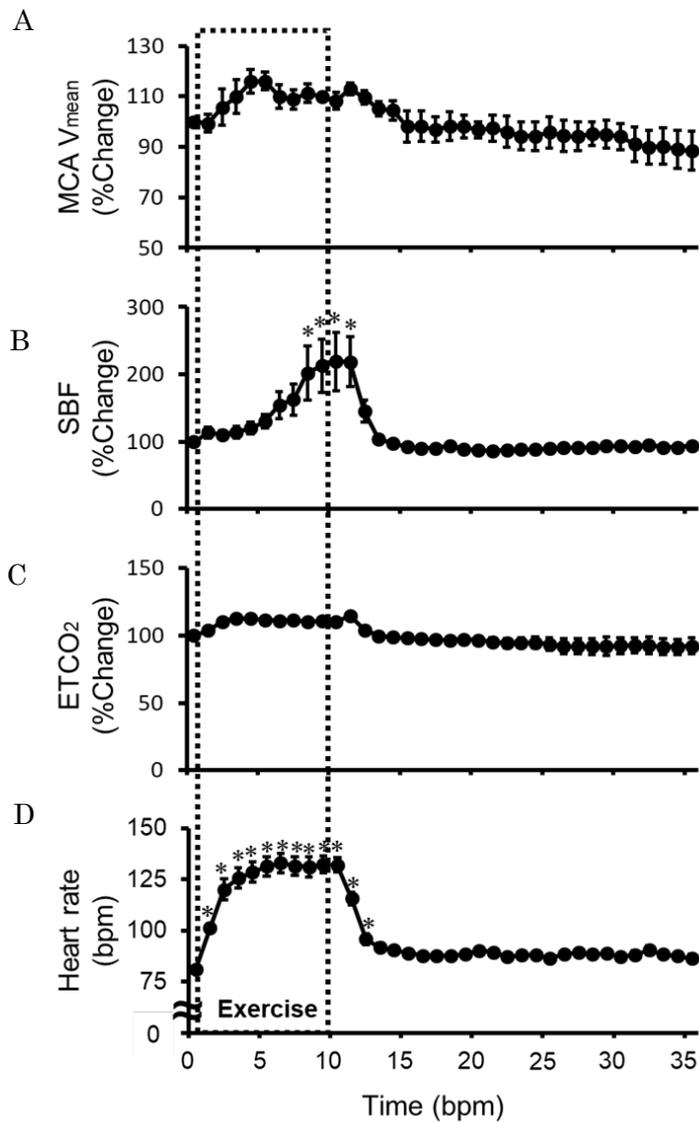


Fig. 9. Physiological parameters including MCA V_{mean} , SBF, ETCO₂ and HR (Ex. 2-1)

Illustrations of the physiological parameters at rest, during, and after an acute exercise bout. Inter-subject mean of physiological parameters at each time point are plotted. Error bars indicate with standard deviations. Time points with significant exercise effects compared to the signal intensity at the onset are indicated with asterisks ($P < 0.05$, Dunnett's test). (A) MCA V_{mean} : middle cerebral artery mean blood velocity; SBF: skin blood flow; HR: Heart rate; ETCO₂: end-tidal carbon dioxide.

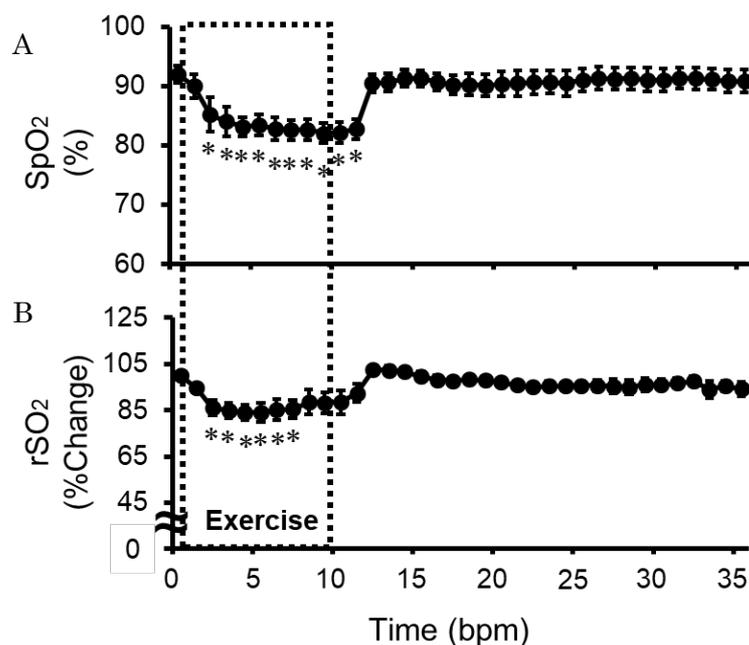


Fig. 10. Physiological parameters including SpO₂ and rSO₂ (Ex. 2-1) Illustrations of the physiological parameters at rest, during, and after an acute exercise bout. Inter-subject mean of physiological parameters at each time point are plotted. Error bars indicate with standard deviations. Time points with significant exercise effects compared to the signal intensity at the onset are indicated with asterisks ($P < 0.05$, Dunnett's test). (B) SpO₂: percutaneous arterial oxygen saturation; rSO₂: cerebral oxygen saturation output at rest, during, and after the 10 minutes of exercise at 50% of peak oxygen intake under hypoxia (FIO₂ = 0.135).

考察

本研究課題では、低酸素下運動による実行機能低下の神経基盤を fNIRS で測定するために、標高 3,500m 相当の低酸素環境で 10 分間の中強度運動をおこない、fNIRS のデータに影響を与えるとされる MCA V_{mean} 、SBF、SpO₂、rSO₂、ETCO₂、心拍数が安静レベルに回復する時間を検討した。その結果、すべてのパラメータは運動終了 15 分後には安静時の値と有意な差はないことがわかり、研究課題 1 で作成した運動性認知疲労モデルに fNIRS を応用し、課題中の神経活動を評価することが可能であることが確認された。

MCA V_{mean} は運動中に増加する傾向がみられた。Byun ら (2014a) は

低強度 ($30\% \dot{V}O_{2peak}$)、中強度 ($50\% \dot{V}O_{2peak}$)、高強度 ($70\% \dot{V}O_{2peak}$) の運動において MCA V_{mean} が運動開始 3～4 分でピークを迎え、その後運動中も低下していくことを報告しているが、低酸素環境ではこの効果が見られなかった。その要因として運動時の換気量増加による血中二酸化炭素濃度低下の関与が想定される。実際、常酸素環境において中強度運動時に増加する動脈血中二酸化炭素濃度を反映する $ETCO_2$ は (Byun et al., 2014a)、低酸素環境では見られなかった。血中二酸化炭素濃度は結果の収縮拡張に関わり、 $ETCO_2$ の低下時には脳が血管収縮することで脳血流量は低下する (Karsli et al., 2004; Rostrup et al., 2002)。そのため、本研究課題の低酸素下運動時には換気量が高まることで運動時の血中二酸化炭素濃度増加が制限され、運動時の脳血流量増加効果が減弱した可能性がある。

SBF は運動終盤で高まり、運動終了後は速やかに低下した。心拍数も運動後は速やかに低下し、5 分以内には安静レベルの 10% 以内に収まることが確認された。

SpO_2 と rSO_2 は運動開始すぐに低下し、運動終了後すぐに安静レベルまで回復した。この結果は先行研究と一致した (Oguri et al., 2008)。

これらの結果から、標高 3,500m 相当の低酸素環境においても、運動終了 15 分後に fNIRS に影響を与える生理パラメータは運動前の安静レベルまで回復し、fNIRS 測定に影響する要因が除外できたことを確認された。

5. 要約

低酸素環境での 10 分間の中強度運動終了後の、MCA V_{mean} と SBF、 SpO_2 、 rSO_2 の回復過程を検討した結果、運動終了 15 分後にはすべての値は運動前の値と有意な差はなくなり、安静レベルに回復したこと

を確認した。これらの結果から、常酸素環境同様、低酸素環境においても 10 分間の中強度運動終了 15 分後に、認知課題中の神経活動に伴う局所脳血流動態を fNIRS を用いて評価が可能であることを確認した。

第VI章 研究方法 (研究課題2-2)

1. 目的

研究課題2-1から、運動性認知疲労モデルにfNIRSを応用可能であることが確認され、実行機能が低下する背景の神経基盤を検討することが可能となった。Yanagisawaら(2010)は、一過性の中強度運動が左脳の前頭前野背外側部(DLPFC)の活動を増加させることで実行機能を向上させることを明らかにしている。ストループ課題によって活動がみられる脳部位はfMRIやfNIRSによって検討されており、主に前帯状回(ACC)がエラーのモニタリングに、左DLPFCがトップダウン制御に関わっているとされている(MacDonald, 2000; Schroeter et al., 2002; Yanagisawa et al., 2010)。一方、低酸素下運動は脳内低酸素状態を生じることで神経活動を低下させることが示唆されており(Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010)、低酸素下運動後に実行機能が低下した際は、課題特異的な左脳のDLPFCの活動が低下している可能性がある。本研究課題では低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤を明らかにすることを目的とし、fNIRSを用いて検討することにした。

2. 方法

2-1. 被験者

日本語を母国語とする健常な成人15名(男性7名、女性8名)が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、呼吸疾患がなく、規則正しい生活を送っていることを確認した。本実験に参加した15名の身体的特性、最高酸素摂取量($\dot{V}O_{2peak}$)と本実験でおこなう運動負荷(W)の統計値(平均値と標準偏差)をTable 5に示した。被験者には予め研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上

で参加の同意を得た。本研究でおこなう実験は筑波大学体育系研究倫理委員会規定に基づいておこなわれた。

Table 5. Subject's characteristics (Ex. 2-2)

	Age	Height	Weight	$\dot{V}O_{2peak}$	Workloads
	(years)	(cm)	(kg)	(ml · kg · min ⁻¹)	(W)
Average	20.7±2.1	166.6±8.6	55.9±8.6	38.8±6.4	84.3±23.5

Age, height, peak oxygen intake ($\dot{V}O_{2peak}$), and relative workloads for moderate intensity are presented as the mean and SD for 15 subjects.

2-2. 実験プロトコル

各被験者は事前にサイクル型エルゴメータ (ストレングスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) で漸増負荷ペダリング運動時の呼気ガスを測定し、 $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。測定された $\dot{V}O_{2peak}$ から被験者ごとに 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度相当の運動負荷 (W) を個人ごとに算出して本実験に利用した (Table 5)。また、ストループ課題の練習は事前に 2 回おこなった。

被験者はすべて計 2 回、日を空けて安静条件と運動条件に参加した (Fig. 11)。被験者には、実験の前日に十分な睡眠をとらせるとともに、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、食事は実験の 2 時間前までに完了させた。運動および安静条件の実験は、得られる結果への順序効果を相殺するために、被験者ごとに実験順序を無作為に割り付けた。被験者は両条件で実験室に入室後、体調チェックをおこなった後、ダグラスバッグに貯めた低酸素ガスをマスクから吸引させた。低酸素ガスは 13.5% 酸素濃度 (標高 3,500m 相当) を用いた。ストループ課題は二度おこなうが、まずは Pre 課題としてサンプルガス吸引開始 10 分後におこなった。その上で、漸増運動負荷試験で求めた 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度

でのペダリング運動を 10 分間被験者におこなわせた。運動には漸増負荷試験時と同じサイクル型エルゴメータ (ストレンジスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) を用いた。運動後、研究課題 1 と同様に、運動後 15 分の回復時間を空けて Post 課題をおこなわせた。課題中の脳活動を fNIRS を用いて測定した。

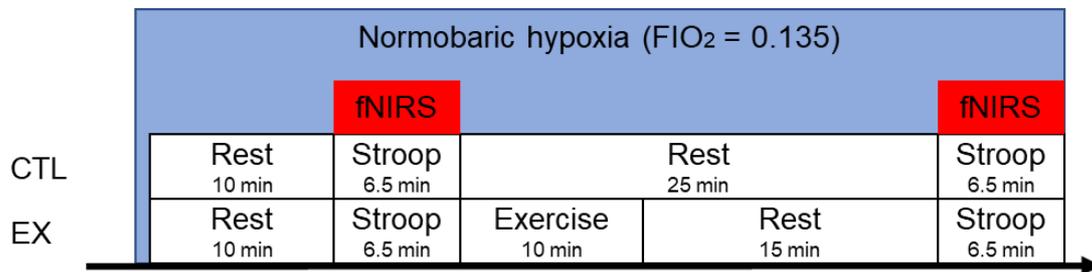


Fig. 11. Experimental design (Ex. 2-2)

Consisting of the exercise (EX) and control (CTL) conditions. Cortical hemodynamic changes were monitored with functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) while subjects performed the Stroop task.

2-3. 運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータによるペダリング運動を座位姿勢でおこなった。実験の方法は研究課題 1 と同様である。

2-4. ストループ課題

本研究では、研究課題 1 と同様に Color-word Stroop task を実行機能テストとして用いた。半分の被験者は色と意味が一致している場合は、右手の人差指でキーボードの『C』を不一致の場合は右手の中指で『N』を押すこととした。もう半分の被験者には反対に『C』を不一致、『N』を一致の場合に押すこととし、順序効果がないようにした。

2-5. 機能的近赤外分光分析法

本実験では、ストロープ課題中の脳活動を測定するため、多チャン

ネル式近赤外線分光法装置 (光トポグラフィー, ETG-7000, 日立メデイコ, Japan) を用いた。この装置は、波長の違う 2 つの近赤外光 (785nm, 830nm) を用い、大脳表面付近の局所血流中の oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化を非侵襲的に計測できる。この 2 波長の組み合わせは、deoxy-Hb よりも oxy-Hb の検出に適しており (Sato et al., 2004)、oxy-Hb は deoxy-Hb よりも高い信号/ノイズ比を得られやすい。したがって、課題に対する oxy-Hb の変化を脳活動を反映する血流反応として解析に用いた。

多くの先行研究からストループ課題時の活動が確認されている前頭前野外側部 (lateral prefrontal cortex, LPFC) の領域の脳活動を測定するため、4×4 の多チャンネルプローブホルダーを 2 枚、左右半球の LPFC をカバーするように配置した (Byun et al., 2014b; Hyodo et al., 2016, 2012; Yanagisawa et al., 2010)。1 つのホルダーには送光プローブと受光プローブがそれぞれ 8 つずつ、3cm 間隔で交互に設置されており、1 つのホルダーで 24 点 (ch) 計測することができる。国際 10-20 法を基準として、左プローブは ch4 と ch11 の間にある受光プローブを FT7 に合わせ、ch7・ch14・ch21 が正中線と平行になるように設置した。右プローブは ch31 と ch34 の間にある送光プローブを FT8 に合わせ、ch28・ch35・ch42 が正中線と平行になるように設置した。すべてのプローブの先端は頭皮に接触するようにセットした (Fig. 12)。



Fig. 12. Position of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) probes.

The left probe holder was placed such that detecting probe (between CH 4 and CH 11) was placed over FT7, with ch7, ch14, ch21 parallel to the medial line. Likewise, the right probe holder was placed such that light emitting probe (between CH 31 and CH 11) was placed over FT8, with the medial edge of the probe column parallel to the medial line.

fNIRS データの解析処理は、日立基礎研究所が開発した解析ソフト『PoTaTo』を用いて、Matlab 上でおこなった。まず、それぞれの oxy-Hb、deoxy-Hb の時系列データに対して Bandpass filter をかけ、0.03Hz 以下の低周波成分と 0.7Hz 以上の高周波成分を除去し、ゆるやかなドリフトと呼吸や心拍による周期的なノイズを除去した。次に、Neutral と Incongruent の試行ごとに加算平均をおこない、それぞれ 1 つの波形を作成した。加算平均は試行表示 2 秒前から、試行提示 12 秒後の区間でおこなった。さらに、課題提示前 2 秒間と加算平均区間最後の 2 秒に対して set zero level をかけ、ベースの値を統一した。また、体動によるアーチファクトが見られた試行については Mark edit で解析から除外した。

本実験では、Incongruent 試行による oxy-Hb 濃度変化 (Δ oxy-Hb) か

ら Neutral 試行による Δ oxy-Hb を差し引いた値をストループ干渉による Δ oxy-Hb とし、実行機能を反映する脳活動として解析することとした。ベース区間を試行提示前 2 秒間に、ピーク区間を 6-10 秒の 4 秒間に設定し、oxy-Hb のピーク区間の平均値からベース区間の平均値を差し引いた値を試行に対する Δ oxy-Hb として解析に用いた。ピーク区間設定の理由は、このタイムポイントに Δ oxy-Hb のピークが集中しているためである。

fNIRS のチャンネルごとの測定位置を同定するために仮想レジストレーション法を用いた (Tsuzuki et al., 2007)。fNIRS 装着の際に用いた FT7 と FT8 を基準点として、チャンネルごとの座標を MNI 標準脳に投射した (Brett et al., 2002)。MNI 標準脳に投射した座標をもとに fMRI のデータベースと照合してチャンネルごとの測定位置を確率論的に推定した (Okamoto et al., 2004; Okamoto and Dan, 2005)。仮想レジストレーションの結果、測定した 48ch の中で、左右半球の DLPFC、VLPFC、FPA の各 6 部位を ROI とし、各部位を測定していると推定された 20 のチャンネルを部位ごとにまとめて解析した (Fig. 13)。

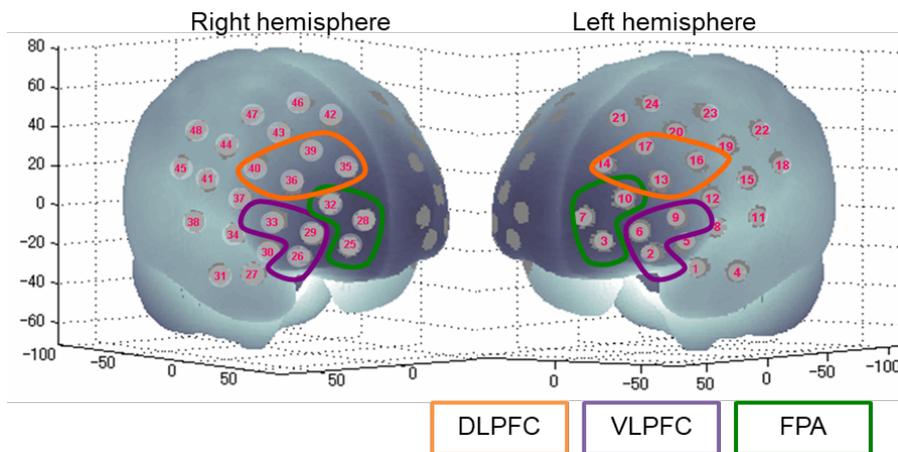


Fig. 13. Vertical registration results.

