

博士論文

中高年齢者における習慣的な有酸素性運動とラクトトリペプチド摂取が
脳酸素化動態および遂行機能に及ぼす影響

平成 30 年度

筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻

濱崎 愛

筑波大学

目 次

略語一覧	v
関連論文	vii
第1章 序論	1
第1節 研究の背景	1
第2節 研究の目的	3
第3節 用語の定義	3
第2章 文献研究	5
第1節 脳構造と機能	5
1-1. 脳構造	5
1-2. 脳の機能局在	5
1-3. 脳活動	6
1-4. 認知機能の加齢変化	7
1-5. 遂行機能	8
1-6. 脳イメージング測定	9
1-7. fNIRS の測定方法	10
1-8. 脳の加齢変化	11
1-9. 運動が認知機能に与える影響	11
1-10. 栄養が脳機能に与える影響	15

第2節	動脈スティフネス	16
1-1.	中心動脈の構造と機能	16
1-2.	動脈スティフネスの測定方法	16
1-3.	動脈スティフネスと加齢	17
1-4.	動脈スティフネスと運動	17
1-5.	動脈スティフネスと栄養	19
1-6.	中心動脈スティフネスと認知機能および脳血流動態	19
第3節	ラクトトリペプチド	21
1-1.	ラクトトリペプチド	21
1-2.	ラクトトリペプチドの生理作用	21
第3章	研究目的および課題	23
第1節	本研究の目的と仮説	23
第2節	本研究の課題	23
第3節	本研究の課題のまとめ	24
第4章	【研究課題1】脳酸素化動態および遂行機能の加齢変化に 関する横断研究	25
第1節	緒言	25
第2節	方法	26

第3節	結 果	29
第4節	考 察	29
第5節	ま と め	31

第5章 【研究課題 2】 脳酸素化動態および遂行機能と

動脈スティフネスの関連性に関する横断研究・・・35

第1節	緒 言	35
第2節	方 法	36
第3節	結 果	39
第4節	考 察	40
第5節	ま と め	42

第6章 【研究課題 3】 習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が脳酸素化動態

と遂行機能に及ぼす影響に関する介入研究・・・49

第1節	緒 言	49
第2節	方 法	50
第3節	結 果	58
第4節	考 察	59
第6節	ま と め	61

第7章	総合討論	69
第8章	総括	72
	第1節 本研究のまとめ	72
	第2節 結語	73
	謝辞	74
	参考文献	75

略語一覧

- VaD: Vascular Dementia (血管性認知症)
- AD: Alzheimer's Disease (アルツハイマー病)
- CT: Computed Tomography (コンピューター断層撮影)
- MRI: Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴断層撮影)
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (単光子放射型断層撮影)
- PET: Positron-Emission Tomography (陽電子放射断層撮影法)
- fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging (機能的磁気共鳴画像)
- fNIRS: functional Near Infrared Spectroscopy (機能的近赤外分光法)
- oxy-Hb: oxygenated Hemoglobin (酸素化ヘモグロビン)
- deoxy-Hb: deoxygenated Hemoglobin (脱酸素化ヘモグロビン)
- NVC: Neurovascular Coupling (神経血管カップリング)
- NVU: Neurovascular Unit (神経血管単位)
- BBB: Blood Brain Barrier (血液脳関門)
- BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor (脳由来神経栄養因子)
- IGF-1: Insulin-like Growth Factors (インスリン様成長因子)
- VRG: Vascular Endothelial Growth (血管内皮増殖因子)
- EPA: Eicosapentaenoic Acid (エイコサペンタエン酸)
- DHA: Docosahexaenoic Acid (ドコサヘキサエン酸)
- cfPWV: carotid-femoral Pulse Wave Velocity (頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度)
- baPWV: brachial-ankle Pulse Wave Velocity (上腕-足首間脈波伝播速度)

NO: Nitric Oxide (一酸化窒素)

SHR: Spontaneously Hypertensive Rat (高血圧自然発症ラット)

ACE : Angiotensin Converting Enzyme (アンギオテンシン変換酵素)

RAS: Renin-Angiotensin System (レニン-アンギオテンシン系)

IPP: Isoleucine-Proline-Proline (イソロイシン-プロリン-プロリン)

VPP: Valine-Proline-Proline (バリン-プロリン-プロリン)

LTP: Lactotriptide (ラクトトリペプチド)

LE: Lactotriptide with Exercise (運動を伴う LTP 摂取)

LN: Lactotriptide without Exercise (運動を伴わない LTP 摂取)

PE: Placebo with Exercise (運動を伴うプラセボ摂取)

PN: Placebo without Exercise (運動を伴わないプラセボ摂取)

HR: Heart Rates (心拍数)

VO_{2peak}: peak Oxygen consumption (最高酸素消費量)

VT: Ventilatory Threshold (換気作業閾値)

BMI: Body Mass Index (体格指数)

SBP: Systolic Blood Pressure (収縮期血圧)

