

**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—)

2 0 1 4

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

田 村 昌 士

# 目次

研究要旨 .....	5
第1章 緒言 .....	10
第2章 方法 .....	13
第1節 対象 .....	14
第2節 運動介入 .....	16
第3節 認知機能の評価 .....	18
第4節 画像データの収集 .....	19
第5節 APOE のタイピング .....	21
第6節 統計解析 .....	21
第1項 運動による経時的変化 .....	22
第2項 運動・認知機能・脳形態の関係性 .....	23
第3項 APOE の影響 .....	23
第3章 結果 .....	24
第1節 対象者の属性 .....	25
第2節 運動による経時的変化 .....	26
第1項 認知機能 .....	26
第2項 脳形態 .....	26

第3節 運動・認知機能・脳形態の関係性.....	27
第1項 運動量と認知機能／脳形態の相関.....	27
第2項 認知機能と脳形態の相関.....	27
第4節 APOE の影響.....	28
第4章 考察.....	29
第1節 運動の経時的な効果.....	30
第2節 運動量との相関.....	31
第3節 認知機能と脳形態の関連性.....	31
第4節 前頭前皮質容積が保持される機序.....	32
第5節 APOE による影響.....	33
第6節 制約.....	34
第5章 結論.....	35
謝辞.....	37
参考文献.....	39
略語一覧.....	46
図表.....	48
参考論文.....	64

# 研究要旨

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ることが示されている。また、運動が高齢者の脳容積に変化をもたらすという報告もあり、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。まず、長期の運動が高齢者の認知機能や脳形態にどう作用するかが解明されていない。先行研究の介入期間は数ヶ月が殆どで複数年に及ぶものはない。運動介入後の追跡調査も不十分である。また、認知機能と脳形態の相関を含めた包括的な評価はなされておらず、運動量と両者の相関もよくわかっていない。さらに、アポリポ蛋白 E (APOE) などの遺伝要因が運動による脳形態変化にどう影響するかは明らかにされていない。このため、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年半追跡した。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。MRI撮像の同意が得られない者、精神疾患や脳卒中の既往がある者、開始時のスクリーニングで認知機能低下がある者は除外した。その結果、運動介入群78名と非介入群37名が対象となった。割り付けは各自の意思に基づいて行った。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。まず、運動による認知機能の経時的変化を調べた。このために、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。次に、運動による脳形態の経時的変化をSPM8を用いて評価した。さらに、運動量と認知機能・脳形態の相関を検討した。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。最後に、介入群をAPOE ε4の有無によって2群に分け、二元配置分散分析によって認知機能や脳形態に遺伝子型が及ぼす影響について評価した。これらの解析において、性別、教育年数、および介入開始時の年齢、神経心理検査得点を共変量として扱った。

運動による認知機能の経時的変化では、注意において有意な交互作用 ( $p = 0.01$ ) が認められ、介入群では介入前後で有意に改善していた ( $p = 0.04$ )。その他のドメインや合成得点については、有意な交互作用は認められなかった。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 ε4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。

本研究では、長期の介入と追跡調査によって、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。運動によって改善した注意移動もさらに時間を経ると低下する可能性はあるが、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連動して変化したことが示唆された。注意移動は遂行機能の一部で、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。運動によって前頭前皮質が活性化された結果、容積保持と遂行機能の改善がもたらされたと考えられた。前頭前皮質は加齢性の萎縮がもっとも起こりやすい領域であることから、運動によって生理的に容積が減少しうる前頭前皮質に歯止めがかかった可能性が考えられる。APOE ε4 による影響は認知機能・脳形態いずれにも認められなかった。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。

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

齡性萎縮が軽減した。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。



# 第 1 章 緒言

世界的な高齢化が進展する中で、身体機能と認知機能を共に維持しながら年を重ねることは個々の願いであるだけでなく、社会的なニーズでもある。近年、運動が高齢者においても遂行機能や注意、処理速度といった認知機能を改善させることが複数の系統的レビューで示されている(Angevaren, Aufdemkampe et al. 2008; van Uffelen, Chin et al. 2008; Smith, Blumenthal et al. 2010)。また、運動が高齢者の脳形態にもたらす効果についてもいくつかの報告がある。Colcombe らは 6 ヶ月の有酸素運動で前頭前皮質の容積が有意に増加したことを示した。(Colcombe, Erickson et al. 2006)。また、Boyke らは 3 ヶ月のジャグリングにより海馬などの容積が増加したが、この効果は一過性であったと報告している(Boyke, Driemeyer et al. 2008)。こうした研究から、運動が高齢者においても脳の可塑性に影響しうることが示唆されている。

しかし、まだ明らかとされていない点も多い。まず、長期間の運動が高齢者の認知機能や脳形態にどう作用し、その効果は介入をやめた後にどうなるかが解明されていない。先行研究の多くは介入期間がせいぜい数ヶ月であり、複数年に及ぶものはない。動物実験では脳形態への効果が”use it or lose it”の法則の下で作用することが示されているが(Anderson 2011)、ヒトでは運動介入後の追跡調査が十分行われていない。

次に、認知機能と脳形態について両者の相関を含めた包括的な評価が未だなされていない。Erickson らは 1 年間の有酸素運動で高齢者の両側海馬容積が増加し、記憶が改善したと報告している(Erickson, Voss et al. 2011)。しかし、同研究では記憶以外の認知機能については評価されていない。また、運動の量が認知機能や脳形態とどう相関するかについても報告されていない。

3つ目に、アポリポ蛋白 E (apolipoprotein E: APOE) に代表されるような遺伝因子が運動に伴う脳形態の変化にどう影響するかは明らかにされていない。APOE 遺伝子はアルツハイマー病の主要なリスク因子であり、正常加齢における認知機能の変化にも関わっている (Cherbuin, Leach et al. 2007)。運動による認知機能面への効果に関しては、APOE ε4 保因者が非保因者と同等以上の有益な効果を得ることができるとする報告 (Rovio, Kareholt et al. 2005; Etnier, Caselli et al. 2007; Deeny, Poeppel et al. 2008) と、非保因者ほどの効果が得られないとする報告 (Podewils, Guallar et al. 2005; Lautenschlager, Cox et al. 2008) があり、一致していない。また、APOE の影響を考慮した上で運動介入が脳形態に及ぼす効果を検討した研究はない。

以上の点を明らかにすることは、加齢による認知機能低下や脳萎縮の予防という観点から非常に重要である。これを踏まえて、本研究では正常高齢者に対して2年間に及ぶ軽強度運動の長期介入を行い、さらに介入後1年半にわたって追跡調査した。我々は、”use it or lose it”の仮説に基づき、運動は認知機能と脳形態に有益な効果をもたらすが、効果は一過性であり、介入終了後には効果が失われるという作業仮説を立てた。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、さらに、APOE がそれらに及ぼす影響についても調べた (図 1)。

# 第 2 章 方法

## 第1節 対象

参加者は、高齢者における認知機能の評価および認知症予防を目的として茨城県利根町で2001年に開始された「利根プロジェクト」から募集した。同プロジェクトは筑波大学の倫理委員会の承認を得ている。2001年12月1日時点で65歳以上の利根町在住者2698名のうち、1888名(70.0%)がプロジェクトに参加した。参加者の認知機能を測定するため、プロジェクト開始時にスクリーニングを行っている(Miyamoto, Kodama et al. 2009; Yasuno, Tanimukai et al. 2012)。スクリーニングでは、参加者の同意を得た上で、年齢、性別、教育歴、身体および精神疾患の既往歴を評価するための構造化面接を行った。また、遺伝子解析に関する同意が得られた者については、通常血算、生化学検査に加えてAPOEの遺伝子型を調べるための血液検査を施行した。さらに、参加者全員に対して、注意移動、記憶、視空間認知、言語流暢性、類推の5つの認知機能のドメインからなるテストバッテリー「5-Cog」を施行した。5-Cogの詳細については後述する。

この1888名に対して、本研究の概要を口頭および文書で説明を行い、倫理委員会が定める倫理基準に則って書面による同意を得た。MRI撮像の同意が得られたのは328名であった。この328名に対してはMRIの撮像日にMini Mental State Examination (MMSE)も施行した。このうち、精神疾患や脳卒中の既往がある、もしくは、介入開始時のMRIで大脳深部白質における虚血性変化がFazekas分類(Fazekas, Kleinert et al. 1993)でGrade IIIに該当する138名は除外した。また、48名は初期スクリーニングにおいて軽度認知機能障害もしくは認知症と診断されたため除外した。なお、介入開始時のMMSEが24点以上であり、かつ、開

始時の 5-Cog の各ドメインの得点がいずれも利根プロジェクト参加者 1888 名の平均値-1SD 以上であることを認知機能が正常である条件とした。この結果、161 名が本研究の候補対象者となった。この 161 名を候補対象者の意思に基づいて、運動プログラムへの参加群（105 名）と非参加群（56 名）に割り付けた（図 2）。前者のうち 27 名および後者のうち 19 名は、MRI を適切な期間に 3 回撮像できなかつたため除外され、運動介入群 (ex) 78 名、非介入群 (non-ex) 37 名、計 115 名が解析の対象となった。なお、対象者のうち APOE のタイピングに同意したのは介入群 68 名、非介入群 28 名であった。

## 第2節 運動介入

高齢者に有酸素運動を続けてもらうため、我々は簡便かつ比較的軽度で、参加者自身が機能の改善を実感しやすいプログラムを考案した。運動プログラムは各自の自宅と会場で行われた。前者の核となるプログラムは、膝を曲げ、腰を横方向にふりながら腕を広げ、リズムに合わせて拍手することを繰り返す有酸素運動である。これを「ふりふりグッパ体操」と名づけ、参加者の好みの音楽に合わせて1回につき10分間、1日の合計が30分間に到達するようにした。この体操の運動強度は4.5METs (metabolic equivalents)で、Borg (1973)の自覚的運動強度 (rating of perceived exertion)は11に相当する (Kato, Tsutsumi et al. 2006)。この自覚的運動強度は米国スポーツ医学会の指針 (American College of Sports Medicine Position Stand 1998)に照らし合わせると軽強度である。運動を定量化するため、参加者に運動日記を配布し、日々のふりふりグッパ体操の時間を記載してもらった。