2-6. 動脈血中酸素飽和度

SpO₂ の測定はパルスオキシメーター (OLV-3100, 日本光電, Japan) を用いた。SpO₂ はサンプルガス吸引開始から Post ストループ課題終了まで 1 秒ごとに測定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは 1 分間の平均値として求めた。

2-7. 統計処理

統計ソフトには、SPSS (Ver.24) を用い、有意水準は 5 % とした。本実験では、実行機能を反映するストループ干渉 (Incongruent - Neutral) の値が一過性の運動によってどのように変化するのかに焦点を当てた。したがって、ストループ干渉が反応時間とエラー率で起こっているかを確認するために、条件 (安静/運動)、時間 (pre/post)、試行 (Neutral/Incongruent) の三元配置分散分析をおこない、試行の主効果を確認した。主効果が見られ、ストループ干渉が確認できたら、次にストループ干渉の値に対して条件 (安静/運動) と時間 (pre/post) の二元配置分散分析をおこなった。その後、ストループ干渉の pre と post の差 (post-pre) を条件間で比較するために、対応のある *t* 検定をおこなった。

fNIRS データは、ストループ課題による脳活動が起こっている部位を確認するために、運動条件と対照条件の pre ストループ課題の、Neutral 試行、Incongruent 試行、ストループ干渉 (Incongruent - Neutral) の Δ oxy-Hb の平均値を被験者ごとに算出した。その後、6 つの ROI ごとに 1 サンプルの *t* 検定 (Bonferroni 補正) をおこなった。Pre ストループ課題の結果を平均したのは、どちらのセッションも運動や安静の影響を受けていないからである。次に、有意な活動が見られた ROI で、

ストループ干渉の値に対して条件 (安静/運動) と時間 (pre/post) の二元配置分散分析をおこなった。

SpO₂ は 1 秒ごとにサンプリングをおこない、測定終了後に 1 分間の平均値を算出した。心拍数、RPE、SpO₂ に対して条件 (安静/運動)、時間 (サンプルガス吸引前/pre ストループ課題時/運動中/post ストループ課題時) の二元配置分散分析をおこない、その後の検定として Bonferroni 法を用い、各条件での運動による各パラメータの変化を分析した。データはすべて平均値と標準偏差で示した。

運動による認知機能、脳神経活動、SpO₂ のそれぞれの変化の関係性をみるため、ストループ干渉、 Δ oxy-Hb の運動前後の変化 (post-pre)、SpO₂ の運動中の変化の関係を Pearson の積率相関係数を用いて分析した。ROI 間の比較のため、Bonferroni 法による補正を施した。

3. 結果

3-1. 生理パラメータ

Table 6 に生理パラメータの結果を示す。まず、心拍数と RPE、SpO₂ の変化を見るために、条件 (安静/運動)、時間 (サンプルガス摂取前/pre ストループ課題中/運動中/post ストループ課題中) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、各パラメータ交互作用が見られた (心拍数: $F(3, 39) = 177.966, P < 0.001$; RPE: $F(1, 16) = 114.141, P < 0.001$; SpO₂: $F(3, 12) = 35.315, P < 0.05$)。運動中、post ストループ課題中の心拍数は安静条件と比べ有意な高値を示した。運動条件の運動中 RPE は安静条件と比べ有意な高値を示した。SpO₂ は、低酸素条件において pre ストループ課題中と比べ運動中有意に低下し、安静条件と比べて低値を示した。

Table 6. Physiological parameter (Ex. 2-2)Heart rate (HR), ratings of Perceived Exertion (RPE) and percutaneous arterial oxygen saturation (SpO₂) under normoxia (NO) and hypoxia at 13.5% O₂ (HY).

Variables	Conditions	Before exposure to hypoxia	Pre Stroop	Exercise	Post Stroop
HR(bpm)	CTL	72.9(8.9)	80.0(9.2)	79.5(8.9)	80.1(9.7)
RPE(point)			7.1(1.4)	7.6(2.0)	
SpO ₂ (%)		98.8(1.5)	91.0(2.6)	90.3(3.0)	91.2(2.4)
HR(bpm)	EX	76.0(11.7)	83.0(9.7)	134.3(9.7)*†	92.2(7.8)*†
RPE(point)			7.1(1.1)	12.7(2.0)*	
SpO ₂ (%)		98.8(1.5)	89.3(3.6)	81.7(5.4) *†	88.9(3.2)

Values are Mean ± SD. * $P < 0.05$ v.s. normoxia condition † $P < 0.05$ v.s. Pre Stroop

3-2. ストループ課題成績

各セッションのストループ課題の反応時間とエラー率は Table 7 に示した。まず、ストループ干渉が起きているかを確認するために、条件 (安静/運動)、時間 (pre/post)、試行 (Neutral/Incongruent) の三元配置分散分析をおこなった。その結果、試行に対して主効果が反応時間 ($F(1, 14) = 64.966, P < 0.001, \text{Fig. 14A}$) とエラー率 ($F(1, 14) = 19.217, P < 0.005, \text{Fig. 14B}$) において見られた。したがって、本実験においてストループ干渉が確認された。

Table 7. Stroop task performance (Ex. 2-2)

Reaction time (ms) and error rate (%) in the Stroop task.

	Reaction time		Error rate	
	Pre	Post	Pre	Post
CTL session				
Neutral	695.6±36.5	674.8±33.7	0	0.7±2.6
Incongruent	828.3±47.9	830.8±51.5	10.0±11.3	5.3±6.4
EX session				
Neutral	654.3±25.4	633.6±28.1	0.7±2.6	2.7±5.9
Incongruent	786.2±36.7	831.5±52.4	4.0±5.1	6.0±7.4

Values are Mean ± SD.

次に、反応時間とエラー率のストロープ干渉の値 (Incongruent と Neutral の差) を算出し、条件 (安静/運動) と時間 (pre/post) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、反応時間において有意な交互作用が見られた ($F(1,14) = 5.218, P < 0.05, \text{Fig.14C}$)。エラー率においては、主効果及び交互作用は見られなかった。そこで、各条件でストロープ干渉の pre と post の差 (post-pre) を算出し、対応のある t 検定をおこなったところ、低酸素条件で常酸素条件と比べて有意にストロープ干渉時間が遅延していた ($t(15) = -2.284, P < 0.05, t$ 検定, Fig. 14D)。

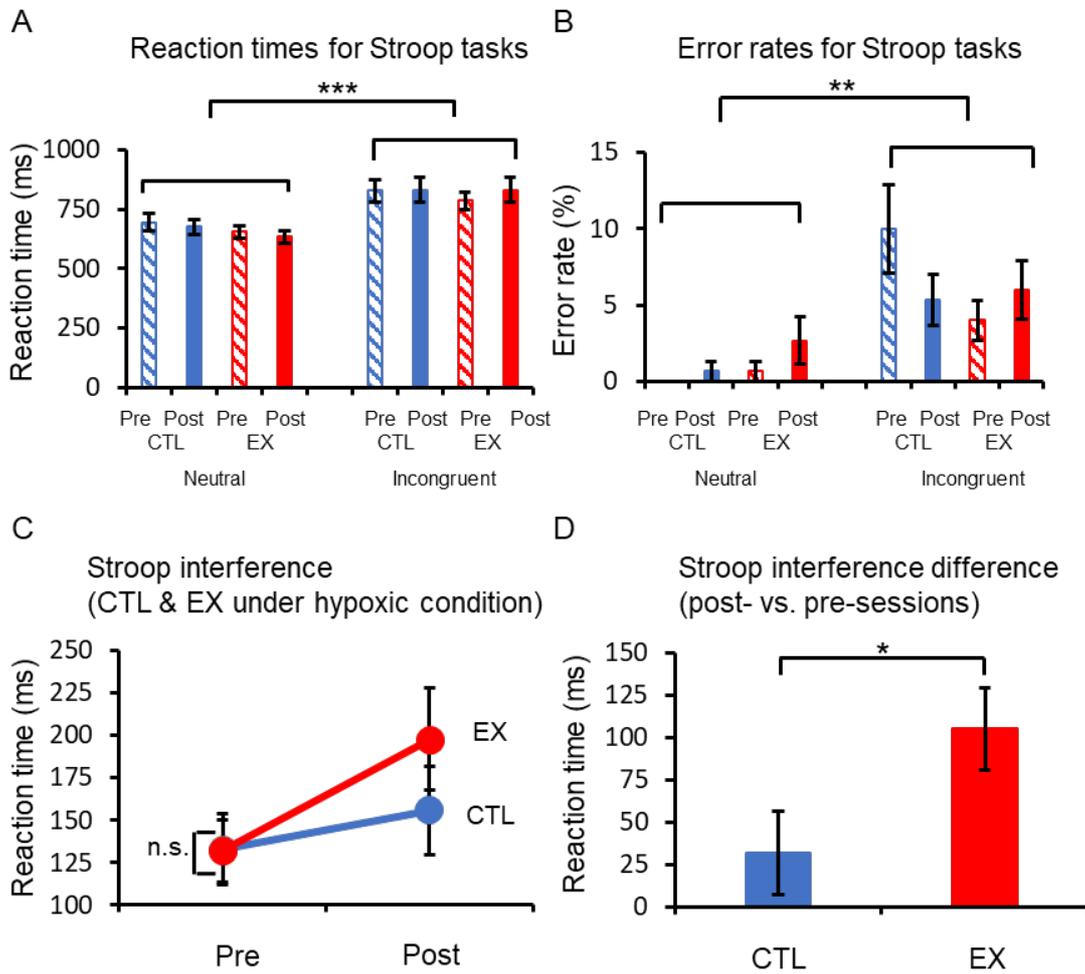


Fig. 14. The effect of acute hypoxic exercise on Stroop task performance

A. Comparison of reaction time (RT) between incongruent and neutral conditions. The incongruent condition exhibited significantly slower RT ($***P < 0.001$). B. Comparison of error rate between incongruent and neutral trials. Significant Stroop interference effects were observed ($**P < 0.01$). C. Mean difference of RTs in incongruent and neutral conditions indicating Stroop interference for each condition. D. Stroop interference (RT) differences between post- and pre-sessions for each condition. Stroop interference differences are significantly more positive in the exercise (EX) condition than in the control (CTL) condition ($*P < 0.05$). Error bars indicate standard error.

3-3. 機能的近赤外分光分析法

ストループ干渉による脳活動が起こっている部位を確認するために、運動条件、対照条件の pre ストループ課題における、Neutral 試行、Incongruent 試行、ストループ干渉による Δ oxy-Hb の平均値を被験者ごとに算出した。その後被験者間で平均し、6つの ROI ごとに1サンプルの *t* 検定をおこなった。その結果、Neutral 試行では腹外側部と前頭極で、Incongruent 試行ではすべて ROI でストループ課題による Δ oxy-Hb の増加が見られた ($P < 0.05$, Bonferroni 補正)。ストループ干渉による Δ oxy-Hb (Incongruent > Neutral) の増加はすべての ROI で見られなかった (Fig. 15)。

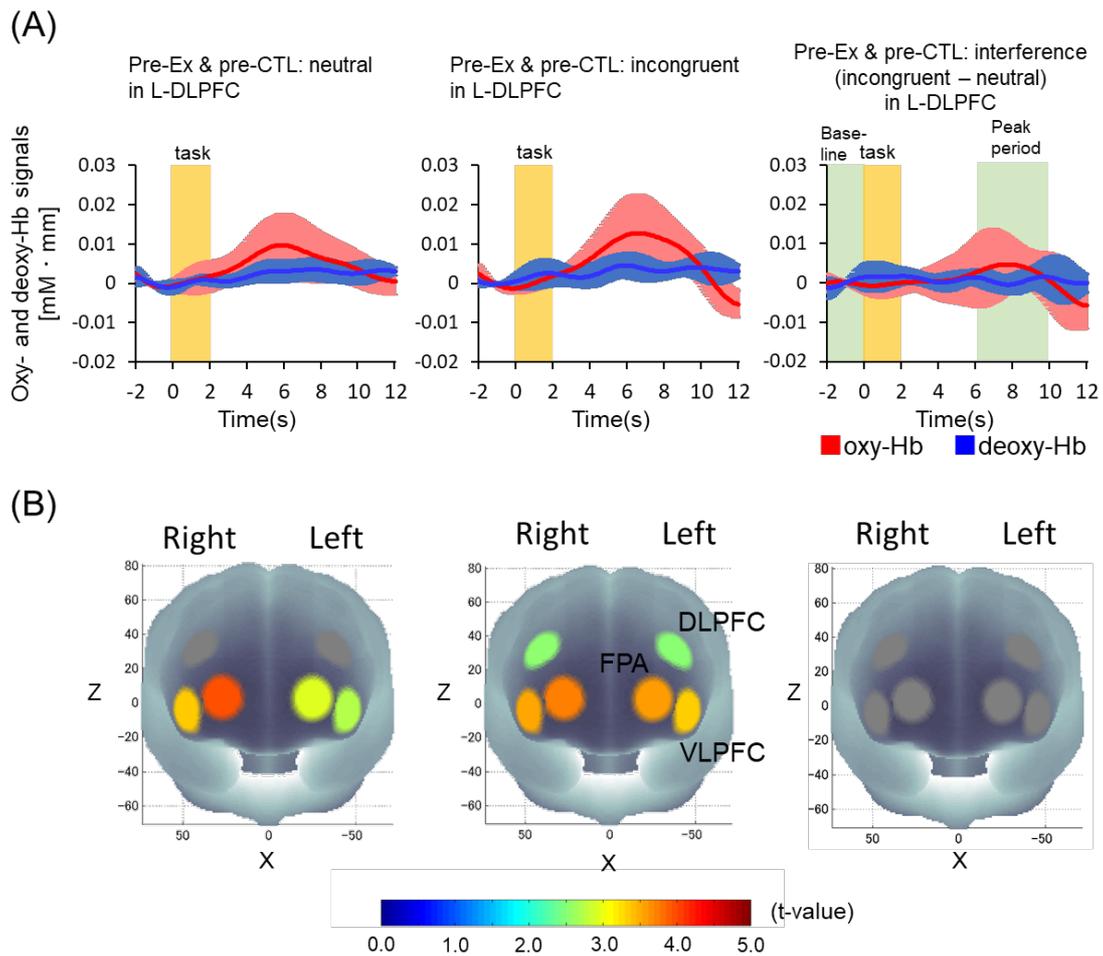


Fig. 15. Stroop-interference related cortical activation pattern
 Cortical activation patterns during the Stroop task for pre-sessions in the exercise condition (pre-EX) and in the control condition (pre-CTL). Presented data are based on averaged data between pre-EX and pre-CTL sessions. The 3 graphs in the upper row (A) show the timelines for oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) and deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) signals for the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) as a representative region for the 6 ROIs. Error bars indicate standard error at given time points. Each timeline is adjusted to the average value of the baseline period (set as 0). Oxy-Hb and deoxy-Hb signals are shown in units of mM·mm. Periods of peak cortical activation for oxy-Hb (6–10 s after the task onset) and baseline (2–0 s before the task onset) are shown for the Stroop- interference condition. The bottom 3 figures (B) are *t*-maps of oxy-Hb signal change reflecting the Stroop interference effect (incongruent – neutral). T-values are shown according to the color bar. None of the 6 ROIs (bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) and frontopolar area (FPA)) exhibited significant Stroop interference.

本研究では低酸素下運動による実行機能低下を反応時間のストループ干渉から見られたので、低酸素下運動が脳活動に与える影響をストループ干渉から評価した。ROI ごとにストループ干渉の値に対して条件（安静/運動）と時間（pre/post）の二元配置分散分析をおこなった。その結果、左 DLPFC で有意な交互作用が見られた ($F(1,14) = 10.708, P < 0.05$, Bonferroni 法, Fig. 16A)。そこで左 DLPFC でのストループ干渉の値における pre と post の差 (post - pre) を算出し、各実験条件での対応のある t 検定をおこなったところ、運動条件で安静条件に比べて有意にストループ干渉による Δ oxy-Hb の低下が見られた ($t(15) = 3.272, P < 0.05, t$ 検定, Fig. 16B)。

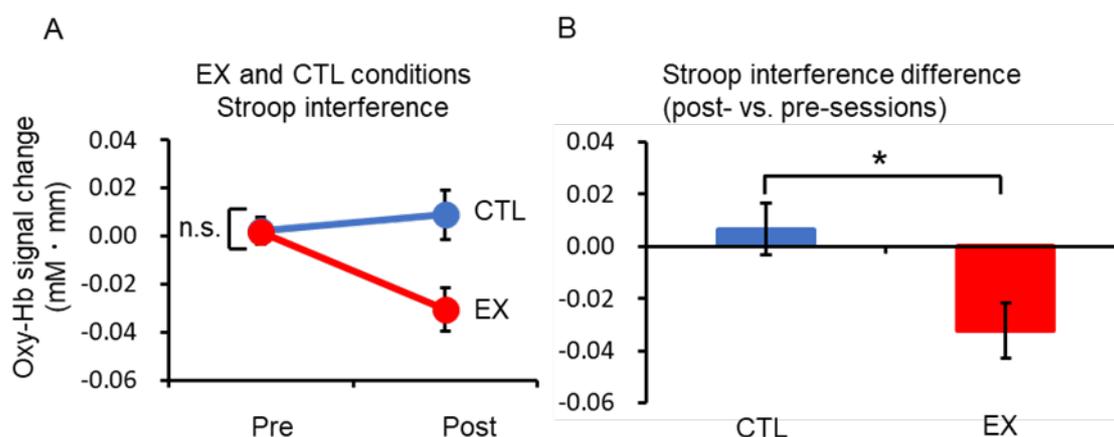


Fig. 16. The effect of acute hypoxic exercise on the stroop-interference related activation in left DLPFC

Stroop interference difference between post- and pre-sessions for oxy-Hb signal contrasts in rest (CTL) and exercise (EX) conditions. Oxy-Hb signal differences for the EX condition are significantly lower than those for the CTL condition ($P < 0.05$). Error bars indicate standard errors.

3-4. 低酸素下運動によるストループ干渉と酸素化ヘモグロビンの関係

低酸素下運動による反応時間の遅延と左 DLPFC の oxy-Hb 低下の関

係を見るために、McNemar 検定を用いた。反応時間と Δ oxy-Hb のそれぞれで、ストロープ干渉の値に対して、運動条件の post-pre と対照条件の post-pre の差を求めた (運動-安静)。そして、値がマイナスかプラスかのみを算出し、McNemar 検定をおこなった。その結果、運動による反応時間のストロープ干渉遅延と左 DLPFC のストロープ干渉による Δ oxy-Hb 低下は有意に一致していたことを確認した ($X^2_{mc}(1, 14) = 8.1, P < 0.005, \text{Table 8}$)。

Table 8. Contingency tables for McNemar test.

		RT		Total
		-	+	
Oxy-Hb signal	-	3	10	13
	+	0	2	2
Total		3	12	15

Frequency of exercise-induced Stroop interference-related shortening of RT and Stroop interference-related oxy-Hb increase in the L-DLPFC is summarized.

Key: oxy-Hb, oxygenated hemoglobin; L-DLPFC, left dorsolateral prefrontal cortex; RT, Reaction time.