DBP: Diastolic Blood Pressure (拡張期血圧)

PP: Pulse Pressure (脈圧)

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (ピッツバーグ睡眠品質指数)

QOL: Quality of life (生活の質)

関連論文

本博士論文は、以下の原著論文に未発表の研究成果を加えてまとめたものである。

【原著論文】

1. **Hamasaki A**, Akazawa N, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tagawa K, Maeda S. Age-related declines in executive function and cerebral oxygenation hemodynamics. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 245: 245-250. 2018
2. **Hamasaki A**, Akazawa N, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tagawa K, Sawano Y, Nishimura M, Maeda S. Central artery stiffness is related to cerebral oxygenation hemodynamics during executive function tasks in healthy middle-aged and older adults. *Experimental Gerontology*. 114: 93-98. 2018
3. **Hamasaki A**, Akazawa N, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tanahashi K, Sawano Y, Nakata Y, Maeda S. Combined effects of lactotripeptide and aerobic exercise on cognitive function and cerebral oxygenation in middle-aged and older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 109: 353-360. 2019

第1章 序論

第1節 研究の背景

全世界における認知症の患者数は、World Alzheimer Report 2015 の報告によると、2015 年時点で 4,680 万人と推計されており、今後 2030 年には 7,470 万人、2050 年には 1 億 3,150 万人に達し、経済的なコストや家族の介護や心理的負担の増大が懸念されている (Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London)。我が国においては、急速な高齢化に伴い、認知症有病率は増加傾向にあることが報告されており (厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 2013)、認知症の患者数の増加は、大きな社会問題である。認知症は根本的な治療法がなく様々な運動疾患やうつ状態を併発し、寝たきりや肺炎などの感染症リスクを合併しやすく、要介護へと移行する。近年では、従来の治療重視の医療に代わり、疾病を予防する健康施策が求められている。認知症の予防は、健康長寿社会の実現のみならず、高齢者自身の生活の質 (Quality of life: QOL) の維持や尊厳の尊重に加え、家族の経済的、心理的負担を軽減させることが可能であり、社会的かつ臨床的にも意義が高く認知症予防が期待される。認知症は、脳の障害により引き起こされ、「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断などの多数の高次脳機能障害からなる症候群」と定義されており、日常生活や社会生活に支障をきたした状態を示す。特に遂行機能は、計画を立て、意思決定と問題解決において必要とされる機能であり、人が社会的かつ自立的な活動を維持するためには重要な高次脳機能とされている。

加齢による認知機能の低下には、脳血流動態や血管機能の悪化が関与していると考えられている (de la Torre 2000; Ruitenberg et al. 2005)。遂行機能を担っている脳領域は、酸素欠乏に特に脆弱であり、脳への血流供給が脳神経活動にとって重要となる (Head et al. 2008; Jurado and Rosselli 2007; Raz and Rodrigue 2006)。すなわち、

認知機能発揮時では、活性化する脳において酸素や栄養の需要を満たすために、血管が拡張し、脳血管の血流が増加しており、このことは、神経血管カップリング (Neurovascular coupling: NVC) として知られている (Girouard and Iadecola 2006)。NVC の応答が減弱して、脳に十分な酸素が供給されず脳酸素化が低下すると、認知機能が低下する (Roy and Sherrington et al. 1890)。さらに、脳へ血流を供給する中心動脈のスティフネスは脳血流や脳神経細胞の密度などに関連することが報告されている (Tarumi et al. 2015)。これらのことから、遂行機能の低下を予防し高齢者の QOL を維持するためには、加齢に伴う脳酸素化動態の悪化および動脈スティフネスの増大を抑制することが重要であることが考えられている。

これまでに、認知症の根本的な治療薬や治療法は十分に確立されていない。一方、中高齢者の遂行機能の維持・向上には、運動や食事などの非薬物療法が望ましいと考えられている。食習慣に関して、近年、乳製品の摂取が、認知症の発症リスクを抑制させることが報告されている (Ozawa et al. 2014)。動物実験では、認知症モデルマウスを用いて、乳由来のペプチドが脳血流を改善し、認知機能を向上させることが報告されており、乳由来の生理活性ペプチドが脳血流や認知機能に影響する可能性が示唆されている (Min et al. 2017)。乳タンパクから生成されるラクトリペプチド (Lactotriptide: LTP) は、イソロイシン-プロリン-プロリン

(Isoleucine-Proline-Proline: IPP) とバリン-プロリン-プロリン (Valine-Proline-Proline : VPP) の総称であり、アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin Converting Enzyme: ACE) 抑制や血管拡張作用を有し、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) などの血管拡張物質の産生を誘導することで、血管機能が改善することが示されている (Nakamura et al. 1995)。習慣的な LTP 摂取は、血圧低下 (Cicero et al. 2011ab, 2013; Hata et al. 1995; Mizuno et al. 2005; Nakamura et al. 2011)、血管内皮機能向上 (Yoshizawa et al. 2010)、動脈スティフネス低下 (Yoshizawa et al. 2009) など、血圧低下や血管機能を向上させることが報告されている。しかし、LTP 摂取が脳酸素化動態や遂行機能に及ぼす