会場での運動プログラムは月1回行った。この際に、我々は運動日記の記録から参加者が指示通りに運動できているかを確認し、記入漏れがあれば参加者に確認して埋めてもらった。プログラムは地域の公民館で毎回1時間行った。まず10分間のウォームアップとストレッチを行い、運動で体を慣れさせ怪我を減らす目的で、ゴムボールを使ったグループ体操を30分間行った。その後、10分間のふりふりグッパ体操を行い、セッション終了前に10分間のクールダウンの時間を設けた。このプログラムでは我々が運動時間を計測した。

これらの運動プログラムを2003年4月1日から2005年3月31日の2年間にわたって行った。結果の解析に際しては、自宅での運動と会場での運動時間から以下の式(Ainsworth,

Haskell et al. 2000)を用いて消費カロリーに換算し、合計を算出した。

$$\text{消費エネルギー (kcal)} = \text{運動強度 (METs)} \times \text{時間 (min)} \times \text{体重 (kg)} \times 3.5 \text{ (ml/kg/min)} \times 0.005 \text{ (kcal/min)}$$

介入終了後の2006年3月に追跡調査を行い、介入群の対象者が自宅でふりふりグッパ  
体操を続けているかどうか確認した。



### 第3節 認知機能の評価

5-Cog を原則として1年に1回の頻度で経時的に施行した。各ドメインの評価に用いたのは、既に妥当性が示されている以下の検査である。「注意移動」は Set dependent activity (Sohlberg 1986)の日本語版、「記憶」は手がかり再生 Category cued recall (Grober, Buschke et al. 1988)、「視空間認知」は時計描画 Clock drawing test (Freedman 1994)、「言語流暢性」は動物名想起 Category fluency test (Solomon and Pendlebury 1998)、「類推」は Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) (Wechsler 1981)の下位項目の類推を用いた。

5-Cogの実施時には複数の参加者に対してプロジェクターを用いてスクリーンに質問を映し出し、回答を用紙に記入してもらった。テスト1回の最大人数は15名とし、スーパーバイザーは我々の研究チームから約10名が交替で担当した。1回の5-Cogに要する時間は平均で約35分であった。課題を理解するのが困難な場合や視聴覚に障害がある場合は、個別に行える場を設けた。

各ドメインの得点から5-Cogの合成得点も算出した。算出方法は既に妥当性が示されている(Yasuno, Tanimukai et al. 2012)。また、5-CogとMRIの施行日が厳密に同じではない(平均時差は介入群で $67.1 \pm 44.7$ 日、非介入群で $61.2 \pm 50.1$ 日)ため、対象者の個々の経時的な合成得点から最小二乗法を用いて近似直線を求め、頭部MRI撮像日における5-Cogの合成得点および各ドメインの得点を推定した。解析においてはこれらの得点を用いた。

#### 第4節 画像データの収集

全ての MRI 画像は 1.5 テスラの MRI スキャナー (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) を用い、MPRAGE 法にて前交連と後交連の中心を通る線に垂直な 3 次元 T1 強調画像の矢状断連続スライスを得た。撮像条件は TR=2800ms, TE=3.93ms, Flip angle 12deg, Field of View 280mm, acquisition matrix 512×512, slice thickness 1.20mm, Gapless とした。

すべての対象者に対して頭部 MRI を 3 回撮像した。介入群については、初回 (pre-intervention: pre) の撮像は運動介入開始時 (介入開始後  $63\pm 119.7$  日) に、2 回目 (intermediate: int) を運動介入中 (pre と int の差、以下 int-pre は平均  $401.0\pm 48.2$  日) に、3 回目 (post-intervention: post) を運動介入終了後から約半年後 (int と post の差、以下 post-int は平均  $597.3\pm 158.1$  日) に行った。非介入群は介入群と同様のタイミング (int-pre:  $408.3\pm 49.0$  日、post-int:  $659.7\pm 236.3$  日) で 3 回の MRI を撮像した。両群の撮像間隔については、独立した 2 群における T 検定を行ったところ、有意差は認められなかった。

Voxel-based morphometry (VBM) プロトコルでは、まず N3 (Nonparametric nonuniform intensity normalisation v.1.10)を用いて信号値不均一補正を行った(Sled, Zijdenbos et al. 1998)。N3 の補正は先行研究(Nemoto, Dan et al. 2011)に従って行った。次に、画像の前処理に Matlab R2010a (MathWorks, Natick, MA)上で動作する SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8)ソフトウェア (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom) および VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) を用いた。本研究では MRI 画像は縦断データとなるため、VBM toolbox の縦断前処理スクリプトを利用した (図 3)。2 回目以降のスキャン

は各対象者の初回のスキャンをテンプレートとして個人内で位置合わせを行った。その後、灰白質画像および白質画像を分割化し、解剖学的標準化を行った。解剖学的標準化が行われた後の画像のボクセルは  $1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm}$  である。分割化が終わった画像は、半値幅  $8\text{mm}$  の Gaussian 空間フィルターを用いて平滑化を行った。

## 第5節 APOE のタイピング

介入開始時に同意の得られた対象者から採血した後、免疫比濁法によって血漿 APOE 濃度を測定し、ゲノム DNA を用いて APOE の遺伝子型をタイピングした。タイピングは Hixon と Vernier (1990) が用いた標準的な手法に準じて行った。

## 第6節 統計解析

統計解析には SPSS Statistics 19 (IBM Japan, Tokyo, Japan) と SPM8 を用いた。最初に、本研究がコホート研究の特性上、対照群を無作為に割り付けていないことから、Zhu らと同様の方法 (Zhu, Sharma et al. 2012) で 2 群における共変量の調整を行うために傾向スコア (Propensity score: PS) の解析を行った。PS とは、無作為割付が不可能な観察研究において、因果効果を推定する方法として Rosenbaum らによって提案された概念であり、複数の共変量を一つの変数に集約できるという利点がある (Hoshino and Okada 2006)。性別、教育年数、および介入開始時の年齢、MMSE 得点、5-Cog 合成得点を共変量として SPSS で多変量ロジスティック回帰分析を行い、そこで算出された PS を共変量として扱うことによって群間差を調整した。

SPM8 における縦断的 VBM の統計解析においては多重比較補正を行う必要がある。しかし、全脳を対象とした Family-wise error (FWE) 補正は保守的になりすぎる事が知られている。このため、まず多重比較補正を行わずに  $p < 0.001$  を閾値として設定し、その後、ここで得られた各々のクラスターを含む関心領域を設定したうえで、 $FWE\text{-corrected} < 0.05$  での small volume correction を行った。Small volume correction を行うにあたっては、各々のクラ

スターのピーク座標を中心に半径 10mm の球体を関心領域として設定した。得られたクラスタの解剖学的部位の同定のために、MNI 座標と Talairach 座標の双方を得た。MNI 座標から Talairach 座標への変換は、Matthew Brett の変換式 ([imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach](http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach)) を用い、Talairach Client 2.4.2 (Lancaster, Woldorff et al. 2000) を用いて解剖学的部位を同定した。

## 第1項 運動による経時的変化

### 認知機能

運動が認知機能にもたらす効果を評価するため、3 時点ごとの 5-Cog 合成得点および各ドメインの得点について、2 群に対して反復測定による分散分析を行った。有意な交互作用が認められたものについては、post-hoc テストとして各群において Tukey HSD 法による多重比較を行った。

### 脳形態

VBM の縦断解析に関しては、SPM8 の Full factorial design を採用し、コントラストを設定する際には重みづけを行った。運動中は容積が増加するが終了後に効果が失われるという我々の仮説をコントラストで表すと、介入群に[-0.5, 1, -0.5]を入力することとなる。2 群間の交互作用をみる際には、群間差がないことを帰無仮説とするため、非介入群のコントラストには[-0.5, 1, -0.5]である、[0.5, -1, 0.5]を入力した。なお、運動によって局所脳容積が増加し、運動介入後も効果が保持される可能性も考慮し、[-1, 0.5, 0.5]のコントラストについても検証した。コントラストの設定については McDonald らと同様の手法を採用した(McDonald,

Conroy et al. 2010)。

## 第2項 運動・認知機能・脳形態の関係性

### 運動量と認知機能／脳形態の相関

介入群について、運動量と運動介入中の 5-Cog 合成得点および各ドメインの得点差 (int-pre) に関して相関解析を行った。また、局所脳容積に関しては、FSL (FMRIB Software Library, Release 4.1 The University of Oxford)(Woolrich, Jbabdi et al. 2009)を用いて int-pre の差分画像を作成し、SPM8 の Multiple regression model を用いて差分画像と運動量の相関解析を行った。

### 認知機能変化と脳形態変化の相関

認知機能の変化と相関して容積が変化する脳領域を調べるために、SPM8 の Multiple regression model を用いて、それぞれの群において int-pre の差分画像と 5-Cog の各ドメインの得点差の相関解析を行った。

## 第3項 APOE の影響

介入群のうち APOE のタイピングに同意した 68 名を APOE ε4 の保因者か否かによって保因群 10 名 (このうちホモは 1 名) と非保因群 58 名に分けて 2.6.1.1 と同様に二元配置分散分析によって認知機能や脳形態に遺伝子型が及ぼす影響について群間比較を行った。

# 第 3 章 結果

## 第1節 対象者の属性

性、年齢、APOE ε4 の保因率に関しては2群に有意差は認められなかった。APOE ε4 の保因者のうちホモ接合型 (4/4) は介入群の1名のみで、それ以外は全てヘテロ接合型であった。教育年数、介入開始時のMMSE 得点、5-Cog 合成得点には有意差が認められ、介入群でいずれも高かった (表 1a)。しかし、PS による共変量の調整を行った結果、これら3つの属性における群間差は認められなくなった (表 1b)。

2006 年に行った追跡調査の結果、自宅でふりふりグッパ体操を続けていた介入群の対象者は、78 名中 18 名 (23.4%) であった。



## 第2節 運動による経時的変化

### 第1項 認知機能

反復測定による分散分析の結果、注意移動において有意な交互作用 ( $p = 0.01$ ) が認められ、介入群では int-pre, post-int, post-pre いずれの2時点間においても有意に改善していた。その他のドメインや合成得点については、有意な交互作用は認められなかった (図 4a)。なお、共変量に PS ではなく性別、教育年数、介入開始時の年齢、MMSE 得点、5-Cog 合成得点を直接用いた結果も同様であった (図 4b)。