3-5. 低酸素下運動による実行機能低下と動脈血中酸素飽和度の関係

低酸素条件における運動によるストロープ干渉処理時間の遅延と運動時の SpO₂ 低下の関係を検討した。その結果、ストロープ干渉処理時間と運動時の SpO₂ 低下の間に有意な相関関係は認められなかった。

4. 考察

本研究課題では、低酸素下運動による実行機能低下の神経基盤を明らかにすることを目的とし、標高 3,500m 相当の低酸素環境において 10 分間の中強度運動と安静の前後にそれぞれストロープ課題をおこな

わせ、課題中の脳活動を fNIRS で検討した。その結果、低酸素下運動によって左 DLPFC の活動が低下し、ストループ干渉処理時間の遅延関与していることが明らかとなった。

課題成績からストループ干渉の有無を確認したところ、Incongruent 試行は Neutral 試行に比べてどのセッションにおいても反応時間は長く、エラー率は高かった。これらの結果から、本実験において運動、安静に関わらずストループ干渉が起こったことを確認した。このデータをもとに、10 分間の運動がストループ干渉に与える影響を検討した。その結果、条件と時間の間で有意な交互作用が認められた。運動、安静前後のストループ干渉の変化を条件間で比較したところ、運動条件では安静条件と比べて有意な遅延が認められた。エラー率には有意な変化は見られなかった。これらの結果から、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動は実行機能を低下させることが明らかとなった。

低酸素下運動が低下させる実行機能低下の神経基盤を fNIRS のデータから検討した。まず、運動、安静前の Neutral 試行においては両側の VLPFC と FPA で、Incongruent 課題においてはすべての部位で有意な oxy-Hb の増加が起こった。一方で、ストループ干渉による oxy-Hb の増加は小さな効果量が認められたものの (左 DLPFC: 0.16, 右 DLPFC: 0.20, 左 VLPFC: 0.58, 右 VLPFC: 0.40, 左 FPA: 0.19, 右 FPA: 0.32)、すべての部位で有意な変化は見られなかった。動物研究において、前肢の電気刺激に対する筋電図応答は低酸素環境、常酸素環境で差がないにも関わらず、fMRI を用いて測定された神経活動に対する oxy-Hb 応答は低下していることが報告されている (Sumiyoshi et al., 2012)。そのため、低酸素環境では、常酸素環境と比べてストループ干渉処理時間に差がなく、両条件で同程度の神経活動が起こったにもかかわらず、fNIRS で測定されたストループ干渉に対する oxy-Hb 応答が小さくなっ

ていた可能性がある。

次に、低酸素下運動による前頭前野の活動の変化を検討した。その結果、左 DLPFC においてのみ運動後に有意なストループ干渉に対する oxy-Hb 応答の低下が認められ、低酸素下運動によって左 DLPFC の活動が低下したことが考えられた。さらに、この左 DLPFC の活動低下が運動後のストループ干渉処理時間遅延と関連していることが確認された。ストループ課題では主に DLPFC と ACC が関与することが fMRI や fNIRS を用いた研究で明らかになっている (MacDonald, 2000)。本研究で用いた fNIRS は、外側皮質表面のみ測定可能で、内側の ACC の活動を評価することはできない。しかし、ストループ課題は必ずしも ACC の活性化と関連しないことも報告されており (Zysset et al., 2001)、DLPFC が課題遂行の上でとりわけ重要な役割を果たしている可能性がある。これらのことから、低酸素下運動による実行機能低下には課題特異的な脳部位の活動低下が関与する可能性が示唆された。

次に、低酸素環境での中強度運動により低下した SpO₂ と実行機能低下の関係を検討した。SpO₂ は低酸素環境曝露後に 90%まで低下し、運動中は 80%まで低下した。運動後は速やかに安静レベルまで回復した。これは研究課題 1 の結果を再現している。低酸素下運動時の SpO₂ と運動後に生じたストループ干渉処理時間遅延の関係を検討したが、有意な相関関係は認められなかった。また、低酸素下運動時の SpO₂ 低下と運動後の左 DLPFC の活動低下との間にも有意な相関関係は認められなかった。先行研究において、低酸素下運動に誘発される脳内低酸素状態は運動野の活動低下と関連することが報告されている (Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010)。そのため、本研究課題においても、低酸素下運動による実行機能低下は、運動時の前頭前野酸素飽和度と関連している可能性がある。

5. 要約

本研究課題では、低酸素下運動によって低下する実行機能の神経基盤を fNRIS を用いて検討した。その結果、低酸素環境では中強度運動後に左 DLPFC の活動が低下し、ストループ干渉処理時間遅延に関連していることが初めて明らかとなった。本結果から、低酸素下運動は課題特異的な脳活動を低下させることで認知疲労を引き起こす可能性が示唆された。

第Ⅶ章 研究方法 (研究課題 3 - 1)

1. 目的

研究課題 2 から、標高 3,500m 相当の低酸素環境でおこなう中強度運動は、課題特異的な脳部位の左 DLPFC の活動を低下させることで認知疲労を引き起こすことが明らかとなった。しかし、低酸素下運動が実行機能を低下させる生理機構は未だ不明な点が多い。

低酸素下運動時には脳への酸素供給量が低下し、脳内が低酸素状態となる (Ando et al., 2010; Goodall et al., 2012; Komiyama et al., 2017, 2015; Rasmussen et al., 2010)。脳への酸素供給量には、脳へ供給される血流量と、ヘモグロビン濃度、ヘモグロビンと結合した酸素の割合 (SpO_2)、心拍出量などが関わる。研究課題 1 の結果から、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動時は常酸素環境での運動時と比べて心拍数が増加し、 SpO_2 が 80% 以下まで低下することが確認されている。研究課題 2 - 1 から、前頭前野への血流供給に関わる $MCA V_{mean}$ については、運動によって増加する傾向がみられたが常酸素環境での運動時と比較しておらず、低酸素下運動による特異的な変化は確認できていない。標高 5,500m 相当の厳しい低酸素環境での中強度運動は常酸素環境での中強度運動と比べて、運動時の $MCA V_{mean}$ の増加が大きくなることが報告されている一方で (Rasmussen et al., 2010)、標高 4,300m 相当の低酸素環境での中強度運動時に起こる $MCA V_{mean}$ の増加は常酸素環境での中強度運動時と差が見られない報告もある (Subudhi et al., 2008)。そのため、運動による $MCA V_{mean}$ の増加は暴露する低酸素環境条件や運動条件によって変化が異なる可能性がある。そこで本研究課題では、実行機能が低下する標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が $MCA V_{mean}$ に与える影響を検討した。

2. 方法

2-1. 被験者

健常な大学生6名（男性5名、女性1名）が実験に参加した。すべての被験者は呼吸疾患がなく、規則正しい生活を送っていることを確認した。本実験で解析に用いた6名の身体的特性の統計値（平均値と標準偏差）をTable 9に示した。被験者には予め研究の目的、方法、予想される危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。本研究でおこなう実験は筑波大学体育系研究倫理委員会規定に基づいておこなわれた。

Table 9. Subject's characteristics (Ex. 3-1)

	Age	Height	Weight	$\dot{V}O_{2peak}$	Workloads
	(years)	(cm)	(kg)	(ml · kg · min ⁻¹)	(W)
Average	22.8±1.2	171.7±2.9	66.8±8.2	52.7±9.2	126.3±24.6

Age, height and weight are presented as the mean and SD for 6 subjects.

2-2. 実験プロトコル

各被験者は事前にサイクル型エルゴメータ（ストレンジスエルゴ240, 三菱電機, Japan）で漸増負荷ペダリング運動時の呼気ガスを測定し、 $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。測定された $\dot{V}O_{2peak}$ から被験者ごとに50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度相当の運動負荷（W）を個人ごとに算出した（Table 9）。

被験者はすべて計2回、日を空けて常酸素条件と低酸素条件に参加した（Fig. 17）。被験者には、実験の前日に十分な睡眠をとらせるとともに、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、食事は実験の2時間前までに完了させた。運動および安静条件の実験は、得られる結果への順序効果を相殺するために、被験者ごとに実験順序を無作為に割り付けた。被験者は両条件とも実験室に入室後、体調チェックをおこない、

ダグラスバッグに貯めたサンプルガスをマスクから吸引させた。サンプルガスは平地の実験室内の空気を用いる常酸素（20.9%酸素濃度）と、13.5%酸素濃度の低酸素ガス（標高 3,500m 相当）の 2 つを用いた。サンプルガス吸引開始 10 分後に被験者に漸増運動負荷試験で求めた $50\%VO_{2peak}$ 強度でのペダリング運動を 10 分間おこなわせた。運動には漸増負荷試験時と同じサイクル型エルゴメータ（ストレングスエルゴ 240, 三菱電機, Japan）を用いた。運動後、5 分間材姿勢で安静にさせた。

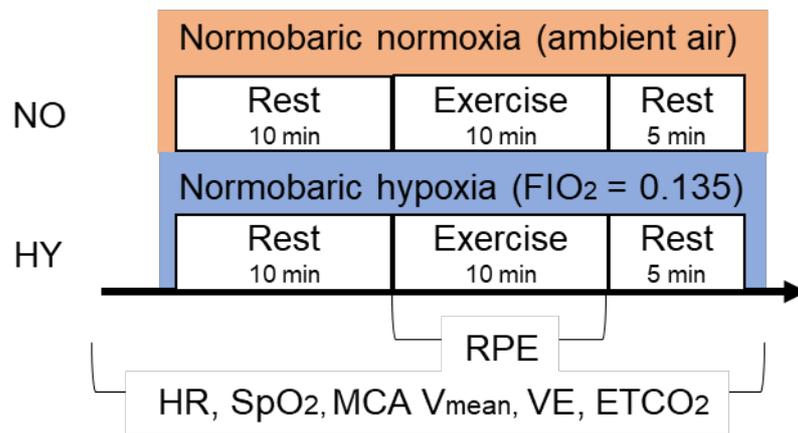


Fig. 17. Experimental design (Ex. 3-1)
Consisting of the hypoxic (HY) and normoxic (NO) conditions.

2 - 3 . 動脈血中酸素飽和度

SpO₂ の測定はパルスオキシメーター（OLV-3100, 日本光電, Japan）を用いた。SpO₂ はサンプルガス吸引開始から Post ストループ課題終了まで 1 秒ごとに測定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは 1 分間の平均値として求めた。

2-4. 呼気ガス

呼気ガス分析機 (AE-300s, ミナト医科学, Japan) を用い、breath-by-breath 法を用いて連続測定をした。呼気ガスは換気量と呼気終末酸素濃度 (end-tidal oxygen concentration: ETO₂)、ETCO₂ を測定した。得られたデータは安静時を 100% とした増加率に換算し、1 分間の平均値として求めた。

2-5. 中大脳動脈血流速度

MCA V_{mean} の測定は、超音波ドップラー血流計 (WAKI1. Atys medical, France) を用いた。研究課題 2-1 同様に測定部位は超音波が減衰しにくい頭蓋骨部分からのルートを選び MCA V_{mean} を測定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは安静時を 100% とした増加率に換算し、1 分間の平均値として求めた。

2-6. 統計処理

統計ソフトには、SPSS (Ver.24) を用い、有意水準は 5% とした。まず、条件、時間の二元配置分散分析をおこない、その後の検定として Bonferroni 法を用いて各条件での各パラメータの差を分析した。また、Dunnett 法を用いて、運動前と運動中の各パラメータの変化を分析した。

3. 結果

3-1. 心拍数と主観的運動強度

Table 10 に心拍数、RPE の結果を示す。まず、各パラメータに対して条件と時間の二元配置分散分析をおこなった。その結果、心拍数には交互作用は見られなかったが、時間による主効果が見られ ($F(1, 5) = 335.115, P < 0.001$)、両条件とも運動によって心拍数が有意に増加した

($P < 0.05$, Bonferroni 法)。RPE では交互作用がみとめられた ($F(1, 5) = 9.308, P < 0.05$)。両条件で運動中に RPE が有意に増加し、運動中の RPE は低酸素条件で高値であった ($P < 0.05$, Bonferroni 法)。

Table 10. Heart rate and RPE parameter (Ex. 3-1)

Heart rate (HR) and rate of perceived exertion (RPE) under normoxic (NO) or hypoxic (HY) conditions.

Variables	Conditions	Before exercise	Exercise
HR(bpm)	NO	81.6(8.9)	132.9(4.9)†
RPE(point)		6.0(0.0)	12.3(0.1)†
HR(bpm)	HY	72.6 (4.6)	142.9(7.3)†
RPE(point)		6.0(0.0)	13.0(0.3)*†

Values are Mean (SE). * $P < 0.05$ v.s. NO condition, † $P < 0.05$ v.s. before exercise

3 - 2 . 動脈血中酸素飽和度

Fig. 18 に SpO₂ の結果を示す。条件と時間の二元配置分散分析の結果、主効果が見られた ($F(10,50) = 22.668, P < 0.001$)。さらに、その後の検定から、低酸素条件では運動中に安静時と比べて有意に低下した ($P < 0.001$, Dunnett 法)。運動前、運動中とも条件間で有意な差が認められた ($P < 0.001$, Bonferroni 法)。

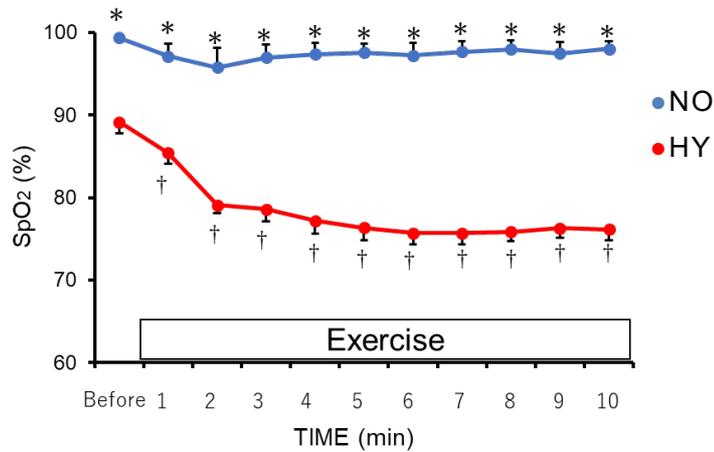


Fig. 18. SpO₂ parameter (Ex. 3-1)

SpO₂ under normoxic or hypoxic conditions. Data are expressed as Means ± SE. * $P < 0.05$ v.s. NO condition, † $P < 0.05$ v.s. before exercise

3 - 3 . 中大脳動脈血流速度

Fig. 19 に MCA V_{mean} の結果を示す。条件と時間の二元配置分散分析の結果、交互作用が見られた ($F(10, 50) = 2.736, P < 0.01$)。その後の検定から、両条件とも運動中に安静時と比べて有意に増加したが ($P < 0.05$, Dunnett 法)、条件間で有意な差は見られなかった (Bonferroni 法)。

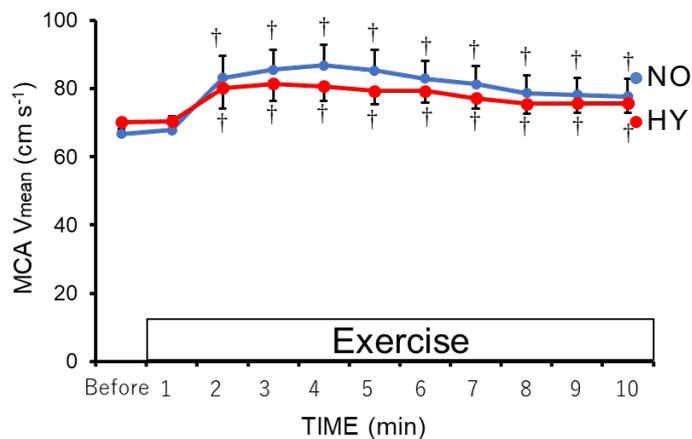


Fig. 19. MCA V_{mean} parameter (Ex. 3-1)

MCA V_{mean} under normoxic (NO) or hypoxic conditions (HY). Data are expressed as Means ± SE. † $P < 0.05$ v.s. before exercise.

3-4. 呼気ガス

Fig. 20 に換気量と ETCO₂、ETO₂ の結果を示す。条件と時間の二元配置分散分析の結果、交互作用が見られた (VE: $F(10, 50) = 2.501, P < 0.05$; ETCO₂: $F(10, 50) = 7.028, P < 0.001$)。ETO₂ は条件間に有意な主効果が見られた ($F(1,5) = 882.124, P < 0.001$)。その後の検定から、両条件とも運動中に安静時と比べて換気量、ETCO₂ が有意に増加したが ($P < 0.05$, Dunnett 法)、低酸素条件では常酸素条件と比べて運動中の換気量が高値を、ETCO₂ が有意に低値を示した ($P < 0.001$, Bonferroni 法)。ETO₂ はすべての時間で条件間に有意な差が見られた ($P < 0.001$, Bonferroni 法)。

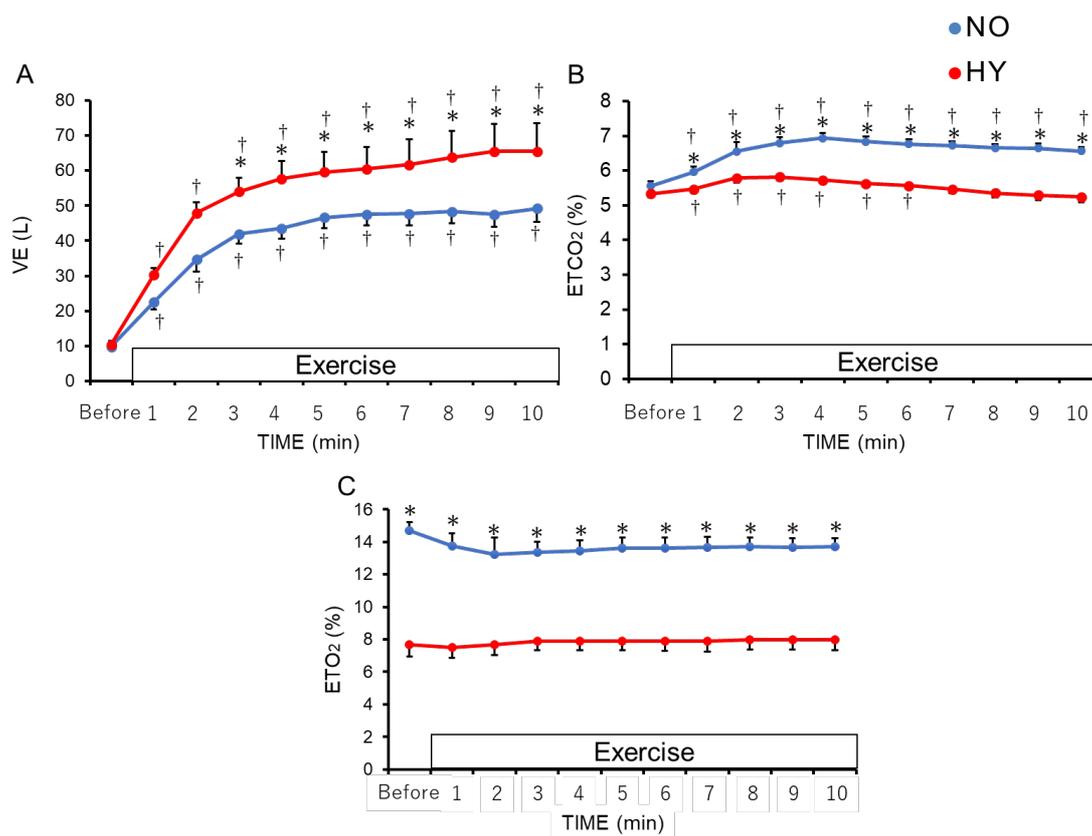


Fig. 20. Ventilation and end-tidal carbon dioxide parameter (Ex. 3-1) Ventilation (VE), end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) and end-tidal oxygen (ETO₂) under normoxic (NO) or hypoxic conditions (HY). Data are expressed as Means \pm SE. * $P < 0.05$ v.s. NO condition, † $P < 0.05$ v.s. before exercise

