平成 **27** 年度

博士論文

運動が健常高齢者の実行機能を高める脳内機構

：前頭前野代償機能に着目して

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

兵頭　和樹

目 次

目 次 i

List of Tables v

List of Figures vi

略称および用語の説明 viii

関連論文 xiii

第Ⅰ章　緒言 1

第Ⅱ章　先行研究 4

１．前頭前野の構造と機能 4

１－１．前頭前野の構造 4

１－２．前頭前野が担う実行機能 4

２．加齢と前頭前野機能 6

２－１．加齢による実行機能の低下のメカニズム 7

２－２．加齢による脳活動の変化―代償機能について 7

３．運動が前頭前野の構造、機能に与える効果 10

４．fNIRS を用いた一過性運動が実行機能に与える影響の脳内機構検討モデルの作成 12

４－１．一過性運動と実行機能 12

４－２．fNIRS の原理 13

４－３．fNIRS とストループ課題 16

４－４．一過性の中強度運動が若齢成人の実行機能を高める脳内機構 17

第Ⅲ章　研究目的および課題 19

第Ⅳ章　高齢者における中強度運動により増加する前額部皮膚血流量と中大脳動脈血流速度の増加と回復過程 (研究課題１－１) 21

１．目的 21

２．　方法 22
２－１．被験者 22
２－２．実験プロトコル 22
２－３．運動負荷試験 24
２－４．中大脳動脈血流速度 (MCA V_{mean}) 25
２－５．皮膚血流量 (SBF) 26
２－６．統計解析 26
３．　結果 27
３－１．MCA V_{mean} 27
３－２．SBF 27
３－２．HR 27
４．　考察 29
５．要約 30
第Ⅳ章　一過性の中強度運動が高齢者の実行機能を高める脳内機構に前頭前野代償機能は関与するか (研究課題１－２) 31
１．目的 31
２．方法 32
２－１．被験者 32
２－２．実験プロトコル 33
２－３．認知症検査 (MMSE)、うつ病検査 (GDS) 34
２－４．運動負荷試験 35
２－５．Color word Stroop task 35
２－６．fNIRS 36
２－７．統計処理 41
３．結果 43
３－１．課題成績 43
３－２．fNIRS データ 45
３－３．運動による反応時間と⊿oxy-Hb の関係 48
４．考察 49

５．要約 53

第Ⅴ章　高齢期における有酸素能力と前頭前野代償機能の関係 (研究課題２)
.....55

１．目的 55
２．方法 57
２－１．被験者 57
２－２．実験プロトコル 57
２－３．漸増運動負荷試験 58
２－４．Color word Stroop task (CWST) 58
２－５．fNIRS 58
２－５．ラテラリティインデックス(LI)の評価 59
２－６．統計処理 59
３．結果 62
３－１．課題成績 62
３－２．fNIRS データ 62
３－３．相関分析 63
３－４．媒介分析 65
４．考察 68
５．要約 73

第Ⅵ章　中強度の有酸素運動トレーニングが高齢者の前頭前野代償機能に与える影響 (研究課題３) 75

１．目的 75
２．方法 76
２－１．被験者 76
２－２．実験プロトコル・スクリーニング 77
２－３．採血 79
２－４．漸増運動負荷試験 79
２－５．Color word Stroop task 79
２－６．fNIRS 79

２－７．運動介入方法 80
２－８．統計分析 80
３．結果 81
３－１．有酸素能力 81
３－２．課題成績 81
３－３．fNIRS データ 82
３－４．相関分析 84
４．考察 85
５．要約 88
第Ⅷ章 総合討論 89
第Ⅸ章　総括 96
謝　辞 100
引用文献 101

List of Tables

Table 1 subjects' characteristics (Ex.1-1) 22

Table 2 Subject characteristics (Ex.1-2). 32

Table 3 Stroop task performance. 43

Table 4 Mcnemar's test. 48

Table 5 Subject characteristics (Ex.2). 57

Table 6 Stroop task performance. 62

Table 7 Correlations among VT, Stroop performance, and brain activation. 64

Table 8 Results of the mediation analysis. 67

Table 9 Subject characteristics in pre condition (Ex.3). 77

List of Figures

Figure 1 Structure of lateral prefrontal cortex. 6

Figure 2 principal of fnirs. 15

Figure 3 Color word Stroop task presentation. 17

Figure 4 Experimental design (Ex.1-1). 23

Figure 5 Measurements of MCA V_{mean} and SBF during exercise. 23

Figure 6 V-slope method. 25

Figure 7 The effect of 10min moderate exercise on MCA V_{mean}, SBF, and HR. 28

Figure 8 Experimental design (Ex.1-2). 34

Figure 10 Stroop task procedure. 36

Figure 11 position of functional near-infrared spectroscopy (fnirs) probes. 38

Figure 12 Vertial resistration results. 39

Figure 13 Cortical activation patterns during the Stroop task. 41

Figure 14 the effect of acute moderate exercise on Stroop task performance. 44

Figure 15 the effect of acute moderate exercise on Stroop interference time. 45

Figure 16 Stroop-interference related cortical activation pattern. 46

Figure 17 the effect of acute moderate exercise on the stroop-interference related activation in right ronotpolar area. 47

Figure 18 Possible neural and physiological mechanism by which acute bout of exercise enhance Stroop task performance. 53

Figure 19 Mediation design. 61

Figure 20 Stroop interference related cortical activation pattern. 63

Figure 21 Association between VT, Stroop interference related left-lateralized DLPFC activitation and Stroop interference time. 65

Figure 22 Mediation model. 66

Figure 23 Flowchart of the exercise intervention study (Ex.3). 78
Figure 24 three month aerobic training effect on aerobic fitness. 81
Figure 25 effect of three month aerobic training on the Stroop task performance. 82
Figure 26 Stroop-interference-related brain activation. 83
Figure 27 the association between the change of VT, Stroop interference time, and Stroop interference-related right-DLPFC activation. 84
Figure 28 Overview of this study. 95

略称および用語の説明

・**ACC**

anterior cingulate cortex, 前帯状回。大脳の内側面、脳梁に沿って走る脳回である帯状回の前方部。ブロードマンの脳地図における 24 野、32 野である。領域の下端は脳梁と脳梁溝で分けられ、上端は帯状溝により内側前頭回と分けられる。

・**Broadman area**

大脳皮質組織の神経細胞を染色して可視化し、組織構造が均一である部分をひとまとまりと区分して 1 から 52 までの番号をふっている。細胞構築の特徴と情報処理特性は関係していると考えられていることから、脳機能局在論では領野を示すのにこの区分がよく用いられる。

・**DLPFC**

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

・**Deoxy-Hb**

deoxygenated hemoglobin, 脱酸素化ヘモグロビン。

・**EEG**

electro encephalography, 脳波。

・**fMRI**

functional magnetic resonance imaging, 機能的磁気共鳴画像。

・**fNIRS**

functional near infrared spectroscopy, 機能的近赤外線分光法。

・**FPA**

frontopolar area, 前頭極。前頭前野の最も前方部に位置し、上前頭回、中前頭回に含まれる。ブロードマンの脳地図のおおよそ 10 野にあたる。

・**GDS**

geriatric depression scale, 老年期うつ病評価尺度。1983 年に開発した高齢者の抑うつ度を評価する質問紙。原版は 30 問あるが、簡易版は 15 問で評価が可能である (杉下 守弘 et al., 2009)。

・**HAROLD**

Hemispheric asymmetry reduction in older adults の略。2002 年に Cabeza が論文で発表した概念。ある認知課題遂行時、若齢成人は前頭前野の脳活動に左右差が見られ、どちらかの半球が優位に活動するが、加齢に伴いこの脳活動の左右差が減少し、両側性の活動になる現象。もともとその認知機能を担っていた半球の機能低下を代償するために非優位半球の活動が増加することで、この現象が起こると考えられている。

・**HR**

heart rate, 心拍数

・**MCA V_{mean}**

middle cerebral artery velocity, 中大脳動脈平均血流速度。大脳に血流を送る３つの主幹動脈の一つである中大脳動脈の血流速度。

・**MCI**

mild cognitive impairment, 軽度認知障害。認知症の前駆段階であり、単一の認知機能に問題がみられるが、自立した日常生活を送ることができる状態。将来認知症に移行するリスクが高い。

・**MMSE**

mini-mental state examination。1975 年に Folstein らが開発した認知症の臨床評価の簡略版。 30 点満点の 11 の質問からなり、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などを測定する。

・**MNI 標準脳**

カナダの Montreal Neurological Institute が開発した標準脳。多数の脳を平均化しているため、表面がスムース化されており、確率的表現により適した脳であるといえる。

- **NFRI－functions**

食品総合研究所食認知科学ユニット脳科学グループが開発した、fNIRS を用いて脳機能マッピングを行うためのツール。

- **Oxy-Hb**

oxygenated hemoglobin，酸素化ヘモグロビン。

- **PET**

positron emission tomography，陽電子放出断層撮影法。

- **PoTaTo**

ETG-7000 により得られたヘモグロビンデータを解析するためのソフトウエア。

- **RPE**

ratings of perceived exertion，自覚的運動強度。Borg が 1970 年に開発した、運動中の主観的強度を示す指標。6 点から 20 点までの 15 段階からなる。

- **SBF**

skin blood flow，皮膚血流。

- **Total-Hb**

total hemoglobin，総ヘモグロビン。

- **VLPFC**

ventrolateral prefrontal cortex，前頭前野腹外側部。前頭前野の下前頭回に位置し、ブロードマンの脳地図の 44,45,47 野にあたる。

- **VT**

ventilatory threshold, 換気性作業閾値。負荷漸増運動中、運動開始直後を除くと、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) は運動負荷に比例し増加するが、二酸化炭素排出量($\dot{V}CO_2$)はある運動負荷を境にして急激な増加を見せる。この点が VT である。最大下の有酸素能力の指標であるとともに、50~60%VO2peak 付近で現れることから、中強度運動の指標としても用いられる。

・V-Slope 法

Beaver が 1986 年に考案した VT を測定する解析方法。漸増運動負荷試験中の $\dot{V}O_2$ を X 軸、$\dot{V}CO_2$ を Y 軸に置きプロットした時、残差平方和が最も少なくなる２つの直線の交点から VT を求める方法。

・$\dot{V}O_2$ peak

peak volume of oxygen consumption per minute, 最高酸素摂取量。漸増運動負荷試験による最大運動時の、VO_2 の単位時間（min）当たりの最大値。代表的な有酸素能力の指標となる。

・国際 10-20 法

頭表上の相対的な記述法であり、脳波電極の標準的な設置法として国際的に普及している。鼻根点、後頭結節、左右の前耳介を初期参照点とし、それらの間の距離を系統的に 10%と 20%の比率で分割していくため、この呼び名がある。

・ストループ干渉

色と意味が異なる色名単語 (例；赤色で “あお”) の色に対して反応する時、色つきの記号 (例；赤色で “XXX”) の色に対して反応する時よりも反応が遅延する現象。ヒトは意味に対して優先的に反応することから、前者では意識的に意味に対する反応を抑制しなければならず葛藤が生じる。これが反応時間遅延の要因である。この優位な反応を抑制する脳の働きは、前頭前野が担う実行機能の一つである。このストループ干渉時間

(遅延時間) が短いほど実行機能が高いと考えられ、古くから実行機能を評価する指標として用いられている。心理学者の Stroop(1935) がこの現象を発見したことでこの名前がついた。

関連論文

Hyodo K, Dan I, Suwabe K, Kyutoku Y, Yamada Y, Akahori M, Byun K, Kato M, Soya H: Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. ***Neurobiol Aging*** 33: 2621-32, 2012

Hyodo K, Dan I, Kyutoku Y, Suwabe K, Byun K, Ochi G, Kato M, Soya H: The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. ***Neuroimage*** 125:291-300, 2016

第 I 章　緒言

高齢化が進む先進諸国において、高齢者の認知機能低下や認知症患者の増加が大きな社会的問題となっている。この解決に運動療法が有望視されている。これまでの研究で、習慣的に中強度以上の有酸素運動をおこなうことは高齢者の認知機能向上に効果的であることがわかってきた (Yaffe et al., 2001; Barnes et al., 2003; Lytle et al., 2004; Wendell et al., 2014)。多様な認知機能の中でも、前頭前野の担う高次認知機能である実行機能を高める運動効果に多くの研究が蓄積されている (Colcombe et al., 2003; Hillman et al., 2008)。実行機能とは、ある目的を達成するために行動や思考を制御する高次の認知機能の総称であり、自立した社会生活を営むために必須の機能である (Miyake et al., 2000; Bell-McGinty et al., 2002)。しかし、この機能を主に担う前頭前野は加齢による萎縮が大きい脳部位であり、実行機能はそれに伴い低下しやすい (Raz et al., 2006; Jurado et al., 2007; Head et al., 2008)。したがって高齢者の QOL を高く保つために実行機能を維持することは極めて重要である。

近年では、ニューロイメージング技術を用いて長期的な運動介入による脳の構造的・機能的変化が報告されており (Colcombe et al., 2004; Voelcker-Rehage et al., 2011)、運動トレーニングによる実行機能向上には、脳のもつ認知予備力が仲介する可能性が示唆されている。認知予備力とは、脳が萎縮しても、残存する脳部位が代償して認知機能を維持する脳の働きであり、認知機能低下を防ぐ脳の防御機構とも言える (Stern, 2002)。このような代償的な脳活動変化の代表に、前頭前野脳活動の半球有意性の減少が挙げられる (Cabeza, 2002)。これは、本来片側で担う機能が加齢により退行する結果、反対半球の前頭葉が代償的に働くためにおこると考えられている (片側優位性の崩れ＝両側性)。だとすると、運動介入で高齢者の実行機能が高まる

背景には、こうした可塑的変化が存在する可能性があるが、運動が前頭前野代償機能に与える効果に関しては未だ明らかではない。

運動が前頭前野の代償機能に与える効果を見る際、長期の運動トレーニングでは、それに付随して変化する睡眠―覚醒リズムや食生活の変化が認知機能に影響を与えている可能性がある。したがって、運動そのものがどのような脳内機構を介して実行機能を向上させるのか明らかにするためには、一過性の運動効果をまず検討する必要がある。Yanagisawa ら (2010) は、一過性の中強度運動が若齢成人の実行機能に与える効果の脳内機構を、ストループ課題と前頭前野の詳細な活動を評価可能な機能的近赤外線分光法 (functional near infrared spectroscopy, fNIRS) を用いて検討した。そして、10 分間の中強度有酸素運動により、ストループ課題中の左前頭前野背外側部 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) の活動が高まり、課題成績が向上することを明らかにしている。高齢者においても、この実験プロトコルを応用することで、一過性の運動効果を検証することが可能である。

ストループ課題は、その言語処理を担うプロセスから左半球の前頭前野が優位に活動するが、中高齢期から右前頭前野の活動が高まることが報告されている (Langenecker et al., 2004; Zysset et al., 2007; Mathis et al., 2009)。したがって、一過性、および長期の中強度有酸素運動が高齢者のストループ課題成績を高める際、前頭前野代償機能としての右前頭前野が関与する可能性がある。一方、運動トレーニングは、前頭前野の構造変化を引き起こすことや、優位半球の前頭前野の機能を高めることが報告されていることから (Colcombe et al., 2004; Voelcker-Rehage et al., 2011 ; Weinstein et al., 2012)、代償機能の必要としない脳活動へと変化することも考えられる。

以上のことから、本研究では中強度の有酸素運動が健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構に関して、前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とした。本研究は、実行機能を高める運動処方確立への一助

となるとともに、高齢期において運動により実行機能が高まる際の前頭前野の機能的変化に関して洞察を深めることができる点で意義深いと考えられる。

第Ⅱ章　先行研究

１．前頭前野の構造と機能

１－１．前頭前野の構造

前頭前野は、大脳新皮質の一部である前頭葉の、運動野と運動前野を除いた脳領域であり、前頭葉の前半分を占める。前頭前野は霊長類において顕著な発達を遂げており、ヒトにおいては全皮質の 29%を占めると言われる (福居 顯二, 2006)。このことから、前頭前野が高度な認知活動を営む部位であり、ヒトをヒトたらしめる脳部位だと長年考えられてきた。今まだ前頭前野の役割については謎が多いが、多くの損傷研究および脳機能イメージング研究により、この仮説は実証されてきている。

前頭前野は、大きく分けて感情を司る内側部・底面部と、認知制御に関わる外側部に区分できる (Goldman-Rakic, 1996; Miller, 1999)。前頭前野の外側部は、大脳新皮質を組織構造で区分分けしたブロードマンの脳地図を基に、背外側部 (DLPFC)、腹外側部 (Ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)、そして前頭前野の前方に位置する前頭極 (frontopolar area, FPA) に構造的に分けることができ、それぞれが異なる認知処理を担うことが報告されている (Petrides, 2005; Gilbert et al., 2008)。

１－２．前頭前野が担う実行機能

前頭前野の外側部が担う認知機能は実行機能と呼ばれている。実行機能とは、低次の認知処理を統合、管理し、目標に向けて注意や行動を制御する高次の認知機能と一般的に定義される (Alvarez et al., 2006)。実行機能は単一の機能ではなく、いくつかの機能により支えられている。実行機能を構成する認知処理に関しては諸説存在するが、なかでも Miyake ら (2000) は、実行機能を１) 抑制機能 (inhibition)、２) 課題の切り替え (shifting)、３) 情

報の亢進 (updating) の３要素から成ることを報告し、多くの研究で実行機能のモデルとなっている。

実行機能を評価する課題は、前頭葉機能を検査する方法として様々なものが開発されている。複合的な実行機能を見る課題では、Wisconsin card sorting 課題 (WCST)、抑制機能を見るものではフランカー、go-no-go、 ストループ課題、シフティング能力を見るものでは、Trail making テスト、ワーキングメモリ能力を見る課題として、言語・空間性ワーキングメモリ課題などが挙げられる (Alvarez et al., 2006)。

それぞれの実行機能処理を担う脳部位は、前頭前野外側部の各部位で異なることが報告されている。脳機能イメージング技術が発展する以前は、ある脳部位を損傷した患者に対して行われる神経心理学的検査によって、その脳部位が担う役割を検証していた (Vendrell et al., 1995)。現在は、健常者に対して課題を行なっている時の脳活動を脳機能イメージング装置により測定することで、課題遂行に必要な認知機能を担う脳部位が推定できるようになっている。DLPFC は、トップダウン制御に必要であり、選択的注意やワーキングメモリを担うことが報告されている (MacDonald 3rd et al. 2000)。また、VLPFC は主に抑制機能を担うことが報告されている (Nee et al. 2007)。FPA に関しては、近年になってその役割がわかってきた脳部位であり、主にデュアルタスクや、意思決定に関わるとされる (Koechlin et al. 2007; Tsujimoto et al., 2011)。

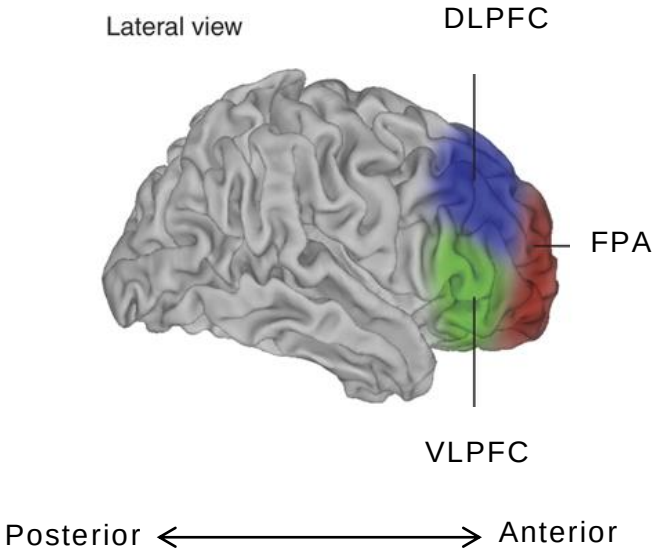


Figure 1 Structure of lateral prefrontal cortex.

(Gilbert ら (2008) より引用改訂)

DLPFC; dorsolateral prefrontal cortex, VLPFC; ventrolateral prefrontal cortex, FPA; frontpolar area

２．加齢と前頭前野機能

加齢は、筋、心肺機能の低下に伴い運動能力の低下を引き起こすとともに、脳においても構造、生理的変化を起こし、認知機能は低下する。なかでも、実行機能は特に加齢により低下しやすい。これは、実行機能を主に担う前頭前野が、正常加齢により障害を受けやすいことが関連している (frontal hypothesis) (Cabeza et al., 2012)。しかし、加齢による実行機能の低下には大きな個人差がある。この個人差を説明する脳内機構として、代償機能という概念が近年注目されている。ここでは、加齢による実行機能低下と、その個人差を規定する脳内機構について説明する。

２－１．加齢による実行機能の低下のメカニズム

加齢は、様々な実行機能処理過程に影響を与え、抑制機能、デュアルタスク、ワーキングメモリなど、実行機能処理の全てにおいて、健常加齢による低下が確認されている (Hasher et al., 1988; Park et al., 2002)。

加齢による実行機能下の背景の１つに、実行機能を司る前頭前野の構造変化が挙げられる。死後脳やニューロイメージング技術を用いた生体内での研究により、脳は加齢により萎縮し、中でも前頭前野は他の脳部位に比べて萎縮が大きく、その中でも外側部の萎縮が強く起こることが明らかとなっている (Raz et al., 1997; Head et al., 2008)。

ニューロンの神経線維の集合である白質に関しても、前頭前野は加齢による萎縮が大きい部位であることが報告されている。近年では、体積の測定だけではなく拡散テンソル法を用いた白質の統合性も加齢による白質低下の指標として測定されており、前頭前野の白質線維統合性が加齢により低下することが実効機能低下のメカニズムの 1 つであることが報告されている (Madden et al., 2009; Ziegler et al., 2010)。

このような脳の構造的変化の背景には、神経の可塑性やシナプス可塑性に関与する脳由来神経栄養因子 (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) や、神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの作動性神経や受容体の低下などがあると考えられる (Arnsten, 1998; Mattson et al., 2004)。

２－２．加齢による脳活動の変化—代償機能について

以上のように、加齢により実行機能は低下し、それには前頭前野の構造的・生理的な変化が関与する。しかし、このような加齢性変化には大きな個人差があり、老いても高い認知機能を維持している高齢者は多い。この個人差の背景を考えるうえで、高い認知機能を維持している高齢者は脳の萎縮

が少ない可能性は想像に難くないが、興味深いことに、萎縮が進んでいるにも関わらず高い認知機能を有する場合がある。この現象のメカニズムに関しては未だ未解明な点が多いが、現象を説明する概念として、“認知予備力（Cognitive reservce）”仮説が提唱されている (Stern, 2002)。これは、高齢期になっても実行機能を高く保つためには、構造上の低下が起きたとしても、その認知処理をおこなっていた脳部位の残存神経を効率に働かせたり、その認知処理では使われていなかった他の脳部位を動員し元々その認知機能を担っていた脳部位の機能低下を補う、”代償機能“を働かせることが重要であることを示している。つまり、脳は認知機能の低下を抑えるためにそのネットワークを再構築する、高い可塑性をもった臓器であるといえる。

ここ十数年の脳機能イメージング研究では、この認知予備力としての代償機能の存在を支持する結果を報告している。fMRI や PET などの脳機能イメージング技術の発達により、加齢による認知機能低下の背景にある脳活動の変化を捉えることが可能になると、高齢者と若齢成人で同じ課題を行なう時、高齢者は、若齢成人に比べて課題中の脳活動が大きいことや、若齢成人では使われない脳部位が動員されるという興味深い知見が多く報告されはじめた (Reuter-Lorenz et al., 2000a; Cabeza, 2002; Langenecker et al., 2004; Colcombe et al., 2005)。そして、その新たに活動が見られる部位のほとんどは前頭前野である (Park et al., 2009)。このように加齢による前頭前野の活動が増加するメカニズムとして、ある認知課題を行う時、本来課題遂行を担う脳部位の機能が低下している高齢者は、課題を遂行するために別の部位、それも解剖学・機能的につながっている脳部位を代償的に動員させて課題を遂行しているということが考えられる (Stern, 2009)。

加齢による脳活動変化の最も代表的なパターンが半球優位の脳活動から両側性への脳活動への変化である (Cabeza, 2002)。基本的に、課題をおこなう際、脳では左半球か右半球、どちらの半球が優位に活動する。例えば空間

系の課題をおこなう時は右脳、言語系の課題をおこなう時は左脳が優位に活動する。しかし、加齢により、非優位半球の活動が高まることで、どちらかの半球優位な活動は減少する。これは、言語・空間ワーキングメモリ課題や (Reuter-Lorenz et al., 2000a)、語流暢性課題 (Kahlaoui et al., 2012)、エピソード記憶課題 (Cabeza, 2002)、抑制課題 (Nielson et al., 2002) など、様々な課題で報告されている。このような半球優位性の減少は、HAROLD (Hemiepheric asymmetry reduction in older adults) と呼ばれている (Cabeza et al.,2002)。

この加齢による過活動と課題成績の関係は複雑である。横断的研究では、正の関係 (過活動が高い人ほど、課題成績が高い) を示す報告もあれば (Cabeza, 2002)、負の関係 (過活動が高い人ほど認知課題成績が低い) を示す報告もある (Nielson et al., 2002; Colcombe et al., 2005; Persson et al., 2006)。負の関係を示す報告に関しては、これまで dedifferentiation 仮説が提唱されてきた (Li et al., 2001)。これは、加齢による過活動は半球間や皮質間の抑制が外れたため、課題に関連しない脳部位が活動する現象であり、認知機能の低下をもたらすという主張である。しかし、現在では負の関係を示す場合にも、機能が代償しているという見解がなされている。その理由として、Cabeza ら (2012) は attempted compensation 仮説を提唱している。これは、代償的な脳活動は、脳の構造・生理的退行が大きく代償機能を必要とする人ほど強く起こるが、代償的に働く能部位はもともとその機能を担っていた脳部位よりも課題遂行の効率は低いために、認知課題成績は低下するという考えである。これを裏付けるように、脳の構造的な萎縮が起こっている高齢者ほど、過活動が起こっており、さらに課題成績も低いことが報告されている (Persson et al., 2006; Daselaar et al., 2013)。しかし、加齢による脳の損傷レベルがある閾値を超えると、代償機能も働かなくなってくる。

その範囲の高齢者を対象とすると、代償的な脳活動が高い高齢者ほど、実行機能が高いという正の相関関係になる。

３．運動が前頭前野の構造、機能に与える効果

以上に述べたように、加齢による実行機能の低下を防ぐためには、元々の実行機能を担う脳部位の構造・機能を保つだけではなく、構造上の低下が起きても、その他の前頭前野の部位が代償的に働くことが重要である。では、どのような環境、生活要因がこのような脳機能の維持に関与するのか。これまでの研究で、運動、特に有酸素運動が重要な生活要因であることがわかってきた。

多くの疫学研究により、生涯を通して有酸素能力や・身体活動レベルを高く保つことが、加齢による脳の退行を抑制し、認知症になるリスクを軽減させることが明らかになっている。Barnes ら (2003) は、55 歳以上の健常高齢者を対象に、ベースラインの体力が 6 年後の認知機能にどのような影響を及ぼすかを縦断的に調査し、ベースラインの $\dot{V}O_2$peak が低かったものほど、6 年後の MMSE の低下が大きく、$\dot{V}O_2$peak が低い群は、実行機能を含む全体的な認知機能が低下することを明らかにしている。Erickson ら (2010) は、65 歳の時点で、一週間のうちに約 10km 以上歩いている群は、10km 以下の群に比べ、9 年後の調査で前頭前野の灰白質の量が大きく、認知症になるリスクが半分であることを報告している。