影響は不明である。一方、習慣的な有酸素性運動にも認知機能の改善 (Kramer et al. 1999) や、動脈スティフネスなどの血管機能の改善効果があることが報告されている (Akazawa et al. 2012; Tanaka et al. 2000; Yoshizawa et al. 2009)。さらに、習慣的な LTP 摂取と有酸素性運動の併用は血管機能を相加的に向上させることも報告されている (Yoshizawa et al. 2009, 2010)。しかし、LTP 摂取と運動の併用が脳酸素化動態や遂行機能に及ぼす影響やその機序も明らかにされていない。

第 2 節 研究の目的

本研究では、中高齢者における習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が脳酸素化動態および遂行機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

第 3 節 用語の定義

脳酸素化動態

脳神経活動時には、エネルギー源となる酸素を供給するために、周囲の血管が拡張して、血流が増加する (Roy and Sherrington 1890)。すなわち、神経活動近傍では血液量が増大することで、需要に応じた酸素が供給されている。このような神経活動と脳血流の関係は、NVC と呼ばれ、神経活動状態を示す脳活性化の指標として多くの研究で用いられている (Beauvais et al. 2013; Harrmann et al. 2006; Hyodo et al. 2016; Kahlaoui et al. 2012; Obayashi et al. 2013; Yanagisawa et al. 2010)。酸素を運搬するために、酸素はヘモグロビンと結合した酸素化ヘモグロビン (oxygenated hemoglobin: oxy-Hb) の状態で各臓器へ運ばれ、末梢臓器で酸素を放出すると脱酸素化ヘモグロビン (deoxygenated hemoglobin: deoxy-Hb) となる。近赤外分光法 (fNIRS: near-infrared spectroscopy) などの光脳機能イメージング装置により、近赤外光を照射すると、oxy-Hb と deoxy-Hb では光吸収特性が異なるため、ヘモグロビンの酸素化状態で異なる波長の光成分を検出することができる。一般的に、脳神経が活動し

て活性化するときには、oxy-Hbは増加する。本研究では、認知課題時における oxy-Hb シグナルの変化を脳酸素化動態と定義し、脳神経活性化の指標とした (Scholkmann et al. 2014)。

第2章 文献研究

第1節 脳構造と機能

1-1. 脳構造

ヒトの脳は、運動や知覚などの情報伝達の最上位中枢であり、感情や情緒、認知機能などにおいても重要な役割を果たしている。脳を構成しているのは、主に 1,000 億個を超える神経細胞であり、電気信号により情報伝達する特殊な細胞である。大脳の最外層を覆っている神経細胞体（ニューロン）が存在している部位を大脳皮質（灰白質）、その深層にある有髄神経繊維（軸索）が集まった部位を大脳髄質（白質）という。大脳の表面には多数のシワがあり、皮質の表面積は約 2,500 平方センチと新聞紙一面大に相当する。大脳皮質は、解剖学的な組織構造の違いにより中心溝で 4 つの領域に区分されており、頭頂葉、前頭葉、側頭葉、後頭葉に分けられる。各領域はそれぞれ異なる機能を担っており、これを機能局在という。中心溝の前にある前頭葉をさらに機能局在領域で分類すると、前頭連合野（前頭前野）、運動前野、運動野の 3 つに分けられる。前頭葉は高次脳機能および運動と関連した領域である。前頭連合野は、ヒトの大脳皮質の約 30% を占め、その機能は注意、記憶、言語、運動など多岐の領域における認知機能に関与している。また、前頭連合野は最も発達した脳部位であるとともに、高度な認知や行動制御、思考などの最も統合的な機能を可能にし、人間らしさを司る高次脳機能の中で最高中枢とされている。したがって、認知機能が適切に機能するために、前頭連合野は注意と選択が要求される。これらは、遂行機能と言われ社会的生活を自立して営むために必須かつ様々な行動に介在し、統合する重要な役割を担っていることが指摘されている（Lezak 1982）。

1-2. 脳の機能局在

脳機能局在論は、19 世紀に脳外科医である Broca (1824-1880) の失語研究によって初めて明らかとなった。大脳は大きく分けると大脳皮質、白質、大脳基底核の 3

つの構造に分けられ、大脳皮質は中枢神経における最高位の機能を行っているが、部位ごとに異なった機能を担っている。前頭前野は、思考や創造性を担う脳の最高中枢であり、ワーキングメモリ、反応抑制、行動の切り替え、プランニング、推論などの遂行機能を行っている。側頭葉は、言語の理解、記憶や物事の判断、感情の制御、聴覚を司っている。後頭葉は、色・形などの視覚情報を処理している。頭頂葉は、空間の知覚機能・接触・圧力・温度・痛みなどの感覚情報処理を行っている。大脳辺縁系の海馬は、短期記憶や情報の制御機能を担っていると考えられており、扁桃核は、快・不快、怒り、恐怖、喜びなどの本能的感情と身体反応など交感神経に関与していると考えられている。