4. 考察

本研究課題は、低酸素下運動が実行機能を低下させる生理機構の一つとして、脳への酸素供給に関わる MCA V_{mean} の関与を明らかにすることを目的とし、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が MCA V_{mean} に与える影響について検討した。その結果、低酸素条件、常酸素条件ともに運動によって MCA V_{mean} が増加し、条件間に有意な差がないことが明らかとなった。

本研究課題において、低酸素条件では SpO_2 が運動中に 75% まで低下し、RPE は低酸素条件において常酸素条件に比べ有意に高かった。これは研究課題 1、2 の結果と同様であり、実行機能低下が起こる低酸素下運動条件の SpO_2 の変化を再現した。一方、血中酸素分圧の指標である ETO_2 は常酸素、低酸素両条件で運動による有意な変化は見られなかった。運動による血中二酸化炭素、乳酸増加に伴う水素イオンの増加は血中 pH を低下させることで酸素とヘモグロビンの親和性を低下させることが考えられており（酸素解離曲線の右方移動）、運動時は血中酸素分圧に比べて SpO_2 は大きく低下することが考えられている。先行研究において、疲労困憊に至る漸増負荷運動試験をおこなった際、最大運動時の血中酸素分圧は変化しない一方で、 SpO_2 が低下することが報告されている (Nielsen, 2003)。低酸素環境は運動による乳酸性作業閾値が低くなることから (Ozcelik and Kelestimur, 2004)、本研究課題での運動性認知疲労モデルでも、常酸素環境に比べて血中乳酸濃度が高くなり、血中 pH が低下することで、酸素とヘモグロビンの親和性が低下したことから、 ETO_2 が変化しないにも関わらず SpO_2 が低下した可能性がある。

MCA V_{mean} は両条件とも、運動によって有意に増加したが、運動中において条件間に有意な差は認められなかった。本結果は、標高 2,500m

相当 (Smith et al., 2012)、標高 4,000m 相当 (Ainslie et al., 2006; Komiyama et al., 2017; Smith et al., 2014; Subudhi et al., 2008) の低酸素環境下の中強度運動中の MCA V_{mean} が常酸素環境下での中強度運動時の MCA V_{mean} と差が見られなかった先行研究と一致する。

換気量は両条件とも運動によって増加したが、その増加量は低酸素条件において常酸素条件に比べて有意に高かった。ETCO₂ も両条件とも運動によって増加したが、その増加量は低酸素条件において常酸素条件に比べて有意に低い値を示した。代謝需要を超える過剰な換気量増加によって、血中二酸化炭素濃度が低下することを過換気と呼ぶことから (Gardner, 1996; Stocchetti et al., 2005)、本研究での低酸素下運動時には過換気が起こっている可能性が示唆された。しかし、MCA V_{mean} には条件間に差は見られなかったことから、本研究での運動性認知疲労モデルでは過換気が起こっていたにも関わらず、脳への血流供給には影響を与えていない可能性が示唆された。

5. 要約

本研究課題では、低酸素下運動による実行機能低下の生理機構の一つとして脳への酸素供給に関わる MCA V_{mean} が関与するか明らかにするために、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が MCA V_{mean} に与える影響を検討した。その結果、MCA V_{mean} は標高 3,500m 相当の低酸素環境、常酸素環境ともに増加するが、条件間に差がないことが明らかとなり、低酸素下運動時に起こる過換気は脳への血流供給に影響を与えない可能性が示唆された。

第Ⅷ章 研究方法 (研究課題 3-2)

1. 目的

研究課題 3-1 から、低酸素下運動は MCA V_{mean} には影響を与えず、実行機能低下に、脳への血流量低下は関与しない可能性が示唆された。運動性認知疲労モデルでは運動時に SpO_2 が 80%まで低下していたことから、 SpO_2 低下が脳内低酸素状態を招き、実行機能低下の要因となっている可能性がある。古くから、 SpO_2 が低下する高所低酸素環境では頭痛や睡眠障害といった高山病だけでなく (Mandolesi et al., 2014)、実行機能にも影響を及ぼすことが知られている (McMorris et al., 2017; Taylor et al., 2016; Virués-Ortega et al., 2004)。近年、低圧低酸素室や低酸素ガス吸引を用いて急性低酸素環境への暴露効果が検討され、標高 5,000m を超えるような厳しい低酸素環境では SpO_2 が 80%以下まで低下し、記憶や実行機能が低下することが報告されている (Asmaro et al., 2013; Phillips et al., 2015; Clare E. Turner et al., 2015)。 SpO_2 は前頭前野の酸素飽和度と強い相関関係であり (Eichhorn et al., 2015; Kusaka et al., 2002; Ricci et al., 2006)、 SpO_2 低下は脳内低酸素状態を間接的に反映し、低酸素環境暴露による実行機能低下と関連している可能性がある。しかし、実行機能低下と SpO_2 の関係について直接的に検討された研究はなく、実行機能と SpO_2 の関係は未だ不明な点が多い。そこで本研究課題では、異なる酸素濃度の低酸素環境 (標高 2,000m ($\text{FIO}_2 = 0.165$); 3,500m ($\text{FIO}_2 = 0.135$); 5,000m ($\text{FIO}_2 = 0.105$) 相当) でストループ課題をおこない、 SpO_2 低下が実行機能低下に関わるか明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2-1. 被験者

日本語を母国語とする健常な成人 21 名 (男性 14 名、女性 7 名) が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、呼吸疾患がなく、規則正しい生活を送っていることを確認した。本実験に参加した 21 名の身体的特性の統計値 (平均値と標準偏差) を Table 11 に示した。被験者には予め研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。本研究でおこなう実験は筑波大学体育系研究倫理委員会規定に基づいておこなわれた。

Table 11. Subject's characteristics (Ex. 3-2)

	Age	Height	Weight
	(years)	(cm)	(kg)
Average	20.5±2.5	167.6±8.6	58.0±10.2

Age, height and weight are presented as the mean and SD for 21 subjects.

2-2. 実験プロトコル

被験者はすべて計 3 回、日を空けて実験に参加した。被験者は、実験の前日に十分な睡眠をとらせるとともに、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、食事は実験の 2 時間前までに完了させた。本実験の前に実験室に来室させ、ストループ課題の練習を 2 回おこなった。

実験条件は平地にある実験室空気 ($FIO_2 = 0.209$) を吸引する 0 条件と標高 2,000m 相当の低酸素ガス ($FIO_2 = 0.165$) を吸引する 2000 条件、標高 3,500m 相当の低酸素ガス ($FIO_2 = 0.135$) を吸引する 3500 条件、標高 5,000m 相当の低酸素ガス ($FIO_2 = 0.105$) を吸引する 5000 条件の 4 条件とし、1 日 2 条件ずつ、得られる結果への順序効果を相殺するために被験者ごとに実験順序を無造作に割り付けた (Fig. 21)。サンプル

ルガスはそれぞれ、室内空気 (0) と 16.5% (2000)、13.5% (3500)、10.5% (5000) の酸素濃度になるよう窒素ガスでバランスをとったものを正確に調整した。実験日 2 日間とも被験者が実験室に入室後、体調チェックをおこない、実験機器を装着させ、マスクからダグラスバッグに貯めたサンプルガス吸引させた (Fig. 22)。サンプルガス吸引開始 10 分後にストロープ課題をおこなわせ、条件間は 10 分間マスクを外して休憩させ、次の実験までに各生理パラメータが安静時レベルに回復するのを確認した。

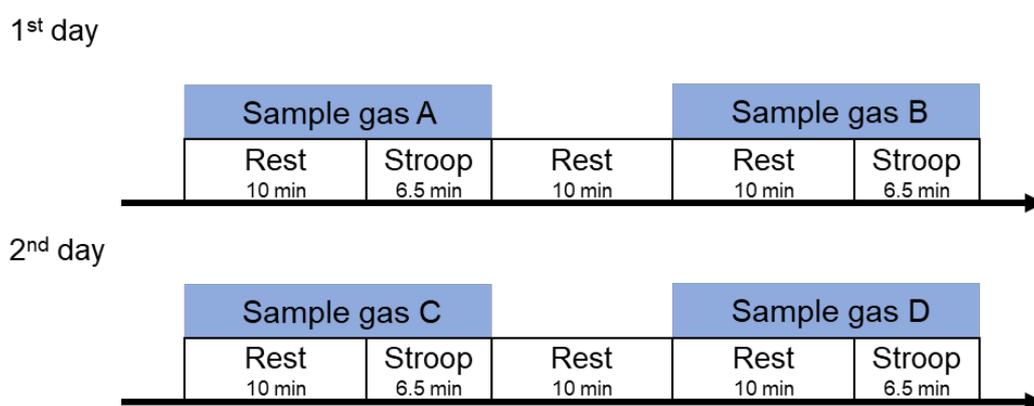


Fig. 21. Experimental design (Ex. 3-2)

Experimental procedure of the 4 conditions (0 / 2000 / 3500 / 5000) in this study. All participants performed the Stroop task under 4 conditions.



Fig. 22. Method of exposure to normoxic hypoxic conditions
Participants breathed hypoxic gas through a mask that was connected to Douglas bags.

2-3. ストループ課題

本研究では、研究課題1同様の Color-word Stroop task を実行機能テストとして用いた。半分の被験者は色と意味が一致している場合は、右手の人差指でキーボードの『C』を不一致の場合は右手の中指で『N』を押すこととした。もう半分の被験者には反対に『C』を不一致、『N』を一致の場合に押すこととし、順序効果がないようにした。

2-4. 動脈血中酸素飽和度

SpO₂ の測定はパルスオキシメーター (OLV-3100, 日本光電, Japan) を用いた。SpO₂ はサンプルガス吸引開始から Post ストループ課題終了まで1秒ごとに測定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは1分間の平均値として求めた。

2-5. 呼気ガス

呼気ガス分析機 (AE-300s, ミナト医科学, Japan) を使い、breath-by-breath 法を用いて連続測定をした。呼気ガスは換気量、呼吸数、ETCO₂

を測定した。得られたデータは 1 分間の平均値として求めた。

2-6. 統計処理

統計ソフトには、SPSS (Ver.24) を用い、有意水準は 5 % とした。生理パラメータは 1 分ごとの平均値を算出した。まず、一元配置分散分析をおこない、その後の検定として Bonferroni 法を用いて各条件での各パラメータの差を分析した。

行動データは、ストループ干渉が反応時間とエラー率で起こっているかを確認するために、条件 (0/2000/3500/5000) と試行 (Neutral/Incongruent) の二元配置分散分析をおこない、試行の主効果を確認した。主効果が見られ、ストループ干渉が確認できたら、次にストループ干渉の値に対して一元配置分散分析をおこない、その後の検定として Bonferroni 法を用いて分析した。

3. 結果

3-1. 生理パラメータ

Table 12 に心拍数、換気量、呼吸数、ETCO₂ の結果を示す。まず、各パラメータに対して条件 (0/2000/3500/5000) の一元配置分散分析をおこなった。その結果、心拍数と換気量に主効果が見られた (心拍数: $F(3, 60) = 31.745, P < 0.001$; VE: $F(3, 60) = 3.727, P < 0.05$)。さらに、その後の検定から、心拍数は 5000 条件では 0、2000、3500 条件と比べて、3500 条件では 0 条件と比べて有意な増加を示した ($P < 0.05$, Bonferroni 法)。VE は 5000 において 0 条件と比べて増加する傾向が見られた ($P = 0.09$, Bonferroni 法)。

Table 12. Physiological parameter (Ex. 3-2)Heart rate (HR), ventilation (VE), respiratory rate (RR) and end-tidal carbon dioxide concentration (ETCO₂) under 4 conditions.

Condition	HR (beats/min)	VE (l/min)	RR (beats/min)	ETCO ₂ (%)
0	73.5 (1.4)	8.9 (0.3)	14.4 (0.7)	5.1 (0.1)
2000	75.1 (1.6)	9.0 (0.2)	15.0 (0.7)	5.1 (0.1)
3500	78.7 (1.6)*	9.4 (0.3)	15.1 (0.7)	5.1 (0.1)
5000	86.5 (1.9) *†‡	9.8 (0.3)	13.9 (0.7)	5.0 (0.1)

Values are Mean (SE). * $P < 0.05$ v.s. normoxia, † $P < 0.05$ v.s. 2000, ‡ $P < 0.05$ v.s. 3500

Fig. 23 に SpO₂ の結果を示す。条件 (0/2000/3500/5000) の一元配置分散分析結果、主効果が見られた ($F(3, 60) = 236.94, P < 0.001$)。さらに、その後の検定から、5000 条件では 0、2000、3500 条件と比べて、3500 条件では 0、2000、3500 条件と比べて、2000 条件では 0 条件と比べて有意な低下を示した ($P < 0.001$, Bonferroni 法)。

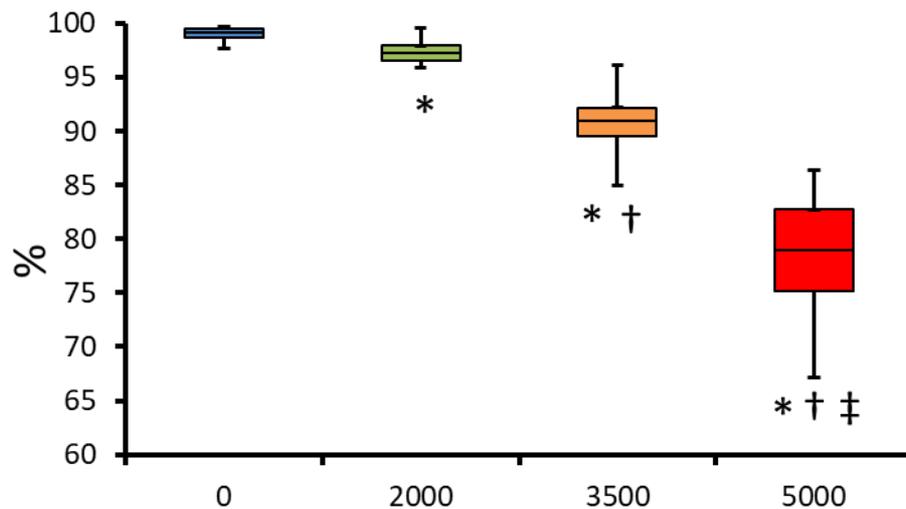


Fig. 23. SpO₂ under 4 conditions

The Box-and-whisker plots for SpO₂ under normoxic (0), mild (2000), moderate (3500), severe (5000) hypoxic conditions. The tops and bottoms of the boxes are third and first quartiles, respectively. The upper and lower ends of the whiskers represent the highest data points within 1.5 interquartile ranges of the upper quartiles and the lowest data points within 1.5 interquartile ranges of the lower quartiles, respectively. The bands inside the boxes indicate medians. * $P < 0.05$ v.s. normoxic condition, † $P < 0.05$ v.s. mild hypoxic condition, ‡ $P < 0.05$ v.s. moderate hypoxic condition.

3-2. ストループ課題成績

各セッションのストループ課題の反応時間とエラー率は Table 13 に示した。まず、ストループ干渉が起こっているかを確認するために、条件 (0/2000/3500/5000) と試行 (Neutral/Incongruent) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、試行に対して主効果が反応時間 ($F(1,20) = 185.015, p < 0.001$, Fig. 24A) とエラー率 ($F(1,20) = 19.896, P < 0.001$, Fig. 24B) において見られた。したがって、本実験において課題成績のストループ干渉が確認された。

Table 13. Stroop task performance (Ex. 3-2)

Reaction time (ms) and error rate (%) in the Stroop task.

	Reaction time	Error rate
0		
Neutral	665.4±34.5	1.4±0.8
Incongruent	797.7±39.2	5.2±1.8
2000		
Neutral	671.0±21.2	1.4±1.0
Incongruent	811.4±31.2	7.1±1.7
3500		
Neutral	687.7±32.3	2.9±1.6
Incongruent	829.6±42.1	11.4±2.2
5000		
Neutral	658.0±23.4	1.4±0.8
Incongruent	847.4±34.0	6.2±1.6

Values are Mean ± SE.

次に、反応時間とエラー率のストロープ干渉の値 (Incongruent と Neutral の差) を算出し、条件 (0/2000/3500/5000) の一元配置分散分析をおこなった。その結果、反応時間において有意な交互作用が見られた ($F(3,60) = 5.847, P < 0.01, \text{Fig.25}$)。エラー率においては、主効果は見られなかった。さらに、その後の検定から、5000条件の反応時間は0、2000、3500条件と比べて有意な遅延が見られた ($P < 0.05, \text{Bonferroni}$ 法)。

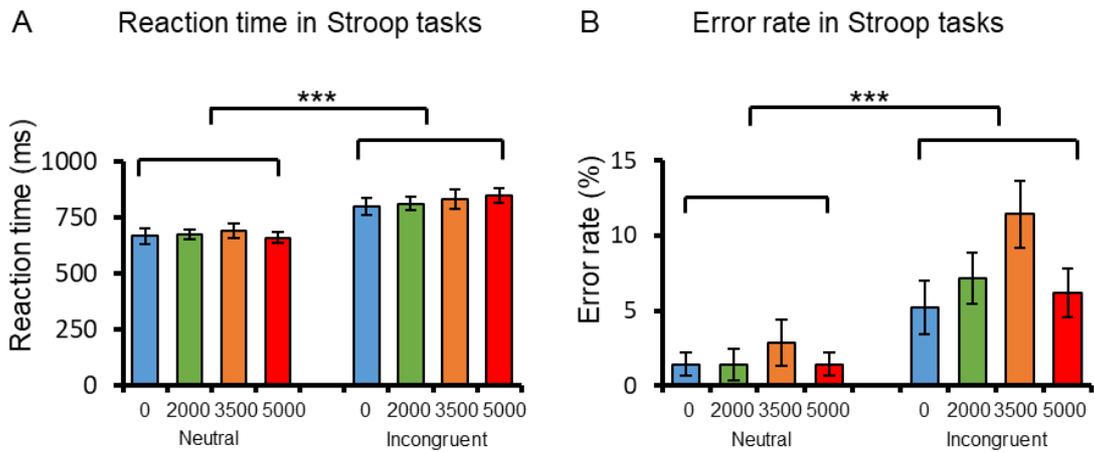


Fig. 24. The effect of hypoxia conditions on Stroop performance
 The mean of reaction times (A) and error rates (B) in the incongruent and neutral trials for each condition (normoxic; 0, mild; 2000, moderate; 3500, severe; 5000). Incongruent trials exhibited significantly slower reaction times and greater error rates (** $P < 0.005$). Error bars indicate standard error.

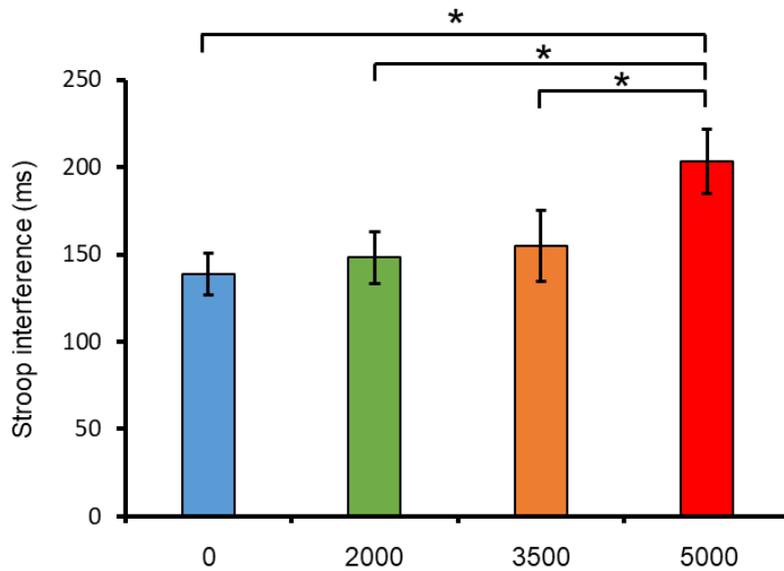


Fig. 25. The effect of hypoxia conditions on reaction time of Stroop interference
 The mean difference of reaction times in incongruent and neutral conditions indicating the Stroop interference for each condition (normoxic; 0, mild; 2000, moderate; 3500, severe; 5000). Stroop interference in RT were significantly slower in the severe condition (5000) than in another conditions (* $P < 0.05$, Bonferroni-corrected) (C). Error bars indicate standard error.

3-3. 低酸素環境下の実行機能低下と動脈血中酸素飽和度の関係

すべての条件でのストロープ干渉処理時間と SpO₂ の関係を検討した。その結果、有意な負の相関関係が認められた ($r = -0.293, P < 0.01$, Fig. 26)。

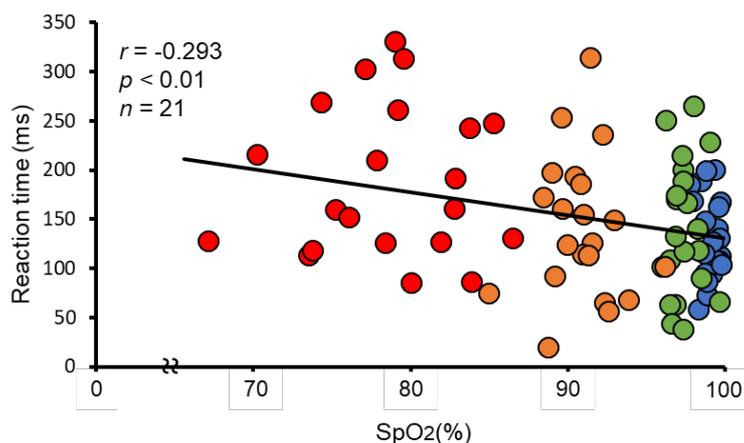


Fig. 26. Association between Stroop interference in reaction times and SpO₂ under all conditions.

Normoxic (0): blue, mild (2000): green, moderate (3500): orange, severe (5000): red

4. 考察

本研究課題は、低酸素環境暴露による SpO₂ 低下と実行機能の関係を明らかにすることを目的とし、異なる酸素濃度の低酸素環境 (2000: FIO₂ = 0.165, 3500: FIO₂ = 0.135, 5000: FIO₂ = 0.105) でストロープ課題をおこなわせた。その結果、SpO₂ が 80%以下まで低下する 5000 条件において実行機能が低下し、実行機能低下に SpO₂ 低下が関連することが明らかとなった。

はじめに、本研究課題のストロープ課題成績からストロープ干渉が起こっていたかを確認した。すべての条件において、Incongruent 試行は Neutral 試行と比べて反応時間が長く、エラー率は高かった。これらの結果から、本研究課題においてストロープ干渉が起こっていたこと

を確認した。このデータをもとに、各条件のストループ干渉処理時間を比較した。その結果、5000条件において0、2000、3500条件と比べて有意なストループ干渉処理時間の遅延が認められた。この結果は、標高 5,500m 相当の厳しい低酸素環境で実行機能課題の反応時間が遅延する先行研究の結果と一致する (Phillips et al., 2015)。一方、エラー率には低酸素環境の影響は見られなかった。そのため、本研究ではストループ干渉処理時間の遅延が実行機能低下を反映していることが考えられる。これらの結果から、実行機能は 2000、3500 条件では維持されたが、5000 条件では低下することが明らかとなった。

次に、低酸素環境曝露による実行機能低下と SpO₂ の関係を検討した。SpO₂ は吸引酸素濃度の低下に伴い有意に低下した。さらに、SpO₂ はストループ干渉処理時間と有意な負の相関関係であることが認められた。これまで、標高 5,000m を超える厳しい低酸素環境で実行機能が低下し、標高 7,000m を超えるより厳しい低酸素環境ではこの負の効果が増大することが報告されてきたが (Asmaro et al., 2013; Virués-Ortega et al., 2004; Yan, 2014)、実行機能低下と SpO₂ の関連は明らかにされてなかった。そのため、本研究課題の結果は SpO₂ 低下が実行機能低下に関連することを示すはじめての研究となる。

SpO₂ は前頭前野の酸素飽和度と強い正の相関関係であることが報告されており (Eichhorn et al., 2015; Kusaka et al., 2002; Ricci et al., 2006)、SpO₂ 低下は前頭前野の低酸素状態を反映している可能性がある。SpO₂ 低下時は、脳への酸素供給を維持するために、局所脳血流量が増加する (Julien-Dolbec et al., 2002; Koehler et al., 1984; Ulatowski et al., 1998)。この局所脳血流量の増加は脳部位によって異なり、実行機能を司る前頭前野を含む大脳新皮質に比べて、基底核や脳室といった大脳旧皮質において多く、低酸素環境では実行機能を犠牲にして恒常

性機能を維持する可能性が示唆されている (Binks et al., 2008)。そのため、2000、3500 条件では SpO₂ が低下したにも関わらず、局所脳血流量が増加することで酸素供給量が維持され、前頭前野機能が維持された可能性がある。一方で、5000 条件では局所脳血流量増加では十分な酸素供給ができなくなった結果、前頭前野機能が低下し、ストループ課題成績が低下したことが考えられる。

SpO₂ 低下時には、それを補うために換気量の増加といった換気応答 (急性低酸素換気応答) が起こる (Lahiri et al., 2000)。急性低酸素換気応答は、酸素の取り込み量を増加させる一方で、二酸化炭素排出量も増加させ、低炭酸ガス血症に伴う脳血管収縮を引き起こし、脳への血流供給量を低下させる可能性がある (Steinback and Poulin, 2007; Teppema and Dahan, 2010)。本研究課題では 5000 条件において、換気量の増加が認められたが、血中二酸化炭素濃度の指標である ETCO₂ は各条件で有意な変化は認められなかった。さらに、ストループ干渉処理時間は換気量、ETCO₂ との間で相関関係は認められなかった。そのため、本研究課題ではすべての条件において、過換気に誘発される脳への血流供給低下は起こらなかった可能性があり、5000 条件での実行機能低下には SpO₂ 低下が要因となっている可能性がある。

5. 要約

本研究課題では、SpO₂ 低下と実行機能の関係を明らかにすることを目的とし、異なる酸素濃度の低酸素環境でストループ課題成績に与える効果を検証した。その結果、標高 5,000m 相当の厳しい低酸素環境 (FIO₂ = 0.105) においてのみ有意なストループ干渉処理時間の遅延が認められた。さらに、ストループ干渉処理時間と SpO₂ との間に有意な負の相関関係が認められた。これらの結果から、低酸素環境では SpO₂

の低下が実行機能に影響し、SpO₂が80%を下回るような厳しい低酸素血症時に実行機能が低下する可能性が示唆された。

第Ⅸ章 研究方法 (研究課題 3 - 3)

1. 目的

研究課題 3 - 2 から、SpO₂ 低下が実行機能低下と関連し、SpO₂ が 80%を下回る条件で実行機能低下が生じることが明らかとなった。運動性認知疲労モデルでは運動時に SpO₂ が 80%まで低下したことから、運動による実行機能低下に運動時の SpO₂ 低下が関与している可能性がある。低酸素下運動時の SpO₂ 低下は脳への酸素供給を低下させることで、運動後の運動野の神経活動を低下させることが示唆されている (Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010)。2 週間の低酸素環境への暴露は同環境への順化を促し、低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制するように働くが、これは脳内低酸素状態を抑制し、運動野からの中枢指令の低下 (中枢性疲労) を改善する (Goodall et al., 2014)。この運動時の SpO₂ 低下に伴う脳内低酸素状態は運動野だけでなく。前頭前野にも影響している可能性がある。しかし、研究課題 1、2 では低酸素下運動時の SpO₂ 低下と運動後の実行機能低下の関係は認められず、その関係性は不明な点が多い。

そこで本研究課題では、吸引酸素濃度を変化させることで、低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制する実験条件を作成し、運動時の SpO₂ 低下が運動後の実行機能低下と関連するか明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2 - 1. 被験者

日本語を母国語とする健常な成人 14 名 (21.4±1.7 歳; 男性 12 名、女性 2 名) が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、呼吸疾

患がなく、規則正しい生活を送っていることを確認した。本実験に参加した 14 名の身体的特性、最高酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2peak}$) と本実験でおこなう運動負荷 (W) の統計値 (平均値と標準偏差) を Table 14 に示した。被験者には予め研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。本研究はすべて筑波大学体育系研究倫理委員会規定に基づいておこなわれた。

Table 14. Subject's characteristics (Ex. 3-3)

	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2peak}$ (ml · kg · min ⁻¹)	Workloads (W)
Average	21.4±1.7	171.7±7.1	63.3±7.2	44.7±9.5	116.6±23.7

Age, height, weight, peak oxygen intake ($\dot{V}O_{2peak}$), and relative workloads for moderate intensity are presented as the mean and SD for 14 subjects.

2-2. 実験プロトコル

各被験者は事前にサイクル型エルゴメータ (ストレンジスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) で漸増負荷ペダリング運動時の呼気ガスを測定し、 $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。測定された $\dot{V}O_{2peak}$ から被験者ごとに 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度相当の運動負荷 (W) を個人ごとに算出した (Table 14)。また、ストループ課題の練習を事前に 2 回おこなった。

被験者はすべて計 2 回、日を空けて運動中に標高 3,500m 相当の低酸素ガス ($FIO_2 = 0.135$) を吸引する酸素追加なし条件と、運動中にのみ吸引している低酸素ガスに酸素を追加、 SpO_2 低下を抑制する酸素追加あり条件に参加した (Fig. 27)。被験者は、実験の前日に十分な睡眠をとらせるとともに、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、食事は実

験の2時間前までに完了させた。酸素追加なし条件と酸素追加あり条件の実験は、得られる結果への順序効果を相殺するために、被験者ごとに実験順序を無作為に割り付けた。被験者はその後実験室に入室させ、体調チェックをおこなった後、ダグラスバッグに貯めた低酸素ガスをマスクから吸引させた。酸素追加あり条件では動脈血中酸素飽和度計をモニタリングし、運動時にのみ SpO₂ が低下しないように酸素を追加した (Fig. 28)。ストロープ課題は二度おこなうが、まずは Pre 課題を低酸素ガス吸引開始 10 分後におこなった。その後、被験者に漸増運動負荷試験で求めた 50% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度でのペダリング運動を 10 分間おこなわせた。運動には漸増負荷試験時と同じサイクル型エルゴメータ (ストレンジスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) を用いた。運動後、研究課題 2-2 と同様に、運動後 15 分空けて Post 課題をおこなわせた。

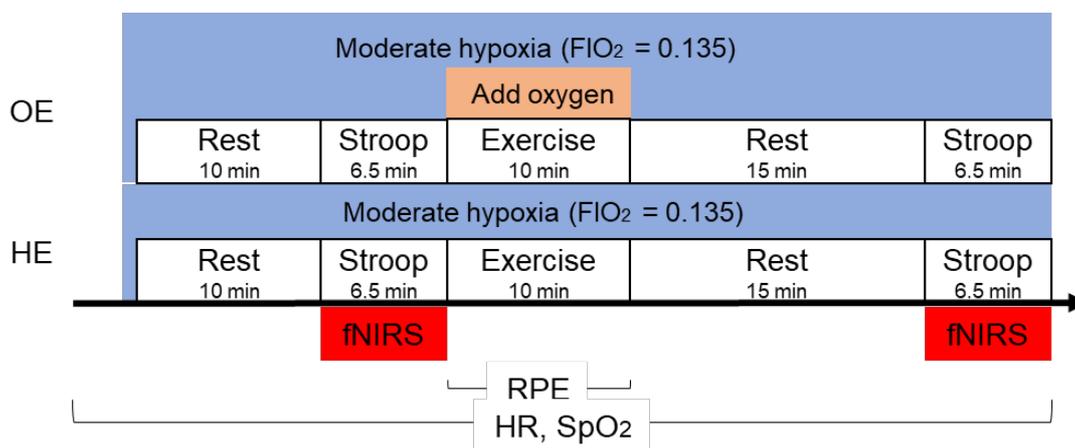


Fig. 27. Experimental design (Ex. 3-3)

Consisting of the two conditions, breathing moderate hypoxic gas (HE) and breathing mild hypoxic gas which oxygen added to moderate hypoxic gas to maintain SpO₂ level during exercise (OE). Cortical hemodynamic changes were monitored with functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) while subjects performed the Stroop task.



Fig. 28. Method of oxygen supplement in OE condition

The oxygen was added to the hose connected to the mask with monitoring SpO₂ during exercise.

2-3. 運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータによるペダリング運動を座位姿勢でおこなった。実験の方法は研究課題1と同様である。

2-4. ストループ課題

本研究では、研究課題1同様の Color-word Stroop task を実行機能テストとして用いた。半分の被験者は色と意味が一致している場合は、右手の人差指でキーボードの『C』を不一致の場合は右手の中指で『N』を押すこととした。もう半分の被験者には反対に『C』を不一致、『N』を一致の場合に押すこととし、順序効果のないようにした。

2-5. 機能的近赤外分光分析法

本研究では、研究課題2-2と同様に、ストロープ課題中の脳神経活動を測定するため、多チャンネル式近赤外線分光法装置（光トポグラフィ、ETG-7000, 日立メディコ, Japan) を用い、課題に対する oxy-Hb の変化を脳活動を反映する血流反応として解析に用いた。国際 10-20 法を基準として、左プローブは ch4 と ch11 の間にある受光プローブ

ブを FT7 に合わせ、ch7・ch14・ch21 が正中線と平行になるように設置した。右プローブは ch31 と ch34 の間にある送光プローブを FT8 に合わせ、ch28・ch35・ch42 が正中線と平行になるように設置した。すべてのプローブの先端は頭皮に接触するようにセットした。

fNIRS データの解析処理は、日立基礎研究所が開発した解析ソフト『PoTaTo』を用い、Incongruent 試行による oxy-Hb 濃度変化 (Δ oxy-Hb) から Neutral 試行による Δ oxy-Hb を差し引いた値をストループ干渉による Δ oxy-Hb とし、実行機能を反映する脳活動として解析した。ベース区間を試行提示前 2 秒間に、ピーク区間を 6-10 秒の 4 秒間に設定し、oxy-Hb のピーク区間の平均値からベース区間の平均値を差し引いた値を試行に対する Δ oxy-Hb として解析に用いた。解析する脳部位は、研究課題 2-2 から、低酸素下運動によって活動低下がみられた左 DLPFC とした。

2-6. 動脈血中酸素飽和度

SpO₂ の測定はパルスオキシメーター (OLV-3100, 日本光電, Japan) を用いた。SpO₂ はサンプルガス吸引開始から Post ストループ課題終了まで 1 秒ごとに測定した。データは AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは 1 分間の平均値として求めた。

2-7. 呼気ガス

呼気ガス分析機 (AE-300s, ミナト医科学, Japan) を用い、breath-by-breath 法を用いて連続測定をした。呼気ガスは換気量、ETCO₂ を測定した。

2-8. 統計処理

統計ソフトには、SPSS (Ver.24) を用い、有意水準は5%とした。ストループ干渉が反応時間とエラー率で起こっているかを確認するために、条件（酸素追加なし/酸素追加あり）、時間(pre/post)、試行(Neutral/Incongruent)の三元配置分散分析をおこない、試行の主効果を確認した。主効果が見られ、ストループ干渉が確認できたら、次にストループ干渉の値に対して条件（酸素追加なし/酸素追加あり）と時間(pre/post)の二元配置分散分析をおこなった。その後、ストループ干渉のpreとpostの差(post-pre)を条件間で比較するために、対応のあるt検定をおこなった。

SpO₂は1秒ごとにサンプリングをおこない、測定終了後に1分間の平均値を算出した。心拍数、RPE、SpO₂に対して条件（酸素追加なし/酸素追加あり）と時間（サンプルガス吸引前/pre ストループ課題時/運動中/post ストループ課題時）の二元配置分散分析をおこない、その後の検定としてBonferroni法を用い、各条件での運動による各パラメータの変化を分析した。データはすべて平均値と標準偏差で示した。

3. 結果

3-1. 生理パラメータ

Table 15 に生理パラメータの結果を示す。まず、心拍数、RPE、換気量、ETCO₂の変化を見るために、条件（酸素追加なし/酸素追加あり）と時間（サンプルガス摂取前/pre ストループ課題中/運動中/post ストループ課題中）の二元配置分散分析をおこなった。その結果、心拍数とETCO₂においては交互作用が見られた（心拍数： $F(3, 39) = 10.517, P < 0.001$; ETCO₂: $F(3, 39) = 22.626, P < 0.001$ ）。一方で、RPEと換気量は時間による主効果は見られたが（RPE: $F(1, 13) = 154.362, P < 0.001$; VE: $F(3, 39) = 276.636, P < 0.001$ ）、交互作用は見られなかった。各パラメー

タは両条件とも pre ストロープ課題中と比べ運動中有意に増加した ($P < 0.005$, Bonferroni 法)。さらに、運動中の心拍数は酸素追加なし条件において酸素追加あり条件と比べ有意な高値を示し、運動中の ETCO₂ は酸素追加なし条件において酸素追加あり条件と比べて有意な低値を示した ($P < 0.005$, Bonferroni 法)。

Table 15. Physiological parameter (Ex. 3-3)

Heart rate (HR), ratings of perceived exertion (RPE), ventilation (VE) and end-tidal carbon dioxide concentration (ETCO₂) under OE and HE conditions.

Variables	Conditions	Before exposure to hypoxia	Pre Stroop	Exercise	Post Stroop
HR (bpm)	OE	69.6(1.8)	76.2(2.2)	128.7(3.1)†	85.7(2.5)†
RPE (point)			7.9(0.7)	12.9(0.5)†	
VE (L/min)		10.8(0.5)	10.3(0.4)	42.8(2.2)†	10.4(0.5)
ETCO ₂ (%/min)		5.1(0.1)	5.3(0.0)	6.1(0.1)†	5.2(0.0)
HR (bpm)	HE	70.3(2.6)	76.7(2.8)	138.7(2.8)*†	89.2(3.1)*†
RPE (point)			7.8(0.5)	13.9(0.5)†	
VE (L/min)		10.2(0.9)	9.3(0.7)	44.6(3.2)†	9.3(0.7)
ETCO ₂ (%/min)		5.1(0.1)	5.3(0.1)	5.7(0.1)*†	5.2(0.1)

Values are Mean ± SE. * $P < 0.001$ v.s.OE condition, † $P < 0.005$ v.s. Pre-Stroop

3 - 2 . 動脈血中酸素飽和度

Fig. 29 に SpO₂ の結果を示す。まず、条件 (酸素追加なし/酸素追加あり) と時間 (低酸素ガス吸引前/pre ストロープ課題中/運動中/post ストロープ課題中) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、交互作用が見られた (SpO₂: $F(3, 39) = 83.995$, $P < 0.001$)。酸素追加なし条件において SpO₂ は pre ストロープ課題中と比べ運動中有意に低下した

($P < 0.001$, Bonferroni 法)。さらに、酸素追加なし条件における運動中 SpO₂ は酸素追加あり条件と比べて、有意な低値を示した。

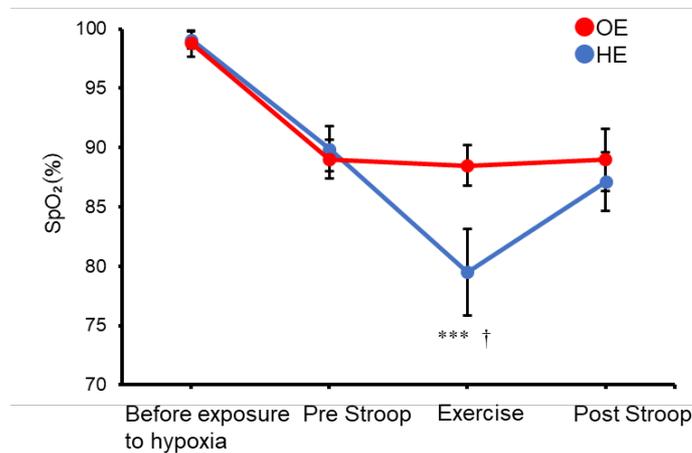


Fig. 29. SpO₂ parameter (Ex. 3-3)

Percutaneous arterial oxygen saturation (SpO₂) under HE (blue) and OE (red) conditions. Values are mean \pm SE. *** $P < 0.001$ v.s. OE condition, † $P < 0.001$ v.s. Pre-Stroop

3-3. ストループ課題成績

各セッションのストループ課題の反応時間とエラー率は Table 16 に示した。まず、ストループ干渉が起こっているかを確認するために、条件（酸素追加なし/酸素追加あり）、時間（pre/post）、試行（Neutral/Incongruent）の三元配置分散分析をおこなった。その結果、試行に対して主効果が反応時間 ($F(1,13) = 60.274, P < 0.001$, Fig. 30A) とエラー率 ($F(1, 13) = 12.138, P < 0.005$, Fig. 30B) において見られた。したがって、本実験において課題成績のストループ干渉が確認された。

Table 16. Stroop task performance (Ex. 3-3)

Reaction time (ms) and error rate (%) in the Stroop task.

	Reaction time		Error rate	
	Pre	Post	Pre	Post
OE session				
Neutral	762.4±38.5	777.0±36.5	0±0	1.4±0.4
Incongruent	968.3±53.4	968.2±59.3	4.3±1.1	3.6±1.0
HE session				
Neutral	791.6±37.8	763.5±36.8	0.7±0.2	0±0
Incongruent	989.4±53.4	983.9±58.2	7.1±1.9	5.7±1.5

Values are Mean ± SE.

次に、反応時間とエラー率のストロープ干渉の値 (Incongruent と Neutral の差) を算出し、条件 (酸素追加なし/酸素追加あり) と時間 (pre/post) の二元配置分散分析をおこなった。その結果、反応時間において有意な交互作用が見られた ($F(1,13) = 4.964, P < 0.05$, Fig. 30C)。エラー率においては、主効果及び交互作用は見られなかった。そこで、各条件でストロープ干渉の pre と post の差 (post-pre) を算出し、対応のある t 検定をおこなったところ、低酸素条件で常酸素条件と比べて有意にストロープ干渉時間が遅延していた ($t(13) = 2.228, P < 0.05$, 対応のある t 検定, Fig. 30D)。

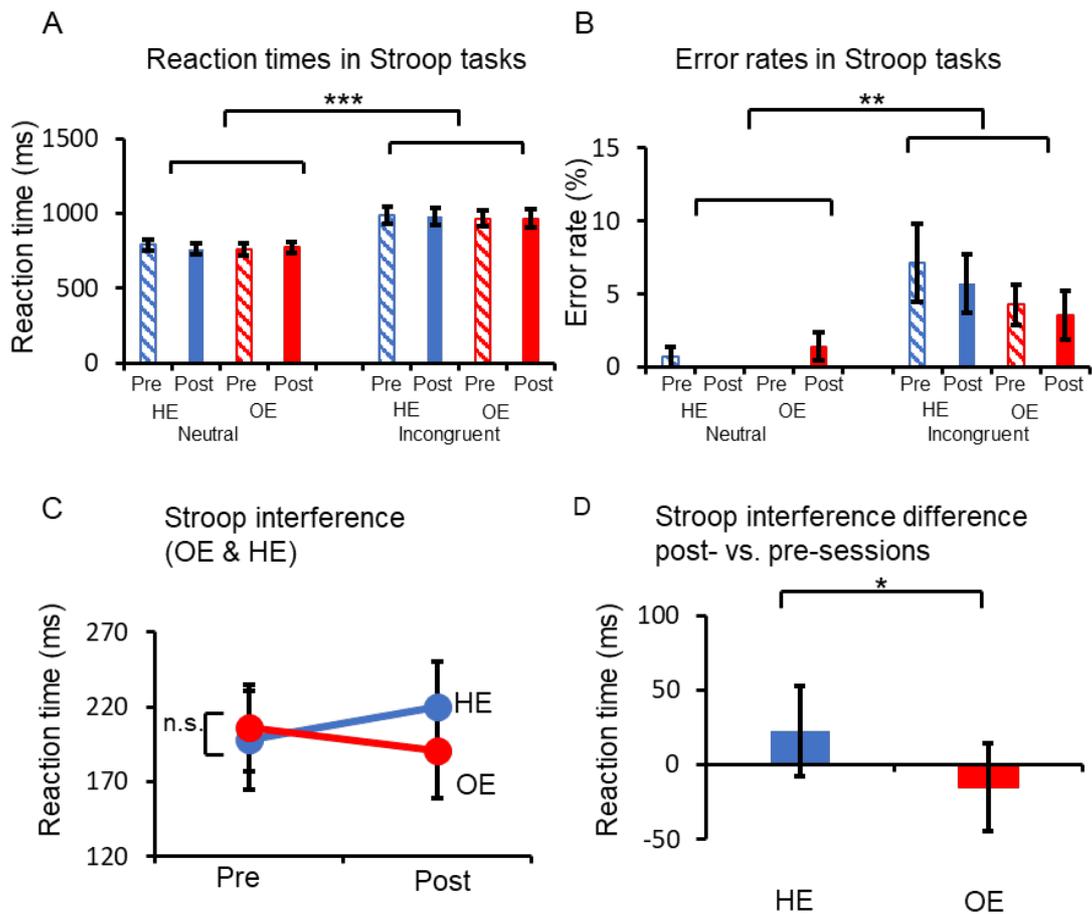


Fig. 30. The effect of acute hypoxic exercise on Stroop task performance (Ex. 3-3)

A. Comparison of reaction time (RT) between incongruent and neutral conditions. The incongruent condition exhibited significantly slower RT ($***P < 0.001$). B. Comparison of error rate between incongruent and neutral conditions. Significant Stroop interference effects were observed ($**P < 0.005$). C. The mean difference of RT in incongruent and neutral trials indicating the Stroop interference for each condition. D. Stroop interference (RT) differences between post- and pre-sessions for each condition. Stroop interference differences are significantly more positive in the hypoxic condition (HE) than in the normoxic condition (OE) ($*P < 0.05$). Error bars indicate standard error.

3-4. 機能的近赤外分光分析法

研究課題2-2から低酸素下運動が左 DLPFC の活動を低下させることで実行機能を低下させることが明らかとなったため、本研究課題では左 DLPFC に焦点を当てて解析をおこなった。ストロープ干渉の値に対して条件 (酸素追加なし/酸素追加あり)、時間 (pre/post) の二元配置分散分析をおこなった結果、有意な交互作用が見られた ($F(1,13) = 5.637, P < 0.05$, Bonferroni 法, Fig. 31A)。そこでストロープ干渉の値における pre と post の差 (post - pre) を算出し、各実験条件での対応のある t 検定をおこなったところ、運動条件で対照条件に比べて有意にストロープ干渉による Δ oxy-Hb の低下が見られた ($t(13) = -2.376, P < 0.05$, 対応のある t 検定, Fig. 31B)。

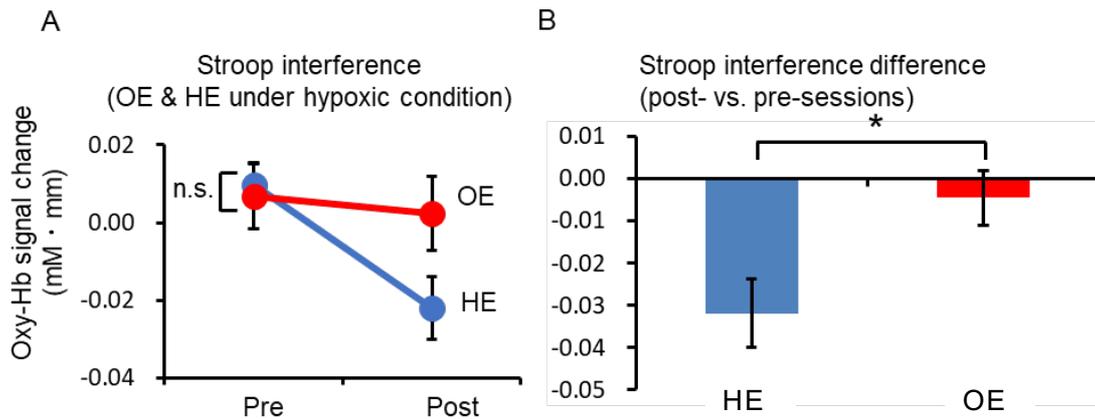


Fig. 31. The effect of acute hypoxic exercise on the stroop-interference related activation in left DLPFC

Stroop interference difference between post- and pre-sessions for oxy-Hb signal contrasts in HE and OE conditions. Oxy-Hb signal differences for the HE condition are significantly lower than those for the OE condition ($P < 0.05$). Error bars indicate standard errors.

4. 考察

本研究課題では、低酸素下運動時の SpO₂ 低下が運動後の実行機能低下に関連するか明らかにすることを目的とし、低酸素下運動時の SpO₂ 低下がおこらない実験条件を作成し（酸素追加あり条件）、運動時 SpO₂ 低下が運動後の実行機能に与える影響を検討した。その結果、低酸素下運動時に SpO₂ が 80%以下まで低下した酸素追加なし条件と比べ、低酸素下運動時の SpO₂ 低下が抑制された酸素追加あり条件では左 DLPFC の活動低下とストループ干渉処理時間遅延が改善された。

酸素追加あり条件で運動中の SpO₂ 低下が抑制されたかを確認したところ、酸素追加なし条件では安静時に約 90%だったのが運動時に SpO₂ が 80%以下まで低下したのに対し、酸素追加あり条件では安静時、運動時ともに約 90%で維持され、安静時と運動時の間で有意な差は認められなかった。これらの結果から、酸素追加あり条件では低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制する実験条件であったことを確認した。

次に、運動時 SpO₂ 低下がストループ干渉に与える影響を確認した。まず、本研究課題のストループ課題成績からストループ干渉が起こっているかを確認したところ、Incongruent 試行は Neutral 試行に比べてどのセッションにおいても反応時間は長く、エラー率は高かった。これら結果から、本実験において条件に関わらずストループ干渉が起こったことを確認した。このデータをもとに、10 分間の運動がストループ干渉に与える影響を条件間で比較したところ、条件と時間の間で交互作用が見られ、運動前後の変化に条件間で有意な差が認められた。エラー率には有意な変化は見られなかった。研究課題 2-2 から、標高 3,500m 相当の低酸素環境での 10 分間の中強度運動は安静条件と比べて運動後のストループ干渉処理時間を遅延させ、実行機能を低下させることを明らかにしており、酸素追加なし条件ではこの結果を再現

したことが示唆された。酸素追加あり条件では運動後のストループ干渉処理時間が酸素追加なし条件に比べて短縮したことから、低酸素下運動時の SpO₂ 低下抑制は運動後の実行機能低下を改善したことが明らかとなった。

次に、酸素追加あり条件において運動後の実行機能低下が改善された神経基盤について検討した。研究課題 2 - 2 から、標高 3,500m 相当の低酸素下運動は運動後に課題特異的な左脳の DLPFC の活動低下を引き起こすことで実行機能を低下させていたことから、本研究課題では左脳の DLPFC の活動に焦点をあてて解析をおこなった。その結果、条件と時間の間で交互作用が認められ、運動前後の変化に条件間で有意な差が認められた。研究課題 2 - 2 では低酸素下運動によって左脳の DLPFC の活動が低下することを明かにしており、本研究課題の酸素追加なし条件ではこの結果を再現したことが示唆された。酸素追加あり条件では運動後の左脳の DLPFC の活動低下が酸素追加なし条件に比べて小さくなったことから、低酸素下運動時の SpO₂ 低下抑制は運動後の左脳の DLPFC の活動低下を改善することが明らかとなった。

酸素追加あり条件およびなし条件ともに、換気量と ETCO₂ は運動時に増加し、酸素追加あり条件では酸素追加なし条件と比べ、換気量の増加は低く、ETCO₂ の増加は高かった。研究課題 3 - 1 から、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動は運動時に過換気を引き起こしていることが明らかになっている。本研究課題から、運動時の SpO₂ 低下を抑制することで、換気量の増加は抑制され、ETCO₂ の増加は高くなったことから、低酸素下運動時の SpO₂ 低下が換気量増加の要因となっている可能性が示唆された。

本研究課題から、低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制することで、課題特異的な左脳の DLPFC の活動低下が改善され、認知疲労が起こらな

かったことから、低酸素下運動による認知疲労は運動時の SpO₂ 低下に起因する可能性が示唆された。

5. 要約

本研究課題では、低酸素環境での中強度運動による実行機能低下に運動時の SpO₂ 低下が関わるかを明らかにすることを目的とし、低酸素下運動時に吸引している低酸素ガスの酸素濃度を変化させることで運動時 SpO₂ 低下を抑制する実験条件を作成し、実行機能に与える影響を検討した。その結果、低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制することで、運動後の左脳の DLPFC の活動低下が抑制され、ストループ干渉処理時間の遅延が改善した。本結果から、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動による実行機能低下は、低酸素下運動時の SpO₂ 低下に起因する可能性が示唆された。

第X章 総合討論

本研究では、低酸素環境でおこなう運動（低酸素下運動）によって実行機能が低下する「運動性認知疲労モデル」を確立し、その際の脳内神経基盤を機能的近赤外分光分析法（fNIRS）を用いて明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために、研究課題1：低酸素下運動が実行機能に与える影響、研究課題2：低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤、研究課題3：低酸素下運動による実行機能低下の生理機構、の3つの研究課題について検討した。その結果、標高3,500m相当の低酸素環境でおこなう中強度運動は、運動後に左脳の前頭前野背外側部（DLPFC）の活動を低下させることでストループ課題成績を低下させることが明らかとなり、その認知疲労は運動時のSpO₂低下に起因する可能性が示唆された。

1. 低酸素下運動が実行機能に与える影響とその神経基盤

低酸素下運動は、運動時のSpO₂低下に伴う脳内低酸素状態を引き起こすことで、運動野からの中枢指令の低下（中枢性疲労）(Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010) のみならず、前頭前野にも影響を及ぼし、実行機能を低下させる可能性がある。特に低酸素環境では、中強度の運動でも実行機能が低下する可能性が示唆されているが (Lefferts et al., 2016)、その詳細な神経基盤は明らかにされていないかった。

筆者らの研究室は前頭前野の脳活動の測定が可能なfNIRSと実行機能課題であるストループ課題を用い、10分間の中強度運動が実行機能の指標となるストループ干渉処理時間を短縮させることと、その神経基盤に左脳のDLPFCの活動増加が関与することを明らかにしている

(Yanagisawa et al., 2010)。ストループ課題は前頭前野の中でも特に DLPFC が重要であることが報告されており (MacDonald, 2000)、中強度運動は課題遂行に重要な脳部位の機能を高めることで、実行機能を向上させたことが考えられる。一方、低酸素下運動によって実行機能が低下した際には、DLPFC の活動が低下する可能性がある。

そこで、低酸素下運動が実行機能に与える影響とその神経基盤を明らかにするために、研究課題 1 では、実行機能低下が起こる運動モデルを確立することを目的とした。単独で実行機能低下が起こらない標高 3,500m 相当の低酸素環境と常酸素環境で、10 分間の中強度運動をおこない、運動前後にストループ課題をおこなわせた。その結果、常酸素条件では運動後にストループ干渉処理時間が短縮したが、低酸素条件ではストループ干渉処理時間が遅延した。10 分間の中強度運動が誘発するストループ干渉処理時間の短縮 (Yanagisawa et al., 2010) が、本研究の常酸素条件においても確認されたことから、常酸素条件では運動による実行機能向上効果が再現された。一方で、低酸素条件では常酸素条件と比べて運動後のストループ干渉処理時間が有意に遅延したことから、標高 3,500m 相当の低酸素環境では、本来運動に誘発される実行機能向上効果が消失し、実行機能が低下したことが考えられた。運動前のストループ課題成績は条件間で差が見られなかったことから、本研究課題における実行機能低下には、低酸素環境単独の影響はなかったことが考えられる。これらの結果から、実行機能が低下する運動モデル (運動性認知疲労モデル) として、標高 3,500m 相当の低酸素環境での 10 分間の中強度運動が有用であることが確認された。

次に、研究課題 2 では、研究課題 1 で作成した運動性認知疲労モデルにニューロイメージング技術である fNIRS を応用し、低酸素下運動による実行機能低下の神経基盤として、ストループ課題時重要な役割

