

氏名（本籍）	田村 昌士
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7177 号
学位授与年月	平成 26 年 12 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging (長期の軽強度運動が健常高齢者の認知機能と脳局所容積に及ぼす影響—地域介入コホート研究から—)
主査	筑波大学教授 博士（医学） 南 学
副査	筑波大学教授 医学博士 松崎 一葉
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 石井 一弘
副査	筑波大学講師 博士（医学） 岡田 昌史

論文の内容の要旨

（目的）

近年、運動が高齢者においても遂行機能などの認知機能を改善させたり、運動が高齢者の脳容積に変化をもたらすということが報告されており、運動に伴う高齢者の脳の可塑性が示唆されている。しかし、不明な点も多い。そのため、本研究では健常高齢者に対して 2 年間の長期運動介入を行い、さらに介入後 1 年半追跡し、その上で運動と認知機能、脳形態それぞれの相関について包括的に検討し、APOE が及ぼす影響についても調べた。

（対象と方法）

対象は 2001 年に茨城県利根町で開始された「利根プロジェクト」の参加者 1888 名から募集した。種々の除外項目に基づき、運動介入群 78 名と非介入群 37 名を対象とした（割り付けは各自の意思による）。介入群は軽度の有酸素運動「ふりふりグッパ体操」を自宅と会場で 2 年間行った。認知機能の評価には注意移動、記憶、視空間認知、言語流暢性、類推のドメインからなる「5-Cog」を用い、原則 1 年に 1 回の頻度で施行した。頭部 MRI は介入開始時、介入開始から約 400 日後、介入終了から約 270 日後に 3 回撮像した。非介入群も同様の間隔で撮像した。MRI の形態解析には Voxel-based morphometry を用いた。また、対象者から採取した血液から APOE の遺伝子型をタイピングした。

統計解析では、4 つの解析を行った：①運動による認知機能の経時的変化：3 時点ごとの 5-Cog 得点について反復測定による分散分析を行い、有意な交互作用が認められたものについては各群で Tukey HSD 法による多重比較を行った；②SPM8 を用いた運動による脳形態の経時的変化；③運動量と認知機能・脳

形態の相関の検討：介入群については、運動量と運動介入中の 5-Cog の各ドメインの得点差に関して相関解析を行った。脳形態に関しては、初回と 2 回目の差分画像を作成し、運動量との相関解析を行った；④介入群での APOE ε 4 の有無による認知機能や脳形態に対する影響：二元配置分散分析によって評価した。

(結果)

運動による認知機能の経時的変化では、注意においてのみ有意な交互作用 ($p = 0.01$) が認められ、介入群では介入前後で有意に改善していた ($p = 0.04$)。運動による脳形態の経時的変化では、両側前頭前皮質で有意な交互作用を認めた。この領域における容積は介入群では介入中は保持され介入後に減少したのに対し、非介入群では一貫して容積の減少を認めた。運動量と認知機能にいずれも有意な相関は認められなかったが、運動量と局所脳容積に関しては、左中心前回が介入中に有意な相関を示した。介入群においてのみ、注意移動の変化と有意な正の相関を示す領域として両側前頭前皮質が検出された。介入群を APOE ε 4 の保因群と非保因群に分けて群間比較を行った結果、認知機能および脳形態の経時的変化に有意な交互作用は認められなかった。

(考察)

本研究では、運動による効果が脳形態には一過性に、認知機能にはより長期にもたらされることを見出した。また、軽強度運動の継続によって加齢性萎縮が軽減され、長期の認知機能維持につながる可能性が示唆された。一方で、認知機能の変化量は運動量と相関していなかったことから、運動量や強度よりも運動習慣の重要性が示唆された。高齢者で運動の継続を実現させるには、楽しく低強度の有酸素運動が好ましいと考えられる。また、介入群でのみ注意移動の変化が前頭前皮質の容積変化と有意に相関していたことから、運動によって両者が運動して変化したことが示唆された。注意移動は外側前頭前皮質に機能局在があり、注意移動の変化と相関した領域は外側前頭前皮質と重なっていた。このことから運動により生理的に加齢性萎縮の生じやすい前頭前皮質の容積減少に歯止めがかかった可能性が考えられる。認知機能や脳形態にもたらされる運動効果が APOE の影響を受けないとすると、有酸素運動は加齢に伴う認知機能の低下のみならず、APOE の影響が大きいことが知られているアルツハイマー病の発症をも遅らせる可能性を秘めている。

(結論)

健常高齢者が軽強度運動を定期的に行うことによって遂行機能が改善し、前頭前皮質の加齢性萎縮が軽減した。これらの効果は APOE の遺伝子型に関係なく認められ、運動が加齢による認知機能の低下を防ぐ可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は、健常高齢者に軽強度運動を定期的に行うことの意義を認知機能や脳形態の変化から前向きに長期にわたり調査している。その結果、定期的な軽強度運動が遂行機能を改善し、前頭前皮質の加齢性萎縮が一過性ではあるものの軽減することを示し、これらの効果は APOE の遺伝子型とは無関係であることを示した。このことは高齢者において健全な認知機能を維持するためには軽い強度でもよいので運動をより長期に積極的に行うのが望ましいことを科学的に示しており、高齢者の運動普及における社会的

なインパクトも大きい。またアルツハイマー病の進行の軽減に対する効果も期待される点は重要である。

平成 26 年 10 月 9 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。