1-3. 脳活動

脳重量は体重の約 2%であるが、全身の酸素消費量の約 20%が脳で消費され、また心拍出量の約 15%の血液が脳血流量として脳に運搬されている。脳へ血液を供給している経路は、左右にある内頸動脈と椎骨動脈の 4 本の動脈であり、頭蓋内に入るとウィルス動脈輪を経て、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈に分岐する。脳の動脈と細動脈は内膜の一層での血管内皮細胞と内皮下組織によって構成されており、平滑筋は存在しない。

脳活動時には、神経細胞のみならず、脳毛細血管内皮細胞、血管周皮細胞（ペリサイト）、および星状膠細胞（アストロサイト）が連動して一つの最小神経血管単位（Neurovascular unit: NVU）として働いているという概念が広く受け入れられるようになってきた（Abbot 2013）。毛細血管内皮細胞の存在する脳微小血管は、隣接する内皮細胞が密着結合（タイトジャンクション）を形成し、血管内から脳への組織液との間の物質交換を厳密に制限する血液脳関門（Blood Brain Barrier: BBB）が存在する。ペリサイトは血管内皮細胞やアストロサイトとともに BBB の恒常性維持や、NVU の保護作用、修復過程においても重要な役割を果たしている可能性が指摘され

ている (Cardoso et al. 2010)。脳微小血管においては、NVU の神経活動はシナプス、エネルギー代謝、BBB、血流と関連している。したがって脳神経の活性化にともない、アストログリアは神経伝達の効率を調整しトランスミッターやエネルギー源である乳酸の供給を増加させる (Ito et al. 2003)。脳神経活性の代謝需要に伴い、血管が拡張し、脳血流が増加する。この一連の応答は、NVC と呼ばれ、脳機能発揮に重要となる (Roy and Sherrington 1890)。脳活動時における脳組織での酸素消費率は、血流増加率の 10-30% であり、神経活動時には、脳組織へ過剰な酸素が活動部位へ供給されている (Fox and Raichle 1986)。このように、脳の特定領域における脳血流の応答は、神経活動におけるその領域への脳血流量の増大を反映している。例えば、言語プロセスを含む認知機能課題中では、左半球の神経活動が有意に活性化することが報告されている (Derrfuss et al. 2005; Nee et al. 2007; Perret 1974; Yanagisawa et al. 2010)。

1-4. 認知機能の加齢変化

認知機能とは「知覚からの判断に至るすべての情報処理の過程を包括するもの」であり、この過程には外界の情報を能動的に収集し、それらを認識・理解・記憶し、さらに推理・判断を加えて行動を遂行する過程と定義される。そのため、高齢者の自立した生活に密接に関連し、認知機能の加齢変化の評価は欠かせない。一方、認知機能は、注意機能、記憶機能、遂行機能、情報処理および空間認識など、様々な高次機能を含んでおり、全てが加齢と共に低下するというわけではない。Chodzko-Zajlo and Moore (1994) は、加齢による認知機能の低下は注意機能を要する課題で顕著に低下することや、処理速度、記憶、空間処理、遂行機能は神経生物学的な要因の影響を受け、加齢とともに低下しやすいことを報告している。

1-5. 遂行機能

Lezak (1982) は遂行機能を Figure 2-1 のように定義している。ヒトが社会的・自立的・創造的な活動をおこなうために重要な機能とされており、複雑な課題の遂行に際し、課題ルールの維持やスイッチング、情報の更新などを行うことで、思考や行動を制御する認知システム、あるいはそれら認知制御機能の総称である (Miyake et al. 1999)。また、遂行機能は、意思、計画、目的を持った計画の実行、効果的な行為、および感情の制御に関連する様々な高次認知プロセスからなり、脳の前頭前野である前頭領域が担っている (Bell-MacGinty et al. 2002; Miyake et al. 2000)。遂行機能は様々な認知機能の中でも最上位に位置しており、高次脳機能とされている。遂行機能が劣っている場合、状況の理解や適切な判断ができないため、遂行機能と転倒や運転時の事故との間には関連があることが報告されている (Muir et al. 2012; Lesikar et al. 2002)。

遂行機能を評価する方法として代表的なものとしてストループテスト (Stroop 1935) がある。ストループテストとは、色のついた単語や物の色を、その意味に惑わされずに回答する課題であり、ある目的を実行するために注意や行動を適切に制御する遂行機能の評価に用いられる代表的な認知機能テストである (Byun et al. 2014)。通常、色名と一致した色のインクで印刷された一致条件 (EASY 課題) の課題と、色名と一致しない色のインクで印刷されたストループ条件 (HARD 課題) の 2 課題で構成され、HARD 課題での反応時間は EASY 課題よりも延長する。EASY 課題から HARD 課題の反応時間の延長はストループ干渉と定義され、遂行機能を評価する方法として用いられている。加齢に伴いストループ干渉は延長するが、それは注意機能の低下によるものと考えられている (Brink and McDowd 1999)。

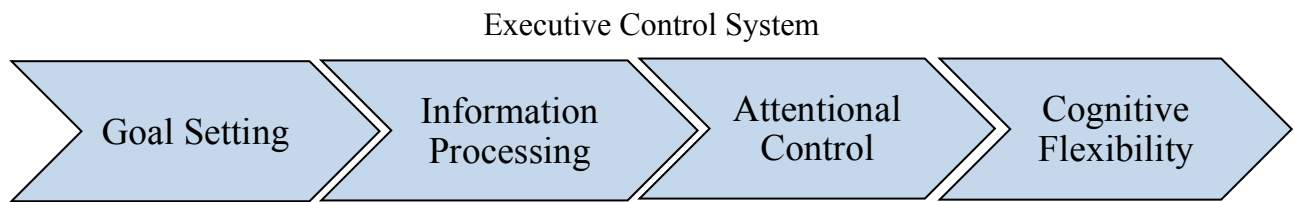


Figure2-1: Principle of brain function measurement (Lezak 1982) より改変

1-6. 脳イメージング測定

1962年にIngvar and Lassenは、放射性アイソトープ法を用いて、大脳皮質の局所的な脳循環の測定に成功した (Ingvar and Lassen 1962)。これ以降、脳機能に関する研究が飛躍的に発展した。近年では、ヒトの脳の機能や構造を評価するための方法として、脳イメージングが注目されている。脳梗塞や認知症の有無や形態異常の評価には、コンピューター断層撮影 (Computed Tomography: CT) または磁気共鳴断層撮影 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) 検査が実施されている。大脳や海馬の萎縮、脳腫瘍や出血などの病変の確認が可能である。次に、脳血流や代謝の異常の評価は、単光子放射型断層撮影 (Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT) 検査がおこなわれる。SPECTは、投与した放射性同位体から放出されるガンマ線を検出し、その分布を断層画像にするもので、この装置を用いた脳血流の可視化は、血流量や代謝機能の情報が得られるため、脳血流の低下と脳萎縮部位を客観的かつ明瞭に可視化する手法であることが報告されている (Nemoto et al. 2010)。しかし、CT、SPECT および陽電子放射断層撮影法 (Positron-Emission Tomography: PET) は、放射線を用いるため被爆する危険性が伴う。MRI 検査は非侵襲的な測定が可能であるが、強力なマグネットの磁石でできた機器であり、金属類を身に付けた者やペースメーカー、脳動脈クリップの埋め込みがある者には、重大な事故を招く恐れがある。機能的磁気共鳴画像 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI) は、脳機能測定手法として脳の深い領域まで高い空間分解能で活動領域のイメージングが可能で、高次脳機能の測定として最も広く使用されている。しかし、fMRIは被験者が頭

部を動かすことができないために拘束性があること、閉所的な空間で実施する必要があること、騒音を伴うため自然な環境下での測定が困難であるなどの問題点がある。

近年、fMRI と同様に脳の活動に伴う脳内の局所的な血流量の変化を捉えることで、脳活動を可視化する方法として fNIRS が注目されている。fNIRS は拘束性がなく、簡便かつ PET や fMRI と比較して安価であり、より自然な日常環境下での測定が可能であり、広く使用されている。ただし、高齢者の認知機能や脳活動を評価する際には、侵襲性、閉所的な環境、時間の延長負担は避けなければならない。

1-7. fNIRS の測定方法

波長域が 700-900 nm の近赤外線光は人体への透過性が高く、人体に無害である (Patterson et al. 1991)。fNIRS は脳表面に照射することで、脳血流の変化を非侵襲的かつリアルタイムに時間分解能に優れた計測が可能である。fNIRS は頭皮上から近赤外線光を照射し、2 つの異なった波長の反射光を頭皮上で計測し oxy-Hb および deoxy-Hb の濃度変化をもとに大脳皮質における酸素化動態を得ることが可能である。一般に送光プローブから近赤外光を照射し、光は組織内で拡散、吸収しながら通過し、大脳皮質表面を 3cm 離れた受光プローブに到達する。この光が通過する間で脳が活性化していれば、血液中のヘモグロビン濃度の変化量が大きくなり、ヘモグロビン分子による光吸収が増加し、受光プローブに達する光は減少する。このため、受光プローブで検出された光量変化を経時的に測定することで、脳活動の変化を測定することが可能である (Cope and Delpy 1988)。fNIRS の測定では、送光プローブと受光プローブの midpoint を測定点として測定チャンネル部位とする。また物理的に PET や fMRI などによる計測環境が困難な対象者にも用いることが可能である。測定部位は国際 10/20 法に基づき (Jasper 1957)、前額用ホルダにて各プローブを装着する。活動部位の特性が難しいことや、近赤外線の照射から受光までの光路長が

不明であるため、静止時から脳活動時の変化、例えば、ストループテストの場合、EASY 課題から HARD 課題での変化量によりストループ干渉を評価するといった、相対的变化での評価になるため、絶対的な値の評価が難しいなどの欠点があるが、臨床現場でも頻繁に用いられている測定方法である。

1-8. 脳に加齢変化

認知症の危険因子として、加齢の影響は大きく、脳の機能も加齢によって様々な機能低下が余儀なくされる。大半の認知機能は、加齢により確実に低下する (Park et al. 2001)。しかし、この認知機能の低下は一様ではなく、記憶、運動処理速度および遂行機能が最も加齢の影響を受けやすい (Reuter-Lorenz and Park. 2010)。MRI を用いた研究では、加齢により灰白質の容量が減少し、特に前頭葉での減少が顕著であることや、40 歳まで脳の白質は成熟することが示されている (Giorgio et al. 2001)。以上のように、脳活動を撮影する技術が開発され、加齢に伴う認知機能の低下を脳活動の可視化から予測できる可能性がある。したがって、遂行機能をつかさどる前頭前野における加齢に伴う変化と、遂行機能低下との関連を詳細に検討する必要があると考えられる。

1-9. 運動が認知機能に与える影響

メタ解析では、有酸素性運動の介入によって遂行機能が改善することが示されている (Colcombe and Kramer 2003) (Figure 2-2)。Table2-1 は中高齢者における有酸素性運動の介入が認知機能に与える影響を検討した先行研究をまとめたものである。その他に中高齢者において、歩行速度や握力の低下は認知機能の低下と関連することが報告されている (Clouston et al. 2013)。また、身体活動量が多いものや全身持久力の高い中高齢者は、認知機能が優れていることが示されている (Weuve et al. 2004; Hyodo et al. 2016) (Figure 2-3)。健常な高齢者を対象にした 6 ヶ月のヨガの介

入研究では、幸福感や生活の質（疲労感に関する QOL）、片脚立位保持時間、柔軟性などの身体的尺度は向上したという報告がある一方、遂行機能の改善が認められないという報告がある（Oken et al. 2006）。また、10 ヶ月と介入期間が長い介入研究では遂行機能が改善すること（Similey-Oyen et al. 2008）や、慢性疲労症候群の患者にした介入研究では遂行機能は改善することが報告されている（Wallman et al. 2004）。さらに、習慣的な 1 年間の有酸素運動の介入は海馬容量を増加させることも報告されている（Erickson et al. 2011）。しかし、ヒトを対象とした有酸素性運動の認知機能に対する効果を調査したレビュー研究によると、15 の研究のうち 5 つだけが認知の幾つかの尺度で有意な改善を示しているだけである（van Uffelen et al. 2008）。これらのことから、対象者の健康状態や介入期間により運動介入の効果が異なる可能性が考えられる。

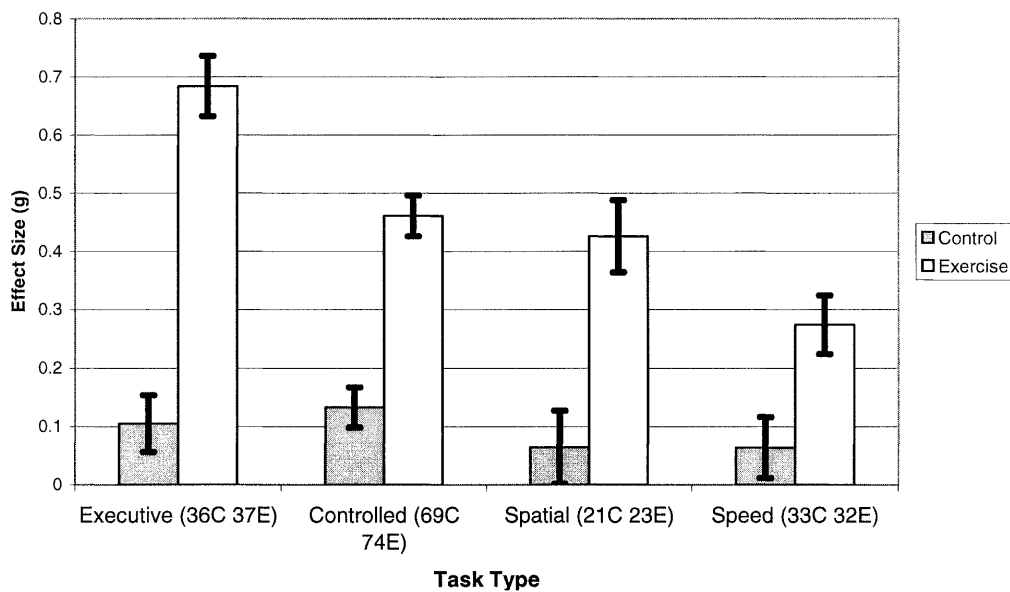


Figure 2-2: Effect sizes for the different process-task types reflecting the four theoretical hypotheses concerning the process-based specificity of the benefits of fitness training. Parenthetical notations on the x-axis indicate the number of effect sizes contributing to the point estimates for each task type in the exercise (E) and nonexercise (C) groups. Error bars show standard errors (Colcombe and Kramer, 2003).

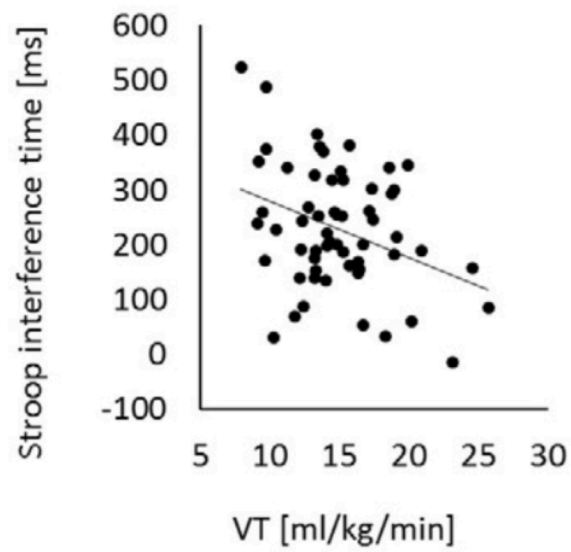


Figure 2-3: Association between VT and Stroop interference time. Significant negative correlation between VT and Stroop interference time (Hyodo et al. 2016)

Table 2-1. Effects of the aerobic exercise on executive function

Study	Age	Number	Intervention participants	Intervention Group	Control Group	Intervention period	Methods	Effect Size
Williams et al. 1997	60over	187	Women	94	93	2 d/wk for 42w	Walking, aerobic exercise, balance.	Digit span $d = 0.35$
Kramer et al. 1999	60-75	124	Older adults	124	-	6 month	Walking, stretching, toning	Task switching, response compatibility and stopping. $d = -$
Smiley-Oyen et al. 2008	65-79	57	Older adults	38	40	25-30min/d 3 d/wk for 40w	Aerobic exercise	Stroop Word Color task $d = 0.16$
Colcombe et al. 2004	58-77	29	Older adults	29	-	40-45min/d 3 d/wk for 24 w	Walking	Flanker task $d = -$
Baker et al. 2010	55-85	33	MCI	23	10	40-60min/d 4 d/wk for 24w	High-intensity aerobic exercise	TMT-B $d = -$
Suzuki et al. 2013	65-92	100	MCI	50	50	90 min/d, 2 d/wk, 40 times for 6 months.	Aerobic exercise, balance,	MMSE $d = -$

1-10. 栄養が脳機能に与える影響

近年、食品や機能性食品が持つ生理作用などの効果が報告され、非薬物療法の観点から補完代替療法として注目が集まっている。 ω 3 脂肪酸には、抗酸化作用があり認知機能を改善させることが動物実験により示唆されているが (Hishimoto et al. 2015)、高齢者において 18 週間の ω 3 脂肪酸摂取による認知機能の変化は認められていない (Quinn et al. 2010)。レスベラトロール摂取は oxy-Hb を増加させる効果があるが (Kennedy et al. 2010)、健常人における 28 日間のレスベラトロール摂取は認知機能を変化させないことが報告されている (Wightman et al. 2015)。また、Akazawa et al (2018) は、8 週間の LTP 摂取は脳血流速度を増加させるが (Figure 2-4)、遂行機能には影響しなかったことを報告している (Akazawa et al. 2018)。

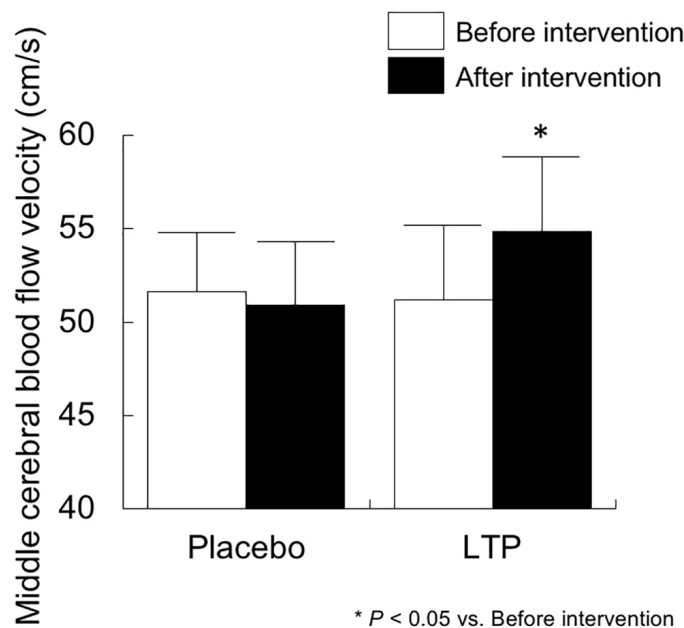


Figure 2-4: Cerebral blood flow velocity before and after intervention. Data are shown as means \pm SD. A significant interaction effect (Group*Intervention) was evident using repeated-measures ANOVA. * $P < .05$ vs. before intervention. LTP: lactotripeptide. (Akazawa et al. 2018)

第2節 動脈スティフネス

1-1. 中心動脈の構造と機能

動脈は、内膜、中膜、外膜の三層からなり、心臓から拍出される血液を末梢へ循環させるのみならず、各部位が特異的な構造と機能をもっている。動脈を大別すると、大動脈などの中心動脈、末梢動脈および細動脈に分けられる。大動脈などは弾性線維が豊富で弾性動脈型の形態をとり、末梢の動脈は平滑筋が多く筋性動脈型である。動脈の機能は、血液を供給する導管としての機能だけでなく、血液や血流を緩衝する機能も有している。中心動脈は、心収縮期に駆出された血流で伸展され血流を蓄え、心拡張期には動脈の弾性力で元に戻ることで血流を末梢へ送り出している。これにより心臓の駆出による衝撃が緩衝されて、心周期を通じて血液が末梢に円滑に送られている。したがって、緩衝機能は小動脈、毛細血管へと血液をスムーズに流し、末梢の臓器に対するダメージを軽減していると考えられている。したがって、中心動脈スティフネスが増大すると、その緩衝機能が失われて拍動に伴う負荷が高まり、収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下、脈圧の増大、心肥大や左心室機能の低下、さらに脳の微小血管損傷などを引き起こす (O'Rourke and Hashimoto 2007)。

1-2. 動脈スティフネスの測定方法

脳血管疾患の多くは動脈スティフネスの増大が原因となることから、動脈スティフネスを早期から評価することが求められる。非侵襲的に動脈スティフネスを反映する指標として、脈波伝導速度 (Pulse Wave Velocity: PWV) 測定が用いられている。国際的なゴールドスタンダードとして用いられる頸動脈-大腿動脈間脈派伝播速度 (Carotid-femoral pulse wave velocity: cfPWV) は脳血管疾患に関連することが報告されている (Vlachopoulos et al. 2010)。近年、我が国では簡便な測定方法として、上腕と足首に血圧測定用のカフを装着して測定が可能な上腕足首間脈派伝播速度

(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) が普及されている (Choo et al. 2014)。一方、血圧の変化とは無関係に血管壁の弾性を決定する指標として、 β -stiffness index と呼ばれる動脈スティフネスを評価する方法が用いられる。 β -stiffness は、超音波とトノメトリセンサを用いて、得られた頸動脈画像と頸動脈圧波形から評価される (Hirai et al. 1989)。PWV は、測定時の血圧に依存して変化するため、患者固有のパラメータとして使用することは必ずしも適切ではなく、特に、動脈スティフネスに対する血圧の影響を除外することは困難であるとされる (Hayashi et al. 2015)。一方、 β -stiffness は、測定時の血圧に依存しないという利点がある (Hayashi et al. 2015)。

1-3. 動脈スティフネスと加齢

「人は血管とともに老いる」という有名な言葉があるように、加齢に伴い、血管機能は低下していく。動脈壁の硬さを示す動脈スティフネスは、加齢とともに増大し (Dart and Kingwell 2001)、将来の脳血管疾患の独立した危険因子であることが示されている (Hodes et al. 1995)。高血圧の重症度別に年齢と動脈スティフネスの関連を検討した報告では、高血圧の重症度が高いと加齢に伴う動脈スティフネスの増大が顕著になることが示されている (Tomiyama et al. 2004)。また、男性に比べて女性では、50歳後半から動脈スティフネスが指数関数的に増大し、閉経が女性の加齢に伴う動脈スティフネスの変化に大きく影響を与えていることが示唆されている (Yamashina et al. 2002)。また、加齢に伴い中心動脈スティフネスは増大するが、末梢動脈スティフネスはあまり変化しないと考えられている (Yamashina et al. 2002)。

1-4. 動脈スティフネスと運動

加齢に伴う中心動脈スティフネスの増大は、脳血管疾患の発症リスクとなるが、習慣的な運動を行うことで動脈スティフネスの増大は抑制することが明らかにされている (Tanaka et al. 2000)。運動様式は、大きく有酸素性運動とレジスタンス運動

に分けられ (Williams et al. 2007)、それぞれの運動様式がどのように中心動脈ステイフネスに影響を与えるか検討が行われている。若年男性健常者において、急性的なレジスタンス運動は、動脈ステイフネスに好ましくない影響をもたらすという報告や (Yoon et al. 2010)、動脈ステイフネスとレジスタンス運動トレーニングとの関係を検討した先行研究では、レジスタンス運動介入では動脈ステイフネスは低下しないことや、あるいは増加することなどが報告されている (Cortez-Cooper et al. 2005)。高強度のレジスタンