平成 26 年度

博士論文

ヒトの実行機能は低強度運動で高まるか

: 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

邊　坰鎬

目次

目次 i

List of Tables iv

List of Figures v

略号と記号 vii

関連論文 x

第１章　緒言 1

第２章　先行研究 6

１．前頭前野が司る実行機能(Executive functions) 6

２．実行機能の脳科学的評価 6

２−１．fNIRS による神経活動の測定と限界 6

２−２．fNIRS による実行機能課題（CWST）時の神経活動の測定 8

２−３．fNIRS で用いた運動による実行機能向上とその神経基盤 9

３．実行機能と運動 9

３−１．実行機能やその神経基盤の決定因子 9

３−２．運動による前頭前野の構造・機能的な変化 10

３−３．一過性運動によって高まる実行機能の脳内メカニズム 11

４．覚醒と関わるコリン作動性神経 12

４−１．低強度運動で活性化するコリン作動性神経 12

４−２．間接的に測定できる気分の変化 13

第３章　研究目的および課題 15

第４章　異なる強度の運動後における事象関連脳血流応答を fNIRS で測定するための実験プロトコルの作成（研究課題１−１） 17

１．目的 17

２．方法 18

２−１．被験者 18

２−２．実験手順 19
２−３．中大脳動脈血流速度（MCAVmean） 20
２−４．皮膚血流（SBF） 20
２−５．呼気ガス 21
２−６．心拍数 21
２−７．統計処理 21
３．結果 23
３−１．運動強度により異なる生理的なパラメーターの変化 23
３−２．各強度の運動により高まる各パラメーターの回復過程 25
４．考察 27
５．要約 29
第５章　一過性の低強度運動が若齢成人の実行機能に及ぼす影響とその神経基盤（研究課題１−２） 30
１．目的 30
２．方法 31
２−１．被験者 31
２−２．実験手順 31
２−３．TDMS の測定 32
２−４．Color-word matching Stroop task 34
２−５．fNIRS データの測定 38
２−６．統計処理 44
３．結果 45
３−１．運動による HR と RPE の変化 45
３−２．CWST の反応時間(RT) 46
３−３．運動による気分の変化 48
３−４．運動による⊿反応時間と⊿覚醒度の関係 48

３−５．fNIRS データ 50

３−６．運動による⊿反応時間と⊿oxy-Hb の関係 54

３−７．運動による⊿覚醒度と⊿oxy-Hb の関係 54

４．考察 56

５．要約 58

非公開研究内容の要約 60

謝　辞 61

引用文献 62

List of Tables

Table 1	Subject's characteristics in the young	19
Table 2	Reaction time and error rate in the CWST in the young	46
Table 3	Contingency tables for McNemar test in the young	55
Table 4	Subject's characteristics in the elderly	68
Table 5	Reaction time and error rate in the CWST in the elderly	73
Table 6	Contingency tables for McNemar test in the elderly	82

List of Figures

Fig. 1	Exercise-intensity-dependent increases in neurotransmitters	13
Fig. 2	Experimental protocol for the young	20
Fig. 3	Measurement of non-cortical physiological parameters including MCAVmean and SBF	22
Fig. 4	Changes of non-cortical physiological parameters	24
Fig. 5	Time course of changes in levels of non-cortical physiological parameters in response to differential exercise intensities	26
Fig. 6	Experimental design for the young	32
Fig. 7	Two-dimensional mood scale	33
Fig. 8	Color-word matching Stroop task	35
Fig. 9	Example of the presentation of the CWST in the event-related design for the young	37
Fig. 10	Probe positioning of the fNIRS	39
Fig. 11	Changes of hemodynamic response in the oxy-Hb and deoxy-Hb during the CWST	41
Fig. 12	Virtual registration	43
Fig. 13	HR and RPE in reponse to an acute mild intensity exercise	45
Fig. 14	Stroop performance in the young	47
Fig. 15	Relationship between the arousal level and Stroop performance	49
Fig. 16	Cortical activation patterns during the CWST in both pre-sessions	51
Fig. 17	Exercise-induced cortical activations in ROIs	53
Fig. 18	Time course of changes in levels of non-cortical physiological parameters in regard to 10 min of mild intensity exercise in the elderly	63
Fig. 19	Experiemtal design for the eldely	70
Fig. 20	Examples of the presentation of CWST in the event-related design for the elderly	71
Fig. 21	Changes in HR and RPE score in control and exercise sessions	72

Fig. 22	Stroop performance in the elderly	74
Fig. 23	Relationship between the arousal level and Stroop performance	76
Fig. 24	Cortical activation patterns during the CWST in both pre-session in the eldely	78
Fig. 25	Exercise-induced cortical activation in ROIs in the elderly	80
Fig. 26	Age-related changes of the prefrontal activation in response to Stroop interference	84

略号と記号

○**ACC**

anterior cingulate cortex，前帯状皮質。帯状皮質の前部で、前頭前野皮質と頭頂葉などと接続して、トップダウンとボトムアップの処理や他の領域への制御の割り当ての中心的な役割を司る。特に、学習の初期や問題解決のような、実行に関わる努力を必要とする課題を行う際、賦活する脳領域として報告されている

○**BA**

broadmann's area，ブロードマンエリア。ブロードマンの脳地図と呼ばれており、大脳新資質の解剖学・機能的区分を通称である

○**BDNF**

brain-derived neurotrophic factor，脳由来神経栄養因子。神経細胞の分化、生存、機能維持に関与する神経栄養因子のひとつ

○**CWST**

color-word matching Stroop task，カラーワードマッチングストループ課題

○**deoxy-Hb**

deoxy-Hb，脱酸素化ヘモグロビン

○**DLPFC**

dorsolateral prefrontal cortex，前頭前野背外側部

○**ER**

event-related，事象関連

○**$ETCO_2$**

End-tidal carbon dioxide tension，終末期呼気二酸化炭素分圧

○**fMRI**

functional magnetic resonance imaging，機能的核磁気共鳴映像装置

○**fNIRS**
functional near-infrared spectroscopy，機能的近赤外線分光法装置

○**FPA**
frontopolar area，前頭極

○**LDF**
laser doppler flowmetry，レーザードップラー血流計

○**MCA**
middle cerebral artery，中大脳動脈

○**MCAVmean**
middle cerebral artery mean blood velocity，中大脳動脈平均血流速度

○**MNI 法**
Montreal Neurological Institute 法，モントリオール神経科学研究所で開発した脳の映像処理・解析法

○**$PaCO_2$**
arterial carbon dioxide partial pressure，動脈血二酸化炭素分圧

○**PET**
Positron Emission Tomography，陽電子放出断層撮影法

○**PFC**
prefrontal cortex，前頭前野

○**rCBF**
regional cerebral blood flow，局所脳血流

○**ROI**
region of interest，関心領域

○**RPE**
ratings of perceived exertion，主観的運動強度

○**SBF**
skin blood flow，皮膚血流

○**TCD**
transcranial doppler，超音波ドップラー

○**アストロサイト**
中枢神経系に存在するグリア細胞のひとつ

○**仮想レジストレーション**
頭皮上の測定座標から確立論的に脳の測定部位を推定する方法

○**国際 10-20 システム**
鼻根（N）と後頭極（I）を結ぶ線を 10%、20%、20%、20%、20%、10%に分割して頭皮上に基準点を決める方法

○**脳機能イメージング法**
生きている脳内の名部の生理学的な機能測定し映像化する方法や技術

関連論文

Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Kujach S, Kato M and Soya H. Possible influences of exercise-intensity-dependent increases in non-cortical hemodynamic variables on NIRS-based neuroimaging analysis during cognitive tasks: Technical note. ***Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry***. 18 : 327-332. 2014.

Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I and Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. ***Neuroimage***. 98 : 336-345. 2014

第１章　緒言

脳は、環境の変化や加齢などにより構造・機能的に変化する可塑性が高い臓器である。特に、注意・判断や計画・行動など、ヒトの実行機能を司る前頭前野は、加齢特異的に萎縮する脳部位とされる(Raz et al., 2004)。事実老年期には、前頭前野機能とりわけ生活の質（Quality of life）と密接に関連する実行機能の低下が示唆されている(Anderson et al., 2011; Hedden and Gabrieli, 2004; Schaie, 1996)。一方、習慣的な運動は、加齢が前頭前野に与える悪影響を防ぎ、脳機能の維持や向上に有効とされ、低下した実行機能改善に向けた高齢者の運動処方は有望である(Colcombe et al., 2006; Hillman et al., 2008; Hoetting and Roeder, 2013; Kramer et al., 2007; van Praag, 2009)。しかし、今日、習慣的に運動をおこなう人の割合は約 30%未満と極めて低い状況があり、運動の継続性を担保し、前頭前野が担う実行機能を高める最適な運動条件は未だ決着をみない。

運動の継続率が低い要因の大きなものに、心身の機能を向上させるために推奨されている運動条件が厳しいことが挙げられる。一般的に、生活習慣病の予防改善などを目的とした運動処方では中強度の運動を 1 日 30 分以上おこなうことが推奨されており、脳への効果も中強度やそれ以上の運動で確認されている。習慣的な中強度の運動が高次認知機能を担う前頭前野や海馬の体積を増加させること、すなわち脳の構造的可塑性を高めることで記憶能や実行機能を改善することが報告されている(Colcombe et al., 2006; 2004; Erickson et al., 2011)。しかし、運動は強度が高いほど不快感を高めることから、特に身体活動量が少ない低体力者や高齢者にとって中強度の運動は、運動を習慣化できない一因となっている(Ekkekakis et al., 2008; Ekkekakis and Lind, 2005)。低強度運動は中、高強度に比べ“運動アドヒレンス”が高いことから支持される。つまり、中強度やそれ以上の運動は脳への効果が確認されていても、身体活動量が少ない低体力者や高齢者にとって実践しにくく、長期間の効果を得るための運動アドヒレンス維持ができず、結果

的に継続性の担保が難しくなる問題がある。

そこで我々の研究室では、誰にも可能な軽運動の実用性に着目し、脳への有効性とその脳内機構を動物研究で明らかにし、それを基にヒト研究を展開している。まず、動物を用いストレス反応が少ない低強度運動モデルを確立し、低強度の運動によっても記憶や学習能力を司る海馬の活性や可塑性が高まることを報告した(Nishijima and Soya, 2006; Okamoto et al., 2012; Soya et al., 2007b)。果たして動物の海馬でみられる有益な効果が人の前頭前野でも奏功するかは不明だが、近年ヒトの研究でも、運動習慣のない高齢者と比べ、週２回以上軽強度の身体活動を継続した高齢者は認知症の発症率が低いことや(Rovio et al., 2005; Verghese et al., 2003)、低強度運動トレーニングで加齢による前頭前野の萎縮が抑制されることや脳機能が高まることが報告されている(Stevenson and Topp, 1990; Tamura et al., 2014)。したがって、ヒトにおいても、低強度運動が前頭前野の活動を高めて、実行機能を向上させる可能性は十分考えられる。

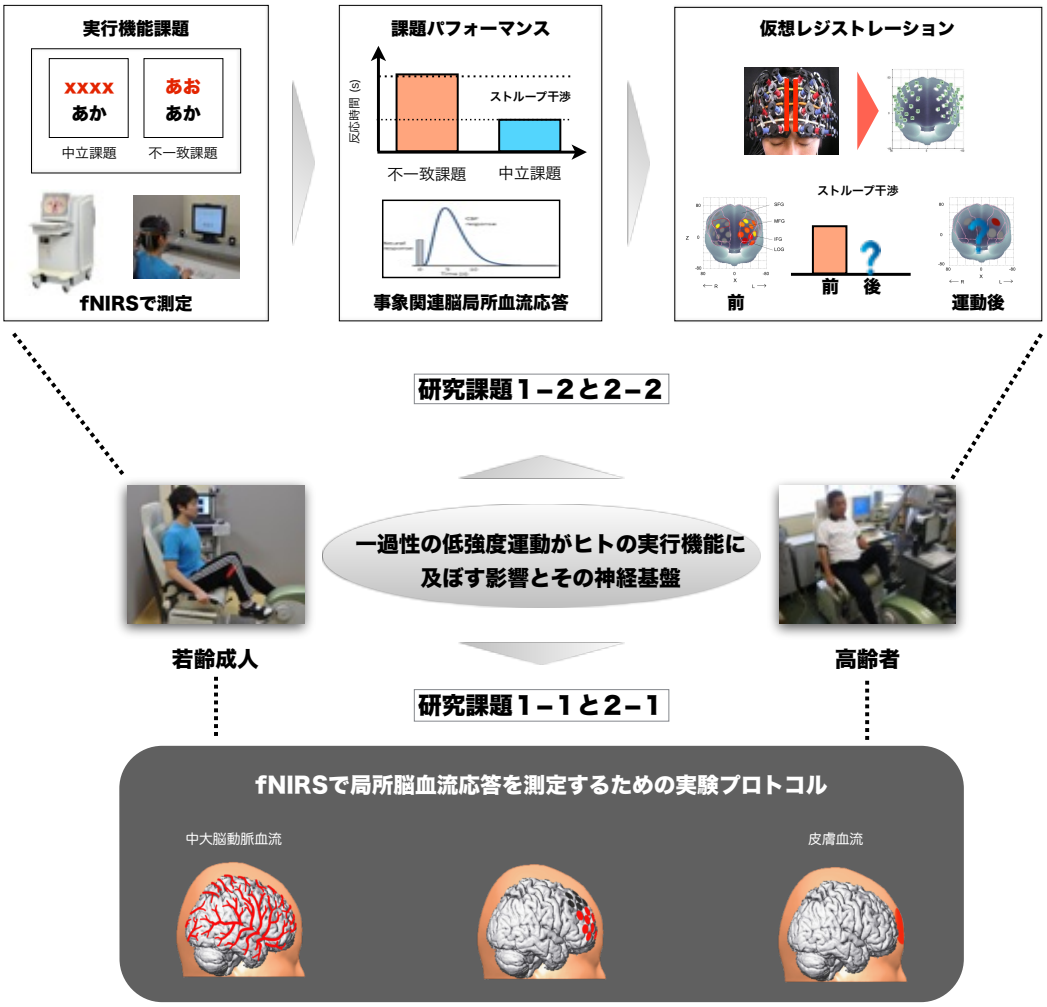
ヒトにおいて、実行機能への運動の直接効果をみるためには、様式や時間、とりわけ運動強度の違いを明確にした一過性の運動が、実行機能を評価する課題に与える影響を見るとともに、課題中の前頭前野の詳細な活動を測定することが必要である。運動効果が脳に及ぶ場合も運動強度により異なることは明白である(Hopkins et al., 2012; McMorris and Hale, 2012)。さらに長期間の運動介入では、生理、心理、社会的な様々な要因が変化し、その影響が複雑に絡みながら運動効果を産み出すことから、運動−脳−実行機能の連関をみるのは複雑過ぎるからである。我々の研究室では、実行機能評価課題としてストループ課題を、脳活動計測装置として fNIRS を用い、一過性の中強度運動が実行機能を向上させる際の神経基盤を検討してきた。そして、10 分間の 50%$\dot{V}o_{2peak}$の中強度運動は、若齢成人において左前頭前野背外側部の神経活動を亢進させて、ストループ課題の成績を向上させることを明らかにした(Yanagisawa et al., 2010)、また、健常な高齢者では、中強度である換気閾値（ventilatory threshold, VT）（$\dot{V}o_{2peak}$の 50～60%

水準)の 10 分間の運動は、若者とは異なる右半球の前頭極の神経活動を代償的に高めることで課題成績を向上させることを報告した(Hyodo et al., 2012)。この実験プロトコルを応用することで、一過性の低強度運動が実行機能に与える影響と、その神経基盤について検証することが可能である。

一過性の低強度運動でも実行機能が高まるとしたら、その生理的メカニズムとして覚醒レベルの向上が想定される。実行機能の向上に最適とされる一過性中強度の運動では、脳幹網様態賦活系が活性化することが動物実験から明らかとなっている。具体的には脳幹の橋にある青斑核（locus coeruleus, LC）由来のノルアドレナリン作動性神経、脳幹の中脳にある腹側被蓋野（ventral tegmental area, VTA）由来のドーパミン作動性神経などが興奮し(Dishman et al., 1997; Meeusen et al., 2001)、そこから投射を受ける前頭前野の神経活動を高めることが報告されている(Arnsten, 2011; 1998; Phillips et al., 2004)。ヒトの薬理学的な研究では、実行機能課題の遂行にはノルアドレナリン作動性神経やドーパミン作動性神経の活性が必要であることが陽電子放出断層撮影法（positron emission tomography, PET）を用いたニューロイメージング研究で報告されている(Artiges et al., 2000; Aston-Jones and Cohen, 2005; Barbas, 2000; Jahanshahi and Dirnberger, 1999)。つまり、もし運動で脳内モノアミン系が賦活すれば、その薬理作用を介して学習・記憶や注意などの実行機能のパフォーマンスが向上する可能性は十分考えられる。一方、一過性の低強度運動に関しては、動物でも脳内モノアミン効果は報告されていない。唯一、動物の歩行（速度が分速 10m 以下）時に、コリン作動性神経の活性が高まることが明らかになっている(Kurosawa et al., 1993)。コリン作動性神経は、前脳基底部・線条体・脳幹などに存在し、特に大脳皮質の広範な領域に投射されるため、一過性の低強度運動によって実行機能を司る脳部位に作用する可能性が考えられる。実際、実行機能課題をおこなう際、前頭前野や海馬内のアセチルコリンが増加し(Fadda et al., 2000; Giovannini et al., 2001; Passetti et al., 2000; Pepeu and Giovannini, 2004)、注意、記憶や学習などの認知課題