### 第2項 脳形態

運動介入によって容積が増加するが効果は一過性であるとの仮説に基づき、コントラストを  $[-0.5 \ 1 \ -0.5]$  に設定した結果、両側中前頭回 (Brodmann area: BA 10 / 11) で有意な交互作用を認めた。この領域の容積は両側共に、介入群では介入中は維持され (int-pre の有意差なし)、介入後に減少した (post-int, post-pre では有意に減少)。これに対し、非介入群では一貫して容積の減少を認めた (図 5 および表 2)。なお、介入によって容積が増加し、介入後も保持されるという仮説に基づくコントラスト  $[-1 \ 0.5 \ 0.5]$  においては、2群において有意な交互作用を示す領域は認められなかった。

### 第3節 運動・認知機能・脳形態の関係性

#### 第1項 運動量と認知機能／脳形態の相関

運動量と 5-Cog 得点（合成得点および各ドメイン得点）の間にはいずれも有意な相関は認められなかった。一方、局所脳容積においては、運動介入中に運動量と正の相関を示して容積が変化する領域、すなわち、運動量が多いほど容積が増加する領域として、左中心前回（BA 6）が検出された（図 6）。

#### 第2項 認知機能と脳形態の相関

介入群においては、注意移動の変化と有意な正の相関を示す領域として、右下前頭回（BA 46）、右上前頭回（BA 11）、そして左上前頭回（BA 10/11）および左中前頭回（BA 47）の3つのクラスターが検出された（図 7a および表 3a）。また、記憶の変化と有意な正の相関を示す脳領域としては、左上前頭回（BA 11）および左下前頭回（BA 9）の2つのクラスターが検出された（図 7b および表 3b）。これらのクラスターの一部は、介入群で介入中に容積が保持された両側前頭前皮質と重複していた（図 7c）。その他のドメインや合成得点の変化と有意な相関を示す領域は認められなかった。また、非介入群ではいずれのドメインとも有意な相関を示す領域は認められなかった。

#### 第4節 APOE の影響

介入群のうち APOE のタイピングに同意した 68 名について APOE ε4 の保因群 10 名と非保因群 58 名に分けて群間比較を行った。その結果、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 (図 8)。

# 第4章 考察

本研究は 2 年間にわたる軽強度の有酸素運動が高齢者における認知機能および局所灰白質容積にもたらす効果を長期的かつ包括的に検討した最初の研究である。

認知機能に関しては、介入群では非介入群に比べて注意移動が改善し、この効果は介入後まで保たれた。脳局所容積に関しては、非介入群で容積が減少し続けた両側中前頭回が、介入群では運動介入中に限って容積が保たれた。また、左中心前回の容積が運動量と有意に相関して増加した。認知機能と局所脳容積の変化の相関について検討したところ、介入群では介入中にのみ注意移動の変化と両側上前頭回、右下前頭回および左中前頭回の容積が、記憶の変化と左上・下前頭回の容積がそれぞれ有意な正の相関を示した。これらの結果は APOE の遺伝子型に影響されなかった (図 9)。

## 第 1 節 運動の経時的な効果

本研究では、運動が脳形態にもたらす効果は我々の予測した”use it or lose it”の法則通りであり、短期間の介入研究(Boyke, Driemeyer et al. 2008)と同様に一過性であった。一方で、認知機能に関しては、先行研究と同様に運動によって注意移動が改善し(Masley, Weaver et al. 2008)、介入後の追跡期間が終わるまで改善は続いた。長期の介入と追跡調査によって、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が示されたわけである。アルツハイマー病においては、脳の形態的および機能的画像における萎縮や血流低下が認知機能の低下に先行して起こると言われている(Trojanowski, Vandeerstichele et al. 2010)。このことが健常高齢者の老化にも当てはまると仮定すると、局所脳容積が運動介入後に減少していたことから、運動によって改善した認知機能もさらに時間を経ると低下する

可能性がある。しかし、我々の結果から、運動を続けることによって加齢性の脳萎縮が軽減され、長期にわたって認知機能の低下を遅らせる可能性が示唆された。

## 第2節 運動量との相関

注意移動は運動によって改善が認められたものの、その変化量は運動量とは相関していなかった。先行研究でも運動の強度と認知機能の変化には相関がないと報告されており (Smith, Blumenthal et al. 2010)、運動の量や強度よりも運動が習慣化することの重要性が示唆された。我々の結果から運動を継続する限り前頭前皮質の容積が保持されると推察すると、楽しく無理のない強度の有酸素運動を取り入れることが、認知機能の維持や改善により効果的である可能性がある。

一方、左中心前回の容積は運動量が多い者ほど増加していた。ラットでは、運動によって一次運動野の血管新生が促進され、脳血流量が増加することが報告されている (Swain, Harris et al. 2003)。また、ヒトの機能 MRI 研究においても、指の運動課題によって一次運動野の活性化領域が拡大したことから、ニューロンのシナプス結合が改善するのではないかと推測されている (Karni, Meyer et al. 1995)。これらの知見は我々が得た結果と合致していると考えられる。

## 第3節 認知機能と脳形態の関連性

介入群でのみ、介入中には注意移動の得点変化と前頭前皮質の容積変化に正の相関が認め

られた。注意移動は遂行機能の一部であり、その機能局在は外側前頭前皮質 (lateral prefrontal cortex: IPFC) にあると考えられている(Mirsky 1987)。注意移動の変化と関連した領域は IPFC と重なっており、運動によって前頭前皮質が活性化された結果、容積保持と遂行機能の改善がもたらされた可能性が示唆された。また、記憶は 2 群において有意な交互作用は認められなかったものの、介入中に記憶の得点変化と左前頭前皮質の容積変化が有意な正の相関を示した。これは記憶の符号化や想起においても橋渡しの役割を果たす(Fletcher and Henson 2001) IPFC が活性化された影響と推測される。海馬は記憶の機能において重要な役割を担っているが、本研究では有意な相関は認められなかった。Erickson らによれば、中等度の有酸素運動を 1 年間行うことによって高齢者の海馬前部の容積が増加した(Erickson, Voss et al. 2011)。また、Herting と Nagel の研究では、若年者において海馬の容積と運動強度に正の相関が認められている(Herting and Nagel 2012)。したがって、軽強度の運動を採用した本研究で海馬が検出されなかったことはこれらの先行研究の結果と矛盾しない。

#### 第 4 節 前頭前皮質容積が保持される機序

先行研究(Colcombe, Erickson et al. 2006)では、運動による前頭前皮質の容積の増加が報告されている。一方、本研究では、注意移動や記憶の得点が改善する者ほど前頭前皮質の容積が増加するという相関性は認められたものの、平均としては前頭前皮質の容積に有意な増加は認められず、容積が保持されるにとどまった。前頭前皮質は加齢性の萎縮がもっとも起こりやすい領域であり(Raz, Gunning-Dixon et al. 2004)、非介入群の前頭前皮質容積は、実際に

経過と共に減少し続けた。前頭前皮質においては加齢に伴って容積の減少のみならず機能の低下が生じること(Bentourkia, Bol et al. 2000; Volkow, Logan et al. 2000)が報告されている。これらを踏まえると、本研究で認められた前頭前皮質の容積保持は、加齢に伴う前頭前皮質での神経伝達物質や糖代謝、血流・虚血性変化など様々なレベルでの機能低下が、運動によって軽減された結果であると推察される。今後、脳血流 SPECT や PET、MRS などの機能画像を用いた追試によって、運動が脳にもたらす効果をさらに解明することが期待される。

## 第5節 APOE による影響

APOE  $\epsilon 4$  による影響は認知機能においても脳形態においても認められなかった。APOE の遺伝子型が高齢者の運動効果にどう影響するかについては一致した結果が得られていないが、 $\epsilon 4$  保因者の方がむしろ運動効果が大きいと報告している研究もある(Rovio, Kareholt et al. 2005)。本研究では、運動の結果は APOE  $\epsilon 4$  の有無には影響されなかった。生活因子の一つである運動によって認知機能や脳形態にもたらされる効果が、APOE の遺伝子型に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防止だけでなく、アルツハイマー病の発症を遅らせる可能性を秘めている。ただし、本研究の対象者数は限られており、また、その対象者における APOE  $\epsilon 4$  の保因率 (17%) が日本人における一般的な保因率である 9% 前後(Zaman, Ikemoto et al. 1997)と比して高い。したがって、より大規模な追試や他の地域でのコホート研究が必要である。



## 第6節 制約

地域介入研究という性質からランダム化比較試験を行うことはできず、対象を対象者の希望によって割り付けた。その結果、開始時の属性において、教育年数、開始時の MMSE 得点、5-Cog 合成得点に有意差を認めた。これらは介入開始時において非介入群の認知機能が介入群に比べて低いとまとめられる。この問題を解決すべく、我々は傾向スコアを用いてこれらの共変量の有意差を調整した。また、開始時の脳画像について独立した2サンプルの T 検定を行ったところ、前頭前皮質の容積に両群間で有意差は認められなかった。さらに、運動群のみにおいても、介入前後で有意な注意移動の改善を認めたことから、運動による効果を評価できたと考えられる。本研究はこれまでにない長期の介入と追跡調査を行っている。それだけに、この結果は信頼性があるものと考えられる。

記憶においては2群共に有意な改善を認めたことから、5-Cog における記憶の課題には学習効果が存在した可能性がある。しかし、非介入群では、その他のドメインではどの2時点間においても有意差は認められなかった。

# 第 5 章 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、注意移動の機能が持続的に改善し、前頭前皮質の加齢性萎縮は一過性に軽減した。これらの効果は APOE の遺伝子型に関係なく認められた。軽強度の運動は継続しやすく、遂行機能の改善に効果があるという点で、加齢に伴う認知機能低下の予防に有用であることが示唆された。

# 謝辭

終わりに臨み、本研究の達成と論文作成において御指導と御教示を賜りました多くの方々に御礼申し上げます。

指導教員の朝田隆先生におかれましては、絶えず本研究の方向性を指し示して頂き、結果をどう捉え考察するべきかをご教授頂きました。深く感謝申し上げます。

また、運動介入プログラムの開発と論文の作成で多大なる御協力を賜りました筑波大学体育系 征矢英昭教授、ならびに山形県立米沢女子短期大学健康栄養学科 加藤守匡准教授に心より感謝いたします。

統計学的処理に関しましては、久留米大学バイオ統計センター 角間辰之教授、ならびに京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学 川口淳准教授にご指導頂き、解析方法で壁にぶつかる度にご教示頂きました。ここに感謝の意を表します。

副指導教員の新井哲明先生、ならびに水上勝義先生におかれましては、研究者としての教養をご教授頂くと共に論文を添削して頂きました。厚く御礼申し上げます。

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター部長の松田博史先生には画像解析の手法に関して、多大なるご協力を賜り感謝いたします。

副指導教官の根本清貴先生には、日頃よりきめ細やかなご指導を頂き、本研究全般にわたって御尽力を賜りました。また、好奇心と創意工夫という研究者にとって大事な心構えを教えてくださいました。心より御礼申し上げます。

# 参考文献

- Ainsworth, B. E., W. L. Haskell, et al. (2000). "Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities." Medicine and science in sports and exercise **32**(9 Suppl): S498-504.
- American College of Sports Medicine Position Stand. (1998). "The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults." Med Sci Sports Exerc **30**: 975-991.
- Anderson, B. J. (2011). "Plasticity of gray matter volume: the cellular and synaptic plasticity that underlies volumetric change." Dev Psychobiol **53**(5): 456-465.
- Angevaren, M., G. Aufdemkampe, et al. (2008). "Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment." Cochrane Database Syst Rev(2): CD005381.
- Bentourkia, M., A. Bol, et al. (2000). "Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging." Journal of the neurological sciences **181**(1-2): 19-28.
- Borg, G. A. (1973). "Perceived exertion: a note on "history" and methods." Med Sci Sports **5**(2): 90-93.
- Boyke, J., J. Driemeyer, et al. (2008). "Training-induced brain structure changes in the elderly." J Neurosci **28**(28): 7031-7035.
- Cherbuin, N., L. S. Leach, et al. (2007). "Neuroimaging and APOE genotype: a systematic qualitative

review." Dementia and geriatric cognitive disorders **24**(5): 348-362.

Colcombe, S. J., K. I. Erickson, et al. (2006). "Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **61**(11): 1166-1170.

Deeny, S. P., D. Poeppel, et al. (2008). "Exercise, APOE, and working memory: MEG and behavioral evidence for benefit of exercise in epsilon4 carriers." Biological psychology **78**(2): 179-187.

Erickson, K. I., M. W. Voss, et al. (2011). "Exercise training increases size of hippocampus and improves memory." Proc Natl Acad Sci U S A **108**(7): 3017-3022.

Etnier, J. L., R. J. Caselli, et al. (2007). "Cognitive performance in older women relative to ApoE-epsilon4 genotype and aerobic fitness." Medicine and science in sports and exercise **39**(1): 199-207.

Fazekas, F., R. Kleinert, et al. (1993). "Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities." Neurology **43**(9): 1683-1689.

Fletcher, P. C. and R. N. Henson (2001). "Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging." Brain **124**(Pt 5): 849-881.

Freedman, M. L., L.; Kaplan, E.; Winocur, G.; Shulman, K.; Delis, DC. (1994). Clock drawing. A neuropsychological analysis., Oxford University Press.

Grober, E., H. Buschke, et al. (1988). "Screening for dementia by memory testing." Neurology **38**(6): 900-903.

Herting, M. M. and B. J. Nagel (2012). "Aerobic fitness relates to learning on a virtual Morris Water



- Task and hippocampal volume in adolescents." Behavioural brain research **233**(2): 517-525.
- Hixon, J. E. and Vernier, D. T. (1990). "Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI." J Lipid Res **31**(3): 545-548.
- Hoshino, T. and K. Okada (2006). "Estimation of causal effect using propensity score methods in clinical medicine, epidemiology, pharmacoepidemiology and public health; a review." J. Natl. Inst. Public Health **55**(3): 230-243.
- Karni, A., G. Meyer, et al. (1995). "Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning." Nature **377**(6545): 155-158.
- Kato M, Tsutsumi T, et al. (2006). "The psychophysiological effects of exercise combined with stepping, swinging and grasping hand on reducing stress by improving hedonic tone in the elderly." Stress Management Research **3**(1):11-16.
- Lancaster, J. L., M. G. Woldorff, et al. (2000). "Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping." Human brain mapping **10**(3): 120-131.
- Lautenschlager, N. T., K. L. Cox, et al. (2008). "Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial." JAMA : the journal of the American Medical Association **300**(9): 1027-1037.
- Masley, S. C., W. Weaver, et al. (2008). "Efficacy of lifestyle changes in modifying practical markers of wellness and aging." Alternative therapies in health and medicine **14**(2): 24-29.
- McDonald, B. C., S. K. Conroy, et al. (2010). "Gray matter reduction associated with systemic

- chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study." Breast Cancer Res Treat **123**(3): 819-828.
- Mirsky, A. F. (1987). "Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention." Environ Health Perspect **74**: 191-199.
- Miyamoto, M., C. Kodama, et al. (2009). "Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey." J Clin Neurosci **16**(2): 270-276.
- Nemoto, K., I. Dan, et al. (2011). "Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis." BMC medical imaging **11**: 3.
- Podewils, L. J., E. Guallar, et al. (2005). "Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study." American journal of epidemiology **161**(7): 639-651.
- Raz, N., F. Gunning-Dixon, et al. (2004). "Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume." Neurobiol Aging **25**(3): 377-396.
- Rovio, S., I. Kareholt, et al. (2005). "Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease." Lancet neurology **4**(11): 705-711.
- Sled, J. G., A. P. Zijdenbos, et al. (1998). "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data." IEEE Trans Med Imaging **17**(1): 87-97.
- Smith, P. J., J. A. Blumenthal, et al. (2010). "Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-

- analytic review of randomized controlled trials." Psychosom Med **72**(3): 239-252.
- Sohlberg, M. M., CA. (1986). Attention Process Training Manual, Association for Neuropsychological Research & Development.
- Solomon, P. R. and W. W. Pendlebury (1998). "Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen." Family medicine **30**(4): 265-271.
- Swain, R. A., A. B. Harris, et al. (2003). "Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat." Neuroscience **117**(4): 1037-1046.
- Trojanowski, J. Q., H. Vandeerstichele, et al. (2010). "Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects." Alzheimers Dement **6**(3): 230-238.
- van Uffelen, J. G., A. P. M. J. Chin, et al. (2008). "The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review." Clin J Sport Med **18**(6): 486-500.
- Volkow, N. D., J. Logan, et al. (2000). "Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism." The American journal of psychiatry **157**(1): 75-80.
- Wechsler, D. (1981). WAIS-R: Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised., Harcourt Brace Jovanovich for Psychological Corp.
- Wenham, P. R., W. H. Price, et al. (1991). "Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR." Lancet **337**(8750): 1158-1159.
- Woolrich, M. W., S. Jbabdi, et al. (2009). "Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL."

Neuroimage **45**(1 Suppl): S173-186.

Yasuno, F., S. Tanimukai, et al. (2012). "Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline." Neurobiol Aging.

Zaman, M. M., S. Ikemoto, et al. (1997). "Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population. The Shibata Study." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology **17**(12): 3495-3504.

Zhu, J., D. B. Sharma, et al. (2012). "Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer." JAMA **307**(15): 1593-1601.

# 略語一覽

略称	日本語名	英語名
APOE	アポリポ蛋白 E	Apolipoprotein E
BA	ブロードマンの脳地図	Brodmann area
DNA	デオキシリボ核酸	Deoxyribonucleic acid
FSL		FMRIB software library
FWE		Family-wise error
HSD		Honestly significant difference
int	介入中	Intermediate
k	クラスターサイズ	Cluster size
IPFC	外側前頭前皮質	Lateral prefrontal cortex
METs	代謝当量	Metabolic equivalents
MMSE		Mini mental state examination
MNI	モントリオール神経学研究所	Montreal neurological institute
MPRAGE		Magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo
MRI	核磁気共鳴画像	Magnetic resonance imaging
MRS	MR スペクトロスコピー	Magnetic resonance spectroscopy
N3		Nonparametric nonuniform intensity normalisation
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
post	介入後	Post-intervention
pre	介入前	Pre-intervention
PS	傾向スコア	Propensity score
SPECT	単一光子放射断層撮影	Single photon emission computed tomography
SPM		Statistical parametric mapping
TE	エコー時間	Echo time
TR	繰り返し時間	Repetition time
VBM		Voxel-based morphometry
WAIS-R	ウェクスラー成人知能検査改訂版	Wechsler adult intelligence scale-revised

# 図表

図 1. 本研究の調査内容を示したシエーマ

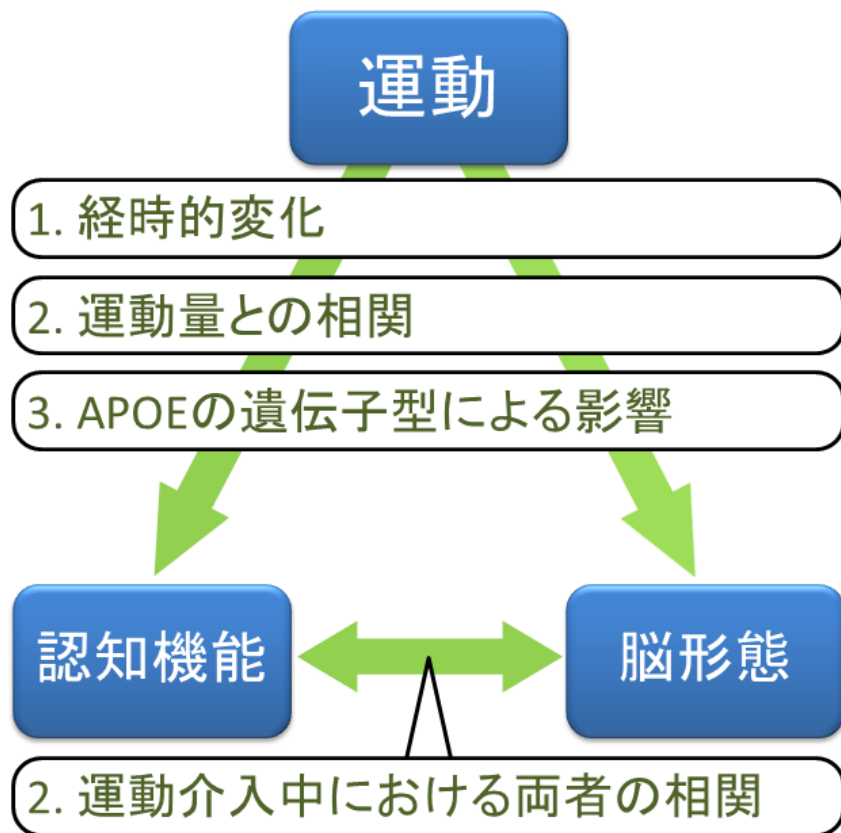




図 2. 対象者の選定

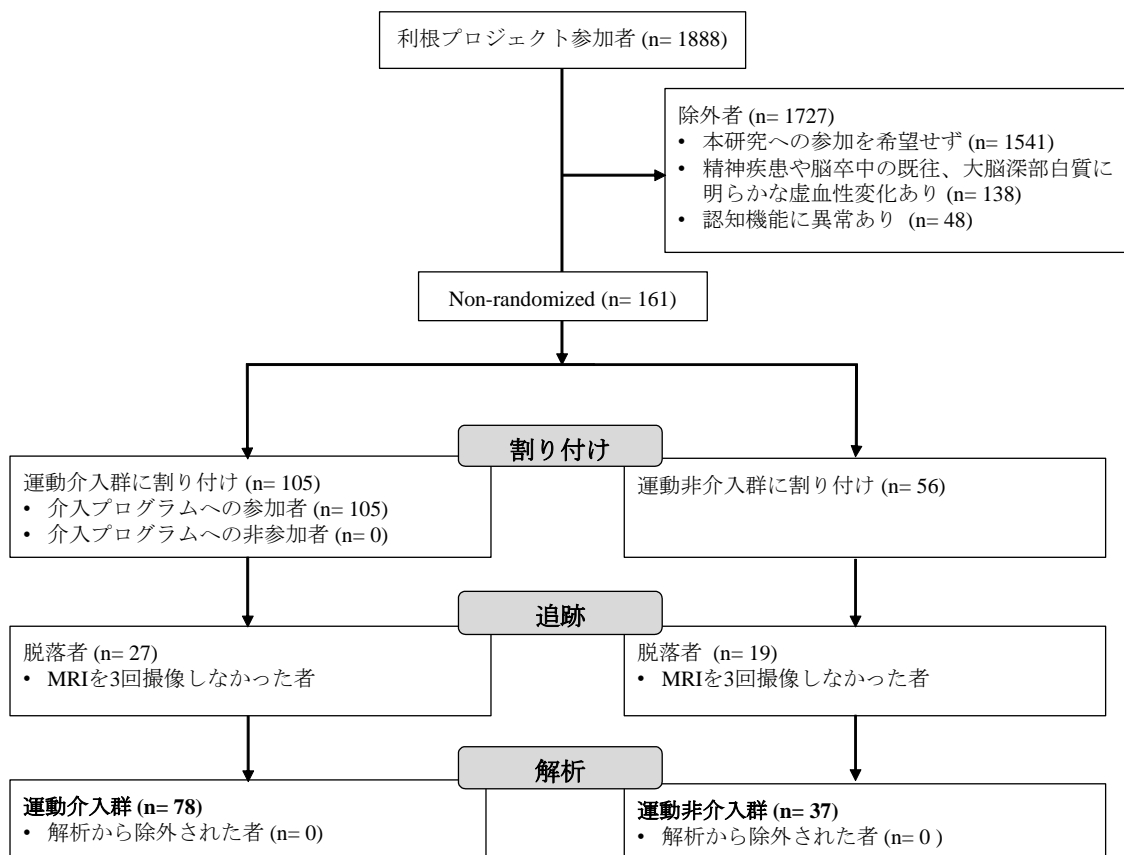


図 3. 頭部 MRI の前処理のシェーマ

左はある対象者の3回の縦断画像。まず N3 によって信号不均一を補正し、磁場によるコントラストのムラを軽減した。各回の画像は撮像時の姿勢などによってそれぞれ傾きが異なるため、初回の画像に位置合わせを行った後、本研究の解析で対象とする灰白質を分割化した。その後、pre 画像をモンリオール神経学研究所の標準脳を基に非線形変換によって標準化した。この際に得られたパラメータを用いて int および post の画像も標準化した。この方法により、個人の縦断画像という特性を活かした、ずれの少ない標準化が可能となる。さらに、これらの標準化画像を平滑化した。

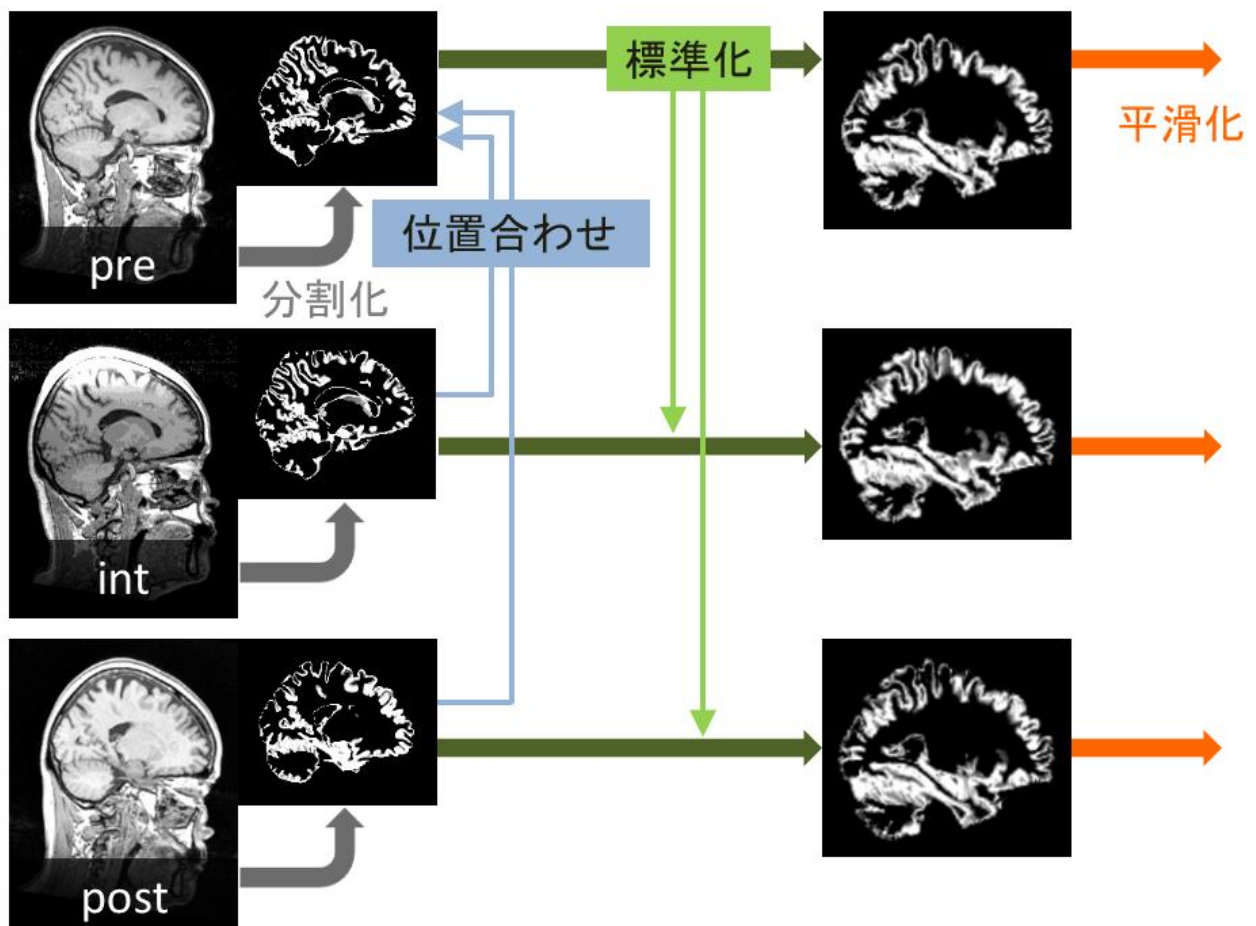


図 4a. 運動に伴う認知機能の経時的変化 (PS を共変量として扱った場合)

反復測定分散分析の結果、注意移動に有意な交互作用 ( $p=0.01$ ) を認め、この注意移動においては、介入群ではいずれの 2 時点でも有意に改善した ( $* p < 0.01$ )。

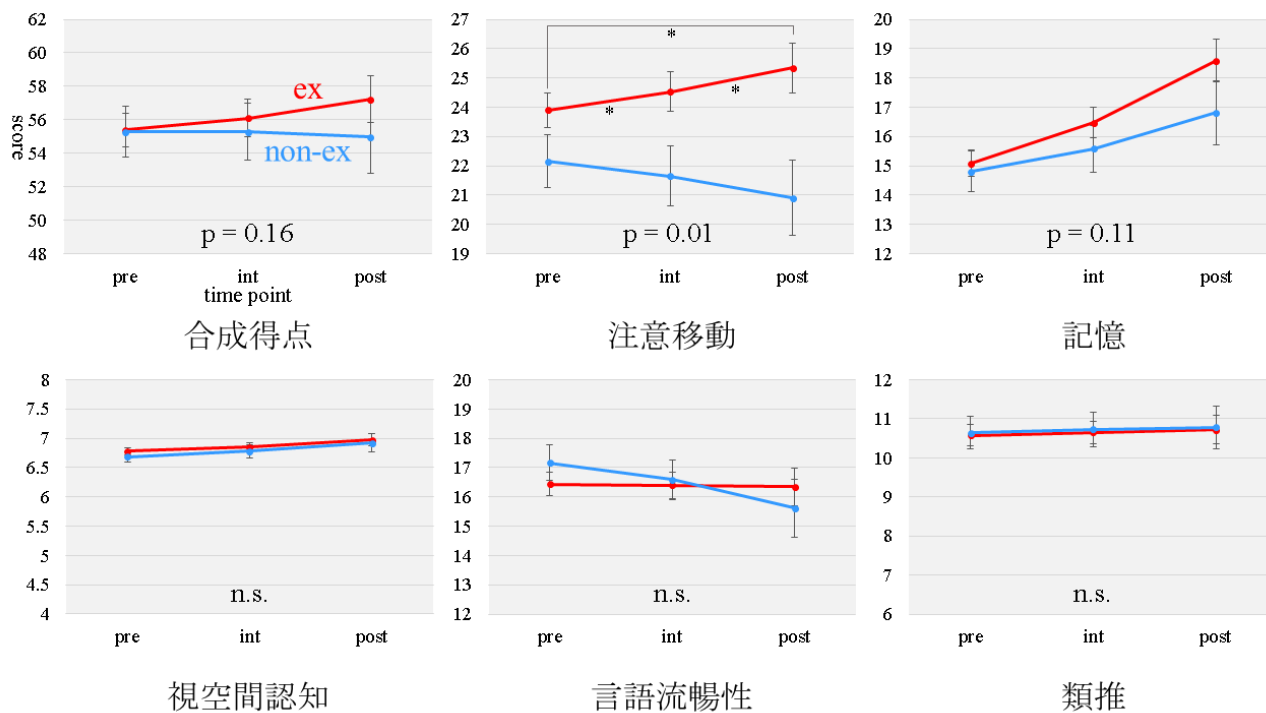


図 4b. 運動に伴う認知機能の経時的変化（個々の属性を共変量として扱った場合）

性別、教育年数、介入開始時の年齢、MMSE 得点、5-Cog 合成得点を共変量として扱い、反復測定分散分析を行った結果、図 4a と同様に注意移動に有意な交互作用 ( $p = 0.01$ ) を認め、この注意移動においては、介入群ではいずれの 2 時点でも有意に改善した ( $* p < 0.01$ )。