高齢期における運動トレーニングと認知機能の関係に関しては、1999 年、Science に 6 週間の有酸素運動トレーニングが高齢者の実行機能を高めたことが報告され (Kramer et al., 1999)、運動と実行機能の関係について注目が集まり始めた。その後も、有酸素運動トレーニングが実行機能に与える効果は高齢者において多くのエビデンスが積み重なっている (Colcombe et al., 2004; Smiley-Oyen et al., 2008; Predovan et al., 2012)。運動が認知機能に与え

る効果をメタ分析した研究では、様々な認知機能の中でも実行機能に対して最も運動の効果が高いことが報告されている (Colcombe et al., 2003)。

運動が実行機能に与える効果の脳内メカニズムを明らかにすることを目的に、前頭前野の構造や機能的変化に着目した MRI・fMRI 研究も近年おこなわれ始めている。構造的変化に関しては、横断的研究および介入研究から、灰白質、白質どちらの体積も増加させることが報告されている。Colcombe ら (2006) は、健常高齢者に対して６ヶ月間有酸素運動をおこなわせると、前頭前野の灰白質、白質の体積が増大することを報告している。横断研究では、健常高齢者の中で $\dot{V}O_2$peak が高い高齢者ほど、内側側頭葉、頭頂葉前側、下前頭回の体積が大きいことが報告されている。さらに、Weinstein ら (2012) は、$\dot{V}O_2$peak の高い高齢者においてストループ課題成績が高い要因として両側の DLPFC の体積が関与することを明らかにしている。

前頭前野の脳活動に運動が与える効果に関しても、近年いくつかの研究が報告されている。横断的研究では、Colcombe ら (2004) と Voelcker-Rehage ら (2010) は、健常な高齢者を対象に $\dot{V}O_2$peak とフランカー課題の成績、フランカー課題時の脳活動との関係について fMRI を用いて調査しており、有酸素能力の高低で２つの群に分けた際、$\dot{V}O_2$peak が高い群は、低い群に比べてフランカー課題の成績が高く、フランカー課題遂行に重要な抑制機能を司る右前頭前野の下前頭回や頭頂葉などの脳領域の活動が大きかったことを報告している。さらに、Prakash ら (2011) は、$\dot{V}O_2$peak と Stroop 課題時の脳活動の関係性を評価し、$\dot{V}O_2$peak が高いほど、ストループ課題時の Incongruent 試行の反応時間が速く、両側の前頭前野の活動が高いことを報告している。運動の介入効果を見た研究では、Colcombe ら (2004) は同論文で、６ヶ月間の運動介入をおこなっており、有酸素運動を行なった群は、ストレッチのみをおこなった群に比べて高齢者のフランカー課題成績が高まり、フランカー課題の処理に重要な右下前頭回や頭頂葉の活動増加が課題

中に高まっていることを報告している。一方、Voelcker-Rehage ら (2011) は、12 ヶ月間の有酸素運動トレーニングで、フランカー課題の成績が高まるが、前頭前野の活動は低下したことを報告している。彼らは、脳活動が小さくなった理由として、効率的な脳活動ができるようになったことから、より小さい脳活動で課題を遂行することができた可能性を考察している。

以上のように、運動による実行機能向上のメカニズムに関してはいくつかの報告がなされているが、前頭前野の代償機能が運動によりどのように変化していくのかに関しては未だ不明である。運動による実行機能向上のメカニズムとして前頭前野代償機能の関与を明らかにすることは、高齢期における生活習慣の変化が脳にどのような可塑的変化をもたらすのかという、認知神経心理学領域において議論の的となっている疑問に対して洞察を深めることができると考える (Park et al., 2009)。

４．fNIRS を用いた一過性運動が実行機能に与える影響の脳内機構検討モデルの作成

４－１．一過性運動と実行機能

長期的な運動効果を見る前に、一過性の運動が実行機能に与える影響を脳活動から検討することは、純粋な運動の効果を見ることや、介入研究につながる重要な知見を得るために重要である。これまで、いくつかの研究が一過性の中強度運動が認知機能を高めることを報告しているが、その背景にある脳機能の評価には脳波 (electro encephalography, EEG) しか用いられていなかった (Hillman et al., 2003; Kamijo et al., 2007)。EEG は、課題遂行時に脳で発生する事象関連電位である P３の成分の振幅 (amplitude) や潜時 (latency) を評価することで、脳内の情報処理速度や、認知機能の配分などを測定することができる。この方法を用いて、中強度運動後にフランカー課題の Incongruent 試行で振幅が増大することや、潜時が短縮するこ

とが明らかになっている (Hillman et al., 2003; Kamijo et al., 2009)。しかし、EEG は時間分解能に優れている半面、空間分解能が低く、どの脳部位の活動が運動により変化しているのかがわからないという問題があった。そこで、近年開発された脳機能イメージング装置である fNIRS に着目した。

４－２．fNIRS の原理

ヒトの神経活動を繰り返し測定するためには、非侵襲的に行わなければならない。非侵襲的な脳機能イメージング法の代表といえるものは fMRI であるが、近年は、測定方法の簡便さと実用性から、fNIRS による近赤外光を用いた脳活動測定に注目が集まっている。

fNIRS は、神経血管カップリングという生体現象を応用し、毛細血管内のヘモグロビン濃度変化から神経活動を間接的に評価する。神経血管カップリングとは、神経活動時の酸素代謝およびグルコース代謝の亢進に伴い、活動部位の脳血管が拡張し局所的に脳血流が上昇する機構である (Roy et al., 1890)。神経活動による脳組織の酸素消費が５%増加する際、脳血流は 50%も増加することが報告されている (Fox et al., 1986)。すなわち、神経活動時には、脳組織は必要以上の酸素が神経活動部位に送り込まれる。このため、毛細血管から静脈側の血管内では酸素化ヘモグロビン (oxy-hemoglobin, oxy-Hb) が増加し、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-hemoglobin, deoxy-Hb) は Washout されて低下する。fNIRS は、この、oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化、さらに両者の和である総ヘモグロビン (total-hemoglobin, total-Hb) を測定し、局所脳血流動態を推定する (Maki et al., 1995)。

fNIRS は、近赤外光を用いてこの血中ヘモグロビン濃度変化を測定する。まず、頭皮上に近赤外線光を照射する走光プローブと受光プローブを設置する。送光プローブから異なる波長の近赤外線を頭蓋内に投射し、皮膚や頭蓋骨を浸透して体内に入り、バナナ状のアーチを描いてプローブから２―

５㎝の距離まで達する間に身体の組織に反射、吸収される。脳で吸収されなかった光の断片は再び頭皮の表面まで戻り受光プローブによって検出される。fNIRS は、照射された光量と受光プローブで検知された光量の差から、oxy-Hb、deoxy-Hb、 total-Hb を測定する。これは、ヘモグロビンが近赤外光を吸収する性質を利用している。推定式は、モディファイド・ランベルト・ベールの法則 (modified Lambert-Beer Law) に基づく (Delpy et al., 1988)。fNIRS は近赤外線光が透過する組織中に存在するすべての血管内のヘモグロビン酸素化状態を計測しているが、主に毛細血管内のヘモグロビン酸素化状態を計測している (Rasmussen et al., 2007)。したがって、チャンネルごとの oxy-Hb 濃度の増加を神経活動の間接的な指標として用いる研究が主流である。このような送光プローブと受光プローブを重ね、近赤外線に周波数変調をかけ、多点で連続的に照射することで、大脳皮質の活性状態を広領域で同時に把握することができる。

fNIRS は非侵襲的であるとともに測定時の体位に制約がほとんど無いことから、被験者へのストレスが少なく、認知機能に影響を与える環境要因を最小限に抑えることができる。また、繰り返しの測定も可能であるという利点がある。

fNIRS は頭皮上から測定しているため脳内の構造情報は得られておらず、測定したチャンネルの場所が脳のどの部位を測定しているのかがわからないという問題点があった。この問題点に関しては確率的レジストレーション法 (Okamoto et al., 2004) や仮想レジストレーション法 (Tsuzuki et al., 2007, 2014) を用いて、頭表と脳表を対応付けることで解決できる。推定精度はおよそ 1 cm 以内であることから、脳の機能単位である脳回レベルでの解析が可能となる。

また、fNIRS を用いて、認知課題中の脳活動が加齢により両側性に変化することは確認されており、前頭前野において代償機能の変化を見るのに有

用なニューロイメージングツールであると考えられる (Tsujii et al., 2010; Heinzel et al., 2012; Pu et al., 2014).

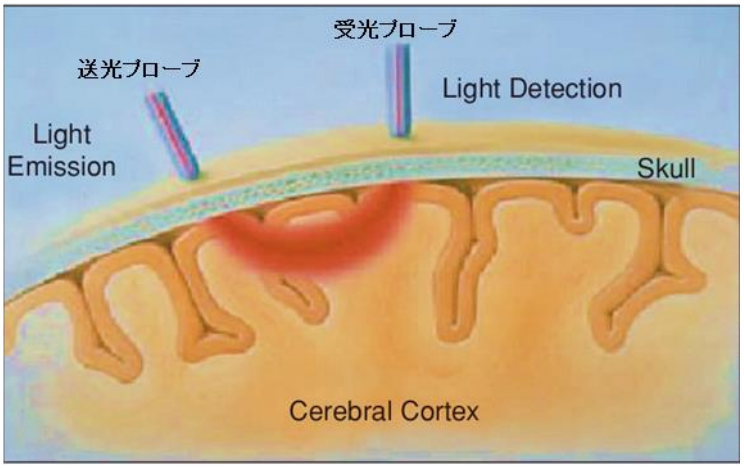


Figure 2 principal of fnirs.

以上のことから、fNIRS を用いることで運動前後に認知課題時の脳活動を簡便に測定できると思われるが、運動実験で fNIRS による局所脳血流量を測定する際にはある問題を解決する必要がある。それは、近赤外線は頭皮や頭蓋骨を通過するため、運動によって増加する皮膚血流 (skin blood flow, SBF) および中大脳動脈血流 (middle cerebral artery velocity mean, MCA V_{mean}) など、神経活動を反映する血流変化以外の血流の影響を受けてしまうことや、心拍数 (Heart rate, HR) の増加によるノイズが入ってしまう点である (Takahashi et al., 2011)。したがって、運動後一定期間安静状態を保ち、各種パラメーターが安定してから認知課題をおこなう必要がある (Yanagisawa et al., 2010) 。

４－３．fNIRS とストループ課題

fNIRS は比較的新しい脳機能イメージング技術であるため、fNIRS を用いて実行機能課題中の脳活動を評価する際、妥当性・信頼性を担保するためにどの認知課題をおこなうのかは重要である。その条件としては、１) 前頭葉機能検査として古くから用いられており、２) fMRI を用いて課題特異的に働く脳部位が明らかになっており、３) fNIRS によってもその脳部位の活動が課題中に確認できていることが挙げられる。fNIRS による測定で用いられる認知課題のデザインには、課題が連続して表示されるブロックデザインと、一つ一つの課題の間隔を空けて、それぞれの課題に対する血流応答を見る事象関連デザインに分けることができる。筆者の研究室では、上記の条件を満たす認知課題として、実行機能の中でも抑制機能を評価するテストの代表であるストループ課題の改良版、Color word Stroop task (CWST) の事象関連デザインを用いている (Zysset et al., 2001a)。CWST はパソコンの上段と下段に単語が分かれており、上段の色単語・記号の色と下段の色単語の意味の一致・不一致を判断する。Neutral 試行は上段がただの記号になっており、Incongruent 試行は上段の単語が色と意味が異なる色単語になっている (Figure 3)。ヒトは文字を見た際に、その意味に対して自動的に反応してしまうことから、Incongruent 試行では 意味に対して自動的に起こる処理を抑制して、色に対して反応しなければならない。これは実行機能の一つ、抑制機能を働かせることが必要となる。したがって、認知的葛藤を処理するために Incongruent 試行の反応時間やエラー率は Neutral 試行に比べて大きくなる。さらに、fNIRS による血流反応も、抑制機能を司る脳領域では Neutral 試行に比べて大きくなる。この Incongruent 試行と Neutral 試行の差分をストループ干渉と呼び、純粋な実行機能を反映する指標となる。ストループ干渉によって活動が見られる脳部位は fMRI や fNIRS によって検討されており、主に前帯状回 (anterior cingulate cortex,

ACC) がエラーのモニタリングに、左 DLPFC がトップダウン制御に関わっているとされている (MacDonald et al., 2000) 。ストループ課題は言語を用いることから、言語野のある左前頭前野が右半球に比べて優位に活動することが損傷研究やメタ分析で明らかになっている (Perret, 1974; Derrfuss et al., 2005; Nee et al., 2007)。fNIRS はその照射距離のため、ACC などの前頭前野内側部の活動を測定できないが、外側部の活動は測定できる。実際に fNIRS を用いてストループ干渉による DLPFC の脳活動も確認されている (Schroeter et al., 2002; Yanagisawa et al., 2010)。

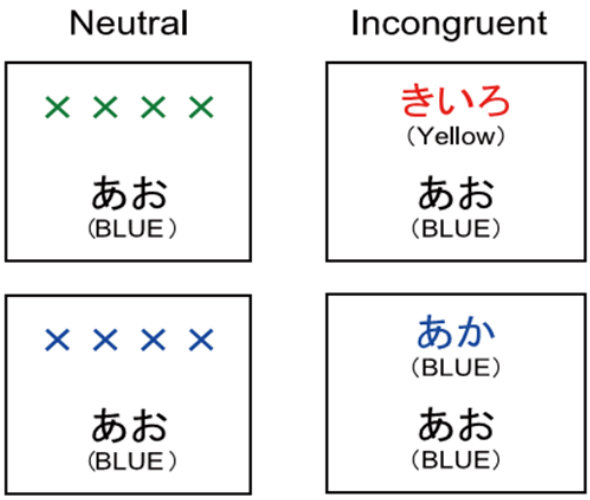


Figure 3 Color word Stroop task presentation.

Examples of single trials for the neutral and incongruent conditions of the color-word matching Stroop task are depicted. Stimuli were presented in Japanese. The English translations are indicated in parentheses.

４－４．一過性の中強度運動が若齢成人の実行機能を高める脳内機構

筆者の研究室では若齢成人を対象に、10 分間という短時間の中強度運動 (50%$\dot{V}$o2peak) がストループ課題の成績に与える影響の脳内機構を fNIRS を用いて検討した。10 分間の中強度運動によって増加する SBF や MCA V_{mean}、HR は運動終了 15 分以内には収まることを確認し、運動前と運動終

了 15 分後に課題をおこなった。その結果、運動前はストループ干渉による活動が左の前頭前野を中心に見られ、その中でも運動後の課題中では左 DLPFC の活動が高まり、ストループ干渉による反応時間が短縮した (Yanagisawa et al., 2010)。この結果から、若齢成人において、一過性の中強度運動が実行機能を高める脳内機構として左 DLPFC の活動が運動後に高まっていることが明らかとなった。

このプロトコルを高齢者に応用することで、一過性の運動が高齢者の実行機能に与える効果に関して前頭前野代償機能の関与を明らかにできるとともに、運動トレーニングが実行機能に与える脳内機構を明らかにできると考える。

第Ⅲ章　研究目的および課題

研究目的

運動が健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構に関して、前頭前野代償機能の関与を明らかにする。

研究課題

本研究の目的を達成するため、以下の研究課題を設定した。

[研究課題１] 一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構解明

研究課題１－１．高齢者における中強度運動により増加する前額部皮膚血流と中大脳動脈血流速度の増加と回復過程の検討

一過性の中強度運動後に fNIRS を用いて認知課題中の脳活動を測定する際、fNIRS のデータに影響を与える皮膚血流と中大脳動脈血流速度が安静に戻ってから認知課題をおこなう必要がある。したがって、本研究課題では、一過性の中強度運動で高まる高齢者の皮膚血流と中大脳動脈血流速度が安静レベルに落ち着く時間を明らかにする。

研究課題１－２．一過性の中強度運動が高齢者の実行機能を高める脳内機構に前頭前野代償機能は関与するか

研究課題１－１で明らかにした、中強度運動による皮膚血流と中大脳動脈血流速度の増加が安静レベルまで落ち着く時間を考慮し、一過性の中強度運動が健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構に関して、前頭前野代償機構の関与を明らかにする。

[研究課題２] 高齢者における有酸素能力と前頭前野代償機能の関係

有酸素能力の高い高齢者は実行機能が高いことが報告されているが、その脳内機構は不明な点が多い。本研究課題では、健常高齢者の有酸素能力と実行機能をつなぐ脳の働きとして、前頭前野代償機能の関与を明らかにする。

[研究課題３]中強度の有酸素運動トレーニングが高齢者の前頭前野代償機能に与える影響

高齢期における中・長期の有酸素運動は実行機能を高めることが報告されている。しかし、その脳内機構に関しては未だ不明な点が多い。本研究課題では、中強度の有酸素運動介入が健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構に関して、前頭前野代償機能の関与を明らかにする。

第Ⅳ章　高齢者における中強度運動により増加する前額部皮膚血流量と中大脳動脈血流速度の増加と回復過程 (研究課題１－１)

１．目的

一過性の中強度運動は実行機能を高めることが報告されているが、その詳細な脳内機構は近年まで明らかではなかった。その要因として、運動後に実行機能課題をする際に、課題中の詳細な脳活動を測定できる装置がなく、実験プロトコルが確立されていなかったことがある。この問題を解決するために、光を用いた新しい脳機能イメージング装置である fNIRS を用いた実験プロトコルを筆者の研究室は確立した。この fNIRS は、前額部にプローブを設置し、頭蓋内に近赤外線を照射して跳ね返ってきた光の濃度変化から局所的な血流変化を測定し、神経活動の指標とするものである。着脱が簡便であることから、運動後すぐに実行機能課題を行う際の脳活動を測定することができ、閉鎖環境に入ることなく身体的自由度を保ったまま、ストレスなく測定することができる。一方、fNIRS は頭皮から光を投射するため、前額部の SBF や前頭部に流れる MCA V_{mean} の影響を強く受けやすい (Takahashi et al., 2011; Kirilina et al., 2012)。運動中は両パラメータともに増加するため、運動後、SBF や MCA V_{mean} が安静時まで戻るタイミングで課題を行う必要がある。Yanagisawa ら (2010) は、若齢成人において 10 分間の中強度運動による SBF、MCA V_{mean} の変化を測定し、運動終了後 15 分以内に安静時レベルまで値が戻ったことから、運動終了 15 分後に認知課題を行なうことで、一過性の運動で高まる認知課題時の脳活動測定ができるプロトコルを作成した。しかし、高齢者では運動による MCA V_{mean} や SBF の増加の仕方は若齢成人と異なる可能性があることから、高齢者において一過性運動が実行機能に与える効果の脳内機構を明らかにするためには、まず若齢成人と同様のプロトコルで、fNIRS に影響を与える生理データが安静レ

ベルまで戻る時間を検証する必要がある。

２．方法

２－１．被験者

つくば市在住の高齢者 11 名 (女性２名) が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、日本語を母国語としている。中枢神経系の疾患にかかっておらず、視覚・色覚が正常であり、認知症やうつ病の兆候がなかった。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。

Table 1 subjects' characteristics (Ex.1-1)

n=11 (female:2)	Mean		SD
Age (years)	69.8	±	3.6
Height (cm)	163.8	±	9.4
Weight (kg)	58.8	±	4.5
BMI	22. 2	±	3.7
VT (ml/min/kg)	14.6	±	3.3
Work road at VT (w)	46.5	±	16.1
Heart rate at VT (bpm)	108.1	±	12.4
RPE at VT	12. 5	±	1

２－２．実験プロトコル

各被験者は、事前にサイクル型エルゴメータ (ストレングスエルゴ 240, 三菱電機、Japan) を用いて漸増運動負荷試験をおこなった。運動中は呼気

ガスを採取し、中強度運動の指標として換気性作業閾値 (Ventilatoroy threshold, VT) を測定し、VT 出現時の運動強度 (W) を求めた。

被験者は日を空けて再度来室し、10 分間の VT 強度運動後に SBF、 MCA V_{mean} が安静レベルに戻る時間を検証した。被験者の頭部には、MCA V_{mean} を測るための超音波ドップラープローブ、SBF を測るためのレーザードップラー血流計を装着した。実験は、2 分間の安静後、VT 強度のペダリング運動を 10 分間行わせ、運動終了後は 20 分間安静にさせた。ペダリング運動は毎分 60 回転のペースで行わせた。

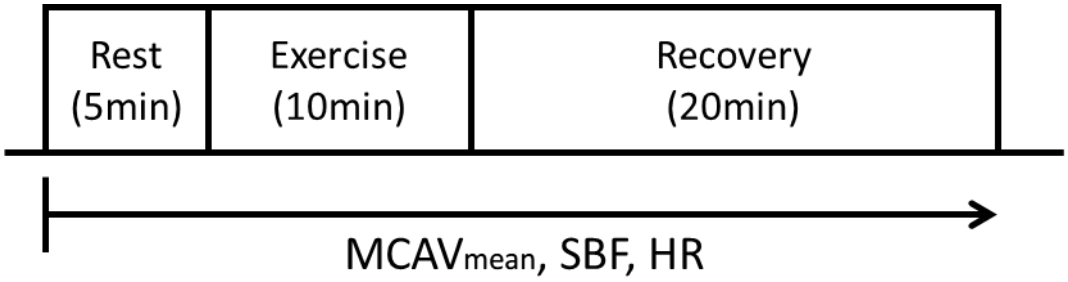


Figure 4 Experimental design (Ex.1-1).

Figure 5 Measurements of MCA V_{mean} and SBF during exercise.

Physiological parameters were measured while subjects performed exercise using a recumbent type cycle ergometer.

２－３．運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータによるペダリング運動を座位姿勢でおこなった。運動時のペダルの高さおよびペダルまでの距離は、被験者が最も漕ぎやすいように調整した。運動中は不整脈を察知するために心電図を測定した。また無線式スポーツ心拍計 (POLAR HEART RATE MONITOR, POLAR ELECTRO, Finland) により心拍数 (Heart rate, HR) と自覚的運動強度 (Rating of Perceived Exertion, RPE) を毎分測定した。さらに、VT を算出するためにガス分析機 (AE-300S, ミナト医科学, Japan) により呼気ガスを測定した。

プロトコルは、ペダル回転数を 50 rpm に維持したまま、３分間の Warm-up (５W) の後、６秒に１W ずつ負荷を漸増させていくランプ負荷法を用いた。被験者が高齢者であることから、リスクを考えオールアウトまで運動はおこなわず、RPE が 17 に達した時点で漸増負荷運動を終了した。その後、徐々に負荷を落として２分間 Cool-down をおこなわせた。

本実験は、VT が出現した時の負荷を運動の強度に設定した。運動負荷試験で測定した $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}CO_2$ の推移から、AT 解析ソフト (ミナト医科学、Japan) の V-slope 法 (Schneider et al., 1993) を用いて最小二乗法より求めた 2 本の回帰直線が交わる点を VT とした (Figure 6)。

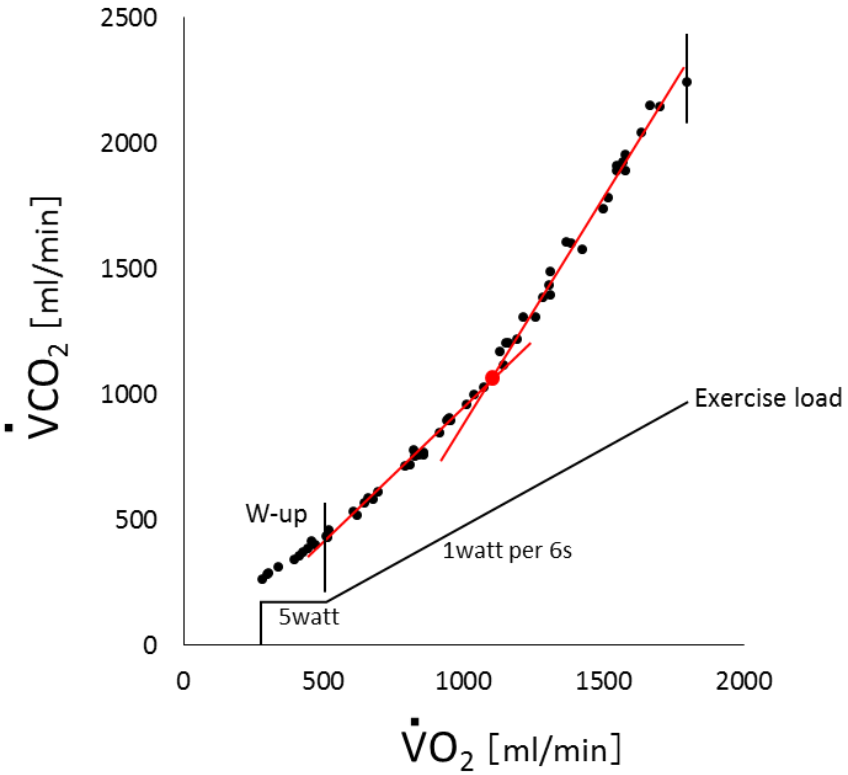


Figure 6 V-slope method.