パフォーマンスに関与が報告されている(Blokland, 1995; Furey et al., 2000b)。したがって、一過性の低強度運動は、中強度の運動と異なる脳内の覚醒システム、コリン作動性神経の活性により前頭前野の神経活動の亢進や実行機能向上をもたらすことが想定される。ヒトの研究では、運動によって高まる脳内神経伝達物質の正確な測定は困難であることから、運動による覚醒レベルの変化は心理尺度を用いて測定することが有用である(Kuhbandner and Zehetleitner, 2011; Sakairi et al., 2013)。

そこで本研究では、ヒトの実行機能を評価するストループ課題とその神経基盤を検討することができる fNIRS を用い、一過性の低強度運動が健常若齢成人や高齢者の実行機能を高めるかを明らかにすることを目的とし、２つの研究課題、低強度運動でも若齢成人の実行機能は高まるか（研究課題１）、低強度運動は高齢者の実行機能の改善に有効であるか（研究課題２）を設定した。身体活動量が少ない低体力者や高齢者でも、無理なく自然に続けられる低強度の運動で脳機能を高めることが明らかになれば、その社会的意義が深いと言える。


実行機能課題
xxxx
あか
あお
あか
中立課題
不一致課題
fNIRSで測定
課題パフォーマンス
反応時間 (s)
ストループ干渉
不一致課題
中立課題
事象関連脳局所血流応答
仮想レジストレーション
ストループ干渉
前
後
前
運動後
研究課題１−２と２−２
一過性の低強度運動がヒトの実行機能に
及ぼす影響とその神経基盤
若齢成人
高齢者
研究課題１−１と２−１
fNIRSで局所脳血流応答を測定するための実験プロトコル
中大脳動脈血流
皮膚血流

本研究計画の概念図

第２章　先行研究

１．前頭前野が司る実行機能(Executive functions)

大脳皮質は大きく前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉の４つに分けられる。前頭前野は、大脳の前方を占める前頭葉のうち、運動野と運動前野、補足運動野を除いた部分であり、機能的に情動や動機づけに関わる内側部、底面部と高次な認知情報を処理に関わる外側部に大きく分けられる。特に、外側部が司る高次認知機能を実行機能と呼ぶ。実行機能とは、ある目標を達成するために、計画を立て、注意や行動を制御する能力である(Miyake et al., 2000)。

大脳皮質の中で、組織構造が均一な部分をひとまとまりと区分したブロードマンの脳地図では、前頭前野外側部の中でも背外側部（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）、腹外側部（ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC）、そして、前頭極（frontopolar area, FPA）に分けられる。多くのニューロイメージング研究によってそれぞれの脳部位が異なる認知的役割を担うことが明らかになった (Gilbert and Burgess, 2008)。

２．実行機能の脳科学的評価

２−１．fNIRS による神経活動の測定と限界

脳機能イメージング装置は、ある脳部位で神経活動が起こった際、局所脳血流（regional cerebral flood flow, rCBF）が増加する Neurovascular coupling の原理を基盤とする(C S Roy, 1890)。神経活動に伴う脳血流変化のメカニズムには様々な仮説があるが、神経活動の興奮をグリア細胞の一種であるアストロサイト (星状細胞) が感知し、毛細血管を拡張するという説が有力である (Haydon and Carmignoto, 2006)。アストロサイトは、樹状突起を伸ばし一方を多数のシナプスに接しつつ、もう一方を血管の周りを取り巻くように張り巡らされている。神経活動が亢進するとアストロサイトの Ca^{+}濃度変化

が引き金となってアラキドン酸の代謝産物が放出され、血管が拡張される。

fNIRS は、Neurovascular coupling の原理を用い、頭皮上に装着したプローブから近赤外線を頭蓋内に照射し、頭蓋を経て大脳新皮質の表面を通過して再び頭皮上に戻ってきた近赤外線の強度変化から、酸素化ヘモグロビン（oxygenated hemoglobin, oxy-Hb）と脱酸素化ヘモグロビン（deoxygenated Hemoglobin, deoxy-Hb）の濃度、さらに両者の和である総ヘモグロビン (total-hemoglobin, total-Hb)の濃度を測定することが可能である。また、fNIRS で測定された oxy-Hb と deoxy-Hb 動態は、機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging, fMRI）による脳血流（cerebral blood flow, CBF）動態と一致しており(Kleinschmidt et al., 1996)、多くの研究でデータの信頼性が十分検証されている(Koizumi et al., 2003; Obrig and Villringer, 2003)。

特に、fNIRS は、他の脳機能イメージング装置に比べ、測定時の体位に制約がないためストレスが少なく、自由行動下でも測定可能であることから、急性運動が認知機能を高める際の神経基盤解析に応用されており、いくつかの研究は fNIRS を用いて前頭前野の神経活動が運動中に増加することを報告している(Lucas et al., 2012)。運動野と前頭前野は、神経解剖学的に情報の相互投射をしていることが明らかになっているため(Barbas and Pandya, 1987; Luppino et al., 1993)、運動中に前頭前野の神経活動が増加してもおかしくない。しかし、近赤外線は皮膚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や大脳皮質に血液を供給する中大脳動脈血流など、神経活動を反映する局所脳血流変化以外の血流の変化が fNIRS のデータに混入してしまう可能性が高い。Yanagisawa ら (2010) は 10 分間の中強度運動が認知課題時の前頭皮質の神経活動に与える影響を検討するために、中強度運動後に皮膚血流や中大脳動脈血流などのグローバルな血流変化が安静レベルまで低下するまでの時間を検討することで実験プロトコルを確立したが、これらの血流変化は運動の強度や時間に依存して変化するため、異なる運動条件で実験を行う場合には再検討する必要がある。

２−２．fNIRS による実行機能課題（CWST）時の神経活動の測定

私どもの研究室では、実行機能に対する急性運動の効果を fNIRS で検討するために、ストループ課題の改良版である Color-word matching Stroop task (CWST)を、一つ一つの試行の間隔を空けて、それぞれの試行に対する局所脳血流応答をみる事象関連デザイン（event-related design, ER design）を用いている。この方法は、Schroeter ら(2002)が NIRO300 と CWST を用いて、課題による前頭前野の局所脳血流応答をはじめて測定した研究を基盤としている。

CWST 課題時、被験者はパソコンの画面に表示される上段の文字の色と下段の文字の意味が一致しているかを判断する。Neutral 課題は上段の文字が記号であり、Incongruent 課題は上段の文字の色と意味が異なる色の単語になっている。ヒトは文字をみる際に、その意味に対して自動的に反応してしまうことから、Incongruent 課題では単語の意味に対して自動的に起こる処理を抑制して、その単語の色に対して反応しなければならない。その結果、Neutral 課題との対比において Incongruent 課題の反応時間の遅延やエラー率が増大する。さらに、fNIRS による局所脳血流応答も、Neutral 課題に比べて、Incongruent 課題によって大きくなる。この Incongruent 課題と Neutral 課題の差分をストループ干渉と呼び、実行機能を反映する指標となる。fMRI や PET を用いた研究でもストループ干渉による特異的な神経活動は、主に前帯状皮質 (anterior cingulate cortex, ACC)と LPFC で報告されている。しかし、fNIRS はその照射距離の制限があるため、ACC などの前頭前野内側部の神経活動は測定できず、外側部のみ測定が可能である。実際に fNIRS を用いてストループ干渉による神経活動をモニタリングした研究では、年齢と関係なく両側の DLPFC の神経活動が強く確認されている(Schroeter et al., 2002; 2003)。

２−３．fNIRS で用いた運動による実行機能向上とその神経基盤

近年、我々の研究室では、一過性の中強度の運動が認知機能を改善することに注目し、体力向上を目的とした運動処方でおこなわれる強度である中程度の運動効果とその神経基盤を明らかにしてきた (Hyodo et al., 2012; Yanagisawa et al., 2010)。 Yanagisawa ら（2010）の研究では、20 歳代の若齢成人を対象に、10 分間の一過性中強度の自転車運動 (50%$\dot{V}O_{2peak}$) が実行機能を評価するストループ課題の成績や課題時の前頭前野の神経活動に与える影響を検討した。その結果、10 分間の中強度の運動は、ストループ課題遂行と関連する前頭前野背外側部の神経活動を亢進させることで課題成績を高めることを報告した。Hyodo らは高齢者に同様の実験を行い、ストループ課題中に代償的な神経活動が起こることを確認し、VT 強度 ($\dot{V}O_{2peak}$ の 50〜60%水準) の 10 分間の運動は若齢成人とは異なり、右半球の前頭極の神経活動を代償的に高めることで課題成績を向上させることを報告した。

３．実行機能と運動

３−１．実行機能やその神経基盤の決定因子

実行機能を司る前頭前野は、環境や加齢などの様々な要因のインタラクションにより構造・機能的に変化していく。

特に、加齢に伴って起こる脳の萎縮は、ヒトの高次認知機能を担う脳部位で特異的に観察される（Kramer et al., 2007）。例えば、Raz ら (2005) は、加齢によって感覚を司る一次感覚野などの体積は減少が見られなかったものの、高次認知機能を担う前頭前野や海馬の体積は減少していたことを報告した。実際、実行機能を評価できるストループ課題やネガティブプライミング課題などのパフォーマンスが加齢によって低下することが報告されている（Prakash et al., 2009; Verhaeghen and Cerella, 2002）。

前頭前野の萎縮と実行機能の低下にはどういう関係があるか。Schroeter ら（2003）

は、NIRS を用いて CWST 課題時の事象関連による前頭前野の局所脳血流動態を検討した。その結果、高齢者では若齢成人に比べて課題による脳血流変化が小さいことを報告している。また、前頭前野の萎縮現象が見られる血管性の痴呆患者においても CWST 課題に対する反応時間が遅くなっており脳血流反応も小さいことから、前頭前野萎縮による事象関連局所脳血流が実行機能課題の反応時間に関わっている可能性が示唆される(Schroeter et al., 2007)。

私どもがおこなった過去の研究では、若齢成人に比べ高齢者のストループ干渉による脳活動は広い範囲で起こった (Hyodo et al., 2012; Yanagisawa et al., 2010)。fNIRS を用いた Hyodo ら (2012) は、若齢成人ではストループ干渉による神経活動が左脳有意で見られるのに対して、高齢者では両側で見られることを報告した。この結果は、若齢成人に比べ高齢者におけるストループ課題の神経活動が下前頭回（inferior frontal gyrus）の全般でより強く現れることを報告した fMRI を用いた研究結果と一致する (Langenecker et al., 2004)。しかし、 加齢による神経基盤の変化ついては反対の結果も報告されている。fMRI を用いた Milham ら (2002) の研究は、若齢成人者では高齢者に比べてストループ干渉と密接な脳部位である前頭前野背外側部の神経活動が高いことを報告しており、fNIRS を用いた Schroeter ら (2003) もストループ課題関連脳部位の神経活動をあらわす NIRS 信号の amplitude が若年者に比べ高齢者が低くなっていることを報告している。

３−２．運動による前頭前野の構造・機能的な変化

近年の神経科学研究によって、運動はヒトの高次認知機能を司る前頭前野や海馬の構造・機能的変化を引き起こすことがわかってきた。

ヒューマン研究において、Colcombe ら(2004, 2006) は高齢者に対して、６ヶ月間、週３回の頻度で１時間の中強度有酸素運動をおこなわせたところ、前頭前野を中心とし

た灰白質・白質の体積が増加したこと、さらには実行機能を評価するフランカー課題を課したときに、若齢成人で神経活動がみられた脳部位（前頭葉、側頭葉の一部）が、強く使われるようになっていたことを明らかにした (Colcombe et al., 2006; 2004)。また、1～2 年間の運動トレーニングにより、加齢による海馬の萎縮が抑制されることや、記憶力が向上することが明らかになっている (Erickson et al., 2011)。 このように、習慣的な運動はヒトの脳の構造的、機能的低下を抑制するだけでなく健康の維持にも有効であることがわかってきた。

動物研究において、運動が空間認知機能や記憶を司る海馬の神経新生を促進し、シナプス可塑性や血管新生を高めることで脳機能が高まることが報告されている (van Praag et al., 2005).。我々の研究室では、運動によるストレス反応が少ない低強度のトレッドミル走運動モデルを確立し、低強度の一過性の運動や運動トレーニングが海馬の構造や機能に及ぼす影響を検討してきた。その結果、低強度の運動でも海馬の神経活動を高めること (Nishijima and Soya, 2006) や神経新生促進因子の脳由来神経栄養因子(brain derived neurotropic factor, BDNF)の発現が海馬で高まることを明らかにしており (Soya et al., 2007b)、低強度運動でのトレーニングが学習能力を支える海馬の神経新生を高めることを明らかにしている (Okamoto et al., 2012)。

しかし、長期間の運動効果は、生活スタイルの変化や食生活の影響などの様々な要因が含まれる。したがって、単純な運動の効果や、長期間の運動効果とつながる重要な知見を得るためには、一過性の運動効果について明らかにする必要性がある。

３−３．一過性運動によって高まる実行機能の脳内メカニズム

近年、カテコールアミン作動性の薬物や一過性の運動によって、同じように実行機能が向上すると報告されている。運動により増加する中枢のカテコールアミンは、ストレス反応と関連する視床や脳幹網様体、辺縁系を通じて視床下部につながっている自律

神経系の feedback 作用と関連がある。一過性の中強度以上の運動では、視床下部から末梢へ、さらに、中枢へ分泌されるカテコールアミンによる生理的反応が起こる。特に、カテコールアミンは神経細胞のシナプス間の神経伝達物質として動き、脳内のノルエピネフリン回路やドーパミン回路を活性化させ、実行機能を司る前頭前野の神経活動亢進に重要な役割を担う。同様に、薬理学的研究ではワーキングメモリテスト、特に実行機能と関連する課題は、ノルアドレナリ回路やドーパミン回路の活性が必要であると報告している。また、PET を用いたニューロイメージング研究では、ノルアドレナリンとドーパミンが実行機能と関連する DLPFC や ACC、海馬、基底核（basal ganglia）と側頭葉を活性化すると報告している (Artiges et al., 2000; Aston-Jones and Cohen, 2005; Barbas, 2000; Jahanshahi and Dirnberger, 1999)。したがって、中強度以上の運動を行うと 脳内カテコールアミンが分泌され、実行機能を担う前頭前野の神経活動亢進に関与する可能性が考えられる (Fig. 1A)。

４．覚醒と関わるコリン作動性神経

４−１．低強度運動で活性化するコリン作動性神経

最近の動物研究では、一過性の低強度運動は前脳基底部からアセチルコリンの分泌を増加させることを報告している (Kurosawa et al., 1993)。アセチルコリンは、最初に発見された神経伝達物質であり、覚醒や睡眠調節に関わる。脳では、前脳基底部・線条体・脳幹などにコリン作動性神経が存在し、ChAT というアセチルコリンを合成する酵素を発現する。精神疾患であるアルツハイマー病では、大脳皮質の ChAT 活性が著しく低下しており、その低下の度合いが認知機能の低下の度合いと相関することが報告されている (Perry et al., 1978)。特に、ヒトの高次認知機能を司る海馬や大脳皮質のコリン作動性線維は、前脳基底部にある大きな神経細胞体に起始するので、精神疾患の重要な因子である老化による認知機能の低下は、海馬や大脳皮質のコリン作動性神経伝達物質の異常

によって起こる可能性が考えられている。しかし、前述したように、マウスを用いた研究では、軽い運動によって前脳基底部のマイネルト核からアセチルコリンが分泌することと (Kurosawa et al., 1993)、コリン作動性神経の投射部位である前頭前野の神経活動亢進に寄与することが報告されている (Furey et al., 2000a; Kukolja et al., 2009)。これらのことから、低強度運動による神経活動の亢進にはコリン作動性神経の関与が考えられる (Fig. 1B)。

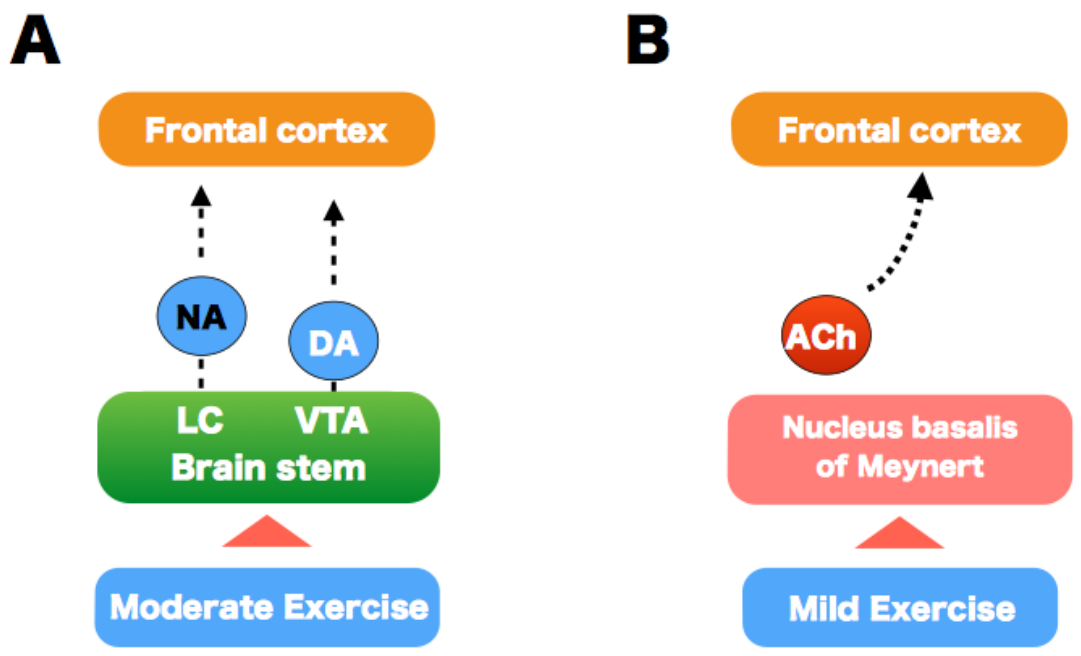


Fig. 1. Exercise-intensity-dependent increases in neurotransmitters (A) Moderate intensity exercise increases the levels of NA from the locus coeruleus (LC) and the levels of DA from the ventral tegmental area (VTA) in the brain stem. (B) Low intensity exercise increases the levels of ACh from the nucleus basalis of Meynert.

４−２．間接的に測定できる気分の変化

一過性の運動による実行機能の向上には、ある脳内覚醒システムの活性によって分

泌される神経伝達物質の作用が考えられる。しかし、ヒトの研究では、運動によって高まる脳内の神経伝達物質の濃度を正確に測定することが不可能である。したがって、運動による覚醒の変化を間接的に測定するために、心理的な指標として覚醒水準を測定できる様々な心理尺度が使われている。

近年、気分を覚醒度と快適度の２軸とする２次元で理解することが可能となった (Sakairi et al., 2013)。この２次元気分尺度（two dimentional mood scales, TDMS）は、気分を快適度と覚醒度を２軸とする平面上に位置付けるモデル (双極二次元空間モデル) に基づいて開発された。この質問紙法の特徴は、質問内容が単純かつ質問数を最小限に留めているため、ある時点での気分を分刻みで繰り返し簡便に測定できる点にある。したがって、一過性の運動による気分の変化を測定することにも有用である。

最近、二次元気分尺度と同じように、覚醒度と快適度の２次元で気分を捉え、４種類の異なる気分が実行機能に及ぼす影響を検討した研究では、快適度の変化と無関係に覚醒度が高いことで、実行機能の反応時間が短縮することが報告されている (Kuhbandner and Zehetleitner, 2011)。また、精神的に不快な刺激を受けることによりワーキングメモリーと関わる課題でパフォーマンスが低下すること (Perlstein et al., 2002) や Number Stroop task 時に Incongruent 課題でパフォーマンスが低下すること (Hart et al., 2010) などが報告されている。逆に、快感を感じる時には認知課題のパフォーマンスが向上し、その神経背景には前頭前野・前帯状回の活動が高まることが明らかになっている (Perlstein et al., 2002)。以上のことから、一過性の運動によって実行機能が高まる背景に、気分変化と関わる脳内機構の働きが考えられるが、まだ一過性の運動による気分変化が実行機能に与える影響やその神経基盤については明らかになっていない。

第３章　研究目的および課題

１．研究目的

一過性の低強度運動がヒトの実行機能に及ぼす影響とその神経基盤を明らかにする。

２．研究課題

本研究の目的を達成するために、以下の研究課題を設定した。

【研究課題１】低強度運動で若齢成人の実行機能は高まるか

研究課題１−１．異なる強度の運動後における事象関連局所脳血流応答を fNIRS で測定するための実験プロトコル作成

一過性運動により、頭部皮膚血流や脳血流は増加するが、これらは fNIRS で事象関連脳血流応答を測定する時にノイズとなる可能性が高く、運動後に前頭前野局所脳血流動態を正確に測定するために問題となる。そこで研究課題１では、若齢成人を対象とし、最高酸素摂取量を基準とした異なる強度（低・中・高強度）の 10 分間の自転車エルゴメーター運動を実施し、運動後にそれらのパラメーターが安静レベルに回復するまでに要する時間を検討した。

研究課題１−２．一過性の低強度運動が若齢成人の実行機能に及ぼす影響とその神経基盤

若齢成人における一過性の低強度運動が実行機能およびその神経基盤に及ぼす影響を検討した。健常な若齢成人を対象とし、一過性の低強度運動の前後にストループ課題を課し、実行機能を測定した。その際、近赤外線分光装置（fNIRS）を用いて課題中の神経活動を評価した。

【研究課題２】低強度運動は高齢者の実行機能の改善に有効であるか？

研究課題２−１．一過性の低強度運動後における事象関連局所脳血流応答を fNIRS で測定するための実験プロトコル作成（高齢者）

高齢者を対象とし、低強度運動後に fNIRS を用いた認知課題中の局所脳血流動態を測定するための実験プロトコルの作成を試みた。健康な高齢者を対象とし、10 分間の低強度自転車漕ぎ運動（最高酸素摂取量の 30%）が fNIRS による事象関連局所脳血流応答の測定に影響を与える生理的なパラメーターの変化と、そのパラメーターが安静レベルに回復するまでに要する時間を検討した。

研究課題２−２．一過性の低強度運動は高齢者の実行機能を改善するか？

研究課題２−１から決定した実験プロトコルにより、健常高齢者を対象に一過性の低強度運動の前後にストループ課題を課し、実行機能を測定した。その際、近赤外線分光装置（fNIRS）を用いて課題中の神経活動を評価した。

第４章　異なる強度の運動後における事象関連脳血流応答を fNIRS で測定するための実験プロトコルの作成（研究課題１−１）

１．目的

近年開発されている脳イメージング装置である fNIRS は、比較的自由度が高く空間制約が少ないため、他のニューロイメージ装置に比べ一過性の運動効果を評価することに適している。これまで、fNIRS を用いて運動中の局所脳血流量を報告した報告がいくつかあるが(Miyai et al., 2001; Suzuki et al., 2004)、運動中に増加する前額部の皮膚血流などは、fNIRS で測定する事象関連関連脳血流応答に影響を及ぼすため、測定の妥当性は問題視される。

fNIRS 装置を用いる神経活動の測定には近赤外線光を用いる。照射プローブから照射された近赤外線光は皮膚や頭蓋骨を浸透し、大脳皮質までに届く。その後、近赤外線光の一部はバナナ状のアーチを描いて吸光プローブで検出される。その間、近赤外線光の減衰率から大脳皮質のヘモグロビン濃度の変化を推定する。しかし、運動による浸透範囲内の皮膚血流の増加などが光の減衰率に影響を及ぼすため、測定したデータが神経活動によるヘモグロビン濃度の変化を正確に反映しない可能性が考えられる。

そこで、Yanagisawa ら (2010) は一過性の短時間の中強度運動が認知機能とその神経基盤に及ぼす影響を検討するための実験プロトコルを作成した。fNIRS データの測定時に影響を及ぼす可能性が高い生理的なパラメーターの動態を運動前、運動中、運動後２０分間検討し、それらのパラメーターが安静時の平均と統計的な差がなく、それらの影響がないと推定される任意の時点（運動後 15 分）を明らかにし、中強度運動後における fNIRS で局所脳血流応答を測定できる実験プロトコルを作成した。しかし、異なる運動強度や時間は生理的なパラメーターに異なる影響を及ぼすため、異なる強度の運動効果とその神経基盤を fNIRS で明らかにするためには、各強度の運動により変化する生理的なパラメーターの動態を検討する必要がある。

前頭前野および側頭部に多くの血液を供給する中大脳動脈の血流速度であるMCAVmean は、血圧が 50～170mmHg までの範囲では一定に保たれることが報告されている (Aaslid et al., 1989; Brys et al., 2003; Hellström and Wahlgren, 1993). しかし、運動中では常に一定にはならず、運動強度によってその変動は異なるため、各強度の運動によって高まった MCAVmean が安静時までに回復するのに要する時間を明確にする必要がある。

また、運動によって深部体温が上昇する際、体内の恒常性(homeostasis)を維持するため、多くの皮膚血管が拡張され熱を体外に放出することで皮膚血流速度が高まる。特に、前額部の皮膚血流は、他の身体部位の皮膚血流に比べ体温変動により影響を受けやすい。また、運動や小さい体動の刺激の影響も受けやすいことから、運動開始後に他の部位より早く上昇を始めることが報告されている (Melchior and Hildebrandt, 1967)。運動が深部や前額部の皮膚温に及ぼす影響は運動の強度により異なるため、低強度運動を含む異なる強度の運動後、前額部の皮膚血流速度が回復までに要する時間を検討する必要がある。したがって、研究課題１－１では、異なる強度の運動により変化する MCAVmean と SBF が fNIRS データ測定に影響を及ばさない安静レベルに回復するまでに要する時間を明らかにすることを目的とした。

２．方法

２－１．被験者

大学生 14 名（20.6 ± 0.5 歳；男性 5 名,女性 8 名）が実験に参加した。実験への参加に関して、あらかじめ被験者に研究の目的、方法、予想される危険性を十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育系倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者は過去と現在、神経系や循環系の問題が無い者とした。また、すべての被験者は

右利きであり、日本語を母国語とし、視覚・色覚が正常であることを確認した。本実験に参加した 14 名の身体的特性、最高酸素摂取量（$\dot{V}O_{2peak}$）とその時の運動負荷（W）の平均値と標準誤差を Table 1 に示した。

Table1. Subject's characteristics in the young

	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2peak}$ (ml・kg・min $^{-1}$)	Workloads (W) (Low / Mod /High)
Average	20.6 ± 0.5	163.5 ± 2.0	53.9 ± 2.0	39.3 ± 2.1	36.1 ± 4.0 (Low) 71.6 ± 7.0 (Mod) 107.1 ± 10.0 (High)

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

２−２．実験手順

各被験者は事前にサイクル型エルゴメーター（ストレングスエルゴ 240、三菱電機、日本） で漸増負荷ペダリング運動時の呼気ガスを測定し、$\dot{V}O_{2peak}$ を計測した。測定された最高酸素摂取量から被験者ごとに 30, 50, 70% $\dot{V}o_{2max}$ 相当のそれぞれの運動負荷 (W) を算出した (Table 1).

被験者の頭部には、超音波ドップラー（transcranial doppler, TCD）、レーザードップラー血流計（laser doppler flowmetry, LDF）、呼気ガスマスク、胸部に HR モニターを装着した。実験は３分間の安静後、各強度に相当する負荷(W)で 10 分間のペダリング運動を行わせ、運動終了後 20 分間（高強度のみ 30 分間）の安静を保たせ、各パラメーターを測定した。ペダリング運動は座位姿勢で行い、毎分 60 回転のペースで行わせた（Fig. 2）。

Fig. 2. Experimental design

Non-cortical physiological parameters were measured before, during and after 10 min of exercise using a recumbent type of cycle ergometer.

２−３．中大脳動脈血流速度（MCAVmean）

MCAVmean (cm/s) の測定は超音波ドップラー血流計 (WAKI1, Atys medical, France) を用いた。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 $MCAV_{mean}$ を測定した。MCAVmean の位置の同定には、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、後窓のいずれから強い信号が得られる部分を探した。そして、焦点深度を 55 ~ 65 mm にしてウイリス輪血管の終末部から外側 30 mm 程度までたどれる血管を中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) とした。MCA の測定深度は約 45 ~ 60 mm (Keith, 1992)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頭部に固定した。データは AD 変換器（PowerLab, ADlnstruments, Australia）によりデジタル変換しコンピュータに保存した。1 分間ごとの平均速度 (cm/s) を MCAVmean として算出した。

２−４．皮膚血流（SBF）

SBF の測定にはレーザードップラー血流計 (FLO-C1, OMEGAWAVE, Japan) を用いた。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 (velocity)、光の強さから血液量 (mass)

を測定し、血流速度と血液量の積から算出された血液量 (flow) を算出する。データは AD 変換器 (PowerLab, ADlnstruments, Australia) 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値を 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．呼気ガス

運動によって増加する呼気ガス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 法で連続測定をした。呼気ガスは$\dot{V}O_2$ (分時酸素摂取量)、$\dot{V}CO_2$ (分時炭酸ガス排出量)、$\dot{V}E$ (分時呼気換気量)、$ETCO_2$ (終末呼気炭酸ガス濃度)を運動開始から終了までそれぞれ測定した。

２−６．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) を用いた。心拍数は安静時から毎分測定して運動終了後 20 分まで 1 分ごとに測定した。

２−７．統計処理

MCA Vmean と SBF は 1 秒ごとにサンプリングを行い、測定終了後に 1 分間の平均値を算出した。呼気ガスと心拍数は 15 秒ごとにサンプリングを行い、測定終了後に 1 分間の平均値を算出した。まず、二元配置分散分析を行い、post-hoc として Bonferroni 法を用い、各強度の運動による各パラメーターの変化を分析した。また、安静３分間の平均値を 100 として設定し、それからの変化量を算出した。それから一元配置の分散分析を行い、post-hoc として多重比較検定として Dunnet を用いた。データはすべて平均値と標準誤差で示した。統計処理には SPSS (SPSS Inc., ver.21.0) を用いて有意水準は 5% とした。

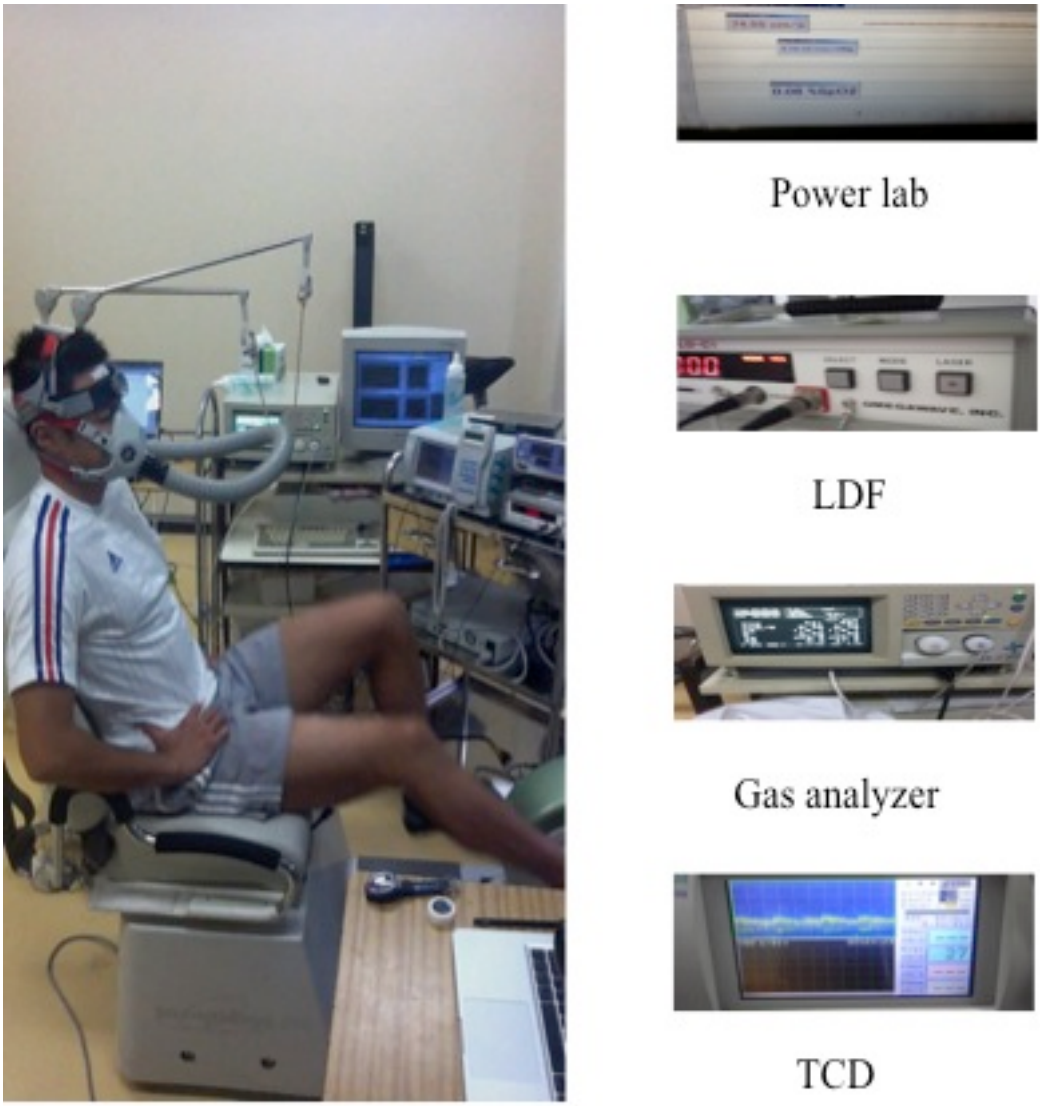


Fig. 3. Measurement of non-cortical physiological parameters including MCAVmean and SBF

It was conducted a time-line monitoring of MCAVmean, SBF, HR, and $ETCO_2$ to find the proper time interval required to be stabilized of these physiological parameters after 10 minutes of erogometer exercising at intensities of 30, 50, and 70 % $\dot{V}O_{2peak}$

３．結果

３−１．運動強度により異なる生理的なパラメーターの変化

運動中の平均心拍数は、運動強度が高まることで有意に増加した(108.0 ± 2.6 beats min^{-1} at 30% $\dot{V}o_{2peak}$; 131.4 ± 2.3 beats min^{-1} at 50% $\dot{V}o_{2peak}$; 160.4 ± 3.6 min^{-1} at 70% $\dot{V}o_{2peak}$, $p < 0.0001$)。運動中の MCAVmean の変化には、運動強度による有意な差がみられなかった。また、運動中の平均 SBF の変化は運動強度の増加とともに有意に増加したが、中強度運動と高強度運動により高まる SBF の変化には、有意な差はみられなかった (Fig. 4)。

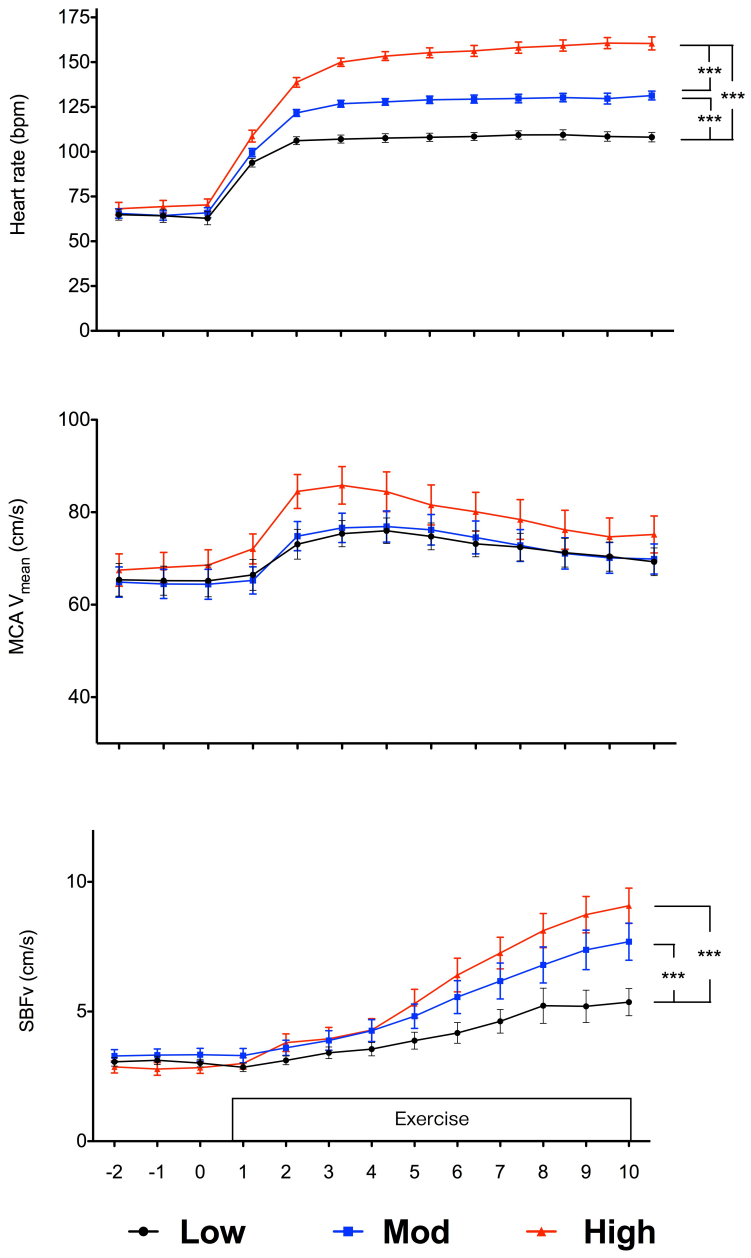


Fig. 4. Changes in non-cortical physiological parameters

Heart rate (HR), Middle cerebral artery velocity (MCAVmean) and Skin blood flow velocity (SBF) during exercise at 30%(Low), 50%(Mod) and 70%(High) of the peak O2 uptake ($\dot{V}O_{2peak}$). Values are presented as the mean and SEM for 14 subjects. *** Significant difference between exercise intensities ($p<0.0001$).

３−２．各強度の運動により高まる各パラメーターの回復過程

MCAVmean は、安静時に比べて運動開始 1 分後からすべての強度の運動によって有意に増加し、３分後にそれぞれピーク値を示した。その後、運動中にもかかわらず測定値は少しずつ減少し、運動終了９、７、８分後（低・中・高強度の順）には安静時と比べて有意な差がみられなかった (Fig. 5A).

SBF は、運動開始から徐々に増加し、運動開始７分（低・中強度）と６分（高強度）後でそれぞれ有意な増加を示した。その後、運動開始１０分後でピークとなり、運動終了２分（低・中強度）と８分（高強度）後まで有意な増加を示すことが確認された (Fig. 5B)。

ETCO2 は、運動開始直後に増加し、運動開始１分後から終了後２分（低・中強度）と４分（高強度）まで有意な増加を示した。各運動終了５分後までには安静時と同一のレベルに回復し、その後大きく変動することはなかった (Fig. 5C)。

実験中の心拍数は、運動開始後 1 分後から運動終了後１、４、７分（低・中・高強度）まで有意な増加を示した。運動を終了すると、心拍数は運動強度と関係なく速やかに低下した。その後、低・中強度の場合は運動終了５分以降には安定した値を示した。高強度の場合は、徐々に低下し１５分以降安定した値を示した (Fig. 5D)。

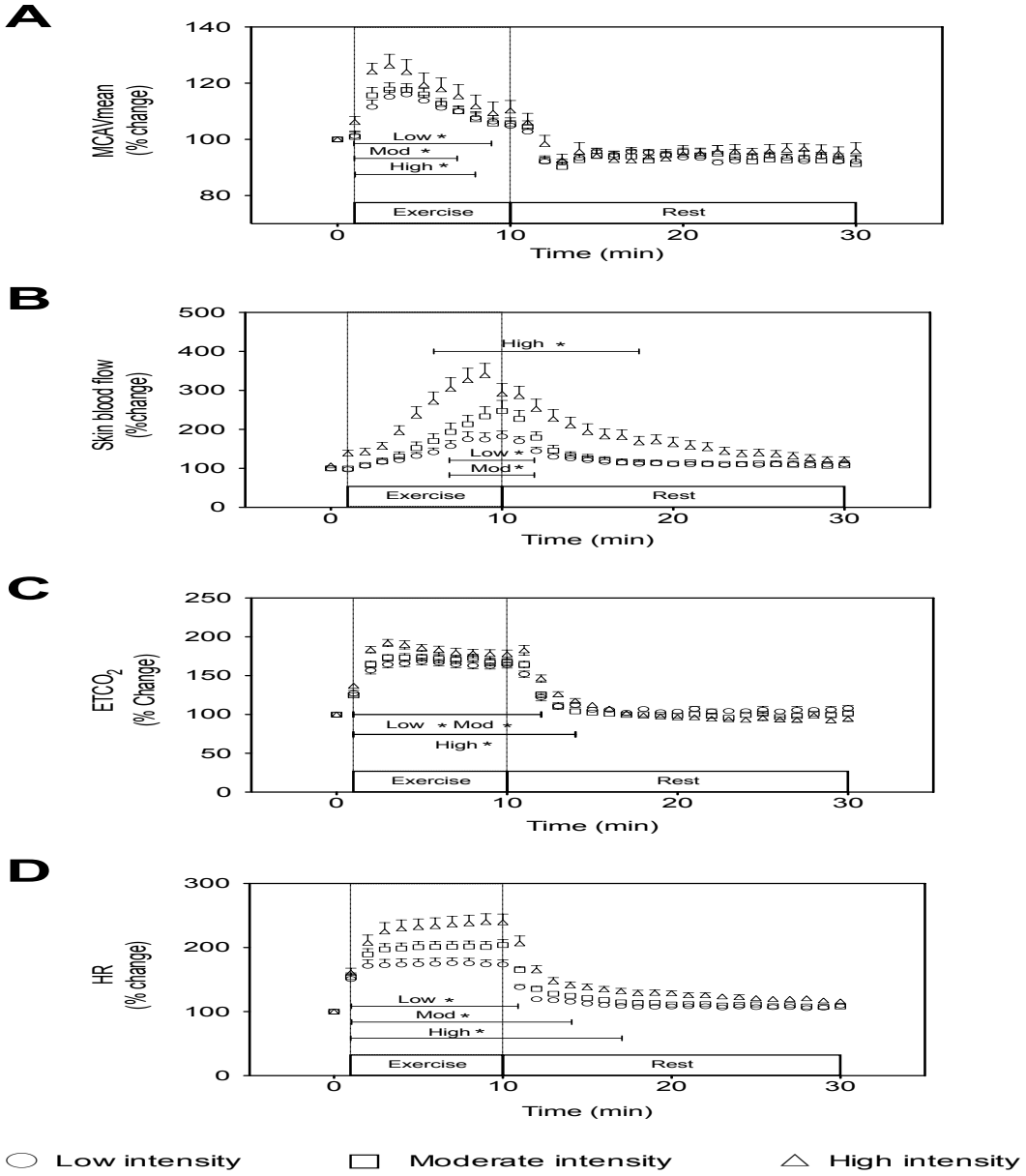


Fig. 5. Time course of changes in levels of non-cortical physiological parameters in response to differential exercise intensities.

Inter-subject mean of relative changes in physiological parameters at each time point are plotted. Error bars indicate with standard errors. * $p < 0.05$; significantly different from the baseline levels. (A) MCAVmean: middle cerebral artery mean blood velocity (B) skin blood flow (C) $ETCO_2$: end-tidal carbon dioxide output (4) HR: Heat rate at rest, during, and after the 10 minutes of exercise at 30 (○), 50 (□) and 70 % (△) of peak oxygen intake.

４．考察

運動後に認知課題中の fNIRS データの測定をおこなう際、運動後に高まる中大脳動脈血流や皮膚血流などの生理的なパラメーターはデータに悪影響を及ぼしかねない。運動がこれらのパラメーターに及ぼす影響は、運動強度により異なる可能性が考えられる。本研究では、14 名の健常な若年者を対象に、各個人の最高酸素摂取量の 30、50、70%相当の異なる運動強度で 10 分間の自転車エルゴメーター運動を行わせ、各強度の運動によるパラメーターの変動と回復過程を運動後 20 分間（高強度のみ 30 分間）まで検討した。

その結果、MCAVmean と $ETCO_2$ は、運動強度と関係なく運動開始後すぐにピークに至り運動中には緩やかに減少、運動終了後には速やかに減少し運動終了 1 分後には安静時レベルまで回復した。SBF と心拍数は運動強度と比例して増加、運動終了時点でピークとなった。SBF が安静時と同一になるまでの回復時間は運動強度によって異なった。低強度運動後の SBF は、中強度運動と同様に運動終了後２分以内で安静時と同一のレベルまでに回復することが明らかになった。一方、高強度運動の場合は、運動によって増加した SBF と心拍数は運動終了 8 分後（SBF）と 7 分後（心拍数）まで安静時と比べて有意な高値を示し、それ以降安静時と比べて有意な差はなくなった。したがって、fNIRS の測定時にノイズとなり得る生理的なパラメーターが安静時と同一のレベルまで回復する時間が運動強度によって異なることが確認でき、中でも SBF が運動強度の違いによる影響を最も受けやすいことが明らかになった。

TCD を用い、中大脳動脈速度を測定するためには、測定する動脈の内径が一定であることが前提条件である。しかし、今まで運動中の脳血管直径の変化については一致した結果は得られておらず、特に高強度運動の場合、疲労によって脳血管の収縮が起こり、MCAVmean が前頭前野に運ぶ脳血流を反映していない可能性があるという報告もある

(Jørgensen et al., 1992)。 運動による血中ノルアドレナリンの増加や動脈血圧の上昇は脳内血管収縮を引き起こすが、MRI を用いた研究では、ヒトの MCA は大きく収縮しないと報告されている (Schreiber et al., 2000; Serrador et al., 2000)。 今回の結果では、すべての強度の運動中に MCAVmean が徐々に低下していることから運動中の MCA の内径が変化した可能性がないとは言えない。しかし、すべての強度の運動によって増加した MCAVmean の値は運動終後すぐ低下し、1 分以内に安静と同等であるレベル戻り、安定しているため、fNIRS の測定データには影響を与えないと言える。

SBF に関しては、安静時と比べ運動開始からすべての強度の運動で徐々に増加しはじめ、運動後 5〜6 分から安静時との有意な差がみられ、運動終了時点ですべての強度でピーク値を示した。運動強度によってピーク値が異なったため、安静時までに回復する時間も運動強度の増加によって長くなった。運動によって代謝が亢進し、深部体温が上昇する、熱を体外に放出させるために、皮膚の血管は拡張する。特に、前額部は、他の身体部位の皮膚に比べ体温上昇に敏感であり、運動開始後速やかに皮膚血流が増加することが報告されている (Melchior and Hildebrandt, 1967)。本実験での fNIRS データの測定は頭皮上から近赤外線光を照射するため、運動による SBF の変化が課題中の神経活動による局所的ヘモグロビン濃度の変化を捉えにくくしてしまう可能性がある。そのため、運動により増加した SBF が安静時レベルまで回復、安定してから fNIRS データの測定を行うことが望ましい。今回の結果から fNIRS データの測定に影響及ぼす生理的なパラメーターの中で SBF は強度依存性があり、回復時間も長く要するため、fNIRS の測定タイミングを決める重要な因子であることが確認できた。

本課題では、30%$\dot{V}o_{2peak}$ 相当の運動強度で 10 分間の自転車エルゴメーター運動をおこなうと fNIRS データの測定時に影響及ぼす重要な因子である MCAVmean と SBF は、運動終了 2 分後に安静時までに回復し、fNIRS の装着などの時間を含む 5 分後からは十

分安定することが明らかとなり、運動終了 5 分後から fNIRS で事象関連局所脳血流応答を測定することが可能だと考えられた。

５．要約

異なる強度の運動により変化する MCAVmean と SBF、呼気ガス、心拍数を測定し、運動後の回復過程について検討した結果、以下の知見を得た。

各強度（30, 50, 70%$\dot{V}o_{2peak}$）で自転車エルゴメーター運動を１０分間行った際、

1．運動強度に関わらず、MCAVmean はすぐピーク値に至るが、運動終了後数分以内に安静時のレベルまで回復し、それ以降安定した。

２．SBF は、いずれの運動強度でも運動開始直後から徐々に増加し、運動終了時点でピークに至るが、その増加量は運動強度依存的である。運動終了後 2 分（低・中強度）から８分（高強度）まで安静時に比べて有意な高値を示し、その後安静時まで回復し安定した。

３．HR と呼気終末二酸化炭素濃度の増加は、強度依存的に増加し、運動終了後、すぐ安静時のレベルまで回復し安定した。

以上のことから、本研究の目的と関連する低強度運動によって増加する MCAVmean と前額部の SBF の運動終了後の回復過程が明らかになり、低強度運動が課題関連脳部位である前頭前野の神経活動に及ぼす影響を fNIRS で評価する実験プロトコルを作成することが可能となった。

第５章　一過性の低強度運動が若齢成人の実行機能に及ぼす影響とその神経基盤（研究課題１−２）

１．目的

一過性の運動における運動強度と認知課題パフォーマンスには逆 U 字の関係があることが示されている。つまり、運動強度が増加すれば認知課題パフォーマンスが向上するが、最適な覚醒度を超える高強度運動時には逆に認知機能が低下する (Davranche et al., 2006)。そこで、多くの研究が千編一律ごとく運動強度を中強度に設定し、一過性の中強度運動が様々な認知機能に好影響を与えることを報告してきた。

しかし、運動習慣の無い低体力のヒトでは、比較的に高強度の運動プログラムに参加を続ける継続率が低いため(Cox et al., 2003; Duncan et al., 2005; Jones et al., 2010; Lee et al., 1996)、運動を習慣的におこなうことが難しくなり、定期的に運動を実施することで得られる運動の好効果を享受することができないかもしれない。最近、ストレスや運動不足が蔓延している社会において、身体活動量の低下による低体力者や疾患者などにも適応可能であり、運動療法としても実用性が高い軽運動に注目が集まっているが、未だ低強度運動がヒトの高次認知機能を高めるかについては未解明である。

我々の研究室では、まず、脳機能に異常のない若齢成人を対象に、10 分間の一過性中強度の自転車運動 (50% $\dot{V}O_{2peak}$) が実行機能を評価するストループ課題の成績や課題時の前頭前野の神経活動に与える影響を検討した。その結果、10 分間の中強度の運動はストループテスト遂行と関連する前頭前野背外側部の神経活動を亢進させることで課題成績を高めることを報告した。

そこで、研究課題 2 では、研究課題 1 で確立された実験プロトコルを用いて、一過性の低強度運動が健常な若齢成人の実行機能を高めるかとその神経基盤について明らかにすることを目的とした。

２．方法

２−１．被験者

本研究では健常な若齢成人 25 名を対象とした。年齢は 20.6±1.8 歳であった（年齢：19—25 歳；男性 13 名、女性 12 名）。すべての被験者は色覚に異常がなく、日本語を母国語とする者とした。また、過去に神経系の傷害や病歴がなく、精神的にも健康でうつ病などの症状が無いことを確認した。

２−２．実験手順

漸増運動負荷試験から最高酸素摂取量の測定をした後 1 週間以内に、運動条件と対照条件の２条件の実験をランダムに行った。

低強度運動による認知機能の向上と気分の変化を評価するために、運動前後に気分の変化を測定できる TDMS と実行機能を反映するストループ課題を課し、その際、近赤外線分光法装置（fNIRS）を用い、課題中の神経活動を評価した。運動はサイクル型エルゴメーターで 30%$\dot{V}$o2peak 強度の運動を 10 分間行う運動群と、エルゴメーターの上で安静を維持する対照条件を設けた (Fig. 6).