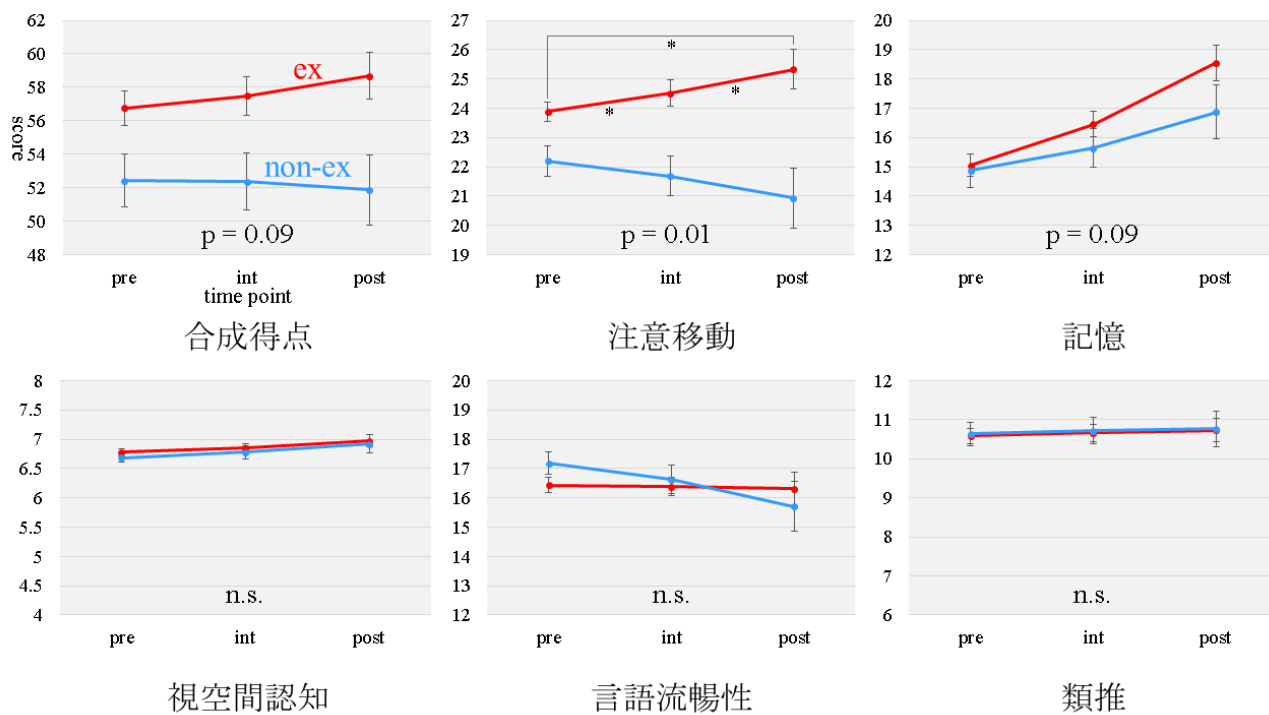


図 5. 運動に伴う局所脳容積の経時的変化

運動介入中に容積が増加し、介入後に減少するというコントラスト[-0.5 1 -0.5]において両側中前頭回で有意な交互作用を認めた (FWE-p < 0.05 with small volume correction)。この領域の容積は、非介入群ではいずれの2時点でも有意に減少した (\* p < 0.05) のに対し、介入群では介入中 (int-pre) のみ有意差は認められず、容積が保持された。一方、介入後 (post-pre) は有意に容積が減少した (\* p < 0.05)。

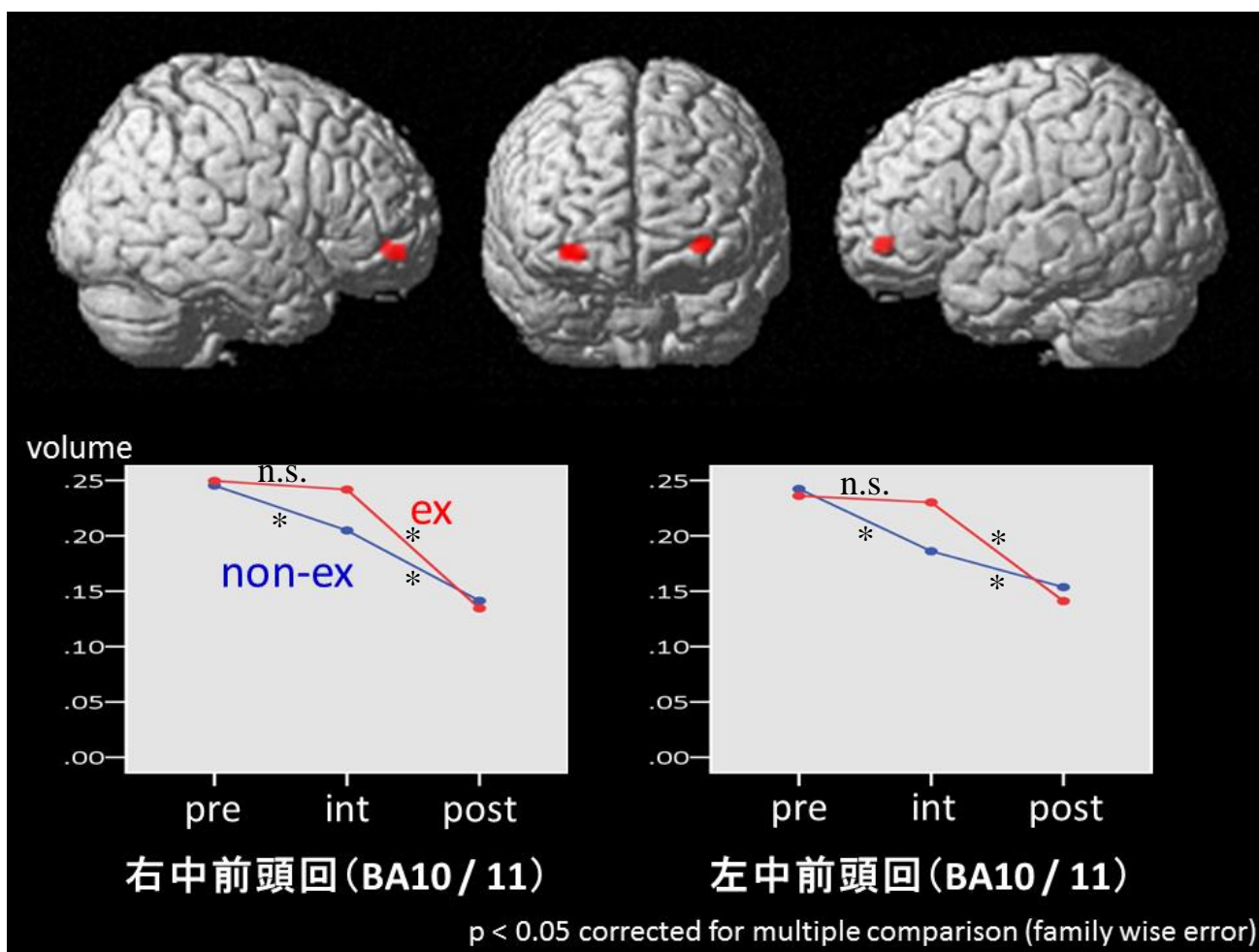


図 6. 運動量と正の相関を示して容積が変化した脳領域

運動群において介入中 (int-pre) に運動量と正の相関を示して容積が変化した領域として、左中心前回 (BA 6, Talairach 座標: -61, -6, 33,  $p = 0.016$ ,  $t = 3.87$ ) が検出された (FWE- $p < 0.05$  with small volume correction)。

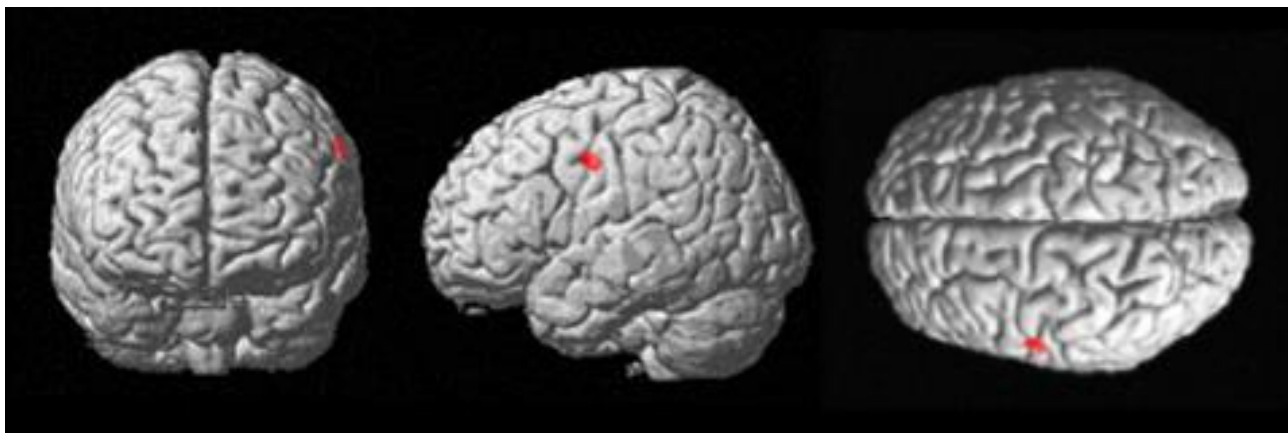


図 7a. 介入群において介入中の注意移動の得点変化と相関して容積が変化した脳領域

SPM8 の multiple regression analysis を用いて、介入中 (int-pre)の注意移動の得点差と容積変化を 2 変量とした相関解析を行った結果。注意移動の変化と有意な正の相関を示して容積が変化した領域としては、右下前頭回 (BA46)、右上前頭回 (BA 11)、そして左上前頭回 (BA 10/11) および左中前頭回 (BA 47) の 3 つのクラスターが検出された (FWE-p < 0.05 with small volume correction)。各クラスターにおける容積変化 (横軸) と注意移動の得点変化 (縦軸) の相関をグラフに示した。

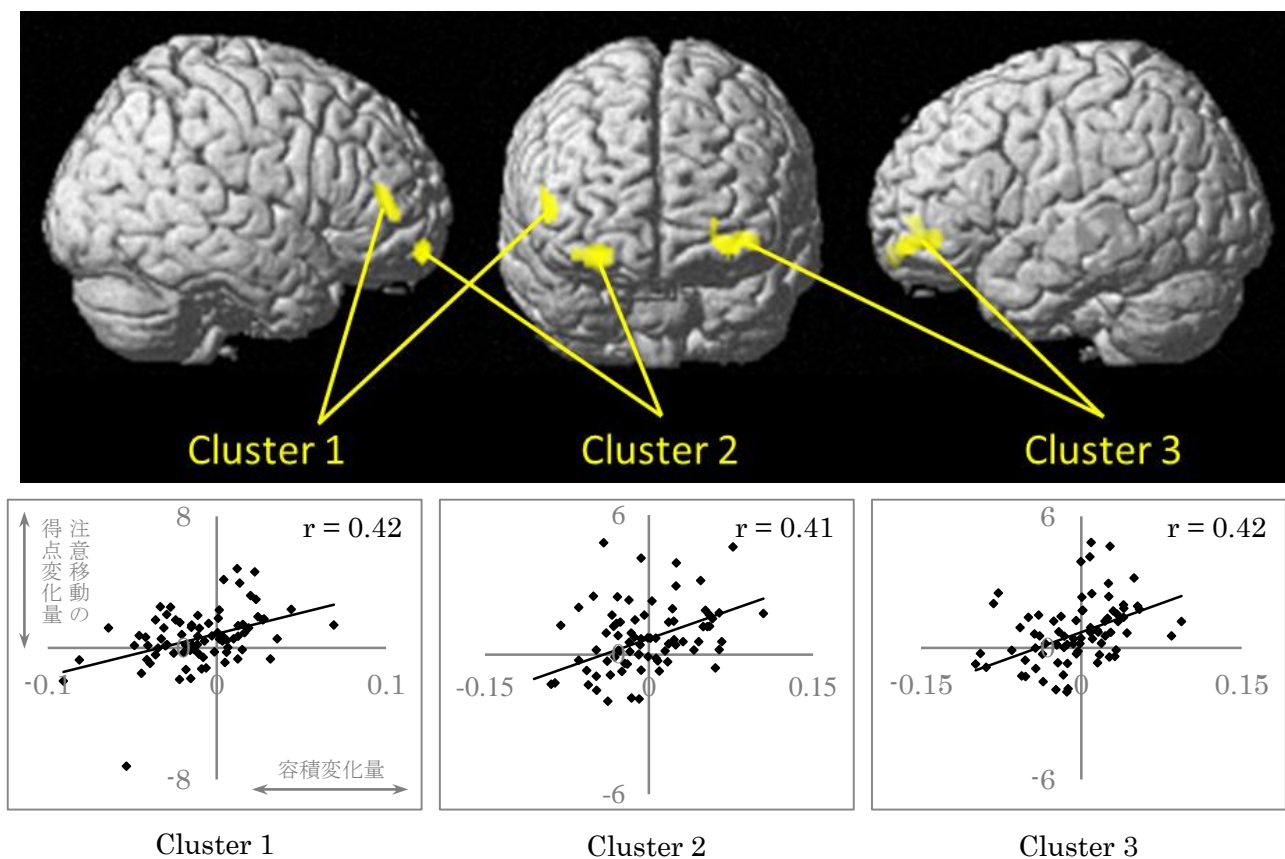


図 7b. 介入群において介入中の記憶の得点変化と相関して容積が変化した脳領域

SPM8 の multiple regression analysis を用いて、介入中 (int-pre)の記憶の得点差と容積変化を 2 変量とした相関解析を行った結果。記憶の変化と有意な正の相関を示して容積が変化した領域としては、左上前頭回 (BA 11) および左下前頭回 (BA 9) の 2 つのクラスターが検出された (FWE-p < 0.05 with small volume correction)。各クラスターにおける容積変化 (横軸) と記憶の得点変化 (縦軸) の相関をグラフに示した。

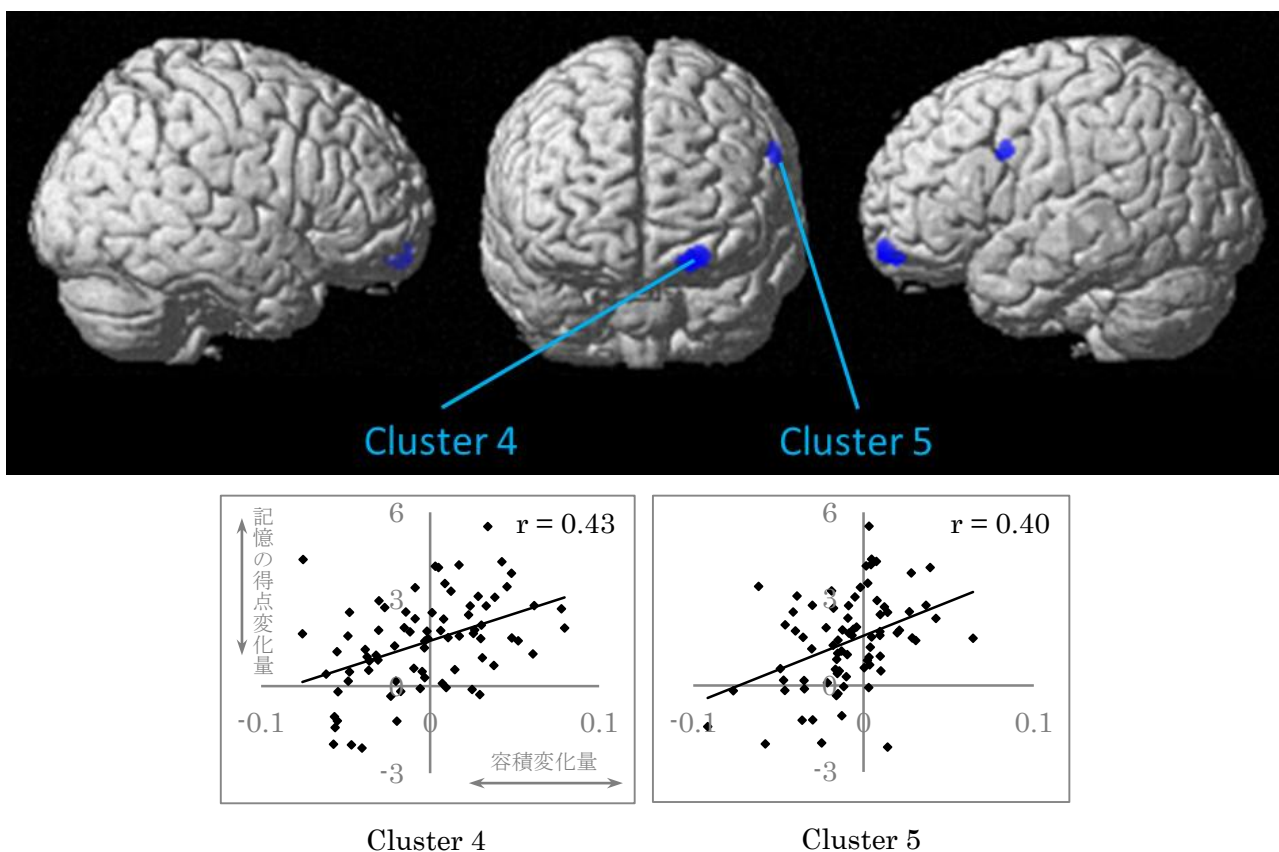




図 7c. 図 5, 7a, 7b で検出された領域

介入群で介入中において注意移動（黄色）と記憶（青色）の改善に伴って容積が増加した領域と、図 5 で示した両側前頭前皮質の 2 領域（BA 10/11：赤色）。BA 11 においてこれらの領域が重複していた。

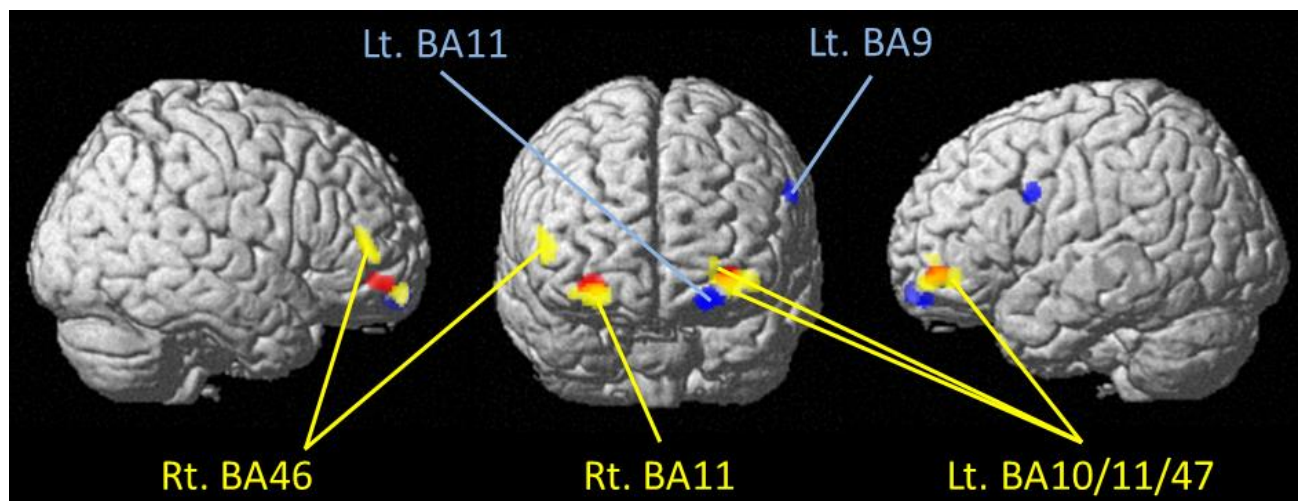


図 8. APOE ε4 保因の有無で介入群を割り付けた際の認知機能の経時的変化

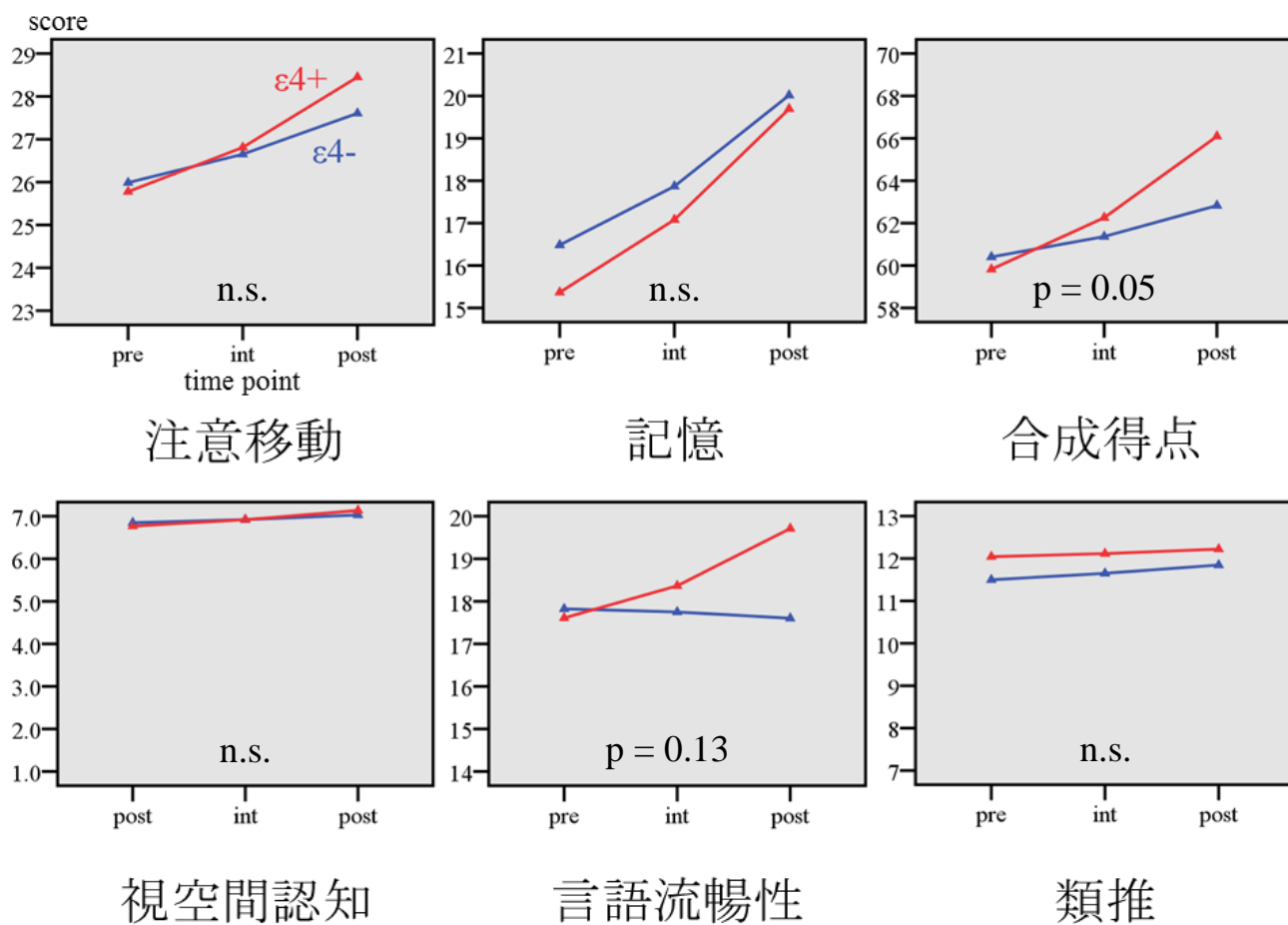


図 9. 本研究の結果の概略

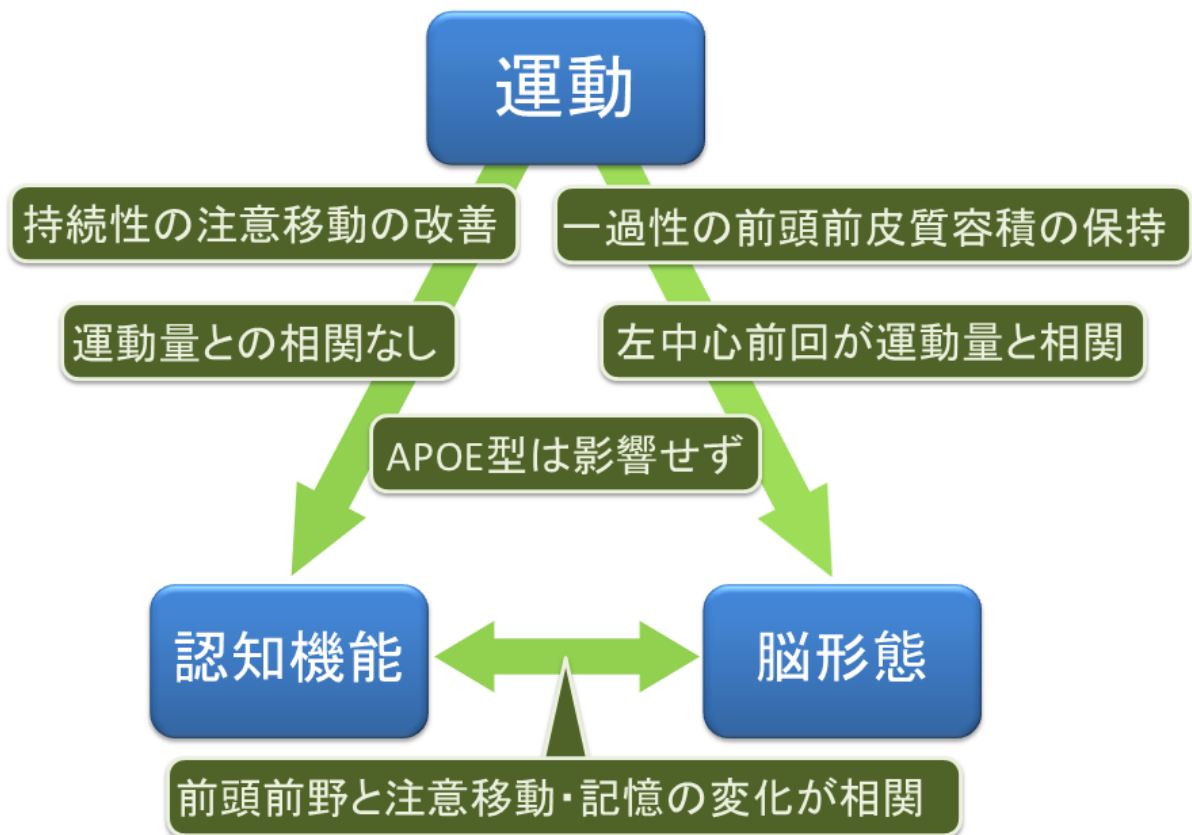


表 1a. 介入開始時における対象者の属性

属性	ex (n = 78)	non-ex (n = 37)	p 値
	Mean ± SD	Mean ± SD	
年齢	72.2 ± 4.1	72.2 ± 4.8	n.s.*
教育年数	11.6 ± 2.7	10.0 ± 2.5	< 0.05*
性	女性 46 名 (59%)	女性 15 名 (41%)	n.s.**
MMSE	28.8 ± 1.5	27.9 ± 2.1	< 0.05*
5-Cog <sup>1</sup>	58.6 ± 11.5	48.4 ± 14.5	< 0.05*
APOE ε4 保因者	10/58 (17%)	4/28 (14%)	n.s.**

<sup>1</sup> 5-Cog 合成得点 \*2 サンプルの T 検定 \*\* χ<sup>2</sup> 二乗検定

表 1b. 傾向スコア (PS) 調整前後の各共変量の p 値

	PS 調整前	PS 調整後*
性	0.065	0.982
年齢	0.930	0.999
教育年数	0.002	0.966
MMSE	0.007	0.971
5-Cog	0.000	0.946

\*各共変量を従属変数、群および PS を独立変数として線形回帰分析を行った際の群の有意確率

表 2. 介入中に運動によって容積が保持された灰白質領域

領域	BA	x	y	z	k	t 値*
左中前頭回	10	-28	48	-6	116	3.83
右中前頭回	11	30	45	-7	159	3.69

\*FWE < 0.05 with small volume correction

表 3a. 介入群において介入中の注意移動の変化に伴って容積が変化した脳領域

領域	BA	x	y	z	k	t 値*
Cluster 1: 右上前頭回	11	27	58	-14	142	4.09
Cluster 2: 右下前頭回	46	50	43	9	102	3.98
Cluster 3: 左上前頭回	11	-30	55	-12	189	3.87

\*FWE < 0.05 with small volume correction

表 3b. 介入群において介入中の記憶の変化に伴って容積が変化した脳領域

領域	BA	x	y	z	k	t 値*
Cluster 4: 左上前頭回	11	-22	57	-18	208	4.37
Cluster 5: 左下前頭回	9	-58	9	9	57	3.88

\*FWE < 0.05 with small volume correction

# 参 考 论 文