２－４．中大脳動脈血流速度 (MCA V_{mean})

MCA V_{mean} (mm/sec)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 MCA V_{mean} を測定した。MCA V_{mean} の同定には、まず側頭部頬骨弓の上縁に沿ってプローブを水平方向、垂直方向に動かして前窓、中窓、後窓のいずれから強い信号が得られる部分を探した。そして、焦点深度 55-65mm にしてウイリス輸血管の終末部から外側の測定深度は約 45-60mm で、波形の高速成分が比較的強いものである。測定部位が決まった後、純正のヘッドギアを用いて、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,

ADInstruments, 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 (mm/sec) を MCA V_{mean} として算出した。

２－５．皮膚血流量 (SBF)

SBF の測定にはレーザードップラー血流計 (FLO-CI, OMEGAWAVE, Japan) を用いた。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張り付けた。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、血流速度と血流量の積から算出された血流量 (flow) をデータとして求めた。データは MCA V_{mean} 同様、AD 変換器によりデジタル変換しコンピュータに保存した。得られたデータは安静値を 100%とした増加率に換算し、1 分間の平均値として求めた。

２－６．統計解析

MCA V_{mean}、SBF、HR ともに運動 1 分前、運動 10 分間、運動終了後 20 分間の計 31 分とって、各値それぞれ 1 分毎に平均値を算出した。各値に対して時間を要因とした一元配置の分散分析を行い、post-hoc テスト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 for Windows (SPSS Inc., ver. 21.0) を用いて有意水準は 5%とした。

３． 結果

３－１． MCA V_{mean}

MCA V_{mean}は、安静時に比べて運動開始３分後に有意な増加が見られた。しかし、運動開始６分以降は安静時に比べて有意差が見られなくなり、運動終了後は３分で安静レベルに低下した。

３－２． SBF

SBF は、運動開始５分過ぎ徐々に増加し、運動開始８分～運動終了２分まで安静に比べて有意な増加が見られた。その後は安静時に比べて有意差はなくなり、運動終了５分ほどで安静状態と同レベルになった。

３－２． HR

HR は、運動開始すぐに増加し、運動終了後１分まで安静時に比べて有意に高い値を示した。運動終了後はすぐに低下し、運動終了後２分以降は安静時と変わらない値となった。

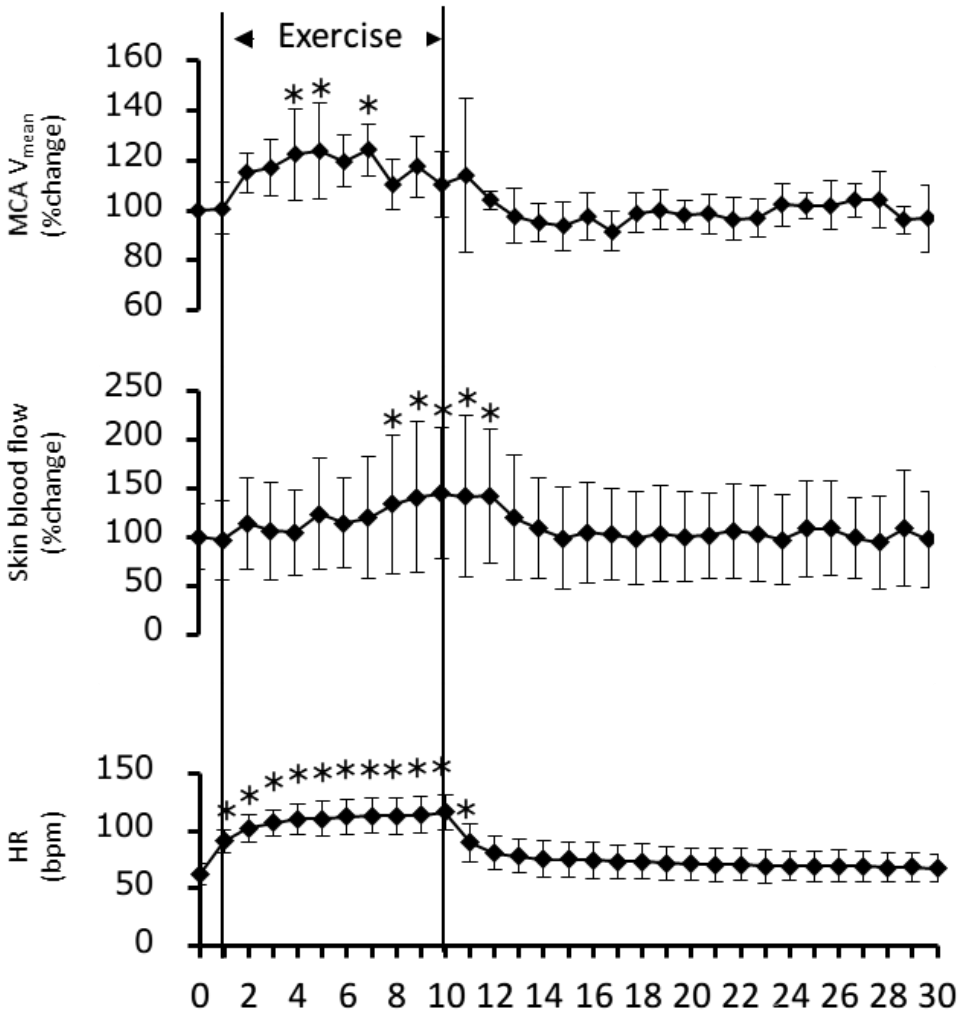


Figure 7 The effect of 10min moderate exercise on MCA V_{mean}, SBF, and HR.
Trends of the physiological parameters of exercise before, during, and after an acute exercise bout. Inter-subject mean of physiological prameters at each time point are plotted. Error bars indicate standard deviation. Time points with significant exercise effects compared to the signal intensities at the onset are indicated with asterisks (*$p<0.005$, Dunnet's test). MCA V_{mean}, middle cerebral artery mean blood velocity; SBF; skin blood flow; HR; heart rate. Data are expressed as mean±S.D

４． 考察

本課題では、高齢者において、一過性中強度運動後におこなう認知課題中の脳活動を fNIRS で測定するプロトコルを作成するために、10 分間の中強度運動後、fNIRS のデータに影響を与えるとされる MCA V_{mean}、SBF、HR が安静時に戻る時間を検討した。その結果、全てのパラメータは運動終了後 3 分以内には安静時の値と有意差はなくなった。このことから、若齢成人同様、高齢者においても中強度運動後に 15 分時間を空ければ、課題遂行時の局所脳血流動態を fNIRS で測定することが可能であると考えられる。

MCA V_{mean} は、運動開始後 4 分から 7 分で安静時よりも高まり、運動終盤にかけて低下した。Yanagisawa ら (2010) は、若齢成人で、10 分間の 50%$\dot{V}O_2$peak 運動で増加する MCA V_{mean} や SBF が安静時に戻る時間を検討しており、MCA V_{mean} は安静時に比べて運動後 4 分でピークを迎えて、その後は運動中も低下していくことを報告しており、同様の結果を示したと言える。Fisher ら(2008) は、若齢成人と高齢者で、30%$\dot{V}O_2$peak と 50％$\dot{V}O_2$peak の一定負荷運動による MCA V_{mean} の変化を比べており、高齢者は安静時の MCA V_{mean} は若者に比べて低いが、運動時の反応は変わらないことを示しており、今回の研究も運動時の反応は若齢成人と類似していたことから、運動による MCA V_{mean} の変化と運動後の回復過程は、加齢の影響を受けないことが考えられる。

SBF は、運動終盤で高まるが、運動終了後は速やかに低下した。この SBF の変化パターンも、若齢成人 (Yanagisawa ら, 2010) と同様の結果である。しかし、運動による体温上昇に対する SBF の増加は、高齢者で若齢成人よりも小さいことが報告されており (Kenney, 2001)、Yanagisawa ら (2010) は、２倍程度 SBF が運動中に増加することを確認していたが、本研究では平均して 1.5 倍の増加に留まっていたことから、皮膚血流の変動パターンは類似するが、その変化の大きさは加齢により異なることが本研究の結果からも

示唆できる。心拍数も運動後は速やかに低下して、5分以内には安静時の10%以内に収まることが確認できたことから、高齢者においても、若齢成人同様のプロトコルで、15 分間時間を空けることで運動前の測定と同じ条件で fNIRS による認知課題に関連した脳活動の測定が可能であると示唆できる。

５．要約

高齢者において、10 分間の中強度運動後、中大脳動脈血流速度と皮膚血流量の回復過程を検討した結果、運動終了 3 分以内には全ての値は安静時との有意差はなくなり、10 分以内には安静レベルと変わらない値に戻った。この結果から、若齢成人同様、10 分間の中強度運動後は、15 分経てば、認知課題中の神経活動に伴う局所脳血流動態を、 fNIRS を用いて評価することが可能であることが明らかとなった。

第Ⅳ章 一過性の中強度運動が高齢者の実行機能を高める脳内機構に前頭前野代償機能は関与するか (研究課題１－２)

１．目的

筆者の研究室では、fNIRS を用いて若齢成人において一過性の中強度運動が実行機能を高める詳細な脳内機構を探索する実験プロトコルを作成した (Yanagisawa et al., 2010)。課題１―１では、高齢者に実験プロトコルを応用するために、一過性中強度運動後の SBF、MCA V_{mean} の変化を測定し、運動終了 15 分後には安静時に戻ることを確認した。したがって、若齢成人同様のプロトコルで、一過性の中強度運動が実行機能に与える効果の脳内機構を高齢者において検証することができる。

Yanagisawa ら (2010) は、若齢成人において、一過性の中強度運動後にストループ干渉処理速度が高まる脳内機構に左 DLPFC の活動増加が関連することを明らかにした。ストループ課題は左半球優位の課題であり、かつ DLPFC は干渉処理に重要な役割を担う脳部位である (MacDonald 3rd et al., 2000)。したがって、中強度運動は一過的に課題遂行に必要な脳部位の活動を高めることで実行機能を高めたことが考えられる。

高齢者においても、一過性の中強度運動は実行機能を高めることが報告されていることから (Kamijo et al., 2009)、10 分の中強度運動はストループ干渉処理速度を高めることが予想されるが、その脳内機構は若齢成人とは異なる可能性がある。加齢により、課題特異的な脳部位の機能低下を補うように、非優位半球の前頭前野の部位の活動が代償的に高まることが報告されている (Park et al., 2009)。したがって、運動により高まる実行機能の脳内機構として、代償的に働く脳部位が関与している可能性がある。以上のことから、研究課題１－２では、一過性の中強度運動が高齢者の実行機能を高める脳内機構として前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とす

る。

２．方法

２－１．被験者

つくば市在住の高齢者 16 名 (女性３名) が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、日本語を母国語としている。すべての被験者は中枢神経系の疾患にかかっておらず、視覚・色覚が正常であり、認知症やうつ病の兆候がなかった。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者の特性を Table ２に示す。

Table ２ Subject characteristics (Ex.1-2).

n=16 (female:3)	Mean		SD
Age (years)	69.3	±	3.5
Height (cm)	164.1	±	8.6
Weight (kg)	60.8	±	4.6
BMI	22.7	±	3
Years of education (years)	13.4	±	3.2
MMSE	28.8	±	1.6
GDS	0.8	±	1.6
$\dot{V}O_2$ at VT (ml/min/kg)	14.4	±	3.1
Work road at VT (w)	45.9	±	13.6
Heart rate at VT (bpm)	106.1	±	11.2
RPE at VT	12.5	±	1

２－２．実験プロトコル

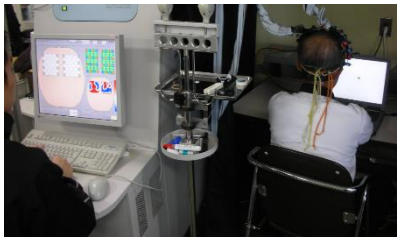
全ての被験者は計２回、日を空けて運動実験と対照実験に参加した。被験者は、実験の前日に十分な睡眠をとらせるとともに、過度な飲酒・激しい運動は控えさせた。また、食事は実験の２時間前に完了させた。本実験前には２回来室させ、ストループ課題の練習を３回、運動負荷試験、認知症検査のためのミニメンタルステート検査 (mini mental state examination, MMSE)、 鬱評価のための高齢者うつ評価尺度 (geriatric depression scale, GDS) (杉下 守弘 et al., 2009) のアンケートをおこなった。

運動条件と対照条件の実験は、順序が結果に影響を与えないようにするため、被験者毎に実験順序を無作為に振り分けた。運動条件では、被験者が実験室に入室後、体調チェックをおこない、Pre ストループ課題をおこわせた。その後、被験者に漸増運動負荷試験で求めた VT 強度のペダリング運動を 10 分間おこなわせた。運動には運動負荷試験で用いたサイクル型エルゴメータ (ストレングスエルゴ 240, 三菱電機, Japan) を用いた。運動中は無線式スポーツ心拍計 (POLAR HEART RATE MONITOR, POLAR ELECTRO, Finland) と心電図を装着させ、１分毎に HR と Borg 指標 (Borg, 1970) を用いて RPE を測定するとともに、不整脈が起きないかを心電図でチェックした。運動後は、SBF、 MCA $_{Vmean}$、HR を安静時と同等にするため、15 分空けて Post ストループ課題をおこなわせた。対照条件は、運動条件とほぼ同じプロトコルだが、10 分間の運動をおこなわずにサイクル型エルゴメータに座らせ、開眼で安静を維持させた (Figure 8)。

A

	Pre-session			Post-session
EX experiment	Stroop (13 min)	Exercise (10 min)	Rest (15 min)	Stroop (13 min)
CTL experiment	Stroop (13 min)	Rest (25 min)		Stroop (13 min)

B



C

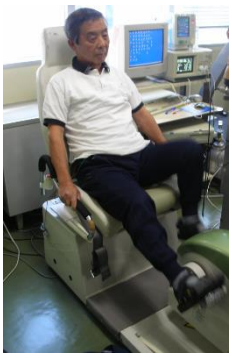


Figure 8 Experimental design (Ex.1-2).
A. Procedures of exercise (EX) and control (CTL) conditions. Cortical hemodynamics was monitored with functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) while subjects performed the Stroop task.*B*.Stroop task. *C*.Exercise with recumbent ergometer.

２－３．認知症検査（MMSE)、うつ病検査（GDS)

MMSE は約 10 分で終わる簡便な口頭テストであり、場所の見当識、時間の見当識、計算といった、様々な認知機能を検査する質問が 11 項目で構成されている。合計 30 点満点であり、23 点以下を認知症の傾向とみなし、被験者から除外した。GDS は、高齢者を対象として作られたうつ検査テストであり、被験者に“はい”か“いいえ”の 2 択で答えさせる口頭テストである。合計 15 問の簡便なテストであり。点数が高いほど抑うつ傾向が高い。本実験では、点数 6 点以上をうつ症状ありとして、被験者から除外した。

２－４．運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータ (ストレングスエルゴ 240,三菱電機, Japan) によるランプ負荷法を用いた。実験の方法は研究課題１－１と同様である。得られた呼気ガスのデータから、VT 時の強度を算出し、本実験の中強度運動の強度に設定した。

２－５．Color word Stroop task

本研究では、ストループ課題を Zysset ら (2001) が改良して作った Color-word Stroop task を実行機能テストとして用いた (Figure 3)。本課題は、パソコンのスクリーンの上段に記号もしくは色単語が、下段には色単語がそれぞれ表示され、被験者は上段にある記号もしくは色単語の色が、下段に表示される色単語の意味と一致しているかどうかを判断する。半分の被験者は色と意味が一致している場合は、左手の人差し指でキーボードの『C』を、不一致の場合は右手の人差し指で『N』のキーを押すこととした。もう半分の被験者は反対に『C』を不一致、『N』を一致の場合に押すこととし、カウンターバランスをとった。

CWST は、Neutral と Incongruent の２つの課題で構成されている。どちらの課題も、ディスプレイの下段には「あか」「あお」「みどり」「きいろ」の４単語のいずれかが表示されるが、上段に表示される単語が課題で異なっている。Neutral 試行では、ディスプレイの上段には「××××」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。Incongruent 試行では、上段には「あか」「あお」「みどり」「きいろ」の４単語のいずれかが、赤、青、緑、黄の色で表示され、さらに単語の色と意味が一致しないようになっている。Incongruent 試行では、単語の意味に惑わされるため、Neutral 試行よりも判断が難しくなっている。被験者が上段の単語から下段の単語へと順に目で追った後に回答をおこなわせるために、下段の表示を上段の表示から

350 ms 遅らせ、注意を上段から下段に移行させるように設定した。課題間の時間設定は、次の課題までのタイミングを予測させぬよう 9~12 秒の間でランダムにした。上段の表示から 2 秒で画面は空白になり、「+」の形のフィクセーションが試行間で表示される。回答は、課題が表示されている 2 秒間だけ可能であり、それ以後は無反応とみなされる。また、一度きりしか回答できず、修正はできない。課題は 60 問あり、2 つの課題が 30 問ずつランダムに出題される (Figure 9)。課題表示は 17 インチ画面のノート型パソコンを用いて、被験者が一番画面を見やすい距離でおこなわせた。被験者が画面以外に気をとられないように、周囲を黒い布で覆った。各課題の反応時間及び正誤数は パソコン内にデジタル保存された。

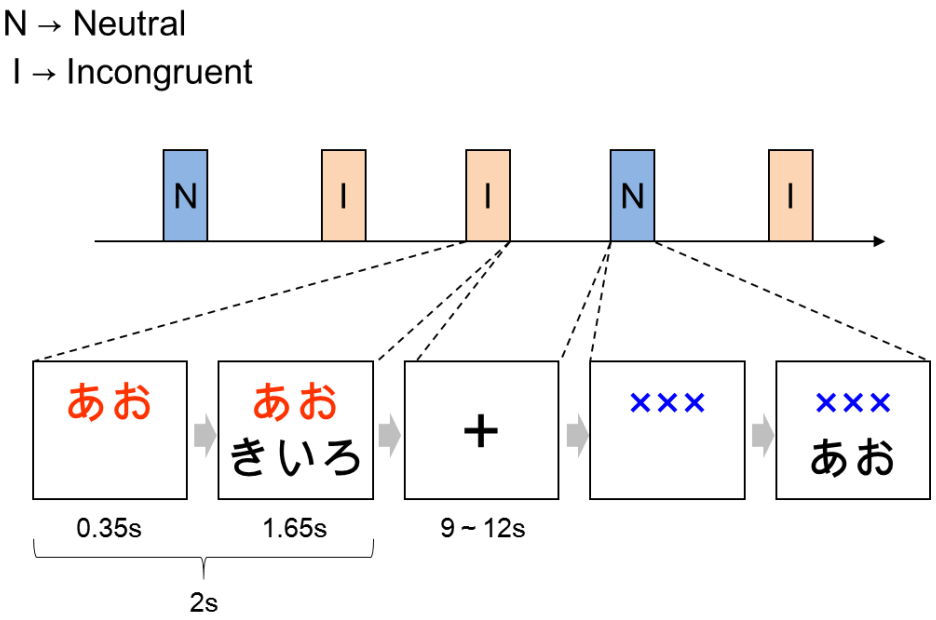


Figure 9 Stroop task procedure.

２－６．fNIRS

ストループ課題時の脳活動測定には、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,日立メディコ社製) を用いた。本装置は波長の違う 2 つの近赤外光 (785nm, 830nm) を用いて、大脳表面付近の血

液中の oxy-Hb、deoxy-Hb を測定する。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 よりも高い信号変化を得られやすい (Strangman et al., 2002)。したがって、課題に対する oxy-Hb の変化を、脳活動を反映する脳血流変化として解析に用いた。

本研究では、多くの先行研究からストループ課題時に活動することが確認されている前頭前野外側部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 (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 (Figure 10 C) 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 (Figure 10)。

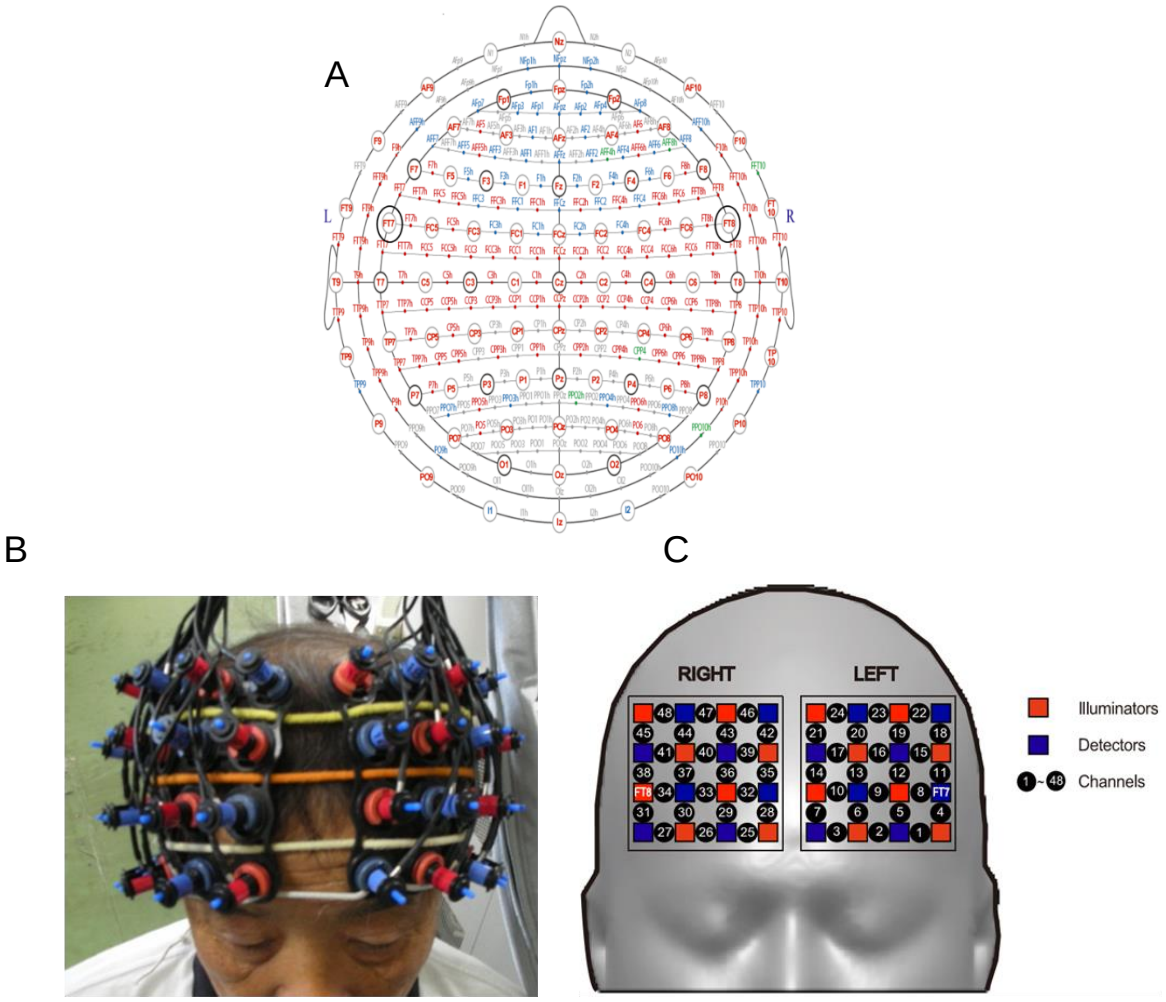


Figure 10 position of functional near-infrared spectroscopy (fnirs) probes.
A. International 10-20 system. *B.* fnirs probes setting. *C.* Schematic representation of fNIRS probes. Red squares show illuminators and blue squares show detectors. Channels are presented as circles with channel numbers. FT7 and FT8 indicate the international 10-10 standard positions.

配置した各チャンネルが測定している脳部位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)。仮想レジストレーション法を簡単に説明すると、ホルダーの種類や構造に応じたバーチャルプローブホルダを生成し、MRI 画像のデータベースから精製したバーチャル被験者の頭部にバーチャルに設置する。その後、バーチャルプローブホルダーの位置を MNI 標準脳座標系に変換し、脳表へと投影し、チャンネルが測定している脳部位を推定する手法である。仮想レジストレーションの結果、測定した 48ch の中で、左右半球の前頭前野背外側部、前頭前野腹外側部、前頭極の各 6 部位を関心領域 (Region of interest, ROI) とし、各部位を測定していると推定された 20 のチャンネルを部位ごとにまとめて解析に用いた。左前頭前野背外側部 (左 DLPFC) は ch13,14,16, 左前頭前野腹外側部 (左 VLPFC) は ch2,6,9, 左前頭極 (左 FPA) は ch3,7,10, 右前頭前野背外側部 (右 DLPFC) は ch35,36,39,40,右前頭前野腹外側部 (右 VLPFC) は ch26,29,33, 右前頭極 (右 FPA) は ch25,28,32 がそれぞれ測定していると推定された (Figure 11)。

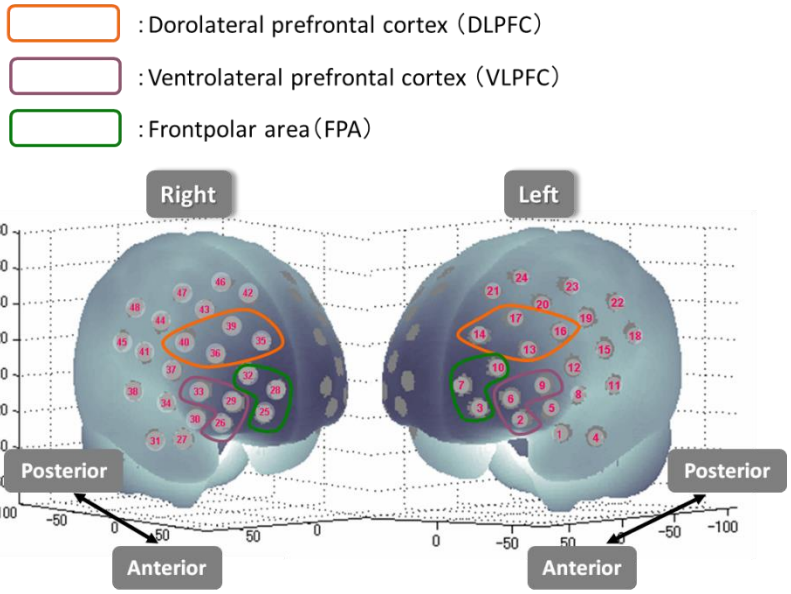


Figure 11 Vertial resistration results.

fNIRS データの解析処理は、日立基礎研究所が開発した解析ソフト、

PoTaTo を用いて、Matlab 上でおこなった。まず、それぞれの oxy-Hb、deoxy-Hb の時系列データに対して Bandpass filter をかけ、0.04Hz 以下の低周波成分と 0.7Hz 以上の高周波成分をカットし、ゆるやかなドリフトと呼吸や心拍による周期的なノイズを除去した。次に、Neutral、Incongruent 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 Baseline fitting をかけ、ベースの値を統一した。また、体動によるアーチファクトが見られた試行については Mark edit で解析から除外した。

本実験では、Incongruent による oxy-Hb 濃度変化(⊿oxy-Hb)から Neutral 試行による⊿oxy-Hb を差し引いた値をストループ干渉による⊿oxy-Hb とし、実行機能の指標となるストループ干渉処理のための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、ピーク期間を 6~8 秒の 2 秒間に設定し、oxy-Hb のピーク期間の平均値からベース期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 (Figure 12)。ピーク期間設定の理由は、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。

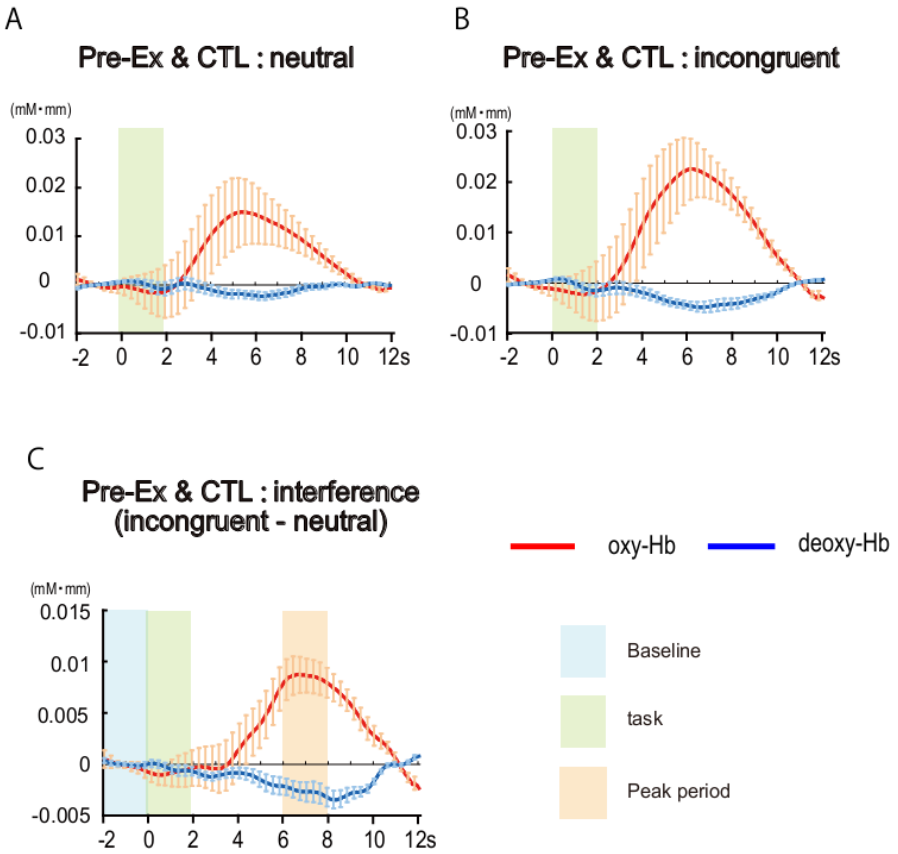


Figure 12 Cortical activation patterns during the Stroop task.
Presented data are based on averaged data between pre-EX and pre-CTL sessions. The 2 graphs in the upper row and the bottom left graph show the timelines for oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) and deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) signals from a representative region of interest (ROI) (left dorsolateral prefrontal cortex [L-DLPFC]). Error bars indicate standard errors at given time points. Each time line 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 (6 – 8 seconds after the task onset) and baseline (2– 0 seconds before the task onset) are shown for the Stroop-interference condition.

２－７．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、ストループ干渉が反応時間とエラー率で起こっているかを確認するために、条件 (運動/対照)、時間 (pre/post)、 試行 (neutral/incongruent) の３元配置分散分析をおこない、試行の主効果を確認した。主効果が見られ、

ストループ干渉が確認できたら、次にストループ干渉の値に対して、条件(運動/対照) ×時間 (pre/post) の２元配置分散分析をおこなった。

fNIRS のデータは、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 ストループ課題の、ストループ干渉 (Incongruent-Neutral) による⊿oxy-Hb の平均を各被験者で求めた。その後、６つの ROI 毎に１サンプルの t 検定 (Holm 補正) をおこなった。Pre ストループ課題の結果を平均したのは、どちらのセッションも運動や安静の影響を受けていないからである。次に、有意な活動が見られた ROI で、ストループ干渉の値に対して条件 (運動/対照) ×時間 (pre/post) の２元配置分散分析をおこなった。有意水準は５%とした。

３．結果

３－１．課題成績

各セッションのストループ課題の反応時間とエラー率は Table ３および Figure 13 に示した。まず、ストループ干渉が反応時間とエラー率で起こっているかを確認するために、条件 (運動/対照) ×時間 (pre/post) × 試行 (neutral/incongruent) の３元配置分散分析をおこなった。その結果、試行に対して主効果が反応時間とエラー率において見られた ($F(1.15) = 592.85$, $p < 0.001$. and $F(1.15) = 22.65$, $p < 0.001$. respectively)。したがって、本実験において課題成績のストループ干渉が確認された。

Table ３ Stroop task performance.

		Reaction time		Error rate	
		Pre	Post	Pre	Post
Ex condition					
	Neutral	819.4±32.6	810.8±36.1	1.0±2.0	1.9±5.1
	Incongruent	1071.9±36.1	1020.5±34.4	5.4±5.1	6.0±5.9
CTL condition					
	Neutral	825.2±35.7	808.0±30.9	1.7±3.7	1.0±2.0
	Incongruent	1052.1±40.6.	1039.3±36.4	5.6±6.3	4.8±6.1

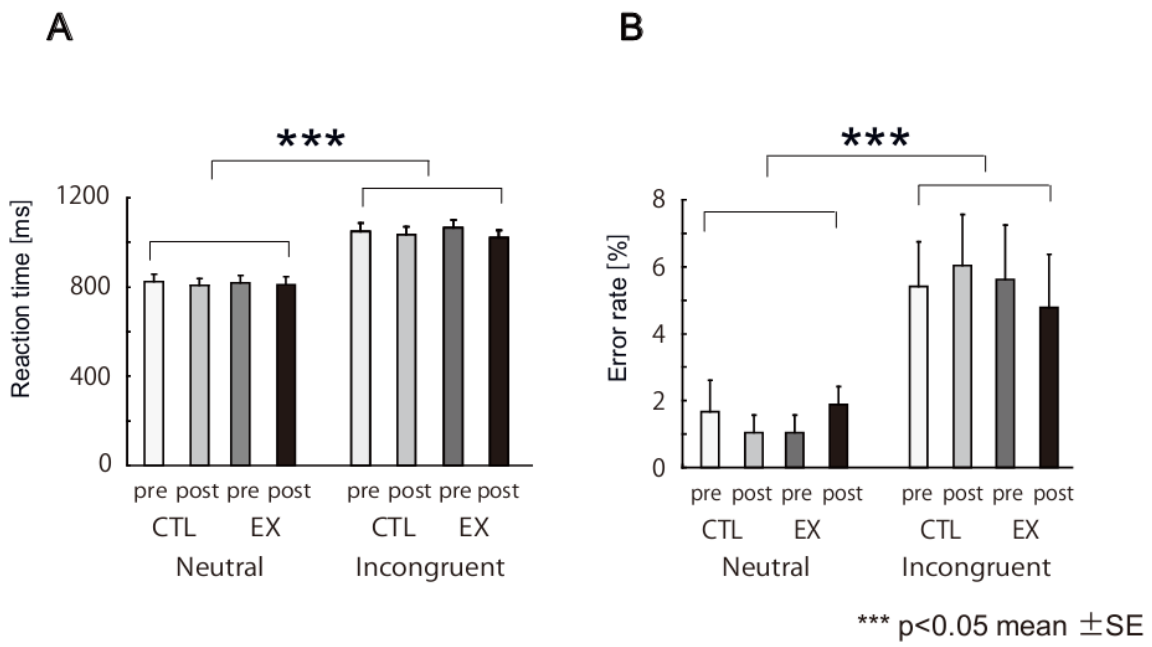


Figure 13 the effect of acute moderate exercise on Stroop task performance.
A. Comparisons between incongruent and neutral conditions for reaction time (RT). Incongruent condition exhibited significantly slower reaction time (***p<0.001). *B*. Comparisons between incongruent and neutral conditions for error rate. Significant Stroop interference effects can be observed (***p<0.001).

次に、反応時間とエラー率のストループ干渉の値 (Incongruent-Neutral) 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($F(1.15) = 5.77$, $p < 0.05$) (Figure 14 A)。エラー率においては、主効果、及び交互作用は見られなかった。そこで、各条件で、ストループ干渉の 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時間が短縮していた ($t(15) = 2.42$, $p < 0.05$) (Figure 14 B)。

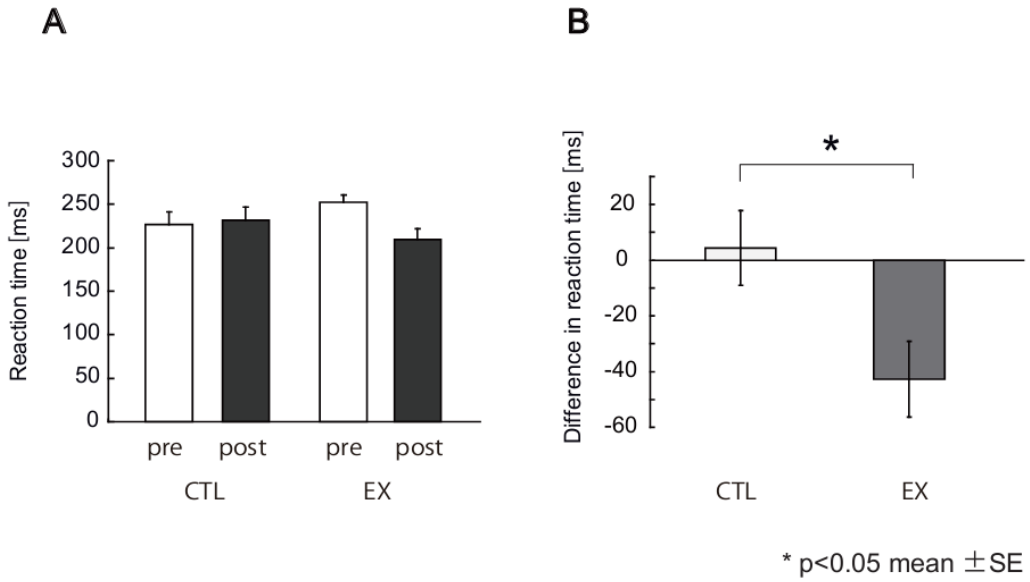


Figure 14 the effect of acute moderate exercise on Stroop interference time.
A. The mean difference of reaction times in incongruent and neutral conditions indicating the Stroop interference for each condition. *B*.Stroop interference differences between post- and presessions in reaction time for each condition. RT differences are significantly greater in the exercise (EX) condition than in the control (CTL) condition (*p<0.05). Error bars indicate standard errors.

３－２．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 ストループ課題における、ストループ干渉による⊿oxy-Hb の平均を各被験者で求めた。その後、被験者間で平均し、6 つの ROI 毎に 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) が起こっていた (p<0.05, Holm 補正) (Figure 15 A, B)。

次に、それぞれの ROI 毎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、右 FPA のみに有意な交互作用が見られた (F(1.15)=11.9　p<0.05, Holm 補正) (Figure 16 A, B)。そこで、ストループ干渉の値の 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 の増加がおこっていた (t(15) = 3.45, p < 0.01) (Figure 16 C)。

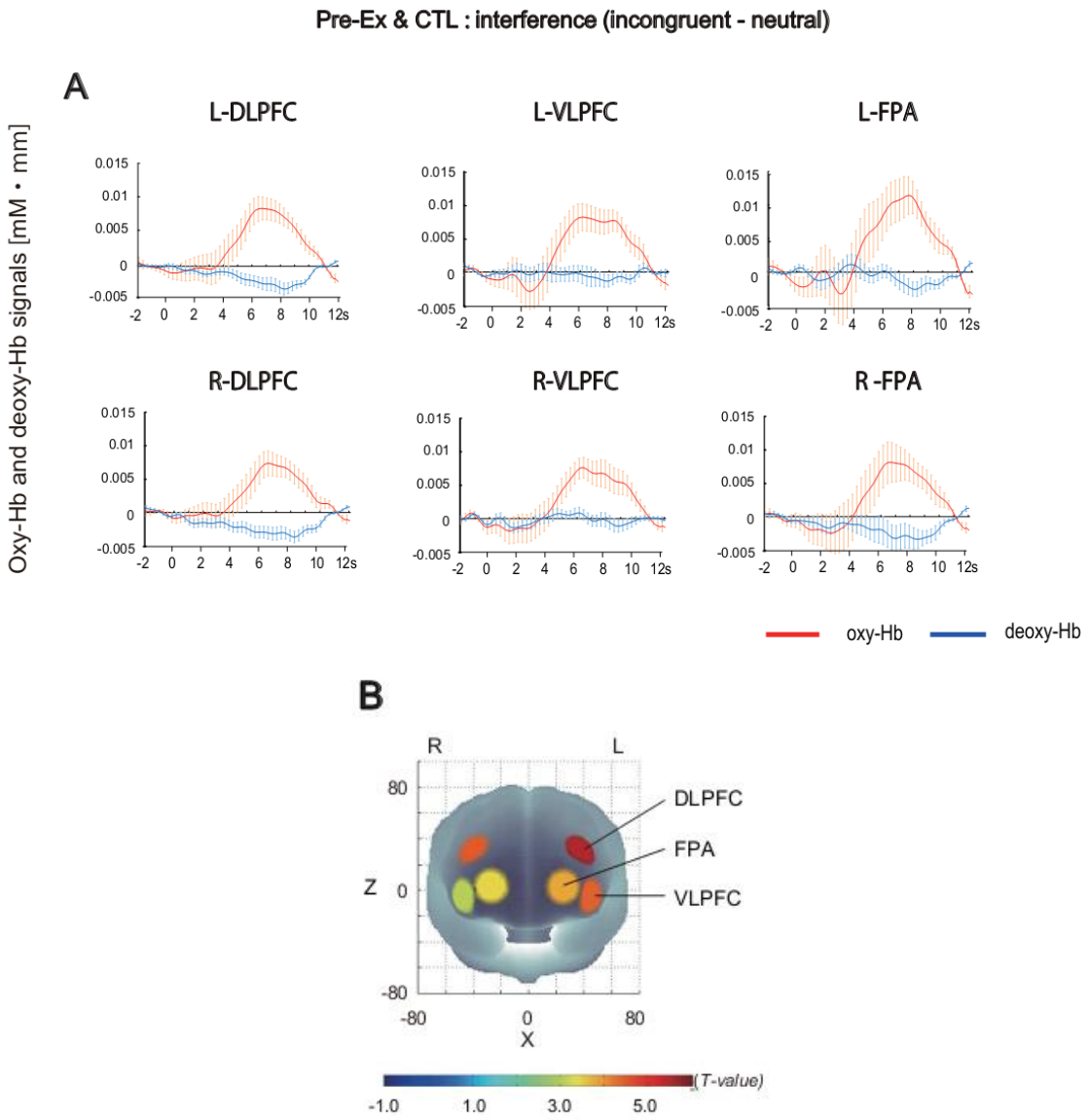


Figure 15 Stroop-interference related cortical activation pattern.
Presented data are based on averaged data between pre-EX and pre-CTL sessions. *A*.timelines for oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) and deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) in six ROIs. Error bars indicate standard errors at given time points. Each time line 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). *B*. t-map of oxy-Hb signal change reflecting the Stroop interference effect (incongruent – neutral).T-values are shown according to the color bar. All 6 ROIs exhibit significant Stroop interference (p<0.05, Holm-corrected).

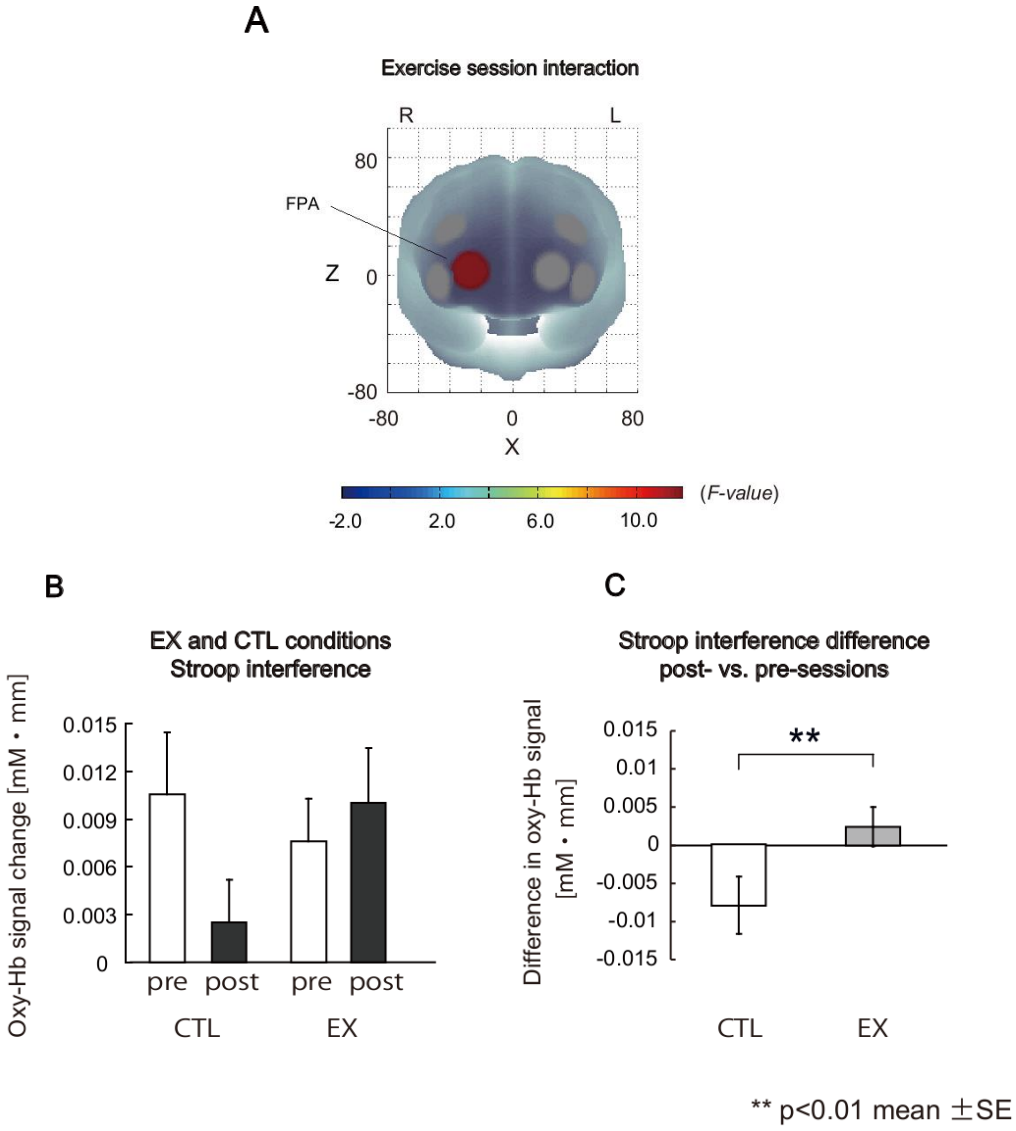


Figure 16 the effect of acute moderate exercise on the stroop-interference related activation in right ronotpolar area.

A. F-map of oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) signal change reflecting Stroop interference effect (incongruent – neutral). The interactions between exercise (EX/CTL) and session (pre and post) conditions are shown.F-values are shown according to the color bar. Among the 6 regions of interest (ROIs), significant interaction can only be seen in the right frontopolar area (R-FPA) ($p < 0.05$, Holm-corrected). *B*. The mean difference of oxy-Hb signals between incongruent and neutral conditions reflecting Stroop interference in the R-FPA for EX and CTL conditions. *C*. Stroop interference differences between postand presessions for oxy-Hb signal contrasts in EX and CTL conditions. Oxy-Hb signal differences in the EX condition are significantly greater than those of the CTL condition ($p < 0.01$). Error

bars indicate standard errors.

３－３．運動による反応時間と⊿oxy-Hb の関係

運動によるストループ干渉時間の短縮とストループ干渉による右 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 (Nunnally et al., 1994) をかけた。その結果、運動によるストループ干渉時間の短縮とストループ干渉による右 FPA の⊿oxy-Hb 増加は、有意に同時に起こっていた ($\chi^2_{mc}(1.15) = 5.625$, $p < 0.05$) (Table ４)。

Table 4 Mcnemar's test.

		Reaction time		
		―	+	Total
Oxy-Hb signal	―	3	1	4
	+	9	3	12
	Total	12	4	16

４．考察

本研究課題は、高齢者において、一過性の中強度運動が実行機能を高める脳内機構における前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とし、健常高齢者に中強度運動前後にストループ課題をおこなわせ、課題中の脳活動を fNIRS で測定した。その結果、一過性の中強度運動は、高齢者のストループ干渉処理速度を高め、その脳内機構としてストループ干渉処理のために代償的に働く右 FPA の活動増加が関与することが明らかとなった。

課題成績からストループ干渉が起こっているかを確認したところ、Incongruent 試行は、Neutral 試行に比べてどのセッションにおいても反応時間は長くエラー率は高かったことから、本実験の高齢者においてもストループ干渉が起こったことを確認した。筆者の研究室がおこなった若齢成人を対象とした研究 (Yanagisawa et al., 2010) と比べるとストループ干渉時間が大きいことから、高齢者では実行機能が低下し、より強くストループ干渉が起こっていることが示唆される。これは、加齢によりストループ干渉時間が増加するという先行研究と一致する結果である (See et al., 1995)。

一過性の中強度運動後は、対照条件に比べてストループ干渉時間が短縮した。この結果から、若齢成人と同様、10 分という短時間の中強度運動はストループ干渉を処理する能力を高齢者においても高めることが明らかとなった。一方、エラー率には運動の効果は確認できなかった。この理由として、今回の被験者は、３回の練習で課題に習熟した被験者を用いたため (エラー率<８%)、天井効果が起こり運動による変化を捉えられなかったことが考えられる (Nunnally et al., 1994)。

次に、運動によって向上する実行機能の神経基盤を探索した。まず運動/安静前のストループ課題において、高齢者では両側の DLPFC、VLPFC、FPA で有意なストループ干渉による⊿oxy-Hb の増加が起こった。Yanagisawa ら (2010) は若齢成人を対象に同様の課題をおこなわせた時に、

左の前頭前野優位の活動を確認しており、右半球では DLPFC のみの活動が見られている。したがって、右 FPA と右 VLPFC が、高齢者で新たにストループ干渉を処理するために活動したと考えられる。本結果は、過去の fMRI 研究で、ストループ干渉による脳活動を若齢成人と高齢者で比較した際、高齢者では若齢成人に比べて多くの前頭前野の領域が活動したという研究結果と一致している (Langenecker et al., 2004; Mathis et al., 2009)。これらの部位は、左前頭前野の機能を補うために代償的にストループ干渉処理に動員された可能性がある。

ストループ干渉による脳活動が見られた部位の中で、右 FPA のみ運動後に有意なストループ干渉による⊿oxy-Hb の増加がみられた。そしてこの右 FPA の活動増加は、運動によるストループ干渉時間短縮と同時に起こっていることが確認できた。このことから、高齢者において一過性中強度運動後の実行機能向上には、右 FPA の活動増加が関与していると示唆される。

代償仮説から考えると、加齢による非優位半球の活動増加は、課題優位半球の機能低下に対して代償機能として働いている (Davis et al., 2012)。脳部位の役割を評価する手法に、経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) を用いて特定の脳領域を刺激しその部位の機能を一時的に低下させることで、課題成績が変化するかを見る実験がある。Rossi ら (2004) は、若齢成人では右前頭前野の刺激のみで記憶想起能力が低下するが、高齢者においては両側どちらの前頭前野が刺激されても課題成績が低下することを報告しており、課題非優位半球の機能的役割を明らかにしている。前述したストループ課題時の脳活動を若齢成人と高齢者で比較した fMRI 研究 (Langenecker et al., 2004) においても、高齢者ではストループ干渉による反対半球の脳活動が強く起こっており、ストループ干渉処理に重要な役割を担っていることが示唆されている。以上のことから、

一過性の中強度運動は課題特異的な脳部位ではなく、代償機能を一時的に高めることで、健常高齢者の課題成績の向上させることが示唆される。

それでは、この右 FPA はどのようにして代償的に働いたのか。FPA は前頭前野の中でも前方に位置している。近年ではマルチタスクやデュアルタスクなど、より高次の認知機能に関わっているとする報告がされはじめているが、FPA が担う機能については未だ十分に解明されていない (Koechlin et al., 1999; Badre, 2008; Burgess, 2011)。しかし、近年のアカゲザルを用いた神経解剖学的研究では、FPA と DLPFC が、ACC を介して解剖学結びつきがあることが明らかになった (Medalla et al., 2010)。ACC は DLPFC に対して抑制性神経を、一方 FPA には興奮性神経を主に投射しており、それぞれ異なる形で認知制御をおこなっている。つまり、DLPFC の機能低下に対して、FPA が ACC を介して代償的に働くことは十分に考えられる。実際、筆者の研究室が過去におこなった fNIRS 研究では、若齢成人においてストループ干渉による右 FPA の活動は確認できなかったが、ストループ干渉による右 FPA の脳活動は PET や fMRI 研究によっていくつか確認されており、若齢成人においても FPA はストループ干渉処理に補助的に働いている可能性がある (Taylor et al., 1997; Harrison et al., 2005)。

一過性の中強度運動が実行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となっていない。これまで、一過性運動と認知機能の関係を見た研究で多く議論されてきた説が、中強度運動による脳内のノルアドレナリンやドーパミン濃度の増加が、覚醒レベルを適度に増加させることで認知機能を高めるというものである (McMorris et al., 2008)。この仮説に基づくと、VT 強度の中強度運動は、脳内カテコラミン濃度を適度に上昇させ、至適な覚醒レベルに導くことで実行機能を高めた可能性がある。対照条件において安静後のストループ課題時の脳活動がほとんどの部位で減衰したことも若齢成人の研究と一致しており (Yanagisawa et al., 2010) 、25 分間

の安静中に覚醒レベルの低下がおこったことが予想される。しかし、運動後は Incongruent 試行の反応時間が Neutral 試行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。マカクザルを用いた実験では、前頭前野にあるドーパミン D1 受容体を適度に刺激するとシグナル/ノイズ比が向上し、不必要な情報を効率的に抑えることができ、ワーキングメモリ課題の成績を向上させることを報告している (Arnsten, 1998)。したがって、中強度運動によって高まったドーパミンが脳内で作用し、Incongruent 試行時の意味に対する情報処理を抑制し、認知的葛藤を軽減したことも考えられる。

また、他の説として、運動により増加する BDNF が関与していることも考えられる。いくつかの研究が、運動によって増加する血中 BDNF の量とストループ課題成績に関係があることを報告している (Ferris et al., 2007)。BDNF は脳血液関門を通過するため (Pan et al., 1998)、運動により血中に増加した BDNF が脳内に作用し、神経伝達効率を高めた可能性がある (Rojas Vega et al., 2006)。

本研究では、実行機能の中でも抑制機能を評価するストループ課題に着目したが、実行機能を構成する他の機能（ワーキングメモリやシフティング、マルチタスクなど）においても一過性の中強度運動は同様の効果を与えるのか、今後検討する必要がある。前述したように FPA はマルチタスク時に関与することが報告されていることから、一過性の運動後に右 FPA の活動が高まった本研究結果は、もともと FPA が担う機能も一過性の運動は高めることが考えられる。

Figure 17 に高齢者で一過性の中強度運動により高まる実行機能の背景に想定されるメカニズムを記す。

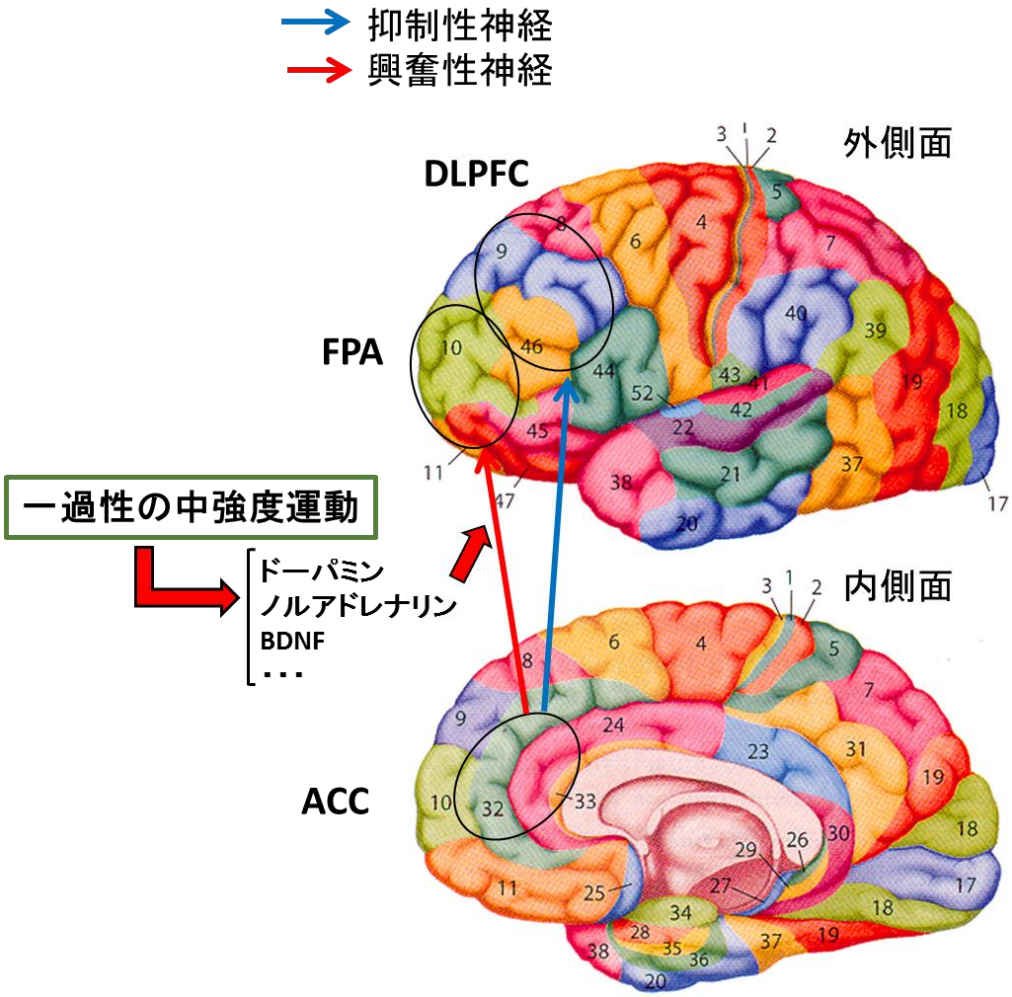


Figure 17 Possible neural and physiological mechanism by which acute bout of exercise enhance Stroop task performance.