を果たす DLPFC の活動低下が関与するかを検討した。fNIRS は頭皮上から光を照射し、局所脳血流を評価するため、SBF 及び MCA V_{mean} など、神経活動を反映する血流変化以外の血流の影響を受けてしまう (Takahashi et al., 2011)。さらに、血中酸素レベルも影響することが考えられており、常酸素環境と低酸素環境において、同程度の神経活動が起こっている部位の神経血管カップリングを fMRI で測定したところ、低酸素環境では常酸素環境と比べ局所血流応答が小さいことが報告されている (Sumiyoshi et al., 2012)。そのため、fNIRS で課題中の脳活動を評価するためには、低酸素下運動によって変化する SBF や MCA V_{mean} 、 SpO_2 、 rSO_2 が運動終了後、安静レベルに回復するタイミングでストループ課題をおこなう必要がある。

そこで、研究課題 2-1 では、研究課題 1 で作成された運動性認知疲労モデルに fNIRS を応用するために、fNIRS データに影響を与える生理パラメータが、低酸素下運動終了 15 分以内に、運動前の安静レベルまで回復するするか検討した。その結果、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動は SBF、MCA V_{mean} を増加させ、 SpO_2 、 rSO_2 を低下させるが、運動終了 15 分後には安静レベルまで回復し、研究課題 1 で作成した運動性認知疲労モデルに fNIRS を応用することが可能であることを確認した。

この結果をもとに、研究課題 2-2 では、運動性認知疲労モデルに fNIRS を応用し、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動による実行機能低下の神経基盤について検討した。その結果、低酸素下運動は前頭前野の中でも特に左脳の DLPFC の活動を低下させることが明らかとなり、運動後に生じるストループ課題成績低下と関連していることが明らかとなった。fMRI や fNIRS を用いた研究から、ストループ課題中は、前頭前野の中でも主に DLPFC の活動が重要であることが報

告されている (MacDonald, 2000)。そのため、本研究での低酸素下運動は、課題特異的な脳部位の神経活動を低下させることで、実行機能を低下させた可能性がある。

低酸素下運動時は脳内が低酸素状態となることで、運動野の活動が低下することが報告されてきたが (Goodall et al., 2012; Rasmussen et al., 2010)、本研究から、運動野だけでなく、前頭前野の活動も低下させることが示唆された。脳内が低酸素状態となった際、脳活動を維持するために、局所脳血流量が増加することが報告されている (Julien-Dolbec et al., 2002; Koehler et al., 1984; Ulatowski et al., 1998)。この局所脳血流量増加は、前頭前野や運動野といった大脳新皮質に比べて、視床下部や脳幹といった大脳旧皮質で大きく、低酸素環境では認知機能を犠牲にしてホメオスタシスを維持することが考えられている (Binks et al., 2008)。さらに、低酸素下運動時は活動筋と脳との間で血流分布の競合が生まれ、脳への酸素供給が制限されることが示唆されている (Verges et al., 2012)。低酸素下運動によって脳内が低酸素状態となった際は、運動野や前頭前野といった大脳新皮質への酸素供給が不足したために神経活動が低下した可能性がある。今後、運動による実行機能低下のより詳細な脳内機構を解明するためには、前頭前野のみならず、海馬や視床下部といった大脳旧皮質の局所脳血流応答変化を fMRI や PET を用いて評価していく必要がある。

2. 低酸素下運動による実行機能低下の生理機構

研究課題 1、2 から、低酸素下運動は課題特異的な脳部位である左脳の DLPFC の活動を低下させることで実行機能低下を引き起こし、その生理機構の一つとして、低酸素下運動に誘発される脳内低酸素状態の関与が示唆された。脳内低酸素状態を引き起こす要因として、SpO₂

低下と脳への血流量低下があげられる。特に、SpO₂はrSO₂と強い相関関係にあることから (Eichhorn et al., 2015; Kusaka et al., 2002; Ricci et al., 2006)、SpO₂が低下した際には、脳内低酸素状態が起こっている可能性がある。実際、本研究における運動性認知疲労モデルでは、運動時に SpO₂が 80%以下まで低下し、脳内低酸素状態がおこっていたことが想定される。しかし、前頭前野への血流供給にかかわる SpO₂と MCA V_{mean}が運動による実行機能低下に関わるかは明らかでなかった。

そこで、研究課題 3 では低酸素下運動が実行機能低下を引き起こす生理機構として、前頭前野への酸素供給に関わる SpO₂と MCA V_{mean}が関わるか明らかにすることを目的とした。まず、研究課題 3-1 では、標高 3,500m 相当の中強度運動が前頭前野への血流供給に関わる MCA V_{mean}に与える影響について検討した。低酸素下運動によって SpO₂が低下すると、それを補うために換気量を増加させる低酸素換気応答が起こる可能性がある (Lahiri et al., 2000)。この換気応答が過剰となると(過換気)、二酸化炭素排出量が増加し、低炭酸ガス血症となることで、脳血管収縮に伴う MCA V_{mean}の低下が起こることが考えられる。本研究で用いた、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動時にも、常酸素環境での中強度運動時と比べて換気量が高く、過換気が起こっていたことが示唆された。一方で、低酸素環境、常酸素環境ともに中強度運動によって MCA V_{mean}が増加し、条件間で差は見られなかった。以上の結果から、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動時は換気量が増加するが、脳への血流供給量は低下しないことが明らかとなり、低酸素下運動による実行機能低下に脳への血流量低下は関与しないことが示唆された。

本研究で用いた低酸素下運動は脳への血流供給には影響を与えないことが明らかとなったが、運動時には SpO₂が低下したことから、脳へ

の酸素供給量は低下していたことが考えられる。SpO₂低下が起こる低酸素環境では実行機能が低下することが報告されており (Phillips et al., 2015; Turner et al., 2015)、SpO₂低下に伴う脳内低酸素状態がその一因として想定されている。しかし、低酸素環境暴露が認知機能に与える影響は個人差が強く (Kida and Imai, 1993; Petrassi et al., 2012)、SpO₂と実行機能の関係は未だ明らかにされていない。そこで研究課題3-2では異なる酸素濃度の低酸素環境 (標高 0, 2000, 3500, 5000m 相当) への暴露が実行機能に与える影響を検討し、SpO₂低下と実行機能の関係を検討した。その結果、SpO₂が80%を下回る厳しい低酸素環境 (標高 5,000m 相当) でストループ干渉処理時間の遅延が起こり、SpO₂とストループ干渉処理時間の間に負の関係が認められた。さらに、各低酸素環境において、換気量と血中二酸化炭素濃度の指標である ETCO₂ に有意な差が見られなかったことから、どの低酸素環境条件においても過換気に誘発される脳血流量低下は起こらなかったことが示唆された。これらの結果から、SpO₂低下は実行機能低下に関連し、SpO₂が80%を下回るときに実行機能低下が起こる可能性が示唆された。

研究課題3-2から、SpO₂が実行機能低下に関連することが明らかとなり、本研究における運動性認知疲労モデルでは、運動時に SpO₂が80%以下まで低下していたことから、運動性認知疲労の生理機構として、運動時の SpO₂低下の関与が考えられた。しかし、研究課題1、2において、運動時の SpO₂低下とストループ課題成績の間に相関関係は見られず、その関係性は明らかでなかった。そこで、研究課題3-3では、低酸素下運動時の SpO₂低下を抑制することで、運動後の実行機能低下が改善されるか検討することで、運動時の SpO₂低下が運動後の実行機能低下と関連するか明らかにすることを目的とした。その結果、中強度運動時に標高 3,500m 相当の低酸素ガスを吸引する酸素追加な

し条件では SpO₂ が 80%以下まで低下し、左脳の DLPFC の活動を低下させることで、ストループ干渉処理時間を遅延させるのに対し、中強度運動時に SpO₂ を 90%で維持させるように吸引酸素濃度を増加させた酸素追加あり条件では左脳の DLPFC 活動低下が小さくなり、ストループ干渉処理時間が短縮した。これらの結果から、低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制することで、認知疲労が改善することが明らかとなり、運動による実行機能低下に運動時の SpO₂ 低下が関与している可能性が示唆された。さらに、酸素追加あり条件では、酸素追加なし条件とくらべ、運動時の換気量が小さく、ETCO₂ は高かったことから、運動時の SpO₂ 低下抑制は運動時の換気量増加を抑制したことが考えられた。SpO₂ の低下は低酸素換気応答を引き起こすことが知られているが (Lahiri et al., 2000)、低酸素下運動時の SpO₂ 低下は運動時の換気応答の一因であることが確認された。低酸素下運動に誘発される SpO₂ 低下は、それ自体が脳への酸素供給を低下させるだけでなく、SpO₂ 低下に伴う過換気誘発性脳血管収縮を引き起こすことで脳内低酸素状態を引き起こすことから (Nybo and Rasmussen, 2007)、低酸素下運動による実行機能低下は運動時の SpO₂ 低下に起因して起こる可能性が示唆された。今後、低酸素下運動による脳への酸素供給量や脳への血流量の変化を SpO₂ と合わせて評価することで、より詳細な生理機構解明に寄与できる。

以上、研究課題 1～3 で得られた知見を合わせると、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動は運動後に左脳の DLPFC の活動を低下させることで認知疲労を引き起こし、その認知疲労は、運動時 SpO₂ 低下に起因する可能性が示唆された。

本研究では実行機能課題としてストループ課題を用い、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が実行機能低下を引き起こすことを

明らかにしたが、認知課題の種類について検討できていない。標高 5,500m 相当の低酸素環境に暴露した際、実行機能だけでなく記憶機能や単純反応速度も低下し、特に記憶機能に強く影響が表れることが報告されている (Turner et al., 2015)。一方、低酸素環境暴露時には、前頭前野といった大脳新皮質に比べて、視床下部や海馬といった大脳旧皮質において局所脳血流量増加が大きいことから (Binks et al., 2008)、前頭前野機能に比べて海馬機能は低下しない可能性もある。今後、低酸素下運動がどの認知機能を低下させるか明らかにしていくために、抑制機能以外のシフティングやワーキングメモリといった実行機能やエピソード記憶、類似記憶弁別能といった記憶機能について検討していく必要がある。

また、本研究では普段激しい運動をおこなわない健常成人を対象にしたが、高所で活動することの多い登山家やトレイルランナーにおいて、同じように低酸素下運動によって実行機能低下が起こるか検討できていない。実際、エリート登山家は非登山家と比べて、標高 4,000m 相当の低酸素環境に暴露させた際の、大腿四頭筋の酸素飽和度低下が小さく、組織への酸素供給が維持されていることが報告されており (Puthon et al., 2016)、低酸素下運動による脳内低酸素状態も減弱し、実行機能低下効果が小さい可能性がある。さらに、低酸素環境への順化は、低酸素環境での安静時 (Subudhi et al., 2014)、運動時 (Goodall et al., 2014) の脳への酸素供給量を順化前に比べて増加させ、低酸素下運動に誘発される運動野の活動低下が改善することが報告されている (Goodall et al., 2014)。今後、本研究成果をもとに、低酸素環境に順化した登山家やトレイルランナーにおいて、さらに低酸素トレーニングによって低酸素環境に順化させることで、運動による認知疲労が改善されるか検討していくことで、運動による認知疲労の実態解明や対処

法（トレーニング、コンディショニング法）の開発につながる可能性がある。

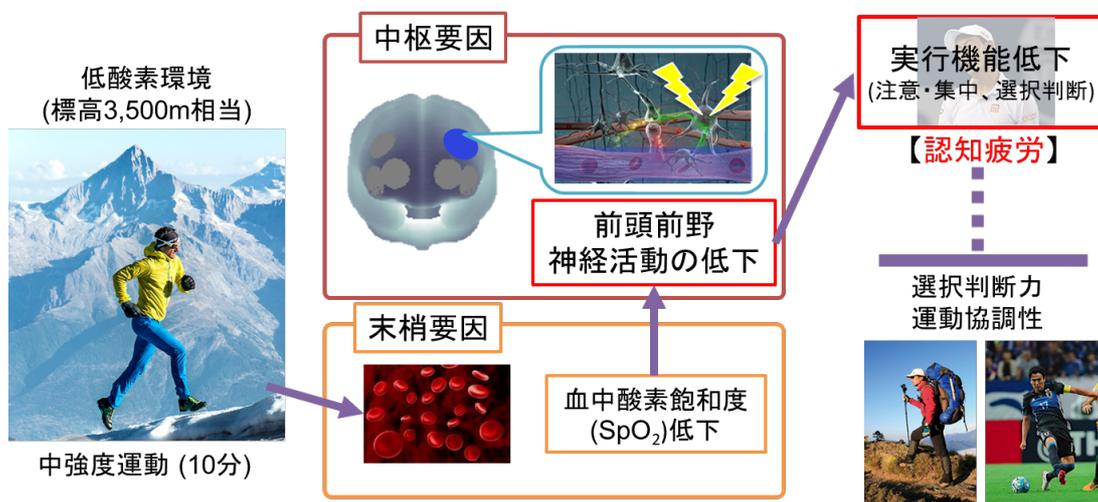


Fig. 32. Overview of this study

第 XI 章 総括と結論

本研究では、低酸素環境でおこなう運動（低酸素下運動）が実行機能を低下させる脳内神経基盤を機能的近赤外分光分析法（fNIRS）を用いて明らかにするために、以下の3つの研究課題を検討した。

- 1) 低酸素下運動が実行機能に与える影響（研究課題1）
- 2) 低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤（研究課題2）
- 3) 低酸素下運動による実行機能低下の生理機構（研究課題3）

各課題の検討結果は以下の通りである。

【研究課題1】低酸素下運動が実行機能に与える影響

標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動が実行機能に与える影響を検討した。その結果、低酸素環境では運動による実行機能向上効果が消失し、認知疲労が起こることが明らかとなり、運動性認知疲労モデルが確立された。

【研究課題2】低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤

研究課題1で確立した運動性認知疲労モデルにfNIRSを応用するために、低酸素下運動後、SBF、MCA V_{mean} 、SpO₂、rSO₂が運動終了15分以内に安静レベルに回復していたことを確認し（研究課題2-1）、低酸素下運動が実行機能を低下させる神経基盤をfNIRSを用いて検討した。その結果、低酸素下運動は運動後に前頭前野のなかでも特に左脳

の DLPFC の活動を低下させることで実行機能を低下させることが明らかとなった (研究課題 2 - 2)。

【研究課題 3】低酸素下運動による実行機能低下の生理機構

低酸素下運動が実行機能を低下させる生理機構として、運動時の SpO₂ 低下や、脳への血流供給低下による脳内低酸素状態の関与を検討した。その結果、標高 3,500m 相当の低酸素環境での中強度運動時の脳への血流量は実行機能低下に関与しないこと (研究課題 3 - 1)、実行機能低下に SpO₂ が関係し (研究課題 3 - 2)、低酸素下運動時の SpO₂ 低下を抑制することで左脳の DLPFC の活動低下が抑制され、実行機能低下が改善し (研究課題 3 - 3)、低酸素下運動による認知疲労は、運動時の SpO₂ 低下に起因する可能性が示唆された。

以上の結果から、標高 3,500m 相当の低酸素環境でおこなう中強度運動は、短時間 (10 分間) でも認知疲労を招くこと、さらに、その要因として左脳の DLPFC (背外側前頭前野) の活動低下や運動時 SpO₂ の低下が関与することが示唆された。これらの知見は、高所登山のみならず、多くの激しいスポーツ活動時の中枢性疲労の脳機構の一端を提案するものである。今後、運動時の SpO₂ 低下と DLPFC の活動の関係性を明らかにすることで、認知疲労に及ぼす両要因の関係がより明確になるはずである。

本研究で確立した低酸素下の運動性認知疲労モデルは、今後、fMRI や PET による神経基盤解析に加え、唾液や血液採取・解析による化学基盤の解明に有用と思われる。こうした解析を通じて、低酸素トレーニング、コンディショニング法の開発が期待される。

謝辞

本稿を終えるにあたり、終始懇篤なるご指導を賜りました筑波大学体育系 征矢英昭教授に対し、深く感謝の意を表します。また、ご多忙の中、副査を引き受けていただいた同系・大森肇教授、西保岳教授、前田清司教授には貴重なご指導とご助言を賜りました。諸先生方に深く感謝いたします。さらに、本研究に際し、適宜ご協力やご助言をいただきました中央大学理工学部 檀一平太教授、筑波大学体育系 松井崇助教、邊垌鎬助教、諏訪部和也研究員、筑波大学スポーツ R&D コア 清水武研究員、明治安田厚生事業団体力医学研究所 兵頭和樹研究員、そして、実験にご協力してくださった征矢研究室の皆様に深く感謝いたします。

最後に本研究は被験者の皆様のご協力無くして成り立ちませんでした。参加していただいた被験者の皆様には心より御礼申し上げます。誠にありがとうございました。

引用文献

- Ainslie PN, Barach A, Murrell C, Hamlin M, Hellemans J, Ogoh S.** Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 292 (2): H976–H983, 2006.
- Ainslie PN, Burgess KR.** Cardiorespiratory and cerebrovascular responses to hyperoxic and hypoxic rebreathing: effects of acclimatization to high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 161 (2): 201–209, 2008.
- Alvarez JA, Emory E.** Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev.* 16 (1): 17–42, 2006.
- Ando S, Hatamoto Y, Sudo M, Kiyonaga A, Tanaka H, Higaki Y.** The effects of exercise under hypoxia on cognitive function. *PLoS One.* 8 (5), e63630, 2013.
- Ando S, Yamada Y, Kokubu M.** Reaction time to peripheral visual stimuli during exercise under hypoxia. *J Appl Physiol (1985).* 108 (5): 1210–1216, 2010.
- Asmaro D, Mayall J, Ferguson S.** Cognition at Altitude: impairment in executive and memory processes under hypoxic conditions. *Aviat Space Environ Med.* 84 (11): 1159–1165, 2013.
- Beer JM, Shender BS, Chauvin D, Dart TS, Fischer J.** Cognitive deterioration in moderate and severe hypobaric hypoxia conditions. *Aerosp Med Hum Perform.* 88 (7), 617-626, 2017.
- Binks AP, Cunningham VJ, Adams L, Banzett RB.** Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol (1985).* 104 (1): 212–217, 2008.
- Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM.** Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol.* 72 (2): 123–132, 2006.
- Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM.** Effects of mental fatigue on attention: an ERP study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 25 (1): 107–116, 2005.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM.** The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci.* 3 (3): 243–249, 2002.
- Brugniaux JV, Hodges AN, Hanly PJ, Poulin MJ.** Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 158 (2-3): 212–223, 2007.
- Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL.** The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Hum Brain*

Mapp. 6 (4): 270–282, 1998.

- Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Kujach S, Kato M, Soya H.** Possible influences of exercise-intensity-dependent increases in non-cortical hemodynamic variables on NIRS-based neuroimaging analysis during cognitive tasks: Technical note. *J Exerc Nutrtrtion Biochem.* 18 (4): 327–332, 2014a.
- Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H.** Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *Neuroimage.* 98: 336–345, 2014b.
- Calbet JA, Boushel R, Rådegran G, Søndergaard H, Wagner PD, Saltin B.** Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284 (2): R291–R303, 2003.
- Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL.** The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res.* 1453: 87–101, 2012.
- Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Defina LF, Keebler MW, Didehbani N, Lu H.** Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci.* 5: 75, 2013.
- Chmura J, Nazar K, Kaciuba-Uściłko H.** Choice reaction time during graded exercise in relation to blood lactate and plasma catecholamine thresholds. *Int J Sports Med.* 15 (4): 172–176, 1994.
- Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J.** Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage.* 36 (1): 108–122, 2007.
- Davranche K, Casini L, Arnal PJ, Rupp T, Perrey S, Verges S.** Cognitive functions and cerebral oxygenation changes during acute and prolonged hypoxic exposure. *Physiol Behav.* 164 (Pt A): 189–197, 2016.
- Debette S, Kozlowski O, Steinling M, Rousseaux M.** Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. *J Neurol.* 249 (12): 1678–1682, 2002.
- Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J.** Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.* 33 (12): 1433–1442, 1988.
- Dobashi S, Horiuchi M, Endo J, Kiuchi M, Koyama K.** Cognitive function and cerebral oxygenation during prolonged exercise under hypoxia in healthy young males. *High Alt Med Biol.* 17 (3): 214–221,

2016.

- Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, Parlow JL, Archer SL.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest*. 151 (1): 181–192, 2017.
- Edwards RH.** Human muscle function and fatigue. *Ciba Found Symp*. 82: 1–18, 1981.
- Eichhorn L, Erdfelder F, Kessler F, Doerner J, Thudium MO, Meyer R, Ellerkmann RK.** Evaluation of near-infrared spectroscopy under apnea-dependent hypoxia in humans. *J Clin Monit Comput*. 29 (6): 749–757, 2015.
- Enoka RM, Stuart DG.** Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 72 (5): 1631–1648, 1992.
- Fox PT, Raichle ME.** Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 83 (4): 1140–1144, 1986.
- Fulco CS, Rock PB, Cymerman A.** Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviat Space Environ Med*. 69 (8): 793–801, 1998.
- Gandevia SC.** Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 81 (4): 1725–1789, 2001.
- Gilbert SJ, Burgess PW.** Executive function. *Curr Biol*. 18 (3): R110–R114, 2008.
- Gonzalez-Alonso J, Teller C, Andersen SL, Jensen FB, Hyldig T, Nielsen B.** Influence of body temperature on the development of fatigue during prolonged exercise in the heat. *J Appl Physiol* (1985). 86 (3): 1032–1039, 1999.
- Goodall S, Gonzalez-Alonso J, Ali L, Ross EZ, Romer LM.** Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol*. 590 (11): 2767–2782, 2012.
- Goodall S, Twomey R, Amann M, Ross EZ, Lovering AT, Romer LM, Subudhi AW, Roach RC.** AltitudeOmics: Exercise-induced supraspinal fatigue is attenuated in healthy humans after acclimatization to high altitude. *Acta Physiol (Oxf)*. 210 (4): 875–888, 2014.
- Grego F, Vallier JM, Collardeau M, Rousseu C, Cremieux J, Brisswalter J.** Influence of exercise duration and hydration status on cognitive function during prolonged cycling exercise. *Int J Sports Med*. 26 (1): 27–33, 2005.

- Hillman CH, Snook EM, Jerome GJ.** Acute cardiovascular exercise and executive control function. *Int J Psychophysiol.* 48 (3): 307–314, 2003.
- Hogan MC, Richardson RS, Haseler LJ.** Human muscle performance and PCr hydrolysis with varied inspired oxygen fractions: a ³¹P-MRS study. *J Appl Physiol* (1985). 86 (4): 1367–1373, 1999.
- Holtzer R, Shuman M, Mahoney JR, Lipton R, Verghese J.** Cognitive fatigue defined in the context of attention networks. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 18 (1): 108–128, 2010.
- Huez S, Faoro V, Guénard H, Martinot JB, Naeije R.** Echocardiographic and tissue doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders. *Am J Cardiol.* 103 (11): 1605–1609, 2009.
- Hyodo K, Dan I, Kyutoku Y, Suwabe K, Byun K, Ochi G, Kato M, Soya H.** The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *Neuroimage.* 125: 291–300, 2016.
- Hyodo K, Dan I, Suwabe K, Kyutoku Y, Yamada Y, Akahori M, Byun K, Kato M, Soya H.** Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiol Aging.* 33 (11): 2621–2632, 2012.
- Immink RV, Pott FC, Secher NH, van Lieshout JJ.** Hyperventilation, cerebral perfusion, and syncope. *J Appl Physiol* (1985). 116 (7): 844–851, 2014.
- Inoue K, Yamazaki H, Manabe Y, Fukuda C, Fushiki T.** Release of a substance that suppresses spontaneous motor activity in the brain by physical exercise. *Physiol Behav.* 64 (2): 185–190, 1998.
- Issa AN, Herman NM, Wentz RJ, Taylor BJ, Summerfield DC, Johnson BD.** Association of cognitive performance with time at altitude, sleep quality, and acute mountain sickness symptoms. *Wilderness Environ Med.* 27 (3): 371–378, 2016.
- Julien-Dolbec C, Tropres I, Montigon O, Reutenauer H, Ziegler A, Decorps M, Payen JF.** Regional response of cerebral blood volume to graded hypoxic hypoxia in rat brain. *Br J Anaesth.* 89 (2): 287–293, 2002.
- Kamijo K, Hayashi Y, Sakai T, Yahiro T, Tanaka K, Nishihira Y.** Acute effects of aerobic exercise on cognitive function in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 64 (3): 356–363, 2009.
- Kamijo K, Nishihira Y, Higashiura T, Kuroiwa K.** The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive

- processing. *Int J Psychophysiol.* 65 (2): 114–121, 2007.
- Karsli C, Luginbuehl I, Bissonnette B.** The cerebrovascular response to hypocapnia in children receiving propofol. *Anesth Analg.* 99 (4): 1049–1052, 2004.
- Kida M, Imai A.** Cognitive performance and event-related brain potentials under simulated high altitudes. *J Appl Physiol* (1985). 74 (4): 1735–1741, 1993.
- Kirilina E, Jelzow A, Heine A, Niessing M, Wabnitz H, Brühl R, Ittermann B, Jacobs AM, Tachtsidis I.** The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 61 (1): 70–81, 2012.
- Koechlin E, Summerfield C.** An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci.* 11 (6): 229–235, 2007.
- Koehler RC, Traystman RJ, Zeger S, Rogers MC, Jones MD Jr.** Comparison of cerebrovascular response to hypoxic and carbon monoxide hypoxia in newborn and adult sheep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 4 (1): 115–122, 1984.
- Komiyama T, Katayama K, Sudo M, Ishida K, Higaki Y, Ando S.** Cognitive function during exercise under severe hypoxia. *Sci Rep.* 7 (1): 10000, 2017.
- Komiyama T, Sudo M, Higaki Y, Kiyonaga A, Tanaka H, Ando S.** Does moderate hypoxia alter working memory and executive function during prolonged exercise? *Physiol Behav.* 139: 290–296, 2015.
- Koskolou MD, Calbet JAL, Rådegran G, Roach RC.** Hypoxia and the cardiovascular response to dynamic knee-extensor exercise. *Am J Physiol.* 272 (6 Pt 2): H2655–H2663, 1997.
- Kremenic IJ, Glace BW, Ben-Avi SS, Nicholas SJ, Mchugh MP.** Central fatigue after cycling evaluated using peripheral magnetic stimulation. *Med Sci Sports Exerc.* 41 (7): 1461–1466, 2009.
- Kujach S, Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, Laskowski R, Dan I, Soya H.** A transferable high-intensity intermittent exercise improves executive performance in association with dorsolateral prefrontal activation in young adults. *Neuroimage.* 169: 117–125, 2018.
- Kusaka T, Isobe K, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kondo M, Itoh S, Hirao K, Onishi S.** Quantification of cerebral oxygenation by full-spectrum near-infrared spectroscopy using a two-point method. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 132 (1): 121–132, 2002.
- Lahiri S, Rozanov C, Cherniack NS.** Altered structure and function of the carotid body at high altitude and associated chemoreflexes. *High Alt*

- Med Biol. 1 (1): 63–74, 2000.
- Lefferts WK, Babcock MC, Tiss MJ, Ives SJ, White CN, Brutsaert TD, Heffernan KS.** Effect of hypoxia on cerebrovascular and cognitive function during moderate intensity exercise. *Physiol Behav.* 165: 108–118, 2016.
- Loftus AM, Yalcin O, Baughman FD, Vanman EJ, Hagger MS.** The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain Behav.* 5 (5): e00332, 2015.
- Lorist MM.** Impact of top-down control during mental fatigue. *Brain Res.* 1232: 113–123, 2008.
- MacDonald AW.** Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science.* 288 (5472): 1835–1838, 2000.
- MacLeod CM.** Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull.* 109 (2): 163–203, 1991.
- Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, Koizumi H.** Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys.* 22 (12): 1997–2005, 1995.
- Mandolesi G, Avancini G, Bartesaghi M, Bernardi E, Pomidori L, Cogo A.** Long-term monitoring of oxygen saturation at altitude can be useful in predicting the subsequent development of moderate-to-severe acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med.* 25 (4): 384–391, 2014.
- McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J.** Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 74 (Pt A): 225–232, 2017.
- Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF.** Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sport Med.* 36 (10): 881–909, 2006.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD.** The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 41 (1): 49–100, 2000.
- Miyamoto O, Auer RN.** Hypoxia, hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology.* 54 (2): 362–371, 2000.
- Mull BR, Seyal M.** Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol.* 112 (9): 1672–1675, 2001.
- Mullette-Gillman OA, Leong RL, Kurnianingsih YA.** Cognitive fatigue destabilizes economic decision making preferences and strategies.

- PLoS One. 10 (7): e0132022, 2015.
- Nee DE, Wager TD, Jonides J.** Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 7 (1): 1–17, 2007.
- Newsholme EA, Blomstrand E, Ekblom B.** Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. *Br Med Bull.* 48 (3): 477–495, 1992.
- Nielsen HB.** Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports* 13 (6): 339, 2003.
- Nybo L.** CNS fatigue and prolonged exercise: effect of glucose supplementation. *Med Sci Sports Exerc.* 35 (4): 589–594, 2003.
- Nybo L, Rasmussen P.** Inadequate cerebral oxygen delivery and central fatigue during strenuous exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 35 (3): 110–118, 2007.
- Obrig H, Villringer A.** Beyond the visible -- imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23 (1): 1–18, 2003.
- Oguri K, Fujimoto H, Sugimori H, Miyamoto K, Tachi T, Nagasaki S, Kato Y, Matsuoka T.** Pronounced muscle deoxygenation during supramaximal exercise under simulated hypoxia in sprint athletes. *J Sports Sci Med.* 7 (4): 512–519, 2008.
- Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, Takeo K, Shimizu K, Kohno S, Oda I, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I.** Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage.* 21 (1): 99–111, 2004.
- Okamoto M, Dan I.** Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage.* 26 (1): 18–28, 2005.
- Ozcelik O, Kelestimur H.** Effects of acute hypoxia on the determination of anaerobic threshold using the heart rate-work rate relationships during incremental exercise tests. *Physiol Res.* 53 (1): 45–51, 2004.
- Peltonen JE, Kowalchuk JM, Paterson DH, DeLorey DS, duManoir GR, Petrella RJ, Shoemaker JK.** Cerebral and muscle tissue oxygenation in acute hypoxic ventilatory response test. *Respir Physiol Neurobiol.* 155 (1): 71–81, 2007.
- Petrassi FA, Hodkinson PD, Walters PL, Gaydos SJ.** Hypoxic hypoxia at moderate altitude: review of the state of the science. *Aviat Space Environ Med.* 83 (10): 975–984, 2012.

- Phillips JB, Hørning D, Funke ME.** Cognitive and perceptual deficits of normobaric hypoxia and the time course to performance recovery. *Aerosp Med Hum Perform.* 86 (4): 357–365, 2015.
- Piek JP, Dyck MJ, Nieman A, Anderson M, Hay D, Smith LM, McCoy M, Hallmayer J.** The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children. *Arch Clin Neuropsychol.* 19 (8): 1063–1076, 2004.
- Puthon L, Bouzat P, Rupp T, Robach P, Favre-Juvin A, Verges S.** Physiological characteristics of elite high-altitude climbers. *Scand J Med Sci Sports.* 26 (9): 1052–1059, 2016.
- Rasmussen P, Dawson EA, Nybo L, van Lieshout JJ, Secher NH, Gjedde A.** Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectrometry in frontal lobe of humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27 (5): 1082–1093, 2007.
- Rasmussen P, Nielsen J, Overgaard M, Krogh-Madsen R, Gjedde A, Secher NH, Petersen NC.** Reduced muscle activation during exercise related to brain oxygenation and metabolism in humans. *J Physiol.* 588 (Pt 11): 1985–1995, 2010.
- Rasmussen P, Overgaard A, Bjerre AF, Bjarrum M, Carlsson C, Petersen N, Nielsen HB, Volianitis S, Gjedde A, Secher NH.** The effects of normoxia, hypoxia, and hyperoxia on cerebral haemoglobin saturation using near infrared spectroscopy during maximal exercise. *Int J Ind Ergon.* 40 (2): 190–196, 2010.
- Ricci M, Lombardi P, Schultz S, Galindo A, Coscarella E, Vasquez A, Rosenkranz E.** Near-infrared spectroscopy to monitor cerebral oxygen saturation in single-ventricle physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 131 (2): 395–402, 2006.
- Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, Urben S, Billieux J, Allemann Y, Romero C, Ayaviri A, Salinas C, Villena M, Scherrer U, Sartori C.** Acute and chronic altitude-induced cognitive dysfunction in children and adolescents. *J Pediatr.* 169: 238–43, 2016.
- Rostrup E, Law I, Pott F, Ide K, Knudsen GM.** Cerebral hemodynamics measured with simultaneous PET and near-infrared spectroscopy in humans. *Brain Res.* 954 (2): 183–193, 2002.
- Roy CS, Sherrington CS.** On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol.* 11 (1-2): 85–108, 1890.
- Sato H, Kiguchi M, Kawaguchi F, Maki A.** Practicality of wavelength selection to improve signal-to-noise ratio in near-infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 21 (4): 1554–1562, 2004.

- Schroeter ML, Zysset S, Kupka T, Kruggel F, Yves von Cramon D.** Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp.* 17 (1): 61–71, 2002.
- Seo Y, Burns K, Fennell C, Kim JH, Gunstad J, Glickman E, McDaniel J.** The influence of exercise on cognitive performance in normobaric hypoxia. *High Alt Med Biol.* 16 (4): 298–305, 2015.
- Smith KJ, MacLeod D, Willie CK, Lewis NC, Hoiland RL, Ikeda K, Tymko MM, Donnelly J, Day TA, MacLeod N, Lucas SJ, Ainslie PN.** Influence of high altitude on cerebral blood flow and fuel utilization during exercise and recovery. *J Physiol.* 592 (24): 5507–5527, 2014.
- Smith KJ, Wong LE, Eves ND, Koelwyn GJ, Smirl JD, Willie CK, Ainslie PN.** Regional cerebral blood flow distribution during exercise: influence of oxygen. *Respir Physiol Neurobiol.* 184 (1): 97–105, 2012.
- Steinback CD, Poulin MJ.** Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* (1985). 104 (2): 482–489, 2007.
- Stocchetti N, Maas AI, Chiericato A, van der Plas AA.** Hyperventilation in head injury: A review. *Chest.* 127 (5): 1812–1827, 2005.
- Stroop JR.** Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 18 (6): 643–662, 1935.
- Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC.** Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985). 103 (1): 177–183, 2007.
- Subudhi AW, Fan JL, Evero O, Bourdillon N, Kayser B, Julian CG, Lovering AT, Roach RC.** AltitudeOmics: effect of ascent and acclimatization to 5260 m on regional cerebral oxygen delivery. *Exp Physiol.* 99 (5): 772–781, 2014.
- Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC.** Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294 (1): H164–H171, 2008.
- Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC.** Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 106 (4): 1153–1158, 2009.
- Sumiyoshi A, Suzuki H, Shimokawa H, Kawashima R.** Neurovascular uncoupling under mild hypoxic hypoxia: an EEG–fMRI study in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 32 (10): 1853–1858, 2012.

- Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T, Kitazawa S.** Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage*. 57 (3): 991–1002, 2011.
- Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y.** Effects of mental fatigue on brain activity and cognitive performance: a magnetoencephalography study. *Brain Res*. 1561: 60–66, 2014.
- Taylor L, Watkins SL, Marshall H, Dascombe BJ, Foster J.** The impact of different environmental conditions on cognitive function: a focused review. *Front Physiol*. 6: 372, 2016.
- Teppema LJ, Dahan A.** The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis. *Physiol Rev*. 90 (2): 675–754, 2010.
- Tsuzuki D, Dan I.** Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *Neuroimage*. 85 (Pt 1): 92–103, 2014.
- Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I.** Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage*. 34 (4): 1506–1518, 2007.
- Turner CE, Barker-Collo SL, Connell CJ, Gant N.** Acute hypoxic gas breathing severely impairs cognition and task learning in humans. *Physiol Behav*. 142: 104–110, 2015.
- Ulatowski JA, Bucci E, Razynska A, Traystman RJ, Koehler RC.** Cerebral blood flow during hypoxic hypoxia with plasma-based hemoglobin at reduced hematocrit. *Am J Physiol*. 274 (6 Pt 2): H1933–H1942, 1998.
- Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J.** The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*. 33 (3): 341–352, 1995.
- Verges S, Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Esteve F, Levy P, Perrey S, Millet GY.** Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 302 (8): R903–R916, 2012.
- Vestberg T, Gustafson R, Maurex L, Ingvar M, Petrovic P.** Executive functions predict the success of top-soccer players. *PLoS One*. 7 (4): e34731, 2012.
- Vestberg T, Reinebo G, Maurex L, Ingvar M, Petrovic P.** Core executive functions are associated with success in young elite soccer players. *Plos One*. 12 (2): e0170845, 2017.
- Virués-Ortega J, Buela-Casal G, Garrido E, Alcázar B.**

- Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev.* 14 (4): 197–224, 2004.
- Wehrlin JP, Hallén J.** Linear decrease in VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol.* 96 (4): 404–412, 2006.
- Westerblad H, Allen DG, Lännergren J.** Muscle fatigue : lactic acid or inorganic phosphate the major cause ? *News Physiol Sci.* 17: 17–21, 2002.
- Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL.** The emotional counting stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry.* 44 (12): 1219–1228, 1998.
- Yan X.** Cognitive impairments at high altitudes and adaptation. *High Alt Med Biol.* 15 (2): 141–145, 2014.
- Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, Kato M, Okamoto M, Kyutoku Y, Soya H.** Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage.* 50 (4): 1702–1710, 2010.
- Zysset S, Müller K, Lohmann G, von Cramon DY.** Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage.* 13 (1): 29–36, 2001.