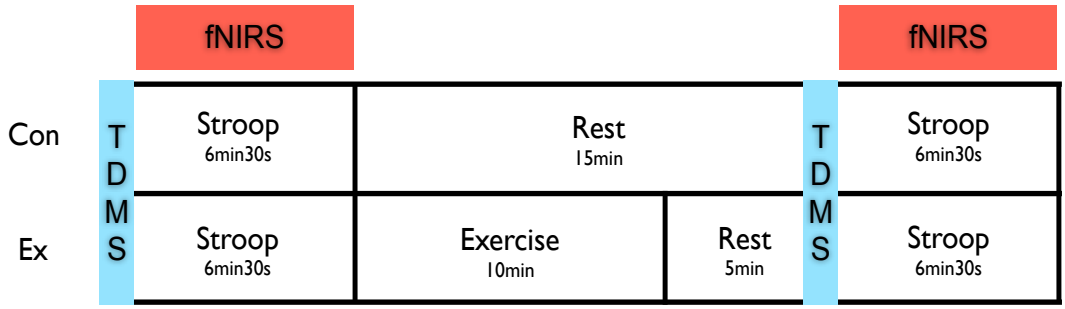


Fig. 6. Experimental design for the young

All participants conducted the exercise (Ex) and the control (Con) experiment with a counterbalanced design across subjects. In the Ex experiment, participants performed the CWST before and 5 minutes after exercise. Cortical activity was monitored with the fNIRS while they performed the task.

２−３．TDMS の測定

二次元気分尺度 (TDMS)は、そのときの気分を簡便に測定できる質問紙法である。質問項目は「落ち着いた」「イライラした」「無気力な」「活気にあふれた」「リラックスした」「ピリピリした」「だらけた」「イキイキした」の８つの項目であり、「快適度」「覚醒度」の２つの心理状態を評価することができる (Sakairi et al., 2013)。 本実験では、一過性の低強度運動による心理状態の変化を測定するため、Pre と Post のストループ課題の前後に口頭で８つの項目を被験者に質問し、記録した (Fig. 7)。

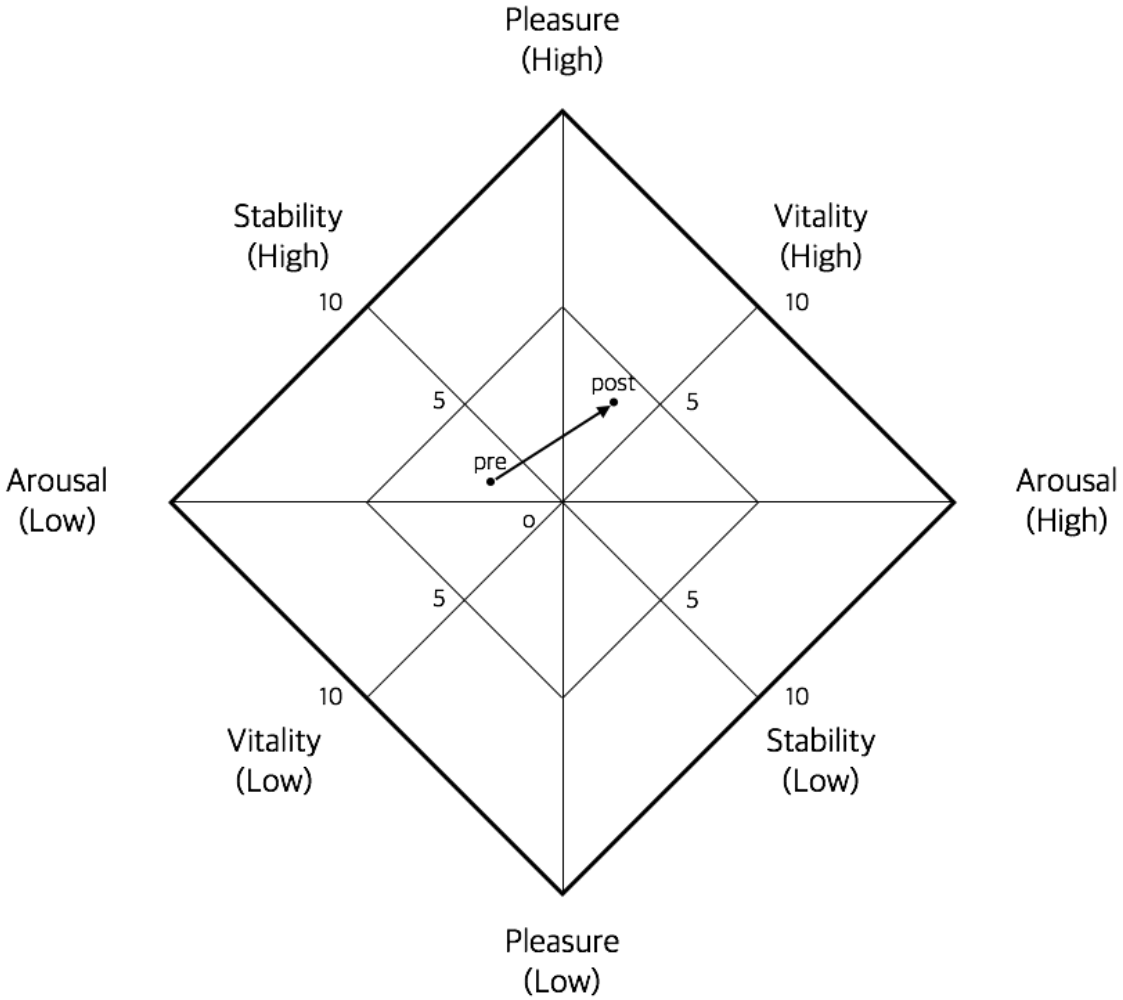


Fig. 7. Two-dimensional mood scale

The illustration of self-regulation using the Two-Dimensional Mood Scale

２−４．Color-word matching Stroop task

本研究で用いた CWST は、Stroop (1935)によって作られた課題を Zysset ら (2001)が改良した課題（color-word matching Stroop task, CWST）である (Schroeter et al., 2002)。本課題ではパソコンのスクリーンの上段と下段に 2 つの単語が表示され、被験者は上段にある単語の文字の色と下段に表示される文字の意味が一致しているかを判断する。被験者は右手と左手の人差し指でキーボードの「yes」と「no」のボタンを押して回答した。「yes」と「no」のボタンはキーボードの「C」と「N」を用いた。

CWST は、 中立（Neutral）と 一致（Congruent）、不一致 （Incongruent）の三つの課題で構成される。どちらの課題も、ディスプレイ下段には「あか」、「あお」、「みどり」、「きいろ」の４文字のいずれが黒色で表示されるが、上段に表示される文字がそれぞれの課題で異なっている。中立課題では、ディスプレイ上には「XXXX」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。一致課題と不一致課題では、上段に「あか」、「あお」、「みどり」、「きいろ」の文字がそれぞれ赤、青、緑、黄の文字色表で示されるが、不一致課題の場合は、さらに文字の色と意味が一致しないようになっている。不一致課題では、単語の意味に惑わされるため、中立課題よりも判断が難しくなっている (Fig. 8)。本実験では、中立 10 問、一致 10 問、不一致 10 問の計 30 問をランダムに表示した。

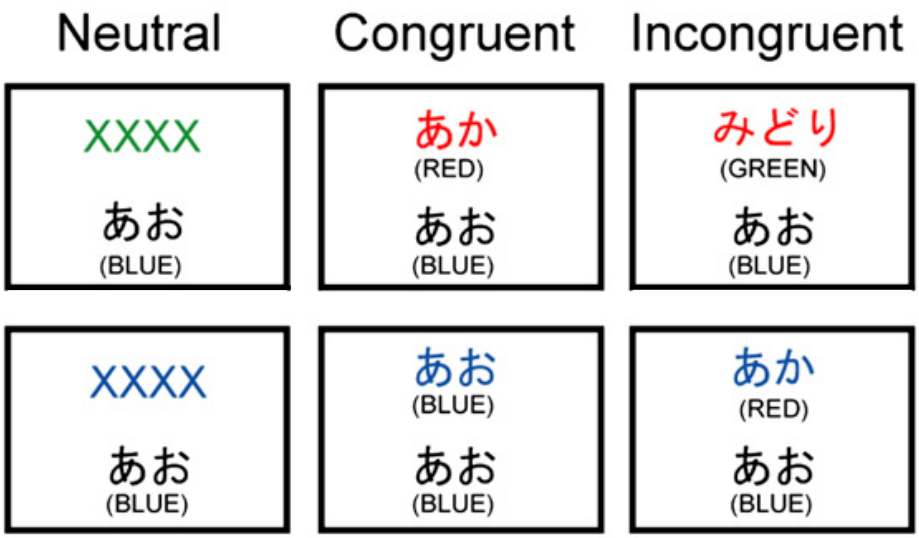


Fig. 8. Color-word matching Stroop task

Instances of single trials for the neutral, congruent, and incongruent conditions of the color-word Stroop task are depicted. Question given was, "Does the color of the upper word match the meaning of the lower word?" For the top three examples, the correct answer is, "No" for the bottom three examples, the correct answer is, "Yes".

また、被験者の視覚的な注意が上の文字から下の文字へと順に向くようにするため、上段が提示されてから下段が提示されるまでのには 100ms 間の遅延を設定した。上段が表示された 2 秒後に画面は空白になり、「+」型のフィクセーション (注視点) が表示される。次の課題までの時間は、被験者に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。回答は 2 秒経過後も可能であるが、修正することは出来ない。各問題内で上段の色と下段の文字の意味が一致する確率は 50%であり、一致・不一致はランダムに表示される (Fig. 9)。問題提示は 17 インチ画面のノート型パソコンを用いて行い、画面から目までの直線距離を約 70cm となるように設置した。被験者は画面以外に気を取られぬよう、コンピュータを囲む前側方を衝立にて囲った。各問題の反応時間及び正誤数は PC にデジタル保存した。

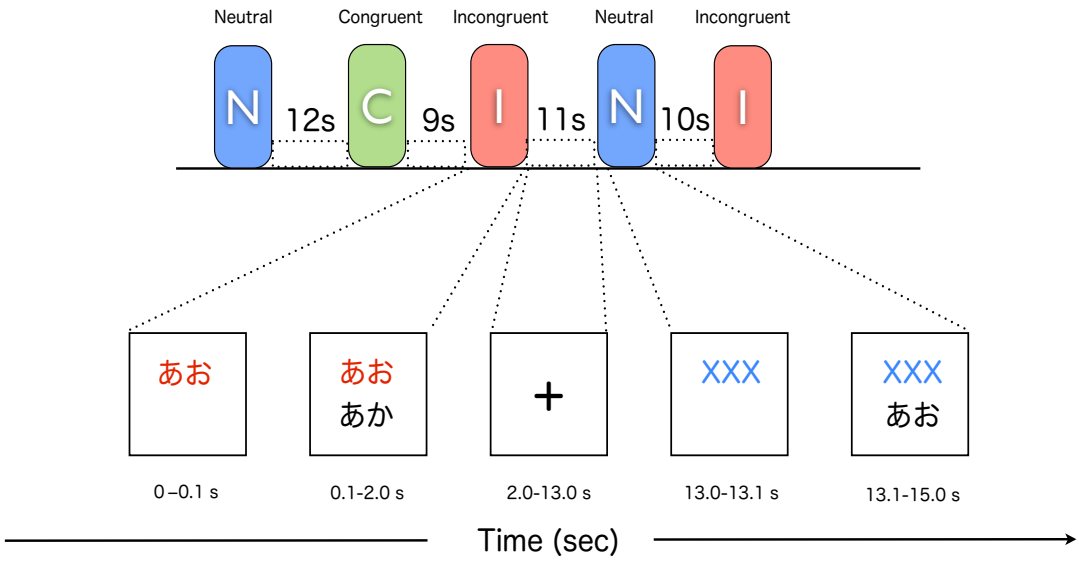


Fig. 9. Examples of Color-word matching Stroop task in event-related design for the young

The letter on the top was presented 100ms before the lower letter to achieve sequential visual attention. The correct answer rate assigned to [yes] and [no] was 50%, respectively. Each experiment session consisted of 30 trials including 10 neutral, 10 congruent and 10 incongruent trials presented in random order with an inter-stimulus interval showing a cross mark (+) for 9 to 12 seconds. The stimulus remained on the screen until the response was given, or for 2 seconds.

２−５．fNIRS データの測定

本実験では、ストル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 (光トポグラフィー、ETG -7000、日立メディコ、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テスト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 (Hyodo et al., 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、３㎝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 法を基準にして、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. 10).

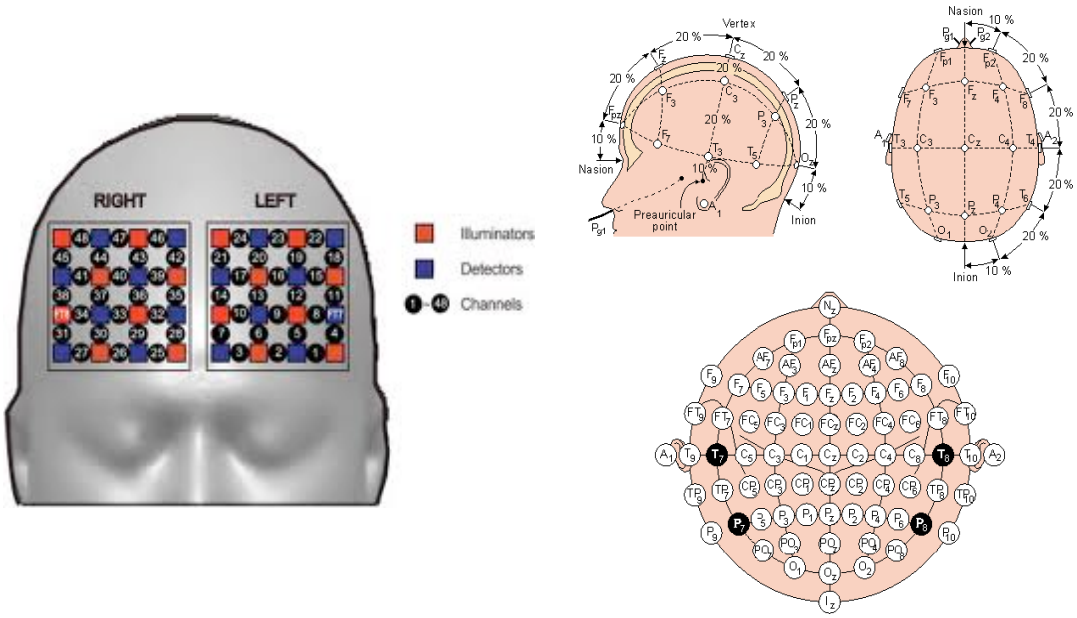


Fig. 10. Probe positioning of the fNIRS

The region of interest (ROI) is setted to cover the lateral prefrontal cortex as found in previous fMRI or PET studies. Specifically, we used two sets of 4 x 4 multichannel probe holders, consisting of eight illuminating and eight detecting optodes arranged alternately at an inter-optode distance of 3 cm, resulting in 24 channels per set. The left optode 5 (beween Ch 4 and Ch 8) was placed over FT7, with the medial edge of the optode column parallel to the medial line. Likewise, the right probe was placed symmetrically.

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である 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、中立と不一致課題の試行ごとに加算平均をおこない、それぞれ一つの波形を作成した。加算平均は、課題表示前２秒から、課題提示後 12 秒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。

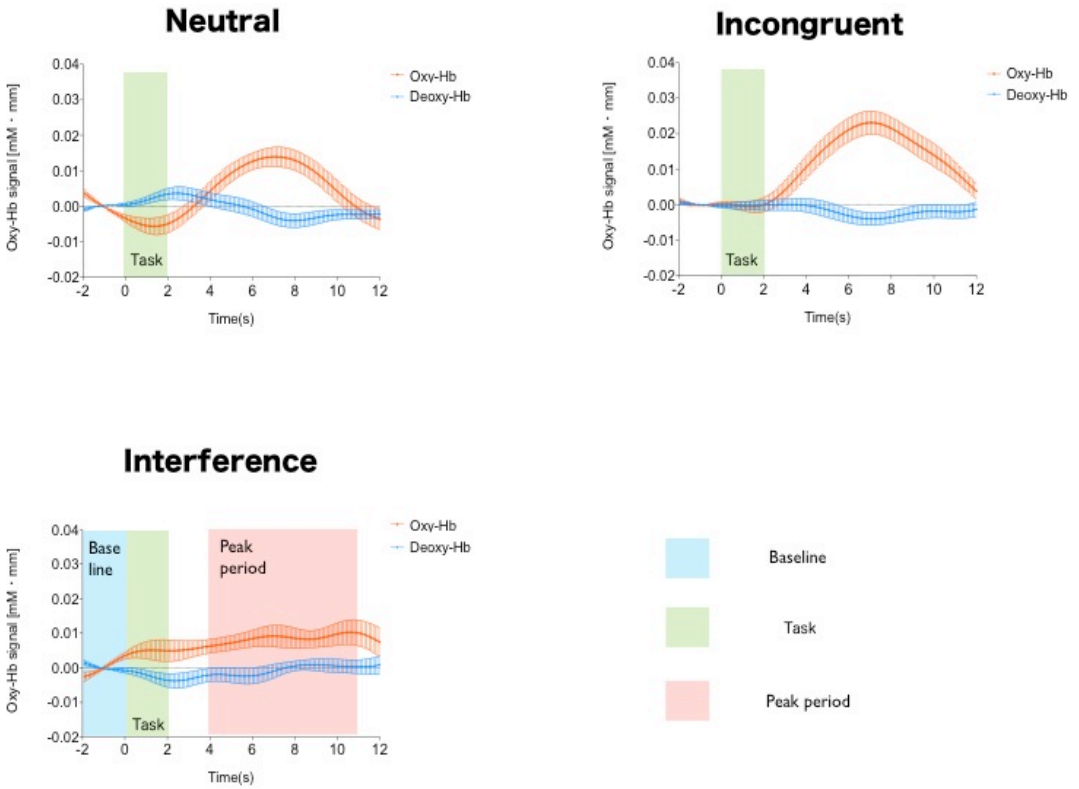


Fig. 11. Changes of hemodynamic responses in oxy-Hb and deoxy-Hb

Graphs illustrated the timelines for oxygenated hemoglobin (oxy-HB) and deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) signals from a representative region of interest, left-dorsolateral prefrontal cortex. Error bars indicated standard errors 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 arbitrary units (mM・mm). Periods of peak cortical activation for oxy-Hb (4 to 11 seconds after the task onset) and baseline (2 seconds before the task onset) are shown for the Stroop-interferenc conditions.

本実験では、不一致課題による oxy-Hb 濃度変化(⊿oxy-Hb)から中立課題による⊿oxy-Hb を差し引いた値をストループ干渉による⊿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。ベース期間を課題提示前２秒間に、ピーク区間を 4~11 秒の 7 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⊿oxy-Hb として解析に用いた (Fig. 11)。ピーク区間設定の理由は、このタイムポイントに⊿oxy-Hb のピークが集中していたためである。

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 に投射した (Brett et al., 2002). MNI 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) (Fig. 12).

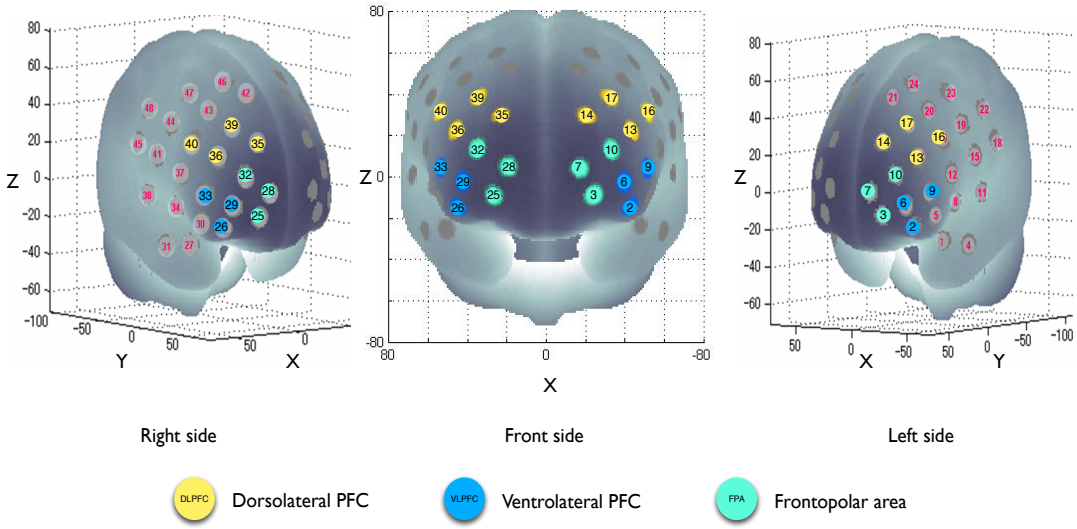


Fig. 12. Virtual registration

The spatial profiles of fNIRS channels used in the present study. Two sets of probes consisting of 8 illuminating and 8 detecting probes arranged alternately at an inter-probe distance of 3 cm were placed on the bilateral frontal regions. Estimated fNIRS channel locations only used for data analyses are exhibited in MNI space. The channel numbers were denoted just above the corresponding location. Three lateral sub-regions of the PFC are also indicated as color.

２−６．統計処理

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、まずストループ干渉が起こっていたかを確認するため、反応時間とエラー率に対して、条件（運動/対照）、時間（pre/post）、課題（neutral/incongruent）の 3 元配置分散分析をおこない、課題の主効果を確認した。ストループ干渉を確認した後、次にストループ干渉の値に対して、条件（運動/対照）×時間（pre/post）の 2 元配置分散分析をおこなった。

まず、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、運動条件と対照条件の pre ストループテストの、ストループ干渉（Incongruent-Neutral）による⊿oxy-Hb の平均値を各被験者に算出した。その後、６つの ROI 毎に 1 サンプルの t 検定（Bonferroni 補正）をおこなった。Pre ストループテスト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（運動/対照）×時間（pre/post）の 2 元配置分散分析をおこなった。

TDMS は、質問紙で定められた方法にしたがって、快適度及び覚醒度を算出した。それぞれのスコアに対して、条件（運動/対照）×時間（pre/post）の二元配置分散分析をおこなった後、交互作用および主効果があれば Bonferroni 法による post-hoc テストをおこなった。

運動による認知機能、脳神経活動、気分のそれぞれの変化の関係性をみるため、気分尺度のスコア、CWST の RT の Stroop 干渉、さらに⊿oxy-$Hb_{interference}$ の、運動前後での変化 (post - pre) 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。統計処理には SPSS (SPSS Inc., ver.21.0) を用い、有意水準は５%未満とした。

３．結果

３−１．運動による HR と RPE の変化

運動中の HR と RPE を Fig.12 に示した。HR と RPE の安静値と運動 10 分間の平均値を算出し、条件（運動/対照）×時間（pre/post）の 2 元配置分散分析をおこなった。その結果、HR と RPE において有意な交互作用がみられた (HR, $F(1, 24) = 318.0$, $p < 0.0001$; RPE, $F (1, 24) = 71.56$, $p < 0.0001$). なお、10 分間の運動時の HR と RPE の平均値は、運動群でそれぞれ 105.1 ± 7.9, 9.8 ± 1.8 となり、本実験で用いた 30%$\dot{V}O_{2peak}$ のエルゴメーター運動は低強度であったことが確認された。

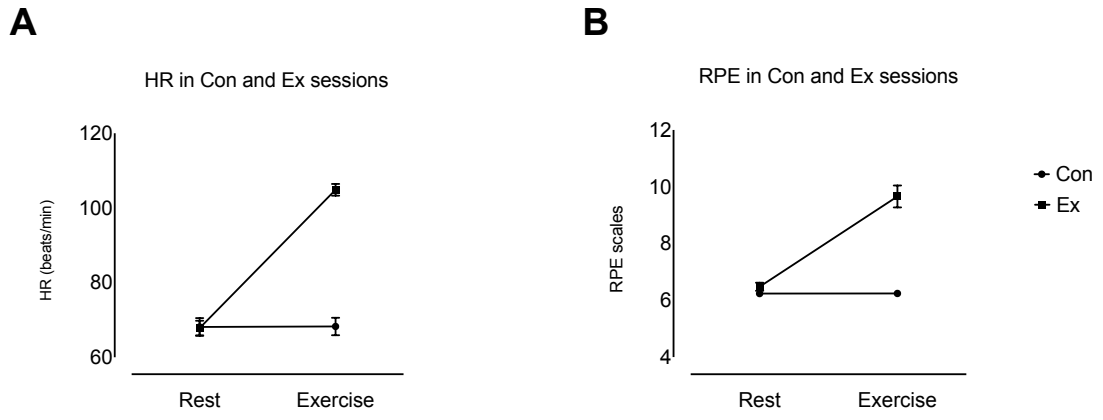


Fig. 13. HR and RPE in response to an acute mild intensity exercise.

３−２．CWST の反応時間(RT)

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 2 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（運動/対照）×時間（pre/post）×課題（neutral/incongruent）の３元配置分散分析をおこなった。その結果、課題に対して主効果が反応時間 ($F(1,24) = 161.16$, $p<0.001$, Fig. 14A)とエラー率 ($F(1,24) = 10.66$, $p<0.01$, Fig. 14B) において見られた。したがって、本実験で用いられたストループ課題はストループ干渉が起こっていたことが確認された。

Table. 2. Reaction time and error rate in the Stroop task for the young

	Reaction time		Error rate	
	Pre	Post	Pre	Post
Ex session				
Neutral	675.7 ± 109.9	673.4 ± 101.7	3.6 ± 5.7	1.2 ± 3.3
Incongruent	854.3 ± 148.4	806.4 ± 128.3	4.0 ± 6.5	6.4 ± 6.4
Con session				
Neutral	711.2 ± 109.0	681.5 ± 100.6	2.4 ± 4.4	1.6 ± 4.7
Incongruent	854.0 ± 162.4	863.4 ± 160.4	6.4 ± 8.6	4.4 ± 8.2

次に、反応時間とエラー率のストループ干渉の値（Incongruent と Neutral との差）を算出し、条件（運動/対照）×時間（pre/post）の２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みられた ($F(1,24) = 5.12$, $p<0.05$, Fig. 14C)。そこで、各条件で、ストループ干渉の pre と post の差（post-pre）を算出し、対応のある t 検定をおこなった結果、運動条件で対照条件に比べ反応時間のストループ干渉が有意に短縮していた(Fig. 14D)。

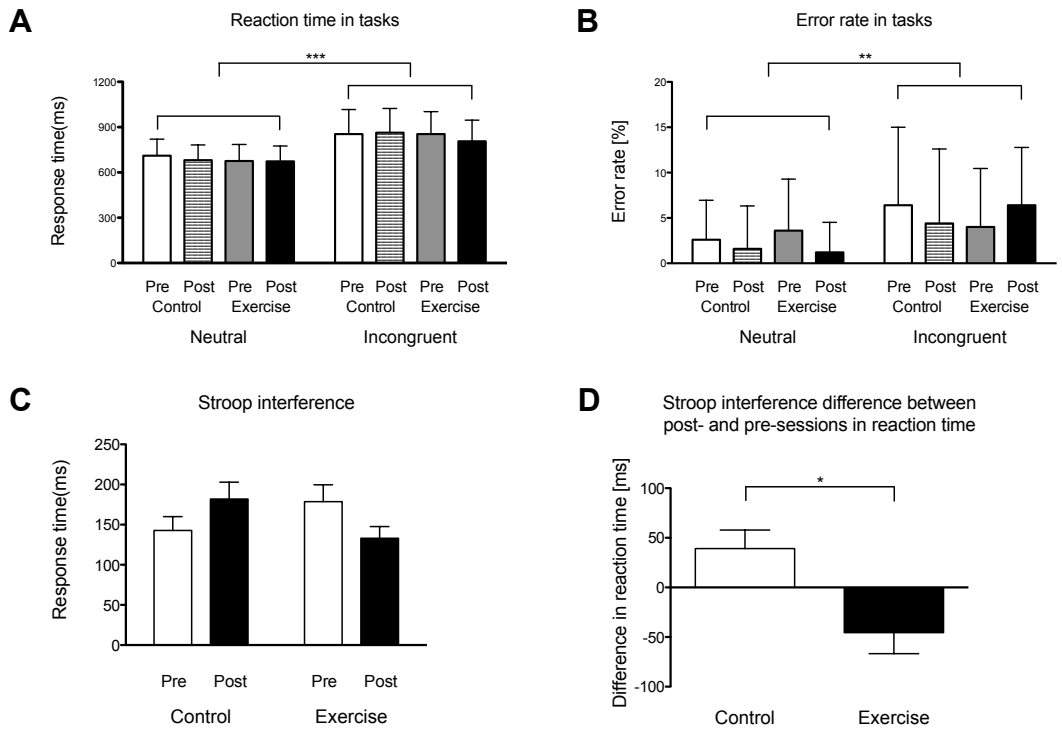


Fig. 14. Stroop performance in the young

Comparison between neutral and incongruent conditions for the reaction time (A) and for the error rate (B). The difference in reaction times between incongruent and neutral conditions indicating the Stroop interference for control and exercise conditions is shown in (C). The contrast between post- and pre-sessions in Stroop interferences (i.e., [incongruent-neutral] of post-session – [incongruent-neutral] of pre-session) is shown for each experimental condition (D). Data are presented as mean ± SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

３−３．運動による気分の変化

TDMS の各スコアで表した運動による気分の変化を Fig.15 に示した。低強度運動が覚醒度や快適度を増加させるかを確認するために、条件（運動/対照）×時間（pre/post）の２元配置分散分析をおこなった。その結果、覚醒度において有意な交互作用($F(1,24) = 43.89, p < 0.0001$)および主効果（条件 ($F(1,24) = 5.12, p < 0.05$)と時間($F(1,24) = 22.58, p < 0.0001$)）が認められた。運動群において覚醒度は運動後有意に増加した($t(25) = 5.53, p < 0.001$) (Fig. 15A)。しかし、快適度において有意な交互作用と主効果は認められなかった(Fig. 15B)。

３−４．運動による⊿反応時間と⊿覚醒度の関係

運動条件において運動による覚醒度の増加と反応時間のストループ干渉短縮には、有意な負の相関関係が認められた($r = -0.45, p < 0.05$, Fig. 15C)。

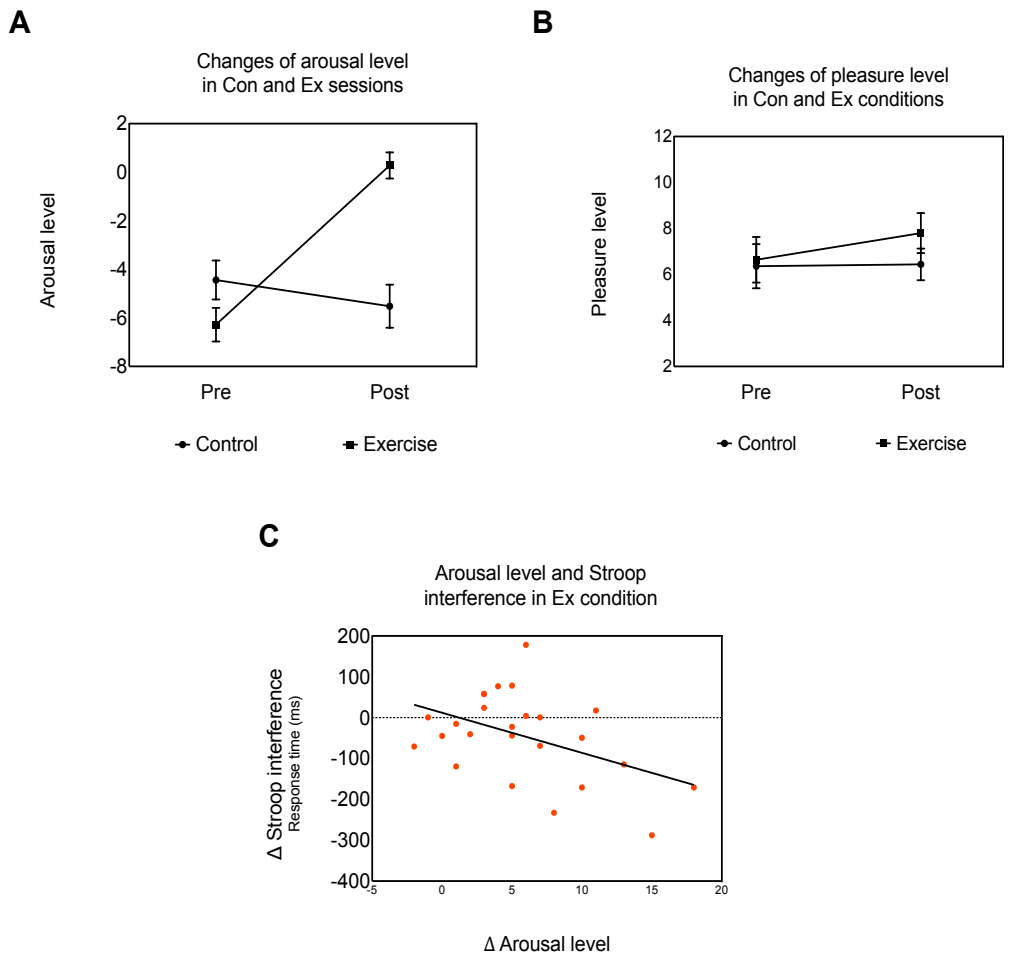


Fig. 15. Relationship between the arousal level and Stroop performace

Changes of the arousal level (A) and pleasure level (B) in both Con and Ex conditions. Correlation between exercise-induced Stroop performance indicated ([incongruent – neutral] of post session – [incongruent – neutral] of pre session) and arousal level contrast in Ex condition (C).