５．要約

本研究課題では、一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構における前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とし、10 分間の中強度運動がストループ課題成績に与える効果とその脳内機構を検証した。その結果、一過性の中強度運動は、若者と同様に高齢者においても実行機能の指標となるストループ干渉処理速度を高めるたが、その脳内機構は若者と異なり、高齢者特異的に代償機能として働いていると考

えられる右 FPA の活動増加が関連することが明らかとなった。この結果から、健常高齢者において、一過性の中強度運動は前頭前野代償機能を高めることで実行機能を高める可能性が示唆される。

第Ⅴ章　高齢期における有酸素能力と前頭前野代償機能の関係 (研究課題２)

１．目的

研究課題 1 により、一過性の中強度運動は健常高齢者において前頭前野の代償的な脳活動を高めることで実行機能を向上させることが明らかとなった。では、一過性の運動の継続である習慣的な運動は前頭前野にどのような可塑的変化をもたらすのか。研究課題 1 の結果を基に仮説を立てれば、長期の運動は代償的なネットワークを強化し、代償的な脳部位の活動をさらに高めることが考えられる。一方、長期的な適応を考えると、課題特異的な脳部位の機能を回復させ、実行機能を高める可能性もある。

そこで、長期の有酸素運動効果を見る前段階として、まず高齢者における有酸素能力と前頭前野代償機能の関係に着目した。これまで多く研究で、有酸素運動トレーニングが認知機能に与える効果を予測するために、有酸素能力と認知機能の関係を横断的に検討するアプローチがおこなわれている (Colcombe et al., 2004; Newson et al., 2006; Gordon et al., 2008; Erickson et al., 2009; Voelcker-Rehage et al., 2010; Prakash et al., 2011; Weinstein et al., 2012)。そのなかでも、Colcombe ら (2004)、 Voelcker ら (2010)、 Prakash ら (2011) は、高齢者において有酸素能力と実行機能課題中の脳活動の関係性について、fMRI を用いて検討している。Prakash ら (2011) は、高齢者集団にストループ課題をおこなわせ、有酸素能力($\dot{V}O_2$peak)と課題成績および脳活動の関係性について調べた。Stroop 課題の Incongruent 試行を、さらに葛藤が起きやすい Eligible 条件と Ineligible 条件に分けて検討した際、$\dot{V}O_2$peak が高い高齢者は、この Eligible 条件と Ineligible 条件の差における両側の前頭前野の活動が高いことがわかった。この Eligible-Ineligible 条件という高いレベルでの認知的欲求の増加時には、若者では両側の前頭前野の活動が高まる一方で、高齢者では新たな脳活動が前頭前野で起きないことが報告され

ている (Prakash et al., 2009)。この結果は高い有酸素能力を有する高齢者は高い認知的欲求に応じて脳を賦活させることができることを示している。また、Colcombe ら(2004)と Voelcker ら(2010) は、有酸素能力が高い高齢者は、抑制機能を評価するフランカー課題の成績が高く、その際課題関連脳部位である右の中前頭回や下前頭回の活動が高いことを報告している。これらの結果は、研究課題１の結果から導き出される仮説とは異なり、有酸素能力が高い高齢者はもともとの課題関連部位の機能を高く保つことで、実行機能が高い可能性を示唆している。しかし、これらの研究では前頭前野代償機能に関しては着目していないとともに、脳活動と課題成績の関係については見ておらず、有酸素能力の高い高齢者の実行機能が高い脳内機構に関して不明である。そこで本研究では、有酸素能力の高い高齢者の実行機能が高い脳内機構における前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とした。

近年は、有酸素能力と実行機能の関係を媒介するメカニズムを明らかにするために、媒介分析 (Baron et al., 1986) をおこなうことでその関係性を明らかにする試みがされている。Weinstein (2012) は、この分析手法を用いて、脳の体積に関して、有酸素能力の高い高齢者は両側前頭前野の体積を介して高い実行機能を維持していることを報告している。本研究においても、この分析手法を用いて、１) 有酸素能力（VT)、２) 実行機能（ストループ干渉処理能力)、３) ストループ干渉による脳活動、の３変数の横断的な関係性を検討することで、有酸素能力と実行機能をつなぐ脳内機構をあきらかにできると考えられる。

２．方法

２－１．被験者

つくば市在住の男性高齢者 60 名が実験に参加した。すべての被験者は右利きであり、日本語を母国語とている。また、中枢神経系の疾患にかかっておらず、視覚・色覚が正常であり、認知症やうつ病の兆候がなかった。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者の特性を Table ５に示す。

Table ５ Subject characteristics (Ex.2).

n=60	Mean		SD
Age [years]	70.3	±	3.2
Education [years]	14.1	±	3.1
Height [cm]	164.7	±	5.1
Weight [kg]	62.8	±	6.4
MMSE [score]	28.6	±	1.8
GDS [score]	1.5	±	2.3
VT [ml/kg/min]	14.9	±	3.8

Note. MMSE = Mini-Mental State Exam; GDS = Geriatric Depression Scale; VT = Ventilatory threshold.

２－２．実験プロトコル

全ての高齢者が、サイクル型エルゴメータによる漸増運動負荷試験を行い、体力の指標として VT を求めた。さらに、別日に来室し、実行機能評価課題としてストループ課題をおこなった。また、課題中の脳活動を fNIRS により測定した。実験前日の激しい運動および実験当日の運動は控えさせた。

また、来室の２時間前に食事を済ませるように指示した。

２－３．漸増運動負荷試験

運動負荷試験は、サイクル型エルゴメータ (ストレングスエルゴ 240、三菱電機、Japan) によるランプ負荷法を用いた。実験の方法は研究課題１－１と同様である。得られた呼気ガスのデータから VT を算出し、有酸素能力の指標とした。

２－４．Color word Stroop task (CWST)

本課題でも、実行機能テストとしてストループ課題を Zysset ら が改良した CWST を用いた。方法は研究課題１－２と同様である。Neutral 課題、Incongruent 課題それぞれの反応時間とエラー率を測定した。本研究では、実行機能を見る指標としてストループ干渉時間 (Incongruent-Neutral) に着目した。その理由は、ストループ干渉が実行機能を見る指標であり、干渉率はエラー率ではなくて反応時間によって評価できること (MacLeod, 1991)。さらには本研究では脳活動との関連性をみることから、課題成績と脳活動で同じ指標を見なければならないからである。

２－５．fNIRS

ストループ課題時の脳活動測定には、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,日立メディコ社製) を用いた。研究課題１－２と同様の方法で、前額面にプローブを装着し、前頭前野の左右半球各３部位 (DLPFC、VLPFC、FPA) の、Incongruent 試行と Neutral 試行それぞれの⊿oxy-Hb を測定した。ストループ干渉による脳活動を求めるために、Incongruent 試行の脳活動から Neutral の脳活動を差し引いた値を算出した。

２－５．ラテラリティインデックス(LI)の評価

さらに、本研究では加齢性の脳活動変化パターンの一つである脳活動の半球優位性を評価するために、前頭前野各３部位において、左の脳活動から右の脳活動を引いた値をラテラリティインデックス (Laterality index, LI) として求めた (DLPFC-LI, VLPFC-LI, FPA-LI)。よく用いられるラテラリティインデックスの指標としては、{ (左脳の脳活動-右の脳活動) / (左の脳活動＋右の脳活動) }があるが、 (Seghier, 2008)、この指標は左右の脳活動のどちらも正でなければならない。本研究では、Incongruent 試行の脳活動と Neutral 試行の脳活動の差分を見ているので、値がマイナスになる被験者もいたことから、この指標は適応できない。したがって、左右の脳活動の差をラテラリティの指標として用いた (Reuter-Lorenz et al., 2000b; Seghier et al., 2011)。ストループ課題は左の半球が優位に活動するテストであることから、この LI が大きいほど、課題特異的な半球が優位の活動が保たれているといえる。

２－６．統計処理

最初に、今回の被験者が課題成績と脳活動でストループ干渉が起こっているかどうかを確認した。課題成績は、Neutral と Incongruent 試行の反応時間とエラー率を対応のある t 検定で比較した。脳活動も、Neutral 試行と Incongruent 試行の差を求め、１サンプルの t 検定をおこなった。

本研究では、体力と実行機能の関係をつなぐ脳内機構を解明することを目的としている。したがって、まずこの３者の関係性を探るために、VT とストループ課題成績、ストループ課題中の脳活動、ストループ課題中の脳活動とストループ課題成績の関係性に関して、相関分析をおこなった。

まず体力や認知機能に影響すると考えられる年齢と教育年数が、VT、ストループ課題成績、ストループ課題中の脳活動と関係があるかをピアソン

の相関分析をおこない調べた (Erickson et al., 2009; Prakash et al., 2011) 。弱い効果量以上の相関係数 (r > 0.20) (Cohen, 1992) が見られた変数に関しては、共変量として今後の相関分析に組み込んだ。

その後、まず VT とストループ課題成績 (ストループ干渉時間)、ストループ課題中の脳活動の関係をピアソンの相関分析を用いて検討した。脳活動は、左右半球の DLPFC、VLPFC、FPA の全 6 部位それぞれの脳活動と、各脳部位の LI を解析に用いた。

相関分析の結果、3 者の関係性が全て有意だったものに対して、媒介分析をおこなった。媒介分析とは、ある独立変数と従属変数の関係性を介在する因子（媒介因子）を探る分析手法である。媒介効果を見る手法の中でも最も用いられているモデルが Baron and Kenny (1986) による回帰分析を用いたモデルである (図 4 参照)。このモデルでは、媒介効果を検証するにあたって 4 つの条件が必要となる。まず一つが、独立変数が有意に従属変数を説明していること (Figure 18 path c: total effect)。2 つめが、独立変数が有意に媒介変数を説明していること (Figure 18 path a)。3 つめが、独立変数が従属変数を説明する式 (条件 1) に媒介変数を投入したときに、媒介変数が従属変数を有意に説明すること (Figure 18 path b)。そして、そのときに独立変数が従属変数を説明する効果 (Figure 18 path c'; direct effect) が有意に低下すること (条件 4) である。

この媒介効果が有意であるかどうか (条件 4) は、独立変数が媒介変数を介して従属変数に与える間接効果(indirect effect)である a×b が有意であるかを求める必要がある。この間接効果の有意性の検定として、本研究では Bootstrapping 法を用いた。これは、標準化偏回帰係数 a と b の分布から正規分布にしたがう乱数を発生させ、その積の分布の 95%信頼区間が 0 を含んでいなければ有意であると定義できる。被験者数が少ない場合に有効な統計である。

本研究では、体力がストループ干渉能力に与える効果を媒介する脳活動を探ることために、独立変数として体力要素である VT を、従属変数として課題成績である反応時間もしくはエラー率のストループ干渉値を、媒介変数としてストループ干渉時の脳活動をおいた。有意水準は５%とした。

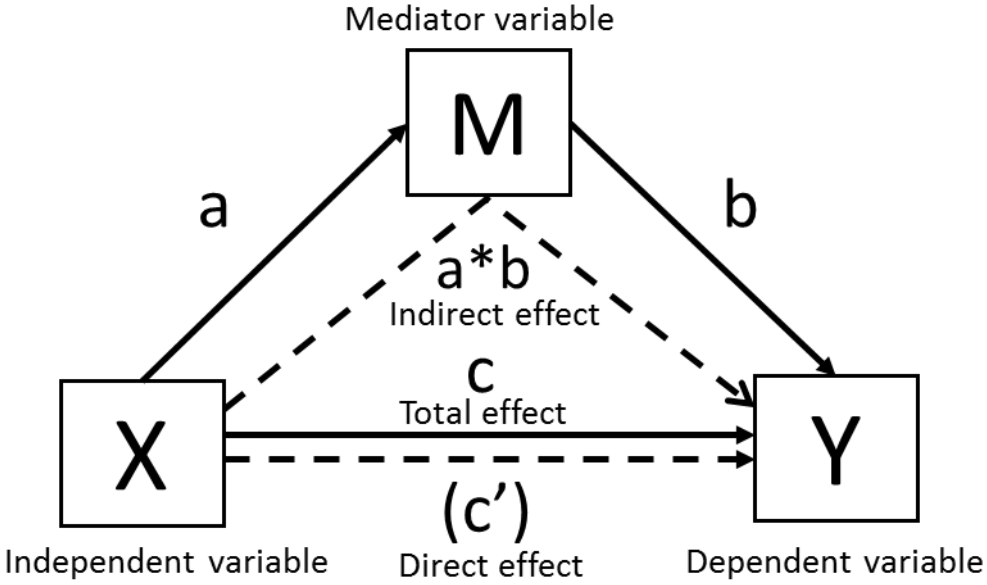


Figure 18 Mediation design.

３．結果

３－１．課題成績

Table 6 に、ストループ課題成績を示す。Incongruent 試行では、Neutral 試行に比べて有意に反応時間が遅く ($t(26) = -15.91$, $p < 0.001$. $d = -2.05$)、エラー率も大きかった ($t(26) = 5.97$. $p < 0.001$. $d = -0.77$)。このことから、本研究でも課題成績のストループ干渉は確認された。上述したように、ストループ干渉はエラー率ではなく反応時間で評価するため、今後の分析はストループ干渉時間を用いた。

Table 6 Stroop task performance.

	Neutral		Incongruent		Interference (Incongruent-Neutral)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Reaction time (ms)	832.3	152.8	1065.2	186.5	232.8	113.4
Error rate (%)	3.8	5.7	10.4	12		

３－２．fNIRS データ

Figure 19 に、ストループ干渉による脳活動の Tmap を示す。左右の DLPFC、VLPFC、FPA の各 6 部位毎に、Incongruent 試行の⊿oxy-Hb から Neutral 試行の⊿oxy-Hb を引いた値に対して 1 サンプルの T テストをおこなった結果、全ての部位で有意なストループ干渉による脳活動 (Incongruent > Neutral) が起こっていた (all $p < 0.001$, Holm 補正) (Figure 19)。さらに、各 3 部位で、左右の脳活動を対応のある t 検定で比較した結果、左右の脳活動に有意な差がある脳部位は見られなかった (all $p > 0.05$)。この結果から、本研究に参加した高齢者においても両側性のストループ干渉による脳活動が確認された。

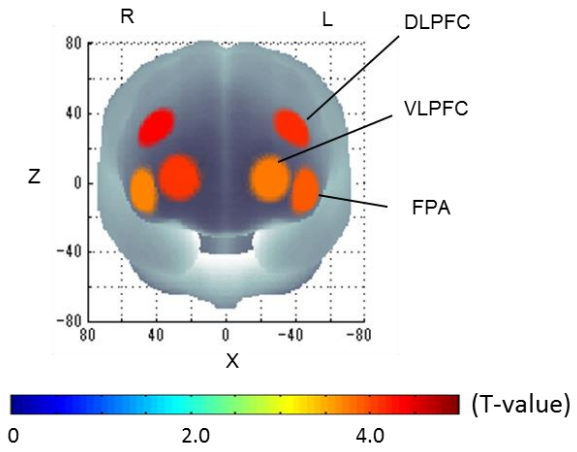


Figure 19 Stroop interference related cortical activation pattern.
T-map of oxy-Hb signal change reflecting the Stroop interference effect (incongruent – neutral). T-values are shown according to the color bar. All 6 ROIs exhibit significant Stroop interference ($p < 0.05$, Holm-corrected).

３－３．相関分析

課題成績、脳活動ともにストループ干渉が確認できたことから、体力と課題成績、脳活動の３者の関係を見るために、VT、ストループ干渉の反応時間、ストループ干渉による左右各３部位毎の脳活動、さらに各３部位ごとの LI で相関分析をおこなった。

まず、共変量になる可能性がある変数として、年齢と教育年数における、VT、ストループ干渉時間、ストループ干渉による脳活動との関係性を調べた。その結果、年齢に関してはどの変数とも関係性は見られなかったが (all $r(60) < 0.20$, $p > 0.05$)、教育年数においては、有意ではないが弱い相関が VT ($r(60) = 0.25$, $p = 0.054$) とストループ干渉時間 ($r(60) = -0.21$, $p = 0.11$) においてみられた。したがって、今後の相関分析および媒介分析においては、教育年数を共変量としておいて検討することとした。

体力と課題成績の関係を見たところ、VT とエラー率には有意な相関は見られなかったが、反応時間に関しては VT と Neutral 試行 ($r(60) = -0.38$, $p < -0.01$)、Incongruent 試行 ($r(60) = -0.55$, $p < -0.001$)、ストループ干渉時間

(r(60) = -0.42, p < 0.001) のそれぞれで有意な負の相関が見られた。

体力と脳活動の関係は、ROI 毎には脳活動と体力に関係がみられなかったが、DLPFC-LI と VT に、有意な中程度の正の相関 (r(60) = 0.38, p < 0.01) が見られた。

脳活動と課題成績の関係を見たところ、ROI 毎には成績と有意な関係が見られなかったが、DLPFC-LI が、ストループ干渉の反応時間と有意な中程度の負の相関が見られた (r(60) = -0.42, p < 0.001)

以上の結果から、VT、DLPFC-LI、ストループ干渉時間の 3 つの変数間に関係性が見られたことから、この 3 つの変数を用いて媒介分析をおこなう。変数間の相関分析結果を Table 7 に、VT、DLPFC-LI、ストループ干渉時間、それぞれの相関図を Figure 20 に示す。

Table 7 Correlations among VT, Stroop performance, and brain activation.

n = 60	VT	Stroop interference time
L-DLPFC	0.12	-0.19
L-VLPFC	0.00	-0.02
L-FPA	0.05	-0.09
R-DLPFC	-0.09	0.04
R-VLPFC	-0.08	0.15
R-FPA	0.03	0.01
L-R DLPFC	0.38**	-0.42***
L-R VLPFC	0.11	-0.24
L-R FPA	0.05	-0.16
Neutral ER	-0.07	
Incongruent ER	-0.18	
Neutral RT	-0.38**	
Incongruent RT	-0.55***	
Stroop interference time	-0.42***	

Pearson's correlation. Covariate: years of education

*p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001

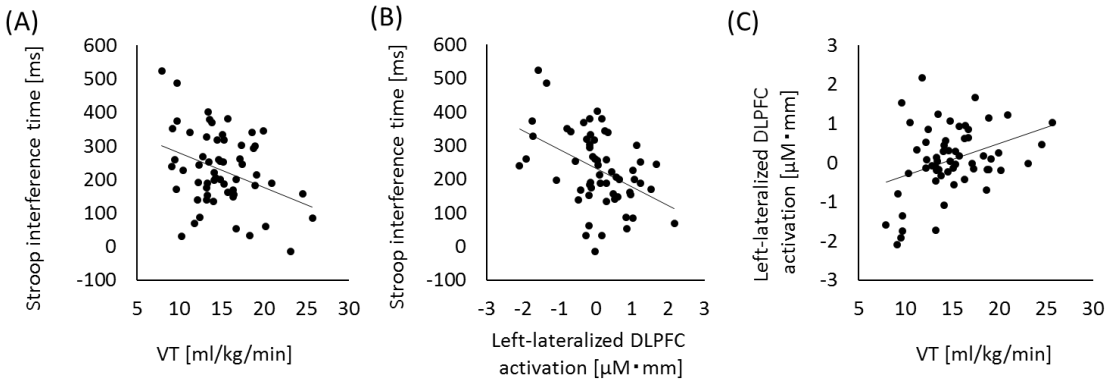


Figure 20 Association between VT, Stroop interference related left-lateralized DLPFC activitation and Stroop interference time.
Significant negative correlations between (A) VT and Stroop interference time, (B) negative correlation between left-lateralized DLPFC activity during Stroop task and Stroop interference time, and (C) positive correlation between VT and left-lateralized DLPFC activity

３－４．媒介分析

相関分析により、VT と DLPFC-LI、 ストループ干渉時間の３つの変数がそれぞれ関係することが明らかとなった。したがって、DLPFC–LI が、VT とストループ干渉時間の関係を媒介する効果を検証するために、VT を独立変数、DLPFC-LI を媒介変数、ストループ干渉時間を従属変数とする多重回帰分析をおこなった。教育年数はすべてのモデルにおいて共変量とした。媒介分析の手順は、Baron and Kenny の媒介モデルである Causal step approach を基におこなった (Figure 21 and
Table ８)。まず、VT は有意にストループ干渉時間 (Figure 21 path c)と、DLPFC-LI を説明していた (Figure 21 path a)。VT が予測変数でストループ干渉時間が従属変数となる式に DLPFC-LI を予測変数として加えると、DLPFC はストループ干渉時間を有意に説明しており (Figure 21 path b)、VT がストループ干渉時間を説明する力は、有意ではあるが弱まった (Figure 21 path c’)。

この結果は、DLPFC-LI は VT とストループ干渉時間の関係を部分媒介

(partial mediation) していることを示している。この媒介効果の有意性を検討するために bootstrapping 法をおこなったところ、間接効果の 95%信頼区間にゼロが含まれていないことが確認できた (-8.53 - -0.94)。このことから、DLPFC-LI が VT とストループ干渉時間の関係を有意に媒介することが明らかとなった。

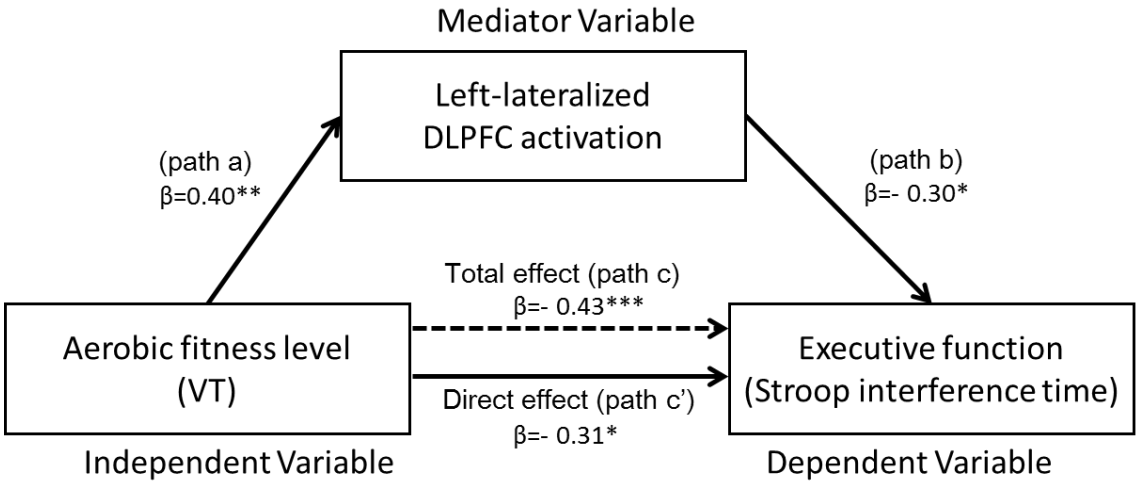


Figure 21 Mediation model.
Left-lateralized DLPFC activation as a mediator of the effect of ventilatory threshold (VT) on Stroop interference time. Path c: total effect of VT on Stroop interference time; path a: effect of VT on left lateralized DLPFC activation; path b: effect of mediator on Stroop interference time; path c': direct effect of VT on Stroop interference time though a mediator. Education entered as covariate all paths. B=standardized regression coefficient. *p<0.05. **p<0.01. ***p<0.001.

Table 8 Results of the mediation analysis.

Dependent variable (DV)	Stroop interference time				
Independent variable (IV)	VT				
Mediator variable (MV)	Left-lateralized DLPFC activation				
Controlling variable	Education				
Sample size	60				
Equation 1. IV to MV (path a)					
	R^2		B	*SE*	
Model	0.156**				
VT			.089	0.028**	
Education			.043	0.034	
Equation 2. Total Effect of IV on DV (path c)					
	R^2		B	*SE*	
Model	0.214**				
VT			-12.882	3.657***	
Education			-11.529	4.443*	
Equation 3. Direct Effects of MV on DV (path b) and IV on DV (path C')					
	R^2	ΔR^2	B	*SE*	F_{model} *(df1, df2)*
Model	0.294***	0.080*			6.314 (1,56)
VT			-9.148	3.800*	
Left-lateralized DLPFC activation			-41.937	16.689*	
Education			-9.733	4.310*	
95% bootstrap CI (lower, upper)			-8.528, -0.938		

Equation 2 and 3 is a hierarchic multiple regression analysis. VT = Ventilatory Threshold; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; R^2= coefficient of determination; B = unstandardized regression coefficient; SE = Standard error. 95% bootstrap CI indicates lower and upper 95% bias-corrected and accelerated confidence intervals for indirect effects (path a × path b). the fact that zero is not included within this interval means significant mediation.
*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

４．考察

本研究課題では、有酸素能力が高い高齢者の実行機能が高い脳内機構における前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的として、有酸素能力である VT とストループ干渉処理能力の関係性に対する、ストループ干渉による前頭前野外側部の脳活動と脳活動の半球優位性の媒介効果を検証した。その結果、高い VT と短いストループ干渉時間、そして DLPFC における左半球優位の活動（DLPFC-LI）に関してそれぞれ有意な相関関係が見られた。さらに、媒介分析の結果、DLPFC-LI は VT とストループ干渉時間の関係を有意に媒介することが明らかとなった。本研究の結果は、有酸素能力の高い高齢者は、前頭前野代償機能を必要としない若者型の脳活動が保たれていることで実行機能が高いことをを示唆している。

本研究における高齢者は、運動習慣のあるものから座位中心の高齢者までさまざまであり、VT には大きなばらつきが見られた (14.9 ± 3.6 (7.9 ~ 25.7))。これまで、日本人の高齢者の VT を測定した研究では、Miyatake ら (2010) は、自転車エルゴメータで測定した日本人男性高齢者 (60 ~ 69 歳) の VT は 12.9 ± 1.7 (10.5 ~ 19.3) であったことを報告している。また、Zhang ら (2003) は、座位活動中心の男性高齢者 (50 ~ 69 歳) の VT は 14.2 ± 2.5 であり、同年代の弾性で運動習慣がある高齢者は 15.6 ± 3.0 であったことを報告している。本研究と先行研究では測定方法や参加者の特性には違いがあるものの、本研究における高齢者の VT の 1SD 区間は 11.2～18.6 であり、先行研究と比べても、低い有酸素能力を持つ高齢者から、高い有酸素能力を持つ高齢者まで含まれていると考えられる。

ストループ干渉による脳活動は、両側の前頭前野の ROI 全てで見られ、左右の脳領域に活動差は見られなかった。この結果は、先行研究において、ストループ課題は左半球が優位に活動する課題であるが (MacDonald 3rd et al., 2000; Nee et al., 2007)、加齢により右半球の活動が高まり両側性になる

という研究と一致するものである (Langenecker et al., 2004; Mathis et al., 2009)。本課題では若者と直接比較していないが、左半球の優位な活動が見られなかったことから、半球優位性の減少が見られたと言える。

そこで、脳活動と課題成績の関係を見たところ、左右の DLPFC、VLPFC、FPA それぞれの脳活動と課題成績には有意な相関が見られなかったが、DLPFC-LI とストループ干渉時間に負の関係がみられ、左半球優位の脳活動を示す高齢者ほどストループ干渉時間が短縮していることが明らかとなった。これまで、高齢者においてストループ課題中の脳活動とストループ課題成績の関係を見た研究では、Zysset (2007) が、若齢成人と中高年を対象にストループ課題中の脳活動と課題成績の関係を検討しており、反応時間が遅い被験者ほど右の下前頭回と呼ばれる VLPFC を含む領域の活動が高く、両側性の脳活動になっていたことを報告しており、本研究の左半球優位性が減少しているほどストループ干渉時間が長いという結果と一致する。また、脳活動の半球優位性が減少して両側性の脳活動になるほど実行機能が低下することはこれまでも多く報告されている。Colcombe ら(2005) は fMRI を用いて、右半球優位の賦活が見られるフランカー課題において、高齢者は両側性の活動が見られ、さらに左 PFC の活動と課題成績に負の関係が見られたことを明らかにしている。Nielson ら (2002) は、同様に右半球優位の Go-no-go 課題において、課題成績が低い高齢者は両側性の活動が見られることを報告している。さらに、左半球優位の課題である言語性ワーキングメモリ課題において、課題成績が低い高齢者は非優位半球である右の前頭前野の活動が優位になっていたことが報告されている (Reuter-Lorenz et al., 2000a)。

この結果は、一見すると課題非優位半球の活動増加が課題成績の低下に関わっているという dedifferentiaion 仮説 (Li et al., 2001) を支持する結果のように見える。しかし、代償機能は課題特異的な部位の構造、生理的な機能

低下が大きいほど、それを補おうとして強く働くという見方からすると、非優位半球の活動は代償的に働いていると考えられる。すなわち、脳活動の半球優位性が保たれている高齢者は代償機能の働きを必要としないが、両側性の活動になっている高齢者は代償機能の働きを高めて、認知機能の低下を防ごうとしている可能性がある (Reuter-Lorenz et al., 2010) 。Cabeza (2012) は、代償機能の働きと課題成績が負の相関を示す現象に対して、attempted compensation という考え方で説明をしている。この概念は、脳の機能低下と過活動の関わりに関して、そのサンプル集団の構造的・生理的な状況に応じて逆 U 字関係を示すことを示す。これは、ある程度の脳機能低下 (逆 U 字の頂点) までは、構造的低下に比例して代償機能が強く働くが、課題特異的な脳部位の機能が保たれている高齢者に比べると課題成績は低下する (認知機能と過活動の逆相関)。しかし、脳の機能低下がある閾値を超えると、代償機能も働くなり、課題成績もさらに低下するという考えである (認知機能と過活動の正相関)。例えば、健常高齢者、軽度認知障害 (Mild cognitive impairment, MCI) 高齢者、アルツハイマー (Altzheimer disease, AD) 高齢者を対象にストループ課題をおこなったところ、AD、MCI、健常高齢者の順に課題成績は低かったが、もっとも広範囲に渡って課題中の脳活動がみられたのは MCI 高齢者であったことが報告されている (Li et al., 2009)。このことから、代償機能を働かせることよりも、課題特異的な部位の働きを維持することの方が認知機能を高く保つうえで重要であると考えられる。本研究に参加した高齢者集団は、認知症の傾向がなく、中枢性疾患にもかかっていなかったことから、逆 U 字のなかでも左半分に位置しており、VT が高い人は課題特異的な部位の働きが維持され、実行機能が高かったことが示唆される。

DLPFC、VLPFC、FPA は、ストループ干渉中にどの部位も働くことが報告されているが、特に DLPFC に関しては、ストループ干渉を処理する過程で、

意味ではなく色について判断するためにトップダウンコントロールを行う役割を担っている部位であり、干渉を素早く処理する脳内処理過程に関わっている可能性がある (MacDonald 3rd et al., 2000)。したがって、ストループ干渉の処理を担う脳部位において、優位半球である左半球の活動が右半球に比べて高いほど課題成績が高いという結果は、より課題遂行に重要な脳部位を働かせていたことが考えられる。

VT とストループ課題成績の関係を見ると、VT と Neutral 試行の反応時間と弱い負の相関、Incongruent 試行の反応時間とストループ干渉時間に中程度の負の相関が見られ、VT が高い高齢者ほど、認知処理速度が早いが、なかでも実行機能を反映するストループ干渉処理速度が速いことが明らかとなった。この結果は、これまで有酸素能力と実行機能の関係を見た研究結果と一致する。Colcombe ら (2004) と Voelcker ら (2010) は、$\dot{V}O_2$peak が高い高齢者ほどフランカー課題の反応時間が早いことを明らかにした。また、Prakash ら (2011) や Weinstein ら(2012) は、$\dot{V}O_2$peak が高い高齢者ほどストループ干渉時間や、Incongruent 課題の反応時間が短く、正解率が高いことを報告している。本課題では、先行研究とは異なり有酸素能力を VT で評価したが、$\dot{V}O_2$peak と同様に課題成績と正の相関関係が見られたことは、有酸素能力と認知機能が関連する報告と一致している。本研究では、エラー率に関しては VT と関連性は見られなかったことから、体力が高い高齢者はエラー率を上げて反応時間を早める speed-accuracy trade-off は起こっていないことが確認された。

次に、VT と脳活動との関係を見たところ、VT が高い高齢者ほど、ストループ課題中の DLPFC の左半球優位性が高いことが明らかとなった。これまで、ストループ課題中の脳活動と体力の関係に関しては 1 報、Prakash (2011) が報告している。彼らは、ストループ課題の Incongruent 試行を、刺激に対する葛藤と反応に対する葛藤の 2 つの葛藤が伴う Eligible 条件と、刺

激に対する葛藤のみがある Ineligible 条件の２つに分けて、Eligible 試行中の脳活動から Ineligible 試行を除いたより高次の認知課題中の脳活動と有酸素能力の関係を評価した。そして、両側の前頭前野の脳活動が高い人は $\dot{V}O_2$peak が高かったことを報告している。そのような難易度の増加に対する前頭前野の脳活動増加は若者で見られることから、有酸素能力が高い高齢者は若者型の脳活動をしていることを主張している。他に、上述した Colcombe (2004) や Voecker ら (2010) は、$\dot{V}O_2$peak が高い高齢者ほどフランカー課題特異的な左前頭前野の活動が高いことや、右前頭前野の活動が低いことを報告している。上記の先行研究の結果からも、有酸素能力が高い高齢者は若者型の脳活動をおこなっていることが考えられ、本研究の結果と一致する。

本研究では、媒介分析を行うことで、VT が高い高齢者は DLPFC におけるより左半球優位の活動が高いことで、高いストループ干渉処理能力を保っていることが明らかとなった。これまで、有酸素能力が高い高齢者は課題成績が高く、特定部位の脳活動が高いという研究は報告されていたが、高い脳活動と課題成績の関係は明らかではなかった。したがって、本研究は代償機能としての半球優位性の低下という現象を通して、有酸素能力の高い高齢者が高い実行機能を発揮する脳内機構を明らかにした初めての研究である。

それではなぜ VT が高い人が課題特異的な半球優位の活動を維持することで、課題成績を高く維持しているのだろうか。一つの可能性として、脳梁の白質が関与している可能性がある。両側の前頭前野は前方部の脳梁によってつながれていることから、加齢による半球優位性の低下はこの脳梁の構造・機能低下によって引き起こされている可能性がある。この脳梁の構造的な低下や白質統合性の低下はストループ課題の成績低下と関連することや (Wolf et al., 2014)、両側性の脳活動増加と関連することが報告されて

いる (Colcombe et al., 2005; Persson et al., 2006)。一方、Marks ら (2007) と Johnson ら (2012) は、有酸素能力 ($\dot{V}O_2$peak) が高い高齢者ほど、白質統合性が高いことを報告している。以上の知見から、高い有酸素能力を持つ高齢者は、脳梁の白質統合性が高く維持されており、その結果として半球優位の脳活動が保たれて高い認知機能につながっている可能性がある。

また、VT が高い高齢者は、日常の身体活動量や運動量が高く、身体活動による脳への正の効果を享受していることが考えられる。アニマル研究では、運動は脳内の神経新生やシナプス可塑性、血管新生を高めて、脳内の可塑性を高めることが明らかになっている (van Praag et al., 1999; Okamoto et al., 2012)。つまり VT が高い高齢者は、運動を通して脳の機能を高く保つことで高い実行機能を発揮していることが考えられる。

本研究では実行機能の一要素である抑制機能を評価する課題の中でも、左半球が優位に働くストループ課題を用いたが、右半球優位に働く抑制機能課題であるフランカー課題や Go-no-go 課題、また HAROLD が報告されている言語・空間ワーキングメモリ課題においても同様の結果になるのかがを検討することで、今回得られた結果は体力と実行機能をつなぐ脳内機構として一般化できるか検討する必要がある。

また、今回の研究から、長期的な運動をおこなうことで、前頭前野の活動は若者型の活動パターンに変化し、実行機能が向上する可能性が示唆されるが、横断的な研究であることから有酸素能力と脳活動、課題成績の直接的な因果関係は明らかではない。今後は、運動トレーニングによる前頭前野の活動変化を検討する必要がある。

５．要約

有酸素能力が高い高齢者の実行機能が高い背景にある脳内機構を明らかにすることを目的に、健常高齢者を対象に最大下の有酸素能力である VT

とストループ課題成績の関係にストループ課題中の脳活動が与える媒介効果を検討した。その結果、VT が高い高齢者は DLPFC の左半球優位な脳活動を通して、ストループ処理速度が高いことが明らかとなった。この結果は、有酸素能力が高い高齢者は、代償機構を必要としない若者型の脳活動を保つことで高い実行機能を発揮していることを示唆している。しかし、横断的な研究であることから有酸素能力以外の影響が脳機能に影響を与えている可能性も考えられる。有酸素能力と脳機能の直接的な因果関係を主張するためには、運動介入による体力の向上に伴う実行機能の変化とその脳内機構における前頭前野代償機能の関与を検証する必要がある。

第Ⅵ章　中強度の有酸素運動トレーニングが高齢者の前頭前野代償機能に与える影響（研究課題３）

１．目的

研究課題 1 において、一過性の中強度運動は、代償機能を高めることで実行機能を向上させることを明らかとした。さらに、研究課題２においては有酸素能力が高い高齢者は、代償機能を必要としない若者型の半球優位性の高い脳活動を介して、高い実行機能を発揮していることが明らかとなった。これらの結果から、一過性の運動は現存する代償機能を高めることで短期的に実行機能を向上させるが、運動を継続しておこなうことで、課題特異的な脳部位のネットワークの機能が高まり、代償機能を必要としない脳活動へと変化する可能性がある。

これまで、中強度運動が実行機能に与える効果を見た研究においては、3～6ヶ月間の中強度有酸素運動で、ストループ課題やフランカー課題といった実行機能課題の成績が向上することが報告されている (Smiley-Oyen et al., 2008; Voelcker-Rehage et al., 2011; Predovan et al., 2012)。しかし、その際の脳内機構に関しては、一致した見解は得られていない。Colcombe ら (2004) は、6ヶ月間の有酸素運動によって健常高齢者の $\dot{V}O_2$peak が高まり、フランカー課題の成績が向上するとともに課題に関連する右前頭前野の活動が高まることを、fMRI を用いて報告している。一方、Voelcker-Rehage ら(2011) は、1年間の有酸素運動トレーニングがフランカー課題に与える影響を検討し、6ヶ月目、1年と順をおって、前頭前野の活動が広い範囲で減少することを明らかにし、課題成績の向上は神経活動の効率化により起こることを示唆している。

しかし、いずれの研究も、前頭前野の代償的な働きがどのように変化するのかに関しては着目しておらず、未だ運動トレーニングが前頭前野代償機

能に与える効果は明らかではない。そこで、本課題では、中強度の有酸素運動介入が実行機能に与える効果の脳内機構に関して、前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とする。

２．方法

２－１．被験者

茨城県の地域情報誌「常陽リビング」を通して運動教室への参加者を募り、つくば市近郊に在住の中高齢者 21 名 (男性２名、女性 19 名)が実験に参加した。スクリーニングをおこない、最終的に８名 (男性１名、女性７名) を解析に用いた (詳しくは “2-2 実験プロトコル・スクリーニング” 参照)。全ての被験者は日本語を母国語とし、中枢神経系の疾患の罹患歴がなく、認知機能が正常で、精神疾患にかかっていない。また、週２日以上運動をしていない座位活動中心の高齢者である。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。 プレ測定の被験者情報を Table ９に示す。

Table 9 Subject characteristics in pre condition (Ex.3).

n = 8 (female = 7)	Mean		SD
Age [years]	64.6	±	6.0
Education [years]	13.5	±	1.7
Height [cm]	154.1	±	5.5
Weight [kg]	53.6	±	10.4
MMSE [score]	29.1	±	1.5
GDS [score]	3.4	±	2.2
Total cholesterol［mg/dl］	231.9	±	22.2
HDL cholesterol［mg/dl］	82.0	±	17.7
LDL cholesterol［mg/dl］	138.6	±	29.0
Triglyceride［mg/dl］	65.9	±	26.9
Glucose［mg/dl］	91.9	±	5.8
HbA1c	5.6	±	0.3
VO2peak [ml/kg/min]	21.4	±	4.2
VT [ml/kg/min]	13.0	±	3.9
Work load at 35%VO2peak [W]	12.9	±	5.0
Work load at 50%VO2peak [W]	25.6	±	6.6

MMSE = Mini-Mental State Examination.
GDS = Geriatric Ddepression Scale.
VT = Ventilatory threshold

２－２．実験プロトコル・スクリーニング

本課題では、コントロール期間を設けた郡内比較デザインによる前後比較試験をおこなった (Figure 22)。まず、応募がきた 21 名の中高齢者に対して、スクリーニングのために採血と質問紙 (MMSE、GDS、運動習慣) をおこない、運動教室の参加に問題がないかや、本研究の被験者として妥当であるかどうかを確認した。その結果、１名は運動習慣あり、２名が糖尿病、１名が甲状腺のホルモン治療を行なっていることがわかり、計４名を研究の対象から除外した。その後、参加者は、pre 測定として漸増運動負荷試験をおこない、有酸素能力の指標として VO_2peak、VT を測定、さらに実行機能を評価するためにストループ課題をおこない課題中の前頭前野の脳活動を

測定した。本課題では、有酸素トレーニングが代償機能に及ぼす影響を見ることが主目的であることから、右の PFC でストループ干渉による脳活動が確認されなかったもの（５名）と、ストループ干渉（Incongruent - Neutral ＞ 0）が起こっていない参加者１名を解析から除外した。その後、３ヶ月間中強度の有酸素運動トレーニング後、pre 測定と同様のテストを再度おこなった。３ヶ月の運動トレーニングにおいて、出席率が８割未満だった参加者１名、Drop out １名を解析から除外した。したがって、計８名を解析に用いた。

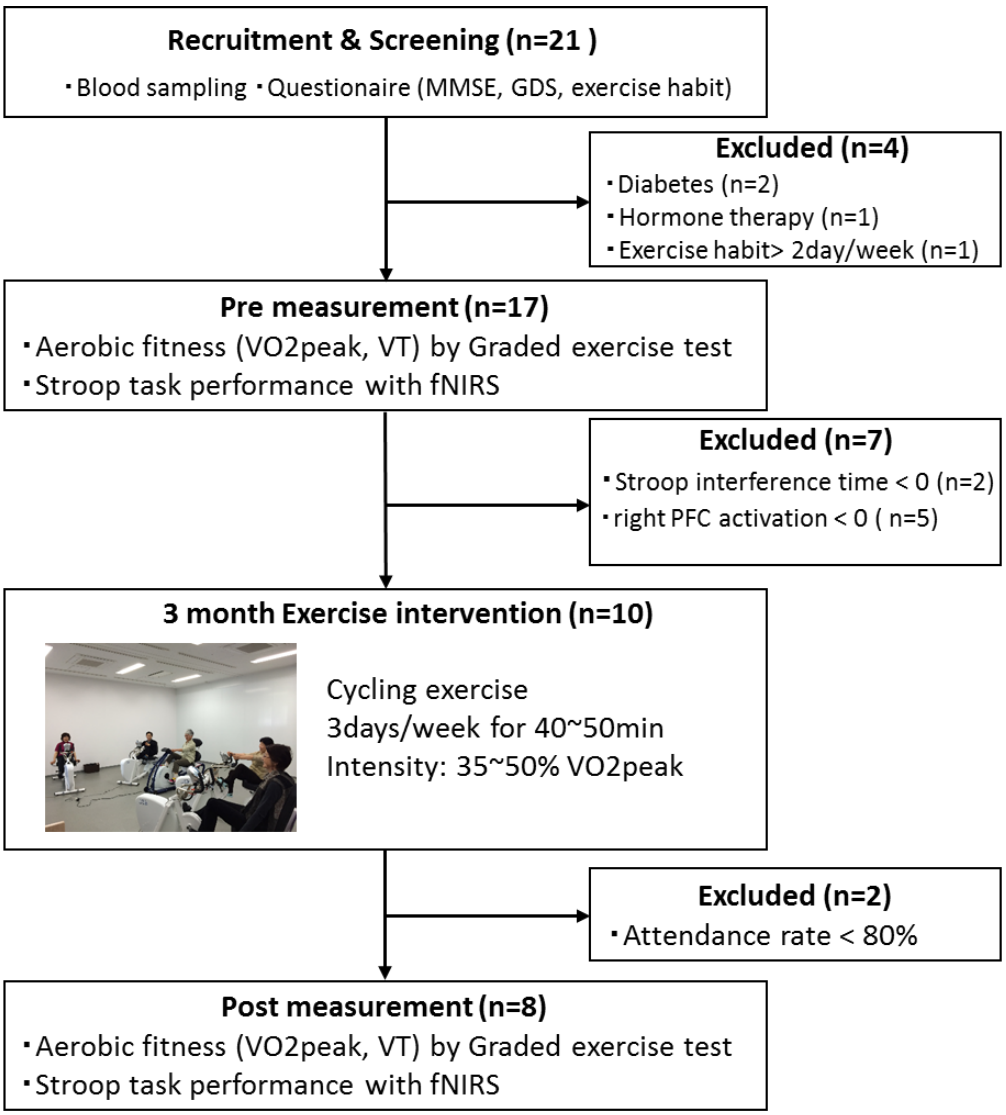


Figure 22 Flowchart of the exercise intervention study (Ex.3).

２－３．採血

参加者は、スクリーニングのために採血をおこない、血中のグルコース、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール、中性脂肪を測定し、血中の脂質や糖質の冠危険因子の測定をおこなった。参加者は朝８時に実験室に来室し、看護士によって上腕静脈から採血をおこなった。一回の採血は、必要最低限の血液量である 30ml 程度とした。

２－４．漸増運動負荷試験

本課題における有酸素能力の測定は、サイクル型エルゴメータを用いた漸増運動負荷試験によりおこなった。 (詳細は研究課題１－１参照)。本課題では、ペダルの回転速度が 55 回転を下回るまで漕がせ、運動中の呼気ガスを分析し、$\dot{V}O_2$peak 及び VT を測定した。$\dot{V}O_2$peak の条件としては、運動終了時に呼気ガスのパラメータ、心拍数及び RPE が以下の４条件のうち、２つ以上満たした値とした。

１) 予測最大心拍数(220-年齢)の 90％以上、２) RPE が 19 以上、３) $\dot{V}O_2$ がプラトー、４) 呼吸交換比が１以上。

２－５．Color word Stroop task

本課題における実行機能の測定は、Color-word Stroop task を用いた。実験手順に関しては、研究課題１－２の方法と同様である。

２－６．fNIRS

本課題でも、fNIRS を用いてストループ課題時の前頭前野の活動を、研究課題１－２と同様の方法で測定、解析した。

２－７．運動介入方法

運動介入は、筑波大学健康医科学イノベーション棟１階の運動実験室を用いた。被験者は、週３回、9~16 時の間に来室し、１回 40~50 分、リカンベント式の自転車エルゴメータ (RT2、Monark 社、Sweden) を用いたペダリング運動をおこなった。最初の３週間は、35％$\dot{V}O_2$peak の運動を 20 分×２セット(セット間は５分の休憩) の計 40 分おこない、次の３週間で運動時間を 25 分×２セットに伸ばし、後半の６週間は 50％$\dot{V}O_2$peak に負荷を上げて、50 分の運動をおこなった。運動時は心拍計をつけて心拍数をモニタリングした。

２－８．統計分析

本研究では、トレーニングが有酸素能力 (VT、$\dot{V}O_2$peak) とストループ課題成績 (反応時間、エラー率) に及ぼす影響を見るために、対応のある t 検定をおこなった。

脳活動に関しては、まずトレーニング前後におけるストループ干渉による脳活動を確認するために、それぞれの条件において、各部位ごとにストループ干渉による⊿oxy-Hb に関して１サンプルの t 検定をおこなった。さらに、運動前後の比較をおこなうために、時間 (pre/post)×半球 (左/右)、部位 (DLPFC/VLPFC/FPA) の３要因の分散分析をおこなった。また、ラテラリティの変化を見るために、各部位においてラテラリティ (左―右) の値を算出し、時間 (pre / post) × 部位 (DLPFC / VLPFC / FPA) の２要因の分散分析をおこなった。

最後に、個々人のトレーニングによる有酸素能力、実行機能、脳活動の変化の関係をみるために、それぞれに対してピアソンの相関分析 (片側検定) をおこなった。有意水準は５％とした。

３．結果

３－１．有酸素能力

Figure 23 に、トレーニング前後の有酸素能力 ($\dot{V}O_2$peak, VT) の変化を示す。今回の３ヶ月の 50%$\dot{V}O_2$peak の有酸素トレーニングで、$\dot{V}O_2$peak は有意な向上が見られた ($t(7) = -3.40$, $p < 0.05$, $d = -1.2$)。一方、VT に関しては、トレーニング前後において有意な変化は見られなかった $t(7) = 0.22$, $p > 0.05$, $d = 0.08$)。

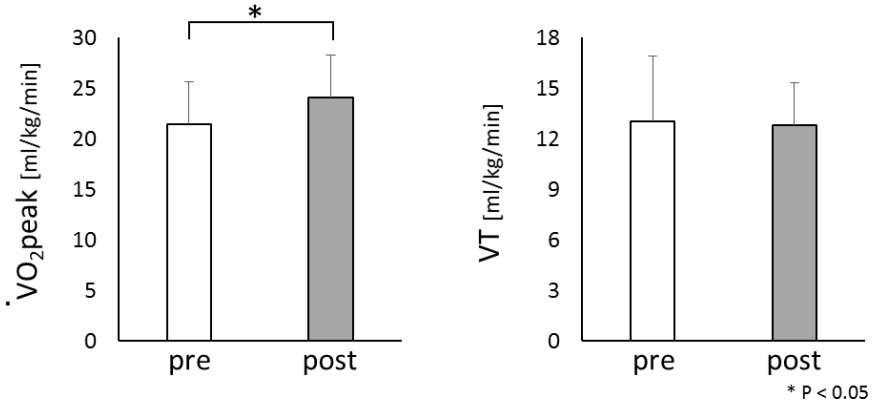


Figure 23 three month aerobic training effect on aerobic fitness.

３－２．課題成績

Figure 23 に、トレーニング前後のストループ課題成績の変化を示す。エラー率は、Incongruent 試行、Neutral 試行、ともに有意な変化は見られなかった (all $p > 0.05$)。また、反応時間に関しても、Neutral 試行 ($t(7) = 1.20$, $p > 0.05$, $d = 0.42$)、Incongruent 試行 ($t(7) = 1.93$, $p > 0.05$, $d = 0.68$)、ストループ干渉時間 ($t(7) = 0.87$, $p > 0.05$, $d = 0.26$) の全ての条件において有意な変化は見られなかった。

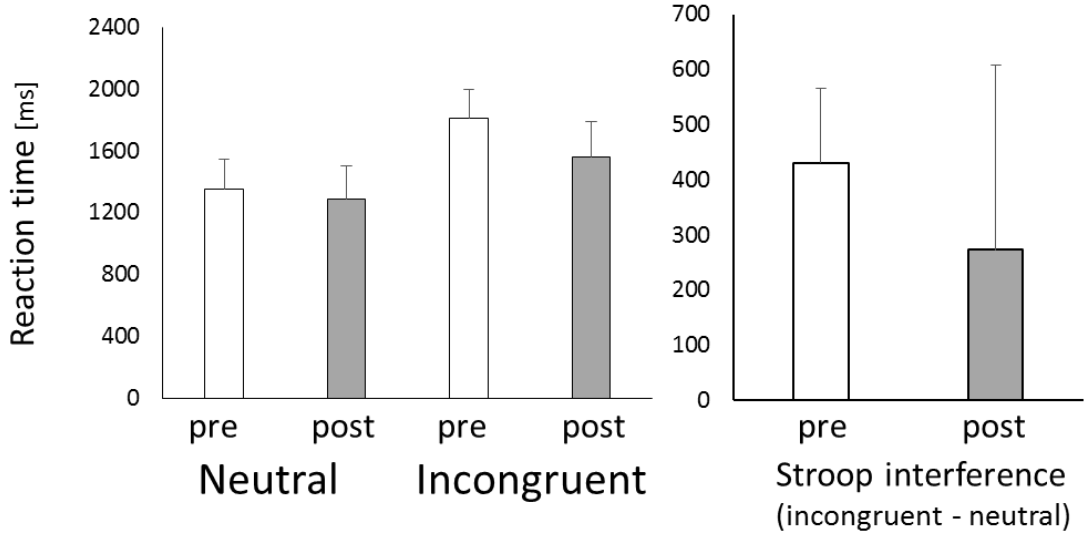


Figure 24 effect of three month aerobic training on the Stroop task performance.

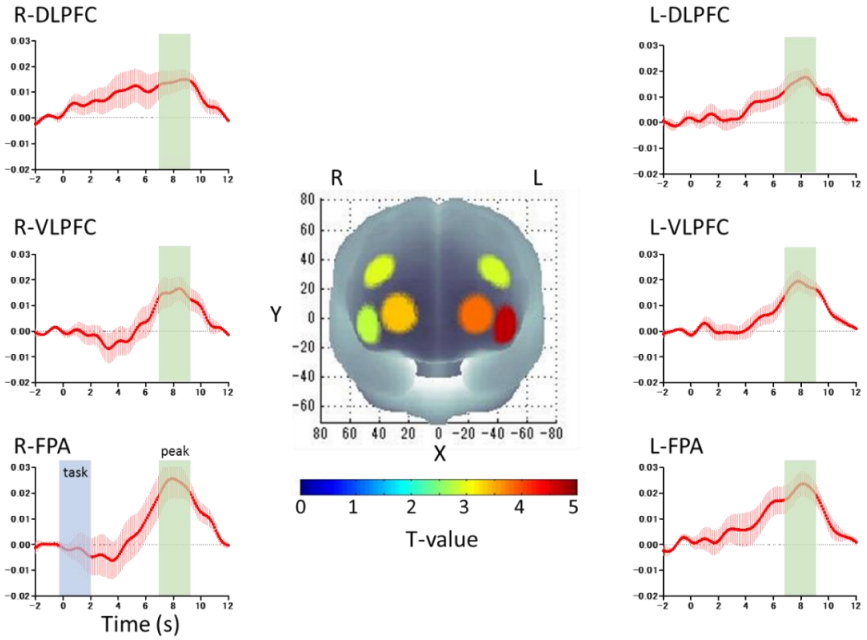
３－３．fNIRS データ

Figure26 に、トレーニング前後の、ストループ課題中のストループ干渉による脳活動の Tmap を示す。左右各 6 部位で Incongruent 試行から Neutral 試行を引いた値に対して 1 サンプルの t 検定をおこなった結果、トレーニング前 (pre) では全ての部位で有意なストループ干渉による⊿oxy-Hb (Incongruent > Neutral) が起こっていた (all $p < 0.05$, Holm 補正) (Figure 25A, B)。さらに、各 3 部位に、左右の活動を対応のある t 検定で比較した結果、左右の活動に有意な差がある脳部位は見られなかった (all $p > 0.05$)。この結果から、本研究でもストループ課題中は両側の前頭前野が等しく活動していることが明らかとなった。一方、トレーニング後 (Post) では、全ての脳部位で、ストループ干渉による脳活動は見られなかった。

さらに、トレーニング前後での脳活動の変化を見るために、時間 (pre / post) × 半球 (左 / 右)、部位 (DLPFC / VLPFC / FPA) の 3 要因の分散分析をおこなったところ、時間においてのみ主効果が見られた($f(1,7) = 13.87$, $p < 0.01$)。このことから、トレーニング前に比べてトレーニング後において、全ての脳部位で活動が低下したことが確認された。また、ラテラリティを評

価するために、各脳部位のラテラリティ（左ー右）を求めて、時間（pre / post）× 部位（DLPFC / VLPFC / FPA）の２要因の分散分析をおこなったが、主効果および交互作用は見られなかった。

(A)



(B)

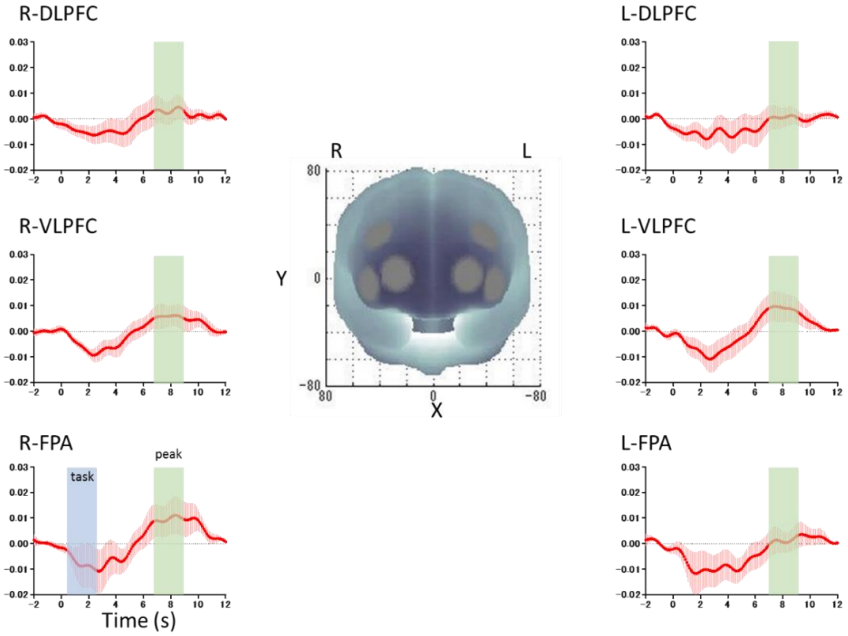


Figure 25 Stroop-interference-related brain activation.

(A) Pre intervention condition. (B) Post intervention condition.

３－４．相関分析

トレーニングの前後における、有酸素能力 ($\dot{V}O_2$peak, VT)、課題成績 (ストループ干渉時間)、脳活動 (ストループ干渉による前頭前野各部位の脳活動) に対してピアソンの相関分析をおこなった。その結果、VT とストループ干渉時間の間に有意な正の相関関係が見られた ($r = -0.77$, $p < 0.05$, one-tail) (Figure 26A)。次に、VT および $\dot{V}O_2$peak とストループ干渉中の脳活動の関係を見たところ、VT の変化と右 DLPFC の活動において負の相関が見られた($r = -0.68$, $p < 0.05$, one-tail) (Figure 26B)。そこで、右 DLPFC の活動とストループ干渉時間の関係を検討したところ、有意な負の相関($r = 0.69$, $p< 0.05$, one-tail) (Figure 26C) が見られた。

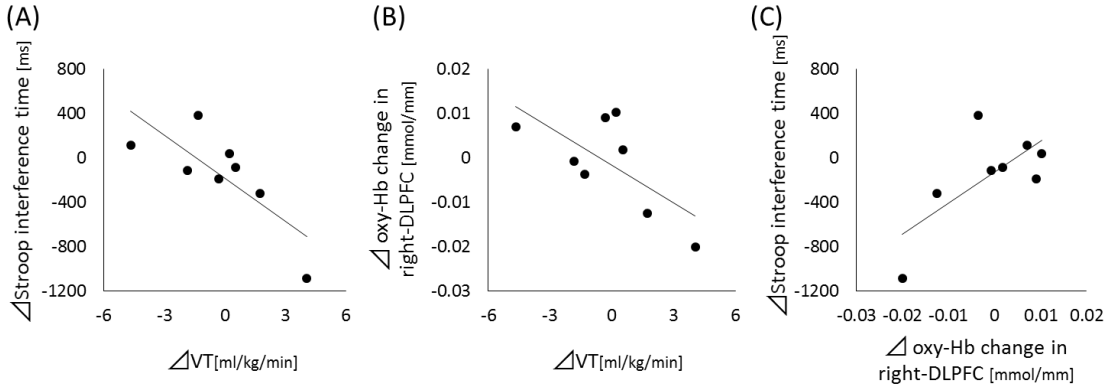


Figure 26 the association between the change of VT, Stroop interference time, and Stroop interference-related right-DLPFC activation.
(A) Δ VT and ΔStroop interference time, (B) Δ VT and Δ oxy-Hb change in right DLPFC, and (C) Δ oxy-Hb change in right DLPFC and Δ Stroop interferene time.

４．考察

本課題では、中強度の有酸素運動介入が実行機能に与える効果の脳内機構に関して前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的に、代償的な脳活動が見られる高齢者に対して、３ヶ月間の中強度有酸素運動トレーニングがストループ課題成績に与える影響とその脳内機構を、fNIRS を用いて検討した。その結果、本課題でおこなった３ヶ月間の中強度有酸素トレーニングではストループ課題成績には変化は見られなかったが、VT が向上したものほどストループ干渉時間が短縮していたことが明らかとなった。またその際の脳活動を評価すると、トレーニング後は前頭前野の全ての解析部位でストループ干渉による脳活動の低下が見られ、中でも右 DLPFC の活動低下が VT の向上とストループ干渉時間の短縮と関係することが確認された。このことから、VT を高める中強度有酸素運動トレーニングは代償機能を必要としない効率的な神経活動を促し、課題成績を向上させることが示唆された。

本課題において、３ヶ月の中強度有酸素運動トレーニングによるストループ干渉能力の向上効果に関して、VT の向上とストループ干渉時間の短縮に有意な関係が見られた。これは、有酸素能力を向上させる運動が実行機能を高めるという仮説を支持する結果である。先行研究では、Colcombe ら (2004) や Kramer ら (1999) が、6 ヶ月の中強度以上の有酸素運動トレーニングによって、有酸素能力 ($\dot{V}O_2$peak) が高まり実行機能が向上したことを示している。

そして、本研究では、$\dot{V}O_2$peak ではなく VT の変化とストループ干渉の変化に関して性の関係を示した。$\dot{V}O_2$peak は、運動負荷試験時の被験者の努力度を少なからず反映するため、運動の慣れの影響が出てしまう危険性があるが (Huggett et al., 2005)、VT は、最大下の運動強度における $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}CO_2$ の関係から算出するため運動負荷試験時の努力度を反映しない (Beaver et

al., 1986)。そのため、最大まで追い込むことが困難な高齢者では特に、$\dot{V}O_2$peak よりも VT のほうがより信頼性の高い有酸素能力の指標であることが考えられる。

fNIRS のデータをみると、トレーニングにより課題成績には有意な変化が見られなかったが、ストループ干渉による脳活動は、興味深いことに前頭前野の解析部位の全てでトレーニング後に活動が低下していた。これは、ストループ干渉処理に関わる脳内ネットワークが高まり、神経活動の効率化 (neural effieiency) が起こり、少ない神経活動で同程度のパフォーマンスを発揮できるようになったことが考えられる (Reuter-Lorenz et al., 2014)。運動トレーニングによる神経活動の効率化に関しては、Voelcker-Rehage ら (2011) が、1 年間の中強度有酸素トレーニングによるフランカー課題の成績変化とその脳活動を測定し、前半の 6 ヶ月間でフランカー課題の成績が向上し、それに伴い課題中の脳活動が低下するが、後半の 6 ヶ月の間では、課題成績は変わらずに神経活動は低下し続けたことを示しており、本研究の結果と一致する。

本運動トレーニングでみられた神経活動の効率化は、認知トレーニングでも検証されており、同じ課題を遂行時に神経活動が低下することが報告されている。例えば、Heinzel ら (2014) は、高齢者に対してワーキングメモリ課題である N-back 課題を練習させ、その際の脳活動の変化を fMRI で測定した。その結果、高齢者は若者に比べて簡単な課題条件でも多くの脳部位を動員していたが、トレーニングにより課題成績が向上するとともに、認知課題時の脳活動が低下し、若者型の脳活動になったことを報告している。このことからも、運動トレーニングによる前頭前野の脳活動低下は、Neural efficiency を高めた結果であることが推測される。

また、活動が減少した脳部位の中でも、ストループ課題における非優位半球である右 DLPFC の活動低下が、VT の向上、ならびにストループ干渉時

間の短縮と関連することが明らかとなった。この結果は、有酸素能力を高めることは、神経活動の効率化を促し、代償機能を必要としない効率的な脳活動へと変化させることで実行機能を向上させる可能性を示唆している。

運動トレーニングにより有酸素能力が高まることで神経活動の効率化が起こったメカニズムに関して、有酸素能力と脳機能の関連性をダイレクトにつなぐ因子は未だ明らかではないが、運動によって脳内で増加するBDNF、IGF-1、VEGF などの作用により、実行機能を担う前頭前野のシナプス可塑性が高まり、抑制機能を担う脳領域のコネクティビティが高まった可能性がある (Hillman et al., 2008; Voss et al., 2013)。多くの研究は６ヶ月以上の運動トレーニングによる脳の可塑的変化を明らかにしてきたが(Kramer et al., 2006)、本研究から、３ヶ月のトレーニングでも前頭前野は構造・機能的な変化が起こりうることが示唆された。

本研究のリミテーションとして、まず本実験では前後比較デザインでありコントロール群を設けていなかったことから、運動群におけるトレーニング効果が、実際に運動によって高まったのではなく慣れ効果が生じていた可能性は考える必要がある。さらに、スクリーニングにより被験者数が十分数得られなかったことも、統計の検出力が低下し有意な効果が見られない原因となった可能性がある (Cohen, 1992)。今後は検定力分析を基に十分数の被験者を集め、コントロール群を設けたランダム化比較試験 (RCT)をおこなうことで、今回得られた知見を深める必要がある。

また、本実験で３ヶ月のトレーニングで VT とストループ干渉時間の変化に関係が見られたが、どちらもトレーニング前後では有意な変化が見られていないことから、運動条件も再考する必要がある。VT は、50%VO_2peak の運動トレーニングで向上することは報告されているが(Belman et al., 1991)、より高い強度のほうが効果的なことも示されている(Poulin et al., 1992; Fabre et al., 1997)。したがって、運動の強度を変えるこ

とや、頻度や期間についても検討し、より VT が高まるトレーニング条件でストループ干渉時間の短縮が見られるか検討する必要がある。

以上のようなリミテーションはあるが、3ヶ月間の運動トレーニング前後の VT の変化がストループ干渉時間とそれに関連した右 DLPFC の活動変化に相関が見られたことは、トレーニングによる有酸素能力の向上を介した脳の可塑的変化を示唆する興味深い知見である。

５．要約

中強度有酸素運動トレーニングが実行機能に与える効果の脳内機構における前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的に、代償機能が見られる運動習慣のない健常な中高齢者に対して3ヶ月間の中強度有酸素運動トレーニングをおこなわせ、その前後にストループ課題中の前頭前野活動を fNIRS により測定した。その結果、VT が向上した参加者ほどストループ干渉時間が短縮することが明らかになり、その脳内機構として、右 DLPFC の活動減少が関与することが明らかとなった。本結果から、中強度有酸素運動トレーニングにより有酸素能力を高めることは、代償機能を必要としない効率的な神経活動を促すことで、実行機能を向上させる可能性が示唆される。

第Ⅷ章 総合討論

高齢期において、中強度以上の習慣的な有酸素運動は、前頭前野が担う高次認知機能“実行機能”を高めることから、認知症予防に有用な生活習慣として関心が高まっている。しかし、その脳内機構は未だ不明な点が多く、実行機能を高めるための運動処方確立には至っていない。

そこで本研究は、加齢による前頭前野の構造・機能的低下が引き起こす認知機能低下を防ぐための脳内機構である前頭前野代償機能に着目し、運動が実行機能を高める際、前頭前野代償機能がどのように関与するかを明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために、実行機能の中でも抑制機能を評価する課題であるストループ課題と光によるニューロイメージング技術である fNIRS を用いて、研究課題 1：一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構、研究課題２：高体力の高齢者が高い実行機能を有する脳内機構課題３：中強度の有酸素運動トレーニングが健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構、の３つの研究課題について検討した。

そして、本研究の結果から、高齢期における中強度の有酸素運動は、一過的には代償機能を高めることで実行機能を向上させるが、長期的に運動をおこない有酸素能力を高めることは、前頭前野の神経活動の効率化を促進し、代償機能を必要としない若者型の脳活動へと変化させることで、実行機能を高めることが明らかとなった。以上の結果から、高齢期においても前頭前野は高い可塑性を持ち、有酸素能力を高める運動によって脳は機能的に若返る可能性が示唆された。

まず、研究課題 1 では一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構を検証した。これまで多くの研究は長期の運動が実行機能に与える効果に着目しており、有酸素能力を高める中強度以上の運動が実

行機能を高めることが主に報告されてきた。しかし、長期の運動効果の基盤となる一過性の運動が実行機能に与える効果に関しては、高齢者で十分な検討がなされていないとともに、その際の脳内機構についても全く不明であった。

筆者の研究室は、前頭前野の脳活動の詳細な測定が可能な fNIRS と、前頭前野機能を測定する課題として伝統的に用いられるストループ課題を用いて、10 分間の中強度運動が若齢成人において実行機能の指標となるストループ干渉時間を短縮することと、そのメカニズムに左 DLPFC の活動増加が関与することを突き止めている (Yanagisawa et al., 2010)。ストループ課題は実行機能の中でも言語処理の抑制を必要とする課題であり、左半球が優位に働くが、そのなかでも特に DLPFC がストループ干渉の処理に重要な役割を担うとされている (MacDonald 3rd et al., 2000)。したがって、10 分間の中強度運動は、課題遂行に重要な脳部位の機能を高めることで、実行機能を高めたことが考えられる。

一方、加齢によりストループ課題中は代償的に右半球が動員されるようになり両側性の活動へと変化することから、高齢者において、一過性の運動が実行機能を高めるとしたら、それには代償機能が関与することが考えられる。したがって、研究課題 1 では、Yanagisawa ら (2010) で確立した技術を高齢者に応用することで、一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構における前頭前野代償機能の関与を検討した。

その結果、高齢者では若齢成人 (Yanagisawa et al., 2010) に比べて、ストループ干渉による両側性の活動が見られ、本研究においても、HAROLD が確認された。そして、10 分間の一過性中強度運動は、前頭前野の中でも右前頭極 (FPA) の活動を高め、ストループ干渉時間を短縮させることが明らかとなった。FPA は、ACC を介して DLPFC と構造的につながっており、ともに認知制御を担うことが報告されている (Medalla et al., 2010)。したがっ

て、本結果は、高齢者では左 DLPFC の機能低下を補う形で右 FPA が働いており、一過性の中強度運動は、その前頭前野代償機能を高めて実行機能を向上させることを示唆している。

研究課題 1 により、一過性の運動が実行機能を高める脳内機構に、代償機能の向上が関与していることが明らかとなった。それでは、長期的な運動の効果を享受している高齢者は、代償機能が高く働いているのか。これまでの研究では、有酸素運動と関連する機能である有酸素能力に着目し、有酸素能力が高い高齢者は実行機能が高いことが報告されてきた (e.g., Colcombe et al., 2004; Prakash et al., 2011)。しかし、その脳内機構に前頭前野代償機構がどのように関与するかは不明であった。そこで、研究課題 2 では、有酸素能力の高い高齢者の実行機能が高い脳内機構に前頭前野代償機能は関与するかを明らかにすることを目的とした。

健常高齢者を対象に、有酸素能力の指標として VT、実行機能の指標としてストループ干渉処理能力、そしてストループ干渉による前頭前野の脳活動の 3 者の横断的な関係性について媒介分析をおこない検討した。その結果、VT が高い高齢者ほどストループ干渉時間が短く、その関係性には DLPFC における左半球優位の活動が媒介していることが明らかとなった。これは、VT の高い高齢者は、ストループ干渉による背外側部の脳活動が左半球優位であり、それが高いストループ干渉処理能力につながっていることを示している。上述したように、ストループ課題は言語処理を必要とするため左半球が優位に活動するが、加齢に伴い半球有意性は減少し、前頭前野の活動は両側性になることから、本研究結果は、有酸素能力の高い高齢者は、HAROLD の少ない若者型の脳活動を維持していることで実行機能が高いことを示唆している。

研究課題 1 では、一過性の中強度運動は代償機能を高めることで実行機能を高めることを明らかにした。したがって、有酸素能力が高い高齢者は代

償的な脳活動が高いことで実行機能を高く維持していることも想定されたが、本研究は異なる結果を示した。これは、一過的に認知機能を高めるには代償的な脳活動を高めることが有用であるが、代償機能はあくまでも課題特異的な脳部位の機能低下を補うための働きであり、優位半球の機能を維持し、代償機能の少ない脳活動を維持することが実行機能の維持に有用であることを示している。これは、HAROLD の概念を提唱した Cabeza (2012) が 、非優位半球の代償的な活動は、認知機能を維持する方向に働くが、その働きや効率性は元々の半球の機能には劣ることから、ラテラリティが高い高齢者の方が、本来の脳機能を維持することで高い認知機能を有するという仮説と一致している。

研究課題１、２の結果を踏まえると、一過性の中強度運動は前頭前野代償機能を高めることで実行機能を向上させるが、習慣的な運動トレーニングは優位半球の機能を回復させ、前頭前野代償機能を必要としない若者型の脳活動に戻すことで実行機能を高める可能性が考えられる。しかし、研究課題２では横断的に有酸素運動と実行機能の関係を見たことから、有酸素能力が高い高齢者は、若齢期から習慣的に運動をおこない身体活動量が多い生活をしていたことで、脳の構造・機能的な老化が抑えられて若者型の脳活動を保っていたことが考えられる。したがって、前頭前野の代償的な活動が見られる高齢者に対しては、有酸素運動トレーニングは前頭前野代償機能を高めることで実行機能を向上させることも考えられる。

そこで、研究課題３では、中強度有酸素トレーニングが高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構として前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とし、運動習慣がなく、ストループ干渉による右前頭前野の活動が見られる健常な中高齢者に対して３ヶ月の有酸素運動トレーニング（50%VO2peak）がストループ干渉処理能力に与える影響と前頭前野代償機能の変化を、fNIRS を用いて検討した。その結果、ストループ干渉時間は３

ヶ月の中強度有酸素運動トレーニングでは短縮は見られなかったが、VT の変化とストループ干渉処理時間の変化に負の相関関係が見られ、VT が高まった高齢者ほどストループ干渉時間が短縮したことが明らかとなった。これは、有酸素能力を高める運動が実行機能を高めるとする先行研究と一致する結果となった (Colcombe et al., 2004; Voelcker-Rehage et al., 2011)。

また、トレーニングによる脳活動の変化をみると、トレーニング後では前頭前野の解析部位全てでストループ干渉による脳活動が低下していた。本結果は、高齢者において 1 年間の運動トレーニングでフランカー課題時の前頭前野の広い範囲で脳活動が低下したことを報告した Voelcker-Rehage ら (2011) の報告と一致している。これは、運動トレーニングによりストループ干渉を処理するための脳内ネットワークが高まり、神経活動の効率化が起こり、少ない脳活動で認知課題を遂行できたことを示唆している。さらに、おり、前頭前野のなかでも右 DLPFC の活動減少が VT の向上とストループ干渉時間の短縮と関連していた。このことから、有酸素トレーニングにより VT を向上させることは、代償機能の働きを必要としない効率化された脳活動を促し、実行機能を高める可能性が示唆される。

本課題における実験条件には、コントロール群を設けていないことや、被験者数が少ないことなど種々の改善点はあるが、３ヶ月という短期間でも、有酸素能力である VT を向上させる有酸素トレーニングにより前頭前野は機能的変化を起こす可能性を示す新たな知見を得ることができた。

以上、課題１～３で得られた知見をあわせると、一過性の中強度運動は、高齢者において残存する代償機能を高めることで一過的に実行機能を向上させるが、長期的な運動効果を享受していると考えられる高齢者は、代償機能の働きを必要とせずに高い実行機能を発揮することができることが明らかとなった。さらに、代償機能が働き出した中高齢期においても、運動を繰り返しおこない有酸素能力を高めることで、神経活動の効率化が起こり、代

償機能を必要としない脳活動パターンに変化することで、実行機能を高める可能性が示唆された。認知トレーニングによる認知課題中の脳活動変化を見た研究も同様に、学習初期には、様々な脳部位を活性化させるが、効率的なネットワークが形成されると、神経の活動を必要最小限に抑えてタスクをおこなうことができるようになる可能性を示唆している (Reuter-Lorenz et al., 2014)。運動も、初期は前頭前野の代償機能を高めることで一時的に実行機能を高めるが、繰り返し脳を刺激することで機能・構造的な変化が起こり、効率化が促されて実行機能は高まると予想される。今後は構造的データを合わせて検討していくことで、前頭前野代償機能の変化のメカニズムが明らかになると考える。

今後、本研究で得た知見を深めるために、1）運動条件、2）評価する実行機能、3）対象者を変えて検討していくことも重要である。本研究では実行機能を高める運動条件として運動の強度に着目し、中強度の有酸素運動の効果を検証したが、運動効果は運動時間や様式で異なる可能性がある。運動時間に関しては、一過性の運動効果を見た際は、若齢成人の先行研究同様、運動時間を 10 分間に設定した。一方、研究課題 3 による長期的な運動介入効果は、多くの介入研究の運動条件を参考に、運動時間を 30~50 分に設定した。運動時間が実行機能に与える影響やその脳内機構は未だ明らかではないことから、一過性の運動効果は時間によって異なるのか、また 10 分間でも継続的に続けることで前頭前野の機能的な変化は起こるのかなど、強度以外の条件に関しても検討していく必要がある。

また、本研究では実行機能の一要素である抑制機能に焦点を当てており、実行機能を構成する他の機能（シフティングやワーキングメモリ、デュアルタスクなど）についても同様の運動効果が得られるかはわからない。運動は実行機能全般を高めるのか、一部の機能を高めるのかを明らかにするためにも、抑制機能以外の実行機能に関して、HAROLD が確認されている課題

を用いて (Reuter-Lorenz et al., 2000b, 2008)、運動効果を検証していく必要がある。

最後に、本研究では認知機能が正常な健常高齢者を対象にしたが、認知症予備軍である MCI 高齢者では運動効果が異なる可能性がある。MCI と健常高齢者でストループ課題中の脳活動を見た研究では、健常高齢者よりも MCI で前頭前野代償機能を強く働かせていることが報告されている (Li et al., 2009)。このような高齢者に対しても運動トレーニングは実行機能を高めることが報告されているが、その脳内機構は不明である (Baker et al., 2010)。優位半球の機能が大きく低下している MCI 高齢者では、運動トレーニングは課題特異的な脳部位ではなく、残存する代償的な神経ネットワークを高めることで実行機能を高める可能性がある。

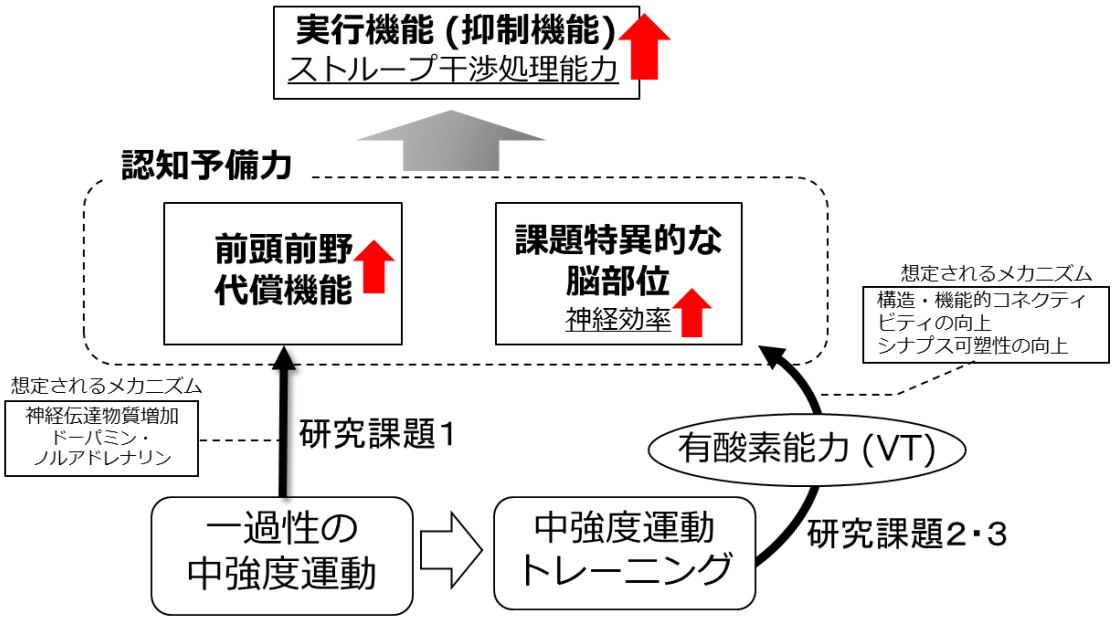


Figure 27 Overview of this study.

第Ⅸ章　総括

本研究は、中強度の有酸素運動が健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構に関して、前頭前野代償機能の関与を明らかにすることを目的とした。本目的を達成するために、前頭前野機能検査として古くから用いられている、実行機能の一要素である抑制機能を評価するストループ課題と、前頭前野の詳細な脳活動を測定可能な脳機能イメージング装置である fNIRS を用いて、３つの課題に取り組んだ。まず、一過性の中強度運動が実行機能を高める脳内機構における前頭前野代償機能の関与を検討した (研究課題１)。次に、有酸素能力の高い高齢者が高い実行機能を有する脳内機構に前頭前野代償機能が関与するかを横断的に検討し (研究課題２)、最後に３ヶ月間の中強度有酸素運動トレーニングが実行機能を高める脳内機構における前頭前野代償機能の関与を検討した (研究課題３)。

［研究課題１］一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構解明

研究課題１－１．高齢者における中強度運動により増加する前額部皮膚血流と中大脳動脈血流速度の増加と回復過程の検討

fNIRS で得られた信号は、皮膚血流や中大脳動脈血流速度の影響を受けることから、運動前後の脳活動を fNIRS により比較するためには、運動によって増加するこれらの生理的パラメータが安静レベルまで低下する時間を検討する必要がある。そこで、10 分間の中強度運動後の皮膚血流、中大脳動脈血流、心拍数の変化を検討した。その結果、測定した全てのパラメータは運動後速やかに低下し、10 分以内には安静レベルと比べて有意差がなくなった。このことから、運動終了後 15 分おけば問題なく fNIRS による脳活動測定が可能性であることが明らかになった。

研究課題１－２．一過性の中強度運動が高齢者の実行機能を高める脳内機構に前頭前野代償機能は関与するか

一過性の中強度運動が高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構に関して明らかにすることを目的にし、10 分間の中強度 (VT) 運動が、健常高齢者のストループ課題に与える影響の脳内機構を、fNIRS を用いて検討した。その結果、高齢者ではストループ課題中に前頭前野の活動が両側で見られ、一過性の運動後は、その中でも右 FPA の活動が増加し、ストループ課題における抑制機能の指標となるストループ干渉時間が短縮した。そして、ストループ干渉時間の短縮と右 FPA の活動増加は同時におこっていることが明らかとなった。右 FPA は、高齢者においてストループ干渉を処理するために代償的に働いていると考えられることから、一過性の中強度運動は代償機能を高めることで高齢者の実行機能を短期的に高める効果があることが示唆された。

［研究課題２］高齢期における有酸素能力と前頭前野代償機能の関係

高齢期において、有酸素能力の高い高齢者の実行機能が高い背景にある脳内機構を明らかにするために、健常高齢者において、VT、ストループ課題、ストループ課題中の前頭前野の活動の３者の関係性を、媒介分析を用いて検討した。その結果、高い VT、短いストループ干渉時間、そして DLPFC における左半球優位な活動の３者で関係性が認められ、左半球優位な活動は、VT とストループ干渉時間の関係性を仲介することが明らかとなった。これは、高体力の高齢者は、ストループ干渉による前頭前野背外側部の活動が左半球優位であり、それが高い実行機能につながっていることを示している。ストループ課題は左半球が優位に働く課題であることから、高体力の高齢者は、代償機能を必要としない若者型の脳活動を保つことで実行機能

が高いことが示唆される。

［研究課題３］中強度の有酸素運動トレーニングが実行機能に与える効果とその脳内機構

中強度の有酸素運動トレーニングが実行機能に与える影響とその脳内機構に関して前頭前野代償機能の役割を明らかにすることを目的とし、健常中高齢者を対象に、3ヶ月間の中強度有酸素運動 (50% $\dot{V}O_2$peak の自転車運動) トレーニングがストループ課題成績に与える影響とその脳内機構を fNIRS を用いて検討した。その結果、3ヶ月の有酸素運動トレーニングでは、ストループ干渉時間の変化は見られなかったが、VT が向上した参加者ほどストループ干渉時間が短縮することが明らかになった。さらに、トレーニング後は全ての脳部位でストループ干渉による脳活動が減少し、その中でも右 DLPFC の活動低下が、VT の向上とストループ干渉時間の短縮と関連していた。この結果から、有酸素能力を高める運動トレーニングは、神経活動を効率化させて少ない脳活動で課題を遂行することを可能にし、前頭前野代償機能を必要としない脳活動に変化させることで、実行機能を高める可能性が示唆された。

本研究により、中強度運動が健常高齢者の実行機能に与える効果の脳内機構は一過性の運動と長期的な運動トレーニングで異なり、一過性の中強度運動は前頭前野の代償的な脳活動を一時的に高めることで実行機能を向上させるが、トレーニングにより有酸素能力を高めることは、前頭前野代償機能を必要としない効率的な神経活動を促進して実行機能を向上させることが明らかとなった。このような前頭前野の活動変化は、半球間のコネクションの向上といった構造的変化と関連している可能性がある。今後は MRI を用いた構造的データと合わせて検討することでさらなるメカニズムを追

求することや、抑制機能以外の実行機能への運動効果、健常高齢者に比べてより代償的な脳活動が起こる軽度認知障害の高齢者に対する運動効果を検証することで、今回得た知見を深めることができると考える。

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、深く感謝の意を表します。また、ご多忙の中、副査を引き受けていただいた同系・大森肇教授、西保岳教授、医学医療系・根本清貴講師には、貴重なご指導とご助言を賜りました。諸先生方に深く感謝いたします。さらに、本研究に際し、適宜ご協力やご助言を頂きました檀一平太教授をはじめとする中央大学理工学部応用認知脳科学研究室の皆様、そして、実験にご協力してくださった征矢研究室の皆様に深く感謝いたします。

最後に、快く実験に参加してくださった実験参加者の皆様に対し、心より御礼申し上げます。誠にありがとうございました。

引用文献

Alvarez JA, **Emory E**. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev 16: 17–42, 2006.

Arnsten AF. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. Trends Cogn Sci 2: 436–447, 1998.

Badre D. Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. Trends Cogn Sci 12: 193–200, 2008.

Baker LD, **Frank LL**, **Foster-Schubert K**, **Green PS**, **Wilkinson CW**, **McTiernan A**, **Plymate SR**, **Fishel MA**, **Watson GS**, **Cholerton BA**, **Duncan GE**, **Mehta PD**, **Craft S**. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Arch. Neurol. 67: 71–9, 2010.

Barnes DE, **Yaffe K**, **Satariano W a**, **Tager IB**. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. J Am Geriatr.Soc. 51: 459–465, 2003.

Baron RM, **Kenny DA**. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. [Online]. J. Pers. Soc. Psychol. 51: 1173–82, 1986. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3806354 [5 Aug. 2014].

Beaver WL, **Wasserman K**, **Whipp BJ**. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange [Online]. J Appl Physiol 60: 2020–2027, 1986. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3087938 [23 Jan. 2014].

Bell-McGinty S, **Podell K**, **Franzen M**, **Baird AD**, **Williams MJ**. Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. Int. J. Geriatr. Psychiatry 17: 828–34, 2002.

Belman MJ, **Gaesser GA**. Exercise training below and above the lactate threshold in the elderly [Online]. Med Sci Sport. Exerc 23: 562–568, 1991. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2072834.

Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. Scand J Rehabil Med 2: 92–98, 1970.

Burgess PW. Frontopolar cortex: constraints for theorizing. Trends Cogn. Sci. 15: 242; author reply 243, 2011.

Cabeza R, **Dennis NA**. Frontal lobes and aging: Deterioration and Compensation. In: *Principles of frontal lobe function*, edited by Stuss DT,

Knight RT. Oxford University Press.

Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model [Online]. Psychol Aging 17: 85–100, 2002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11931290.

Cohen J. A power primer. Psychol. Bull. 112: 155–159, 1992.

Colcombe SJ, **Kramer AF**, **Erickson KI**, **Scalf P**, **McAuley E**, **Cohen NJ**, **Webb A**, **Jerome GJ**, **Marquez DX**, **Elavsky S**. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101: 3316–21, 2004.

Colcombe SJ, **Kramer AF**, **Erickson KI**, **Scalf P**. The implications of cortical recruitment and brain morphology for individual differences in inhibitory function in aging humans. Psychol Aging 20: 363–375, 2005.

Colcombe SJ, **Kramer AF**. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci 14: 125–130, 2003.

Daselaar SM, **Iyengar V**, **Davis SW**, **Eklund K**, **Hayes SM**, **Cabeza RE**. Less Wiring, More Firing: Low-Performing Older Adults Compensate for Impaired White Matter with Greater Neural Activity. *Cereb. Cortex* (October 23, 2013). doi: 10.1093/cercor/bht289.

Davis SW, **Kragel JE**, **Madden DJ**, **Cabeza R**. The architecture of cross-hemispheric communication in the aging brain: linking behavior to functional and structural connectivity. Cereb. Cortex 22: 232–42, 2012.

Delpy DT, **Cope M**, **van der Zee P**, **Arridge S**, **Wray S**, **Wyatt J**. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. [Online]. Phys. Med. Biol. 33: 1433–42, 1988. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3237772.

Derrfuss J, **Brass M**, **Neumann J**, **von Cramon DY**. Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. Hum Brain Mapp 25: 22–34, 2005.

Erickson K, **Voss M**, **Prakash R**, **Basak C**, **Szabo a.**, **Chaddock L**, **White S**, **Wojcicki T**, **Mailey E**, **McAuley E**, **Kramer a. F**. Reply to Coen et al.: Exercise, hippocampal volume, and memory. Proc. Natl. Acad. Sci. 108: E90–E90, 2011.

Erickson KI, **Prakash RS**, **Voss MW**, **Chaddock L**, **Hu L**, **Morris KS**, **White SM**, **Wójcicki TR**, **McAuley E**, **Kramer AF**. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. Hippocampus 19: 1030–9, 2009.

Erickson KI, **Raji CA**, **Lopez OL**, **Becker JT**, **Rosano C**, **Newman AB**, **Gach HM**, **Thompson PM**, **Ho AJ**, **Kuller LH**. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. Neurology 75: 1415–1422, 2010.

Fabre C, **Massé-Biron J**, **Ahmaidi S**, **Adam B**, **Préfaut C**. Effectiveness of individualized aerobic training at the ventilatory threshold in the elderly. [Online]. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 52: B260–6, 1997. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9310076 [11 Aug. 2012].

Ferris LT, **Williams JS**, **Shen C-L**. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. Med. Sci. Sports Exerc. 39: 728–34, 2007.

Fisher JP, **Ogoh S**, **Young CN**, **Raven PB**, **Fadel PJ**. Regulation of middle cerebral artery blood velocity during dynamic exercise in humans: influence of aging. J Appl Physiol 105: 266–273, 2008.

Folstein MF, **Folstein SE**, **McHugh PR**. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 12: 189–198, 1975.

Fox PT, **Raichle ME**. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83: 1140–1144, 1986.

Gilbert SJ, **Burgess PW**. Executive function. Curr Biol 18: R110–4, 2008.

Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 351: 1445–53, 1996.

Gordon B a., **Rykhlevskaia EI**, **Brumback CR**, **Lee Y**, **Elavsky S**, **Konopack JF**, **McAuley E**, **Kramer AF**, **Colcombe SJ**, **Gratton G**, **Fabiani M**. Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. Psychophysiology 45: 825–38, 2008.

Harrison BJ, **Shaw M**, **Yücel M**, **Purcell R**, **Brewer WJ**, **Strother SC**, **Egan GF**, **Olver JS**, **Nathan PJ**, **Pantelis C**. Functional connectivity during Stroop task performance. Neuroimage 24: 181–91, 2005.

Hasher L, **Zacks RT**. Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In: *The psychology of learning and motivation*, edited by Bower GH. San Diego, CA: Academic Press, 1988.

Head D, **Rodrigue KM**, **Kennedy KM**, **Raz N**. Neuroanatomical and cognitive

mediators of age-related differences in episodic memory. Neuropsychology 22: 491–507, 2008.

Heinzel S, **Lorenz RC**, **Brockhaus W-R**, **Wüstenberg T**, **Kathmann N**, **Heinz A**, **Rapp M a**. Working memory load-dependent brain response predicts behavioral training gains in older adults. J. Neurosci. 34: 1224–33, 2014.

Heinzel S, **Metzger FG**, **Ehlis A-C**, **Korell R**, **Alboji A**, **Haeussinger FB**, **Hagen K**, **Maetzler W**, **Eschweiler GW**, **Berg D**, **Fallgatter AJ**. Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. Neurobiol. Aging 34: 439–450, 2012.

Hillman CH, **Erickson KI**, **Kramer AF**. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. Nat Rev Neurosci 9: 58–65, 2008.

Hillman CH, **Snook EM**, **Jerome GJ**. Acute cardiovascular exercise and executive control function. Int J Psychophysiol 48: 307–314, 2003.

Huggett DL, **Connelly DM**, **Overend TJ**. Maximal aerobic capacity testing of older adults: a critical review. [Online]. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 60: 57–66, 2005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741284.

Johnson NF, **Kim C**, **Clasey JL**, **Bailey A**, **Gold BT**. Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. Neuroimage 59: 1514–23, 2012.

Jurado MB, **Rosselli M**. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. Neuropsychol. Rev. 17: 213–33, 2007.

Kahlaoui K, **Sante G Di**, **Barbeau J**, **Maheux M**, **Lesage F**, **Ska B**, **Joanette Y**, **Di Sante G**, **Barbeau J**, **Maheux M**, **Lesage F**, **Ska B**, **Joanette Y**. Contribution of NIRS to the study of prefrontal cortex for verbal fluency in aging. Brain Lang. 121: 164–73, 2012.

Kamijo K, **Hayashi Y**, **Sakai T**, **Yahiro T**, **Tanaka K**, **Nishihira Y**. Acute effects of aerobic exercise on cognitive function in older adults. J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. 64: 356–363, 2009.

Kamijo K, **Nishihira Y**, **Higashiura T**, **Kuroiwa K**. The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing. Int J Psychophysiol 65: 114–121, 2007.

Kenney WLL. Decreased cutaneous vasodilation in aged skin: Mechanisms, consequences and interventions. J. Therm. Biol. 26: 263–271, 2001.

Kirilina E, **Jelzow A**, **Heine A**, **Niessing M**, **Wabnitz H**, **Brühl R**, **Ittermann**

B, **Jacobs AM**, **Tachtsidis I**. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. Neuroimage 61: 70–81, 2012.

Koechlin E, **Basso G**, **Pietrini P**, **Panzer S**, **Grafman J**. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. Nature 399: 148–151, 1999.

Kramer AF, **Erickson KI**, **Colcombe SJ**. Exercise, cognition, and the aging brain. J Appl Physiol 101: 1237–1242, 2006.

Kramer AF, **Hahn S**, **Cohen NJ**, **Banich MT**, **McAuley E**, **Harrison CR**, **Chason J**, **Vakil E**, **Bardell L**, **Boileau RA**, **Colcombe A**. Ageing, fitness and neurocognitive function. Nature 400: 418–419, 1999.

Langenecker SA, **Nielson KA**, **Rao SM**. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. Neuroimage 21: 192–200, 2004.

Li C, **Zheng J**, **Wang J**, **Gui L**. An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 6: 525–530, 2009.

Li SC, **Lindenberger U**, **Sikström S**. Aging cognition: from neuromodulation to representation. Trends Cogn. Sci. 5: 479–486, 2001.

Lytle ME, **Vander Bilt J**, **Pandav RS**, **Dodge HH**, **Ganguli M**. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 18: 57–64, 2004.

MacDonald 3rd AW, **Cohen JD**, **Stenger VA**, **Carter CS**. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. Science (80-.). 288: 1835–1838, 2000.

MacLeod CMM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. Psychol. Bull. 109: 163–203, 1991.

Madden DJ, **Bennett IJ**, **Song AW**. Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. Neuropsychol Rev 19: 415–435, 2009.

Maki A, **Yamashita Y**, **Ito Y**, **Watanabe E**, **Mayanagi Y**, **Koizumi H**. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography [Online]. Med Phys 22: 1997–2005, 1995. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8746704.

Marks BL, **Madden DJ**, **Bucur B**, **Provenzale JM**, **White LE**, **Cabeza R**, **Huettel S a.** Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter

integrity. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1097: 171–4, 2007.

Mathis A, **Schunck T**, **Erb G**, **Namer IJ**, **Luthringer R**. The effect of aging on the inhibitory function in middle-aged subjects: a functional MRI study coupled with a color-matched Stroop task. Int. J. Geriatr. Psychiatry 24: 1062–71, 2009.

Mattson MP, **Maudsley S**, **Martin B**. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci. 27: 589–94, 2004.

McMorris T, **Collard K**, **Corbett J**, **Dicks M**, **Swain JP**. A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercise-cognition interaction. Pharmacol Biochem Behav 89: 106–115, 2008.

Medalla M, **Barbas H**. Anterior cingulate synapses in prefrontal areas 10 and 46 suggest differential influence in cognitive control. J Neurosci 30: 16068–16081, 2010.

Miller EK. The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior. Neuron 22: 15–17, 1999.

Miyake A, **Friedman NP**, **Emerson MJ**, **Witzki AH**, **Howerter A**, **Wager TD**. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. Cogn. Psychol. 41: 49–100, 2000.

Miyatake N, **Miyachi M**, **Tabata I**, **Sakano N**, **Suzue T**, **Hirao T**, **Numata T**. Evaluation of ventilatory threshold and its relation to exercise habits among Japanese. Environ. Health Prev. Med. 15: 374–80, 2010.

Nee DE, **Wager TD**, **Jonides J**. Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks [Online]. Cogn Affect Behav Neurosci 7: 1–17, 2007. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17598730.

Newson RS, **Kemps EB**. Cardiorespiratory fitness as a predictor of successful cognitive ageing. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 28: 949–67, 2006.

Nielson KA, **Langenecker SA**, **Garavan H**. Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. Psychol Aging 17: 56–71, 2002.

Nunnally j., **Berstain I**. *Psychometric theory (3rd ed.).* New York: McGrow-Hill, 1994.

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

Okamoto M, **Hojo Y**, **Inoue K**, **Matsui T**, **Kawato S**, **McEwen BS**, **Soya H**. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109: 13100–5, 2012.

Pan W, **Banks WA**, **Fasold MB**, **Bluth J**, **Kastin AJ**. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. Neuropharmacology 37: 1553–1561, 1998.

Park DC, **Lautenschlager G**, **Hedden T**, **Davidson NS**, **Smith AD**, **Smith PK**. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. [Online]. Psychol. Aging 17: 299–320, 2002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12061414 [22 Mar. 2013].

Park DC, **Reuter-Lorenz P**. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. Annu Rev Psychol 60: 173–196, 2009.

Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 12: 323–330, 1974.

Persson J, **Nyberg L**, **Lind J**, **Larsson A**, **Nilsson L-GG**, **Ingvar M**, **Buckner RL**. Structure-function correlates of cognitive decline in aging. Cereb. Cortex 16: 907–15, 2006.

Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 360: 781–95, 2005.

Poulin MJ, **Paterson DH**, **Govindasamy D**, **Cunningham DA**. Endurance training of older men: responses to submaximal exercise. J. Appl. Physiol. 73: 452–457, 1992.

van Praag H, **Christie BR**, **Sejnowski TJ**, **Gage FH**. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. [Online]. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96: 13427–31, 1999. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=23964&tool=pmcentrez&rendertype=abstract [15 Mar. 2013].

Prakash RS, **Erickson KI**, **Colcombe SJ**, **Kim JS**, **Voss MW**, **Kramer AF**.

Age-related differences in the involvement of the prefrontal cortex in attentional control. Brain Cogn 71: 328–335, 2009.

Prakash RS, **Voss MW**, **Erickson KI**, **Lewis JM**, **Chaddock L**, **Malkowski E**, **Alves H**, **Kim J**, **Szabo A**, **White SM**, **Wójcicki TR**, **Klamm EL**, **McAuley E**, **Kramer AF**. Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. Front. Hum. Neurosci. 4: 229, 2011.

Predovan D, **Fraser S a.**, **Renaud M**, **Bherer L**. The effect of three months of aerobic training on stroop performance in older adults. J. Aging Res. 2012: 269815, 2012.

Pu S, **Nakagome K**, **Yamada T**, **Yokoyama K**, **Matsumura H**, **Mitani H**, **Adachi A**, **Kaneko K**. Association between social functioning and prefrontal hemodynamic responses in elderly adults. Behav. Brain Res. 272: 32–39, 2014.

Rasmussen P, **Dawson EA**, **Nybo L**, **van Lieshout JJ**, **Secher NH**, **Gjedde A**. Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectrometry in frontal lobe of humans. J. Cereb. Blood Flow Metab. 27: 1082–1093, 2007.

Raz N, **Gunning FM**, **Head D**, **Dupuis JH**, **McQuain J**, **Briggs SD**, **Loken WJ**, **Thornton AE**, **Acker JD**. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. Cereb Cortex 7: 268–282, 1997.

Raz N, **Rodrigue KM**. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. Neurosci Biobehav Rev 30: 730–748, 2006.

Reilly T, **Piercy M**. The effect of partial sleep deprivation on weight-lifting performance. Ergonomics 37: 107–15, 1994.

Reuter-Lorenz PA, **Cappell KA**. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis [Online]. Curr Dir Psychol Sci 17: 177–182, 2008. http://cdp.sagepub.com/content/17/3/177.full.

Reuter-Lorenz PA, **Jonides J**, **Smith EE**, **Hartley A**, **Miller A**, **Marshuetz C**, **Koeppe R a**. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. J. Cogn. Neurosci. 12: 174–87, 2000a.

Reuter-Lorenz PA, **Park DC**. How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. Neuropsychol. Rev. 24: 355–370, 2014.

Reuter-Lorenz PA, **Stanczak L**. Differential effects of aging on the functions of the corpus callosum. Dev. Neuropsychol. 18: 113–37, 2000b.

Rojas Vega S, **Struder HK**, **Vera Wahrmann B**, **Schmidt A**, **Bloch W**, **Hollmann W**. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. Brain Res 1121: 59–65, 2006.

Rossi S, **Miniussi C**, **Pasqualetti P**, **Babiloni C**, **Rossini PM**, **Cappa SF**. Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. J Neurosci 24: 7939–7944, 2004.

Roy CS, **Sherrington CS**. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. J Physiol 11: 85–158 17, 1890.

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

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

See ST, **Ryan EB**. Cognitive mediation of adult age differences in language performance. [Online]. Psychol. Aging 10: 458–68, 1995. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527066 [24 Apr. 2013].

Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. Magn. Reson. Imaging 26: 594–601, 2008.

Seghier MML, **Price CJC**. Explaining left lateralization for words in the ventral occipitotemporal cortex. J Neurosci 31: 14745–53, 2011.

Smiley-Oyen AL, **Lowry KA**, **Francois SJ**, **Kohut ML**, **Ekkekakis P**. Exercise, fitness, and neurocognitive function in older adults: The “selective improvement” and “cardiovascular fitness” hypotheses. Ann. Behav. Med. 36: 280–291, 2008.

Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept [Online]. J Int Neuropsychol Soc 8: 448–460, 2002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11939702.

Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia 47: 2015–2028, 2009.

Strangman G, **Boas DA**, **Sutton JP**. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. Biol Psychiatry 52: 679–693, 2002.

Stroop J. Studies of interference in serial verval reactions. Exp Psychol 18:

643–662, 1935.

Takahashi T, **Takikawa Y**, **Kawagoe R**, **Shibuya S**, **Iwano T**, **Kitazawa S**. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage* (2011). doi: S1053-8119(11)00500-3 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2011.05.012.

Taylor SF, **Kornblum S**, **Lauber EJ**, **Minoshima S**, **Koeppe R a**. Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. Neuroimage 6: 81–92, 1997.

Tsujii T, **Okada M**, **Watanabe S**. Effects of aging on hemispheric asymmetry in inferior frontal cortex activity during belief-bias syllogistic reasoning: a near-infrared spectroscopy study. Behav. Brain Res. 210: 178–83, 2010.

Tsuzuki D, **Dan I**. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: From channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. Neuroimage 85: 92–103, 2014.

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

Vendrell P, **Junqué C**, **Pujol J**, **Jurado MA**, **Molet J**, **Grafman J**. The role of prefrontal regions in the Stroop task. [Online]. Neuropsychologia 33: 341–52, 1995. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792000 [18 Mar. 2013].

Voelcker-Rehage C, **Godde B**, **Staudinger UM**. Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. Eur. J. Neurosci. 31: 167–76, 2010.

Voelcker-Rehage C, **Godde B**, **Staudinger UM**. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. Front. Hum. Neurosci. 5: 26, 2011.

Voss MW, **Heo S**, **Prakash RS**, **Erickson KI**, **Alves H**, **Chaddock L**, **Szabo AN**, **Mailey EL**, **Wójcicki TR**, **White SM**, **Gothe N**, **McAuley E**, **Sutton BP**, **Kramer AF**. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. Hum. Brain Mapp. 34: 2972–85, 2013.

Weinstein AM, **Voss MW**, **Prakash RS**, **Chaddock L**, **Szabo A**, **White SM**, **Wojcicki TR**, **Mailey E**, **McAuley E**, **Kramer AF**, **Erickson KI**. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. Brain. Behav. Immun. 26: 811–9, 2012.

Wendell CR, **Gunstad J**, **Waldstein SR**, **Wright JG**, **Ferrucci L**, **Zonderman**

AB. Cardiorespiratory fitness and accelerated cognitive decline with aging. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 69: 455–462, 2014.

Wolf D, **Zschutschke L**, **Scheurich A**, **Schmitz F**, **Lieb K**, **Tüscher O**, **Fellgiebel A**. Age-related increases in Stroop interference: delineation of general slowing based on behavioral and white matter analyses. Hum. Brain Mapp. 35: 2448–58, 2014.

Yaffe K, **Barnes D**, **Nevitt M**, **Lui LY**, **Covinsky K**. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. Arch Intern Med 161: 1703–1708, 2001.

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

Yesavage J, **Brink TL**, **Rose TL**, **Lum O**, **Huang V**, **Adey M**, **Leirer VO**. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J. Psychiatr. Res. 17: 37–49, 1983.

Zhang JG, **Ohta T**, **Ishikawa-Takata K**, **Tabata I**, **Miyashita M**. Effects of daily activity recorded by pedometer on peak oxygen consumption (VO2peak), ventilatory threshold and leg extension power in 30- to 69-year-old Japanese without exercise habit. Eur J Appl Physiol 90: 109–113, 2003.

Ziegler D a, **Piguet O**, **Salat DH**, **Prince K**, **Connally E**, **Corkin S**. Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness. Neurobiol. Aging 31: 1912–26, 2010.

Zysset S, **Muller K**, **Lohmann G**, **von Cramon DY**, **Müller K**, **Lohmann G**, **von Cramon DY**. Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. Neuroimage 13: 29–36, 2001a.

Zysset S, **Muller K**, **Lohmann G**, **von Cramon DY**. Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. Neuroimage 13: 29–36, 2001b.

Zysset S, **Schroeter ML**, **Neumann J**, **von Cramon DY**, **Yves von Cramon D**. Stroop interference, hemodynamic response and aging: an event-related fMRI study. Neurobiol. Aging 28: 937–46, 2007.

杉下 守弘, **隆朝田**. 高齢者用鬱尺度短縮版一日本版（Geriatric Depression Scale-Short Version -Japanese, GDS-S-J）の作成について. 認知神経科学会.: 87–90, 2009.

福居 顯二. 前頭前皮質—前頭葉の解剖学、生理学、神経心理学. 東京: 新興医学出版社, 2006.