３−５．fNIRS データ

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 ストループテストにおける、ストループ干渉による⊿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、すべての ROI で有意なストループ干渉による⊿oxy-Hb（Incongruent > Neutral）の増加が起こっていた（$p < 0.05$, Bonferonni 補正, Fig. 16）。

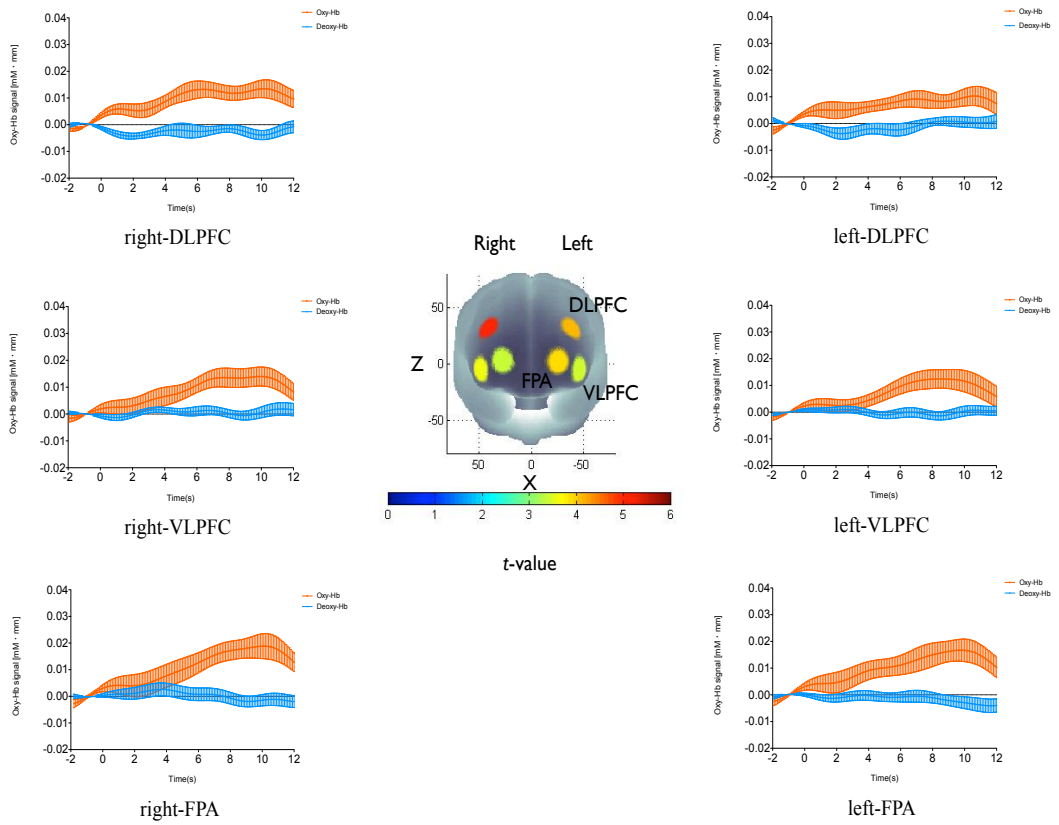


Fig. 16. Cortical activation patterns during the Stroop task in both pre-sessions

Presented data are based on the average value between pre-Ex and pre-Con sessions. Graphs show the timelines for the oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) and the deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) signals from 6 regions of interest (ROIs). The middle figure is a *t*-map of oxy-Hb signal change reflecting the Stroop interference effect. *T*-values are shown according to the color bar. All of 6 ROIs exhibit significant Stroop interference ($p < 0.05$, Bonferroini-corrected).

次に、ROI ごとにストループ干渉の値に対して条件（運動/対照）×時間（pre/post）の２元配置分散分析をおこなった。その結果、left-DLPFC（$F(1,24) = 13.94$, $p < 0.05$, Bonferonni 補正）と left-FPA（$F(1, 24) = 8.30$, $p < 0.05$, Bonferonni 補正）に有意な交互作用が認められた。そこで、２つの部位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ループ干渉による⊿oxy-Hb の増加が起こっていた (left-DLPFC, $t(24) = 4.69$, $p < 0.001$; left-FPA, $t(24) = 3.09$, $p<0.01$) (Fig. 17)。

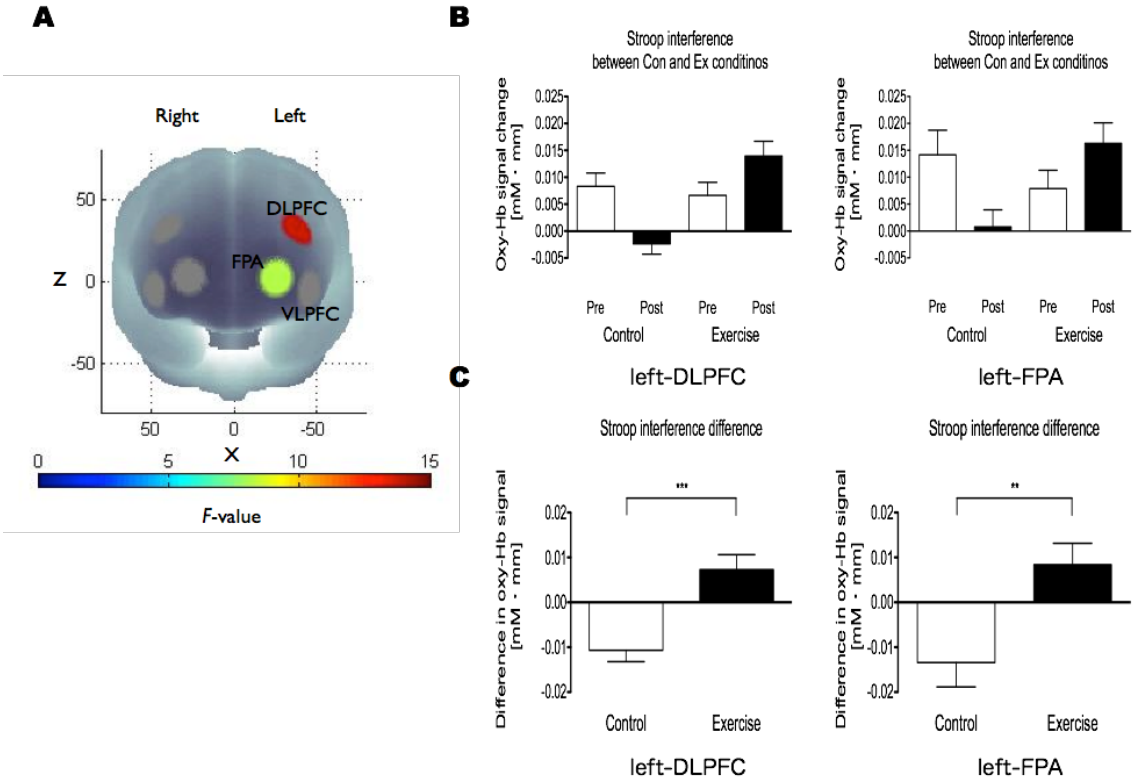


Fig. 17. Exercise-induced cortical activations in ROIs

(A) Left figure shows F-map of oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) signal changes reflecting Stroop interference effect. The interactions between exercise (Ex/Con) and session (pre/post) conditions are shown. F-values are denoted according to the color. Among the 6 ROIs, significant interaction can be seen in the left dorsolateral prefrontal cortex and left frontopolar area. (B) The upper of right graphs indicates the mean difference of oxy-Hb signals between incongruent and neutral condition reflecting Stroop interference in the both l-DLPFC and l-FPA for Ex and Con conditions. (C) Stroop interference differences between post- and pre-sessions for oxy-Hb signal contrast in Ex and Con conditions are shown in the bottom of the right graphs. Oxy-Hb signal differences in Ex condition are significantly greater than those of the Con condition in both areas. Error bars indicate standard deviations.

３−６．運動による⊿反応時間と⊿oxy-Hb の関係

運動による反応時間の短縮と２つの脳部位（left-DLPFC と left-FPA）の⊿oxy-Hb 増加の関係を見るために、McNemar 検定を用いた。反応時間と⊿oxy-Hb のそれぞれで、ストル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―対照）。そして、値がマイナスかプラスかのみを算出し、McNemar 検定を行った (Nunnally and Bernstein, 1994)。その結果、運動による反応時間のストループ干渉短縮と２つの脳部位のストループ干渉による⊿oxy-Hb 増加は、有意に一致していたことを確認した (left-DLPFC, $\chi^2_{mc}(1,25) = 12.19$, $p < 0.001$; left-FPA, $\chi^2_{mc}(1,25) = 4.50$, $p < 0.05$) (Table 3)。

３−７．運動による⊿覚醒度と⊿oxy-Hb の関係

運動による、⊿覚醒度と２つの脳部位（left-DLPFC と left-FPA）のストループ干渉による⊿oxy-Hb 増加の関係を見るために、McNemar 検定を用いた。⊿覚醒度と⊿oxy-Hb のそれぞれで、ストル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―対照）。そして、値がマイナスかプラスかのみを算出し、McNemar 検定を行った。その結果、運動による⊿覚醒度の増加と２つの脳部位のストループ干渉による⊿oxy-Hb 増加は、有意に一致していたことを確認した (left-DLPFC, $\chi^2_{mc}(1,25) = 20.04$, $p < 0.001$; left-FPA, $\chi^2_{mc}(1,25) = 13.06$, $p < 0.001$) (Table 3)。

Table 3. Contingency tables for McNemar test in the young

		Oxy-Hb in left-DLPFC		Total	Oxy-Hb in left-FPA		Total
		-	+		-	+	
RT	-	0	19	19	5	14	19
	+	2	4	4	4	2	6
	Total	2	23	23	9	16	25
Δ Arousal	+	2	22	24	9	15	24
	-	0	1	1	0	1	1
	Total	2	23	25	9	16	25

This contingency table demonstrates two associations. The upper line of the table shows the relationship between Stroop performance and cortical activations, and the bottom line of the table exhibit link between exercise-induced arousal level and cortical activations. Frequencies of Stroop-interference-related oxy-Hb increase in the left DLPFC and the left FPA and exercise-induced Stroop-interference-related shortening of reaction time (the upper line) or exercise-induced arousal level (the bottom line) are summarized, respectively. RT stands for reaction time, and Δ Arousal means exercise-induced arousal level.

４．考察

本実験では、若齢成人における一過性の低強度運動による覚醒度の増加とともに左DLPFCと左FPAの神経活動が向上したことによりストループ干渉が有意に短縮されたことが明らかになった。

CWSTはヒトの高次認知機能の中で抑制機能を評価する認知課題として知られている。本実験で使われたCWSTでは、Neutral課題の反応時間とエラー率がCongruent課題やIncongruent課題より低いこと、つまりストループ干渉という現象をすべての課題で確認することができた。また、fNIRSを用いてストループ干渉における神経基盤として、lateral prefrontal cortexのなかでも、特に、両方のDLPFCが強く関与していることが明らかになった。この結果は、近年の多くのfNIRSの研究での報告と一致している(Schroeter et al., 2003; 2002; 2004; Yanagisawa et al., 2010)。したがって、本研究では、この現象を基にして低強度運動がストループ干渉と課題関連脳部位の神経活動に与える影響を検討することが可能であった。

まず、本研究では、低強度運動によりストループ干渉による反応時間が短縮したことを確認した。また、低強度運動による課題パフォーマンスの向上がTDMSで測定した覚醒度の増加と正の相関関係であることを示した。実行機能は覚醒の変化に敏感であるので(Arnsten, 2009; Ramos and Arnsten, 2007)、今回、低強度運動による課題パフォーマンスの向上には運動による覚醒度の増加が関与する可能性が示唆される。今まで多くの先行研究では50%$\dot{V}O_{2peak}$程度の中強度運動が認知パフォーマンスの向上に効果的であると報告されているが、本結果から、低強度の運動も覚醒度を増加させ、認知機能の向上に効果的であると言える。

次に、課題関連脳部位の神経活動は、低強度運動後、左DLPFCと左FPAで有意に増加した。反応時間が短縮した結果を踏まえて、この２つの脳部位の活動増加がストループ干渉の解決に貢献する可能性が考えられる。Schroeterら(2002)は反応時間と神経活動との

有意な相関を報告しているが、本研究では、反応時間と局所脳血流応答の間に有意な相関関係は認められなかった。その理由としては、被験者数が先行研究の半数以下であること、fNIRSデータの分散が非常に小さいことが考えられる。特に、後者に関して、各被験者の局所脳血流変化の分散が小さかったため、被験者間の順位性判定に限界が生じ、Spearmanの相関係数では有意な関係を検出することが困難であった可能性が考えられる。この点を考慮してMcNemar検定で反応時間の変化と神経活動の変化の関係を検定したところ、全体は同一方向に動いていることが確認された。つまり、運動による認知課題パフォーマンスの向上と課題関連脳部位の神経活動の亢進は同じ方向性を持って変化していることから、この２つのパラメーターは相関関係があるのと同様の結果であると言える。ストループ干渉に関連した左DLPFCとFPAの活性は、ストループ干渉を解決する際のプロセスを表象していると考えられる (Banich et al., 2000; 2001)。

次に、低強度運動により増加した覚醒度と２つの脳部位（left-DLPFCとleft-FPA）のストループ干渉による⊿oxy-Hb増加の関係をみるため、再びMcNemar検定をおこなった。その結果、２つの脳部位の脳神経活動の亢進と覚醒度の増加は同一方向性を持っていることが明らかになった。つまり覚醒度と２つの脳部位の神経活動は相関関係があると言える。

一過性の低強度運動が認知機能を向上させる生理的メカニズムについては未だ明らかになっていない。これまで、一過性の運動と認知機能の関係をみた研究で多く議論されてきた説は、運動は覚醒システムを活性化させ、脳内のモノアミンの分泌を促進させることで認知機能を高めるという説である (Dietrich and Audiffren, 2011; McMorris et al., 2011)。この仮説に基づくと、低強度運動は覚醒システムに刺激を与え脳内モノアミンの濃度を上昇させ、至適な覚醒レベルに導くことで認知機能を高める可能性がある。対照条件においてpostストループ課題時の脳神経活動がほとんどの部位で減衰したことも我々の研究室の結果と一致しており (Hyodo et al., 2012; Yanagisawa et al., 2010)、15分間の

安静中に覚醒レベルの低下が起こったことが予想される。しかし、運動後はIncongruent課題の反応時間がNeutral課題に比べてより短縮したことは、覚醒度が高まることによって単に刺激の分類と評価が速くなったことだけでは説明できない。マウスを用いた研究では、マイクロダイアリシス法を用い低強度の歩行が、脳内のマイネルト核からのアセチルコリンの分泌を促進させ前頭前野で高まっていることが報告されている (Kurosawa et al., 1993)。したがって、低強度運動によって高まったアセチルコリンが前頭前野で作用し、ストループ干渉に関わる情報処理を高め、認知的葛藤を軽減したことも考えられる。

５．要約

低強度運動が前頭前野の抑制機能を評価するストループ課題のパフォーマンスを高めるかとその神経基盤を検討した結果、以下の知見を得た。

１．低強度運動後、実行機能を反映するストループ干渉の反応時間が有意に短縮した。

２．低強度運動によって覚醒度は増加し、これは運動によって向上するストループ課題パフォーマンスと正の相関関係があった。

３．低強度運動によるストループパフォーマンスの向上には、左 DLPFC と FPA の神経活動の亢進が関連した。

４．運動により高まる神経活動亢進と覚醒の増加は、有意に一致して起こった。

以上のことから、一過性の低強度運動は、覚醒と関連がある課題関連の脳神経活動

を亢進することによって認知課題パフォーマンスを向上させることが示唆される。

非公開研究内容の要約

多重公表が禁止される学術ジャーナルへ投稿する予定であるため、
論文の一部（60~98page）を非公開にする。

非公開研究内容（研究課題２）の要約

（目的）

研究課題２では、機能的近赤外線分光装置(fNIRS)を用い、健常高齢者の実行機能は低強度運動で高まるかとその神経基盤を明らかにすることを目的とした。

（対象と方法）

本研究では、健常な高齢者３０名を対象とし、低強度運動は高齢者の実行機能の改善に有効であるかを設定した。各研究課題では、まず１０分間の一過性低強度運動によって増加する皮膚血流などの生理的なパラメーターが安静時レベルまで回復する時間を検討することで、低強度運動後に fNIRS(ETG-7000, Hitachi Medico, Japan)を用いて認知課題中の事象関連脳血流応答を測定可能な実験プロトコルを作成した。その後、低強度運動(30%V(・)O2peak)の前後に Color-word matching Stroop 課題（CWST）を行わせ、反応時間のストループ干渉から実行機能を評価した。課題中は、fNIRS を前額面に装着させ、前頭前野の事象関連局所脳血流応答を測定した。さらに、二次元気分尺度(TDMS)を用い運動による覚醒度と快適度の変化を測定し、課題パフォーマンスおよび脳活動との関係を検討した。

（結果）

研究課題２では、健常な高齢者を対象とし、10 分間の低強度運動後における事象関連脳血流応答を fNIRS で測定するための実験条件を検討し、若齢成人と同様に運動５分で fNIRS 測定が可能であることを明らかにした。そして、そのプロトコルを用い、高齢者でも若齢成人と同様に、低強度運動により覚醒に関わる前頭前野の左背外側部と前頭極の神経活動が亢進し、実行機能が高まることを明らかにした。

（考察）

本研究により，健常な若齢成人及び高齢者の実行機能は、一過性の低強度運動でも高まること、その神経基盤として運動による覚醒度の増加に関わる前頭前野の左背外側部と前頭極の神経活動の亢進が関係することを初めて明らかにした。また、この効果は高齢者でもみられたことから、加齢や疾病などで体力と実行機能がともに低下している脆弱な人々に対しても実行機能を高める低強度の運動効果が期待できる。

謝　辞

本稿を終えるにあたり、終始懇篤なご指導とご高閲を賜りました、筑波大学体育系・征矢英昭教授に対し深謝いたします。また、ご多忙のなか、副査を引き受けて頂きました大森肇教授、坂入洋右教授、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致します。

さらに, 本研究に際し、fNIRS の測定と解析などに関し、ご協力ご助言を頂きました、中央大学・檀一平太教授に心からお礼を申し上げます。そして、本研究に際し適宜ご助言と実験の協力を頂いた征矢研究室諸氏に深くお礼申し上げます。また、研究にサポートしてくださった筑波大学・HHP の松田さんと大畠さんにも感謝を申し上げます。

そして、いつも暖かい愛情で留学生活を応援してくださいました愛する母親や妻に心より感謝します。また、筑波大学で留学する機会を与えてくださいました韓国のソウル女子大学校自然科学大学体育学科教授　張 赫起先生に深くお礼を申し上げます。最後に、筑波大学の入学から終了まで、日本で円滑な留学生活ためにご助言やご協力を頂きました李 旼喆先輩をはじめ韓国留学生達にも深く感謝致します。

引用文献

Aaslid, R., Lindegaard, K.-F., Sorteberg, W., Nornes, H., 1989. Cerebral autoregulation dynamics in humans. Stroke 20, 45–52.

Ainslie, P.N., Barach, A., Murrell, C., Hamlin, M., Hellemans, J., Ogoh, S., 2007. Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292, H976–83.

Anderson, V., Jacobs, R., Anderson, P.J., 2011. Executive Functions and the Frontal Lobes. Psychology Press.

Arnsten, A.F., 1998. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. Trends in Cognitive Sciences 2, 436–447.

Arnsten, A.F., 2009. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat Rev Neurosci 10, 410–422.

Arnsten, A.F., 2011. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. Biol Psychiatry 69, e89–e99.

Artiges, E., Salamé, P., Recasens, C., Poline, J.-B., Attar-Levy, D., la Raillère, De, A., Paillère-Martinot, M.L., Danion, J.-M., Martinot, J.-L., 2000. Working memory control in patients with schizophrenia: a PET study during a random number generation task. Am J Psychiatry 157, 1517–1519.

Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. Annu Rev Neurosci 28, 403–450.

Audiffren, M., Tomporowski, P.D., Zagrodnik, J., 2008. Acute aerobic exercise and information processing: energizing motor processes during a choice reaction time task. Acta Psychologica 129, 410–419.

Banich, M.T., Milham, M.P., Atchley, R., Cohen, N.J., Webb, A., Wszalek, T., Kramer, A.F., Liang, Z., Wright, A., Shenker, J., Magin, R., 2000. fMRI studies of stroop tasks reveal

unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. J Cognitive Neurosci 12, 988–1000.

Banich, M.T., Milham, M.P., Jacobson, B.L., Webb, A., Wszalek, T., Cohen, N.J., Kramer, A.F., 2001. Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. Prog Brain Res 134, 459–470.

Barbas, H., 2000. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. Brain Res Bull 52, 319–330.

Barbas, H., Pandya, D.N., 1987. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. J Comp Neurol 256, 211–228.

Blokland, A., 1995. Acetylcholine: A neurotransmitter for learning and memory? Brain Research Reviews 21, 285–300.

Brett, M., Johnsrude, I.S., Owen, A.M., 2002. The problem of functional localization in the human brain. Nat Rev Neurosci 3, 243–249.

Brys, M., Brown, C.M., Marthol, H., Franta, R., Hilz, M.J., 2003. Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285, H1048–54.

C S Roy, C.S.S., 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. J Physiol 11, 85.

Carter, C.S., Macdonald, A.M., Botvinick, M., Ross, L.L., Stenger, V.A., Noll, D., Cohen, J.D., 2000. Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences 97, 1944–1948.

Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D.X., Hu, L., Kramer, A.F., 2006. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61, 1166–1170.

Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Erickson, K.I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N.J., Webb, A., Jerome, G.J., Marquez, D.X., Elavsky, S., 2004. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. Proceedings of the National Academy of Sciences 101, 3316–3321.

Cox, K.L., Burke, V., Gorely, T.J., Beilin, L.J., Puddey, I.B., 2003. Controlled comparison of retention and adherence in home- vs center-initiated exercise interventions in women ages 40-65 years: The S.W.E.A.T. Study (Sedentary Women Exercise Adherence Trial). Prev Med 36, 17–29.

Davranche, K., Audiffren, M., Denjean, A., 2006. A distributional analysis of the effect of physical exercise on a choice reaction time task. J Sports Sci 24, 323–329.

Dietrich, A., Audiffren, M., 2011. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 35, 1305–1325.

Dishman, R.K., Renner, K.J., Youngstedt, S.D., Reigle, T.G., Bunnell, B.N., Burke, K.A., Yoo, H.S., Mougey, E.H., Meyerhoff, J.L., 1997. Activity wheel running reduces escape latency and alters brain monoamine levels after footshock. Brain Res Bull 42, 399–406.

Duncan, G.E., Anton, S.D., Sydeman, S.J., Newton, R.L., Jr, Corsica, J.A., Durning, P.E., Ketterson, T.U., Martin, A.D., Limacher, M.C., Perri, M.G., 2005. Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency: a randomized trial. Archives of internal medicine 165, 2362.

Egner, T., Hirsch, J., 2005. The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. NeuroImage 24, 539–547.

Ekkekakis, P., 2009. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. J Sport Exerc Psychol 31, 505.

Ekkekakis, P., Hall, E.E., Petruzzello, S.J., 2008. The relationship between exercise intensity and affective responses demystified: to crack the 40-year-old nut, replace the 40-year-old nutcracker! Ann Behav Med 35, 136–149.

Ekkekakis, P., Lind, E., 2005. Exercise does not feel the same when you are overweight: the impact of self-selected and imposed intensity on affect and exertion. Int J Obes Relat Metab Disord 30, 652–660.

Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences 108, 3017–3022.

Fadda, F., Cocco, S., Stancampiano, R., 2000. Hippocampal acetylcholine release correlates with spatial learning performance in freely moving rats. Neuroreport 11, 2265–2269.

Furey, M.L., Pietrini, P., Alexander, G.E., Schapiro, M.B., Horwitz, B., 2000a. Cholinergic enhancement improves performance on working memory by modulating the functional activity in distinct brain regions: a positron emission tomography regional cerebral blood flow study in healthy humans. Brain Res Bull 51, 213–218.

Furey, M.L., Pietrini, P., Haxby, J.V., 2000b. Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. Science 290, 2315–2019.

Gauthier, C.J., Madjar, C., Desjardins-Crépeau, L., Bellec, P., Bherer, L., Hoge, R.D., 2013. Age dependence of hemodynamic response characteristics in human functional magnetic resonance imaging. Neurobiol Aging 34, 1469–1485.

Gilbert, S.J., Burgess, P.W., 2008. Executive function. Curr Biol 18, R110–4.

Giovannini, M.G., Rakovska, A., Benton, R.S., Pazzagli, M., Bianchi, L., PEPEU, G., 2001. Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. NSC 106, 43–53.

Harrison, B.J., Shaw, M., Yucel, M., Purcell, R., Brewer, W.J., Strother, S.C., Egan, G.F., Olver, J.S., Nathan, P.J., Pantelis, C., 2005. Functional connectivity during Stroop task performance. NeuroImage 24, 181–191.

Hart, S.J., Green, S.R., Casp, M., Belger, A., 2010. Emotional priming effects during Stroop task performance. NeuroImage 49, 2662–2670.

Haydon, P.G., Carmignoto, G., 2006. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol Reviews 86, 1009–1031.

Hedden, T., Gabrieli, J.D.E., 2004. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. Nat Rev Neurosci 5, 87–96.

Hellström, G., Wahlgren, N.G., 1993. Physical exercise increases middle cerebral artery blood flow velocity. Neurosurgical review 16, 151–156.

Hillman, C.H., Erickson, K.I., Kramer, A.F., 2008. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. Nat Rev Neurosci 9, 58–65.

Hoetting, K., Roeder, B., 2013. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 37, 2243–2257.

Hopkins, M.E., Davis, F.C., Vantieghem, M.R., Whalen, P.J., 2012. Differential effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. Neuroscience 215, 59–68.

Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., Soya, H., 2012. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. Neurobiol Aging 33, 2621–2632.

Jahanshahi, M., Dirnberger, G., 1999. The left dorsolateral prefrontal cortex and random generation of responses: studies with transcranial magnetic stimulation. Neuropsychologia 37, 181–190.

Jones, F., Harris, P., Waller, H., Coggins, A., 2010. Adherence to an exercise prescription scheme: The role of expectations, self-efficacy, stage of change and psychological well-being. Brit J Health Psychol 10, 359–378.

Jørgensen, L.G., Perko, M., Hanel, B., Schroeder, T.V., Secher, N.H., 1992. Middle cerebral artery flow velocity and blood flow during exercise and muscle ischemia in humans. J Appl Physiol 72, 1123–1132.

Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K.D., Dirnagl, U., Villringer, A., Frahm, J., 1996. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab 16, 817–826.

Kohno, S., Miyai, I., Seiyama, A., Oda, I., Ishikawa, A., Tsuneishi, S., Amita, T., Shimizu, K., 2007. Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis. J Biomed Opt 12, 062111.

Koizumi, H., YAMAMOTO, T., Maki, A., Yamashita, Y., Sato, H., Kawaguchi, H., Ichikawa, N., 2003. Optical topography: practical problems and new applications. Appl Opt 42, 3054–3062.

Kramer, J.H., Mungas, D., Reed, B.R., Wetzel, M.E., Burnett, M.M., Miller, B.L., Weiner, M.W., Chui, H.C., 2007. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. Neuropsychology 21, 412–418.

Kuhbandner, C., Zehetleitner, M., 2011. Dissociable effects of valence and arousal in adaptive executive control. PLoS ONE 6, e29287.

Kukolja, J., Thiel, C.M., Fink, G.R., 2009. Cholinergic stimulation enhances neural activity associated with encoding but reduces neural activity associated with retrieval in humans. J. Neurosci. 29, 8119–8128.

Kurosawa, M., Okada, K., Sato, A., Uchida, S., 1993. Extracellular release of acetylcholine, noradrenaline and serotonin increases in the cerebral cortex during walking in conscious rats. Neuroscience Letters 161, 73–76.

Lee, J.Y., Jensen, B.E., Oberman, A., Fletcher, G.F., Fletcher, B.J., Raczynski, J.M., 1996. Adherence in the training levels comparison trial. Med Sci Sports Exerc 28, 47–52.

Lucas, S.J.E., Ainslie, P.N., Murrell, C.J., Thomas, K.N., Franz, E.A., Cotter, J.D., 2012. Effect of age on exercise-induced alterations in cognitive executive function: relationship to cerebral perfusion. Exp Gerontol 47, 541–551.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G., 1993. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. J Comp Neurol 338, 114–140.

Martin, A.J., Friston, K.J., Colebatch, J.G., Frackowiak, R.S., 1991. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. J Cereb Blood Flow Metab 11, 684–689.

McMorris, T., Hale, B.J., 2012. Differential effects of differing intensities of acute exercise on speed and accuracy of cognition: A meta-analytical investigation. Brain and Cognition 80, 338–351.

McMorris, T., Sproule, J., Turner, A., Hale, B.J., 2011. Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. Physiol Behav 102, 421–428.

Medalla, M., Barbas, H., 2010. Anterior Cingulate Synapses in Prefrontal Areas 10 and 46 Suggest Differential Influence in Cognitive Control. J Neurosci 30, 16068–16081.

Meeusen, R., Piacentini, M.F., De Meirleir, K., 2001. Brain microdialysis in exercise research. Sports Medicine 31, 965–983.

Melchior, H., Hildebrandt, G., 1967. Cutaneous blood flow in various body regions during work. Int Z Angew Physiol 24, 68–80.

Miyai, I., Tanabe, H.C., Sase, I., Eda, H., Oda, I., Konishi, I., Tsunazawa, Y., Suzuki, T., Yanagida, T., Kubota, K., 2001. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. NeuroImage 14, 1186–1192.

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T.D., 2000. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. Cogn Psychol 41, 49–100.

Miyazawa, T., Horiuchi, M., Komine, H., Sugawara, J., Fadel, P.J., Ogoh, S., 2013. Skin blood flow influences cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy during dynamic exercise. Eur J Appl Physiol 113, 2841–2848.

Morgan, W.P., 1997. Physical Activity and Mental Health. Taylor & Francis.

Nishijima, T., Soya, H., 2006. Evidence of functional hyperemia in the rat hippocampus during mild treadmill running. Neuroscience Research 54, 186–191.

Nunnally, J.C., Bernstein, I.H., 1994. Psychometric theory. New York : McGraw-Hill.

Obrig, H., Villringer, A., 2003. Beyond the visible—imaging the human brain with light. J Cereb Blood Flow Metab 23, 1–18.

Ohiwa, N., Saito, T., Chang, H., Omori, T., Fujikawa, T., Asada, T., Soya, H., 2006. Activation of A1 and A2 noradrenergic neurons in response to running in the rat. Neuroscience Letters 395, 46–50.

Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Oda, I., Isobe, S., Suzuki, T., Kohyama, K., Dan, I., 2004. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10–20 system oriented for transcranial functional brain mapping. NeuroImage 21, 99–111.

Okamoto, M., Dan, I., 2005. Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. NeuroImage 26, 18–28.

Okamoto, M., Hojo, Y., Inoue, K., Matsui, T., Kawato, S., McEwen, B.S., Soya, H., 2012. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences 109, 13100–13105.

Passetti, F., Dalley, J.W., O'Connell, M.T., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2000. Increased acetylcholine release in the rat medial prefrontal cortex during performance of a visual attentional task. Eur J Neurosci 12, 3051–3058.

Pepeu, G., Giovannini, M.G., 2004. Changes in acetylcholine extracellular levels during cognitive processes. Learn Mem 11, 21–27.

Perlstein, W.M., Elbert, T., Stenger, V.A., 2002. Dissociation in human prefrontal cortex of affective influences on working memory-related activity. Proceedings of the National Academy of Sciences 99, 1736–1741.

Perry, E.K., Tomlinson, B.E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P.H., Perry, R.H., 1978. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. Br Med J 2, 1457–1459.

Phillips, A.G., Ahn, S., Floresco, S.B., 2004. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. J Neurosci 24, 547–553.

Prakash, R.S., Erickson, K.I., Colcombe, S.J., Kim, J.S., Voss, M.W., Kramer, A.F., 2009. Age-related differences in the involvement of the prefrontal cortex in attentional control. Brain and Cognition 71, 328–335.

Ramos, B.P., Arnsten, A.F.T., 2007. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. Pharmacol Ther 113, 523–536.

Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K.M., Williamson, A., Acker, J.D., 2004. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. Neurobiol Aging 25, 377–396.

Rovio, S., Kåreholt, I., Helkala, E.-L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., Kivipelto, M., 2005. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. The Lancet Neurology 4, 705–711.

Sakairi, Y., Nakatsuka, K., Shimizu, T., 2013. Development of the Two‐Dimensional Mood Scale for self‐monitoring and self‐regulation of momentary mood states. Japanese Psychological Research 55, 338–349.

Sato, H., Kiguchi, M., Kawaguchi, F., Maki, A., 2004. Practicality of wavelength selection to improve signal-to-noise ratio in near-infrared spectroscopy. NeuroImage 21, 1554–1562.

Schaie, K.W., 1996. Intellectual Development in Adulthood. Cambridge University Press.

Schreiber, S.J., Gottschalk, S., Weih, M., Villringer, A., Valdueza, J.M., 2000. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 21, 1207–1211.

Schroeter, M.L., Cutini, S., Wahl, M.M., Scheid, R., Cramon, von, D.Y., 2007. Neurovascular coupling is impaired in cerebral micrangiopathy - An event-related Stroop study. NeuroImage 34, 26–34.

Schroeter, M.L., Zysset, S., Kruggel, F., Cramon, von, D.Y., 2003. Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. NeuroImage 19, 555–564.

Schroeter, M.L., Zysset, S., Kupka, T., Kruggel, F., Cramon, von, D.Y., 2002. Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. Hum Brain Mapp 17, 61–71.

Schroeter, M.L., Zysset, S., Wahl, M., Cramon, von, D.Y., 2004. Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development—an event-related fNIRS study. NeuroImage 23, 1317–1325.

Serrador, J.M., Picot, P.A., Rutt, B.K., Shoemaker, J.K., Bondar, R.L., 2000. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. Stroke 31, 1672–1678.

Soya, H., Mukai, A., Deocaris, C.C., Ohiwa, N., Chang, H., Nishijima, T., Fujikawa, T., Togashi, K., Saito, T., 2007a. Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. Neuroscience Research 58, 341–348.

Soya, H., Nakamura, T., Deocaris, C.C., Kimpara, A., Iimura, M., Fujikawa, T., Chang, H., McEwen, B.S., Nishijima, T., 2007b. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. Biochem Biophys Res Commun 358, 961–967.

Stevenson, J.S., Topp, R., 1990. Effects of moderate and low intensity long-term exercise by older adults. Res Nurs Health 13, 209–218.

Suzuki, M., Miyai, I., Ono, T., Oda, I., Konishi, I., Kochiyama, T., Kubota, K., 2004. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. NeuroImage 23, 1020–1026.

Tamura, M., Nemoto, K., Kawaguchi, A., Kato, M., Arai, T., Kakuma, T., Mizukami, K., Matsuda, H., Soya, H., Asada, T., 2014. Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging. Int J Geriatr Psychiatry, In-press.

Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A.K., Okamoto, M., Watanabe, E., Dan, I., 2007. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. NeuroImage 34, 1506–1518.

van Praag, H., 2009. Exercise and the brain: something to chew on. Trends in Neurosciences 32, 283–290.

van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., Gage, F.H., 2005. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. J Neurosci 25, 8680–8685.

Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M.J., Hall, C.B., Derby, C.A., Kuslansky, G., Ambrose, A.F., Sliwinski, M., Buschke, H., 2003. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med 348, 2508–2516.

Verhaeghen, P., Cerella, J., 2002. Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 26, 849–857.

Yanagisawa, H., Dan, I., Tsuzuki, D., Kato, M., Okamoto, M., Kyutoku, Y., Soya, H., 2010. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. NeuroImage 50, 1702–1710.

Yerkes, R.M., Dodson, J.D., 1908. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. J Comp Neurol Psychol 18, 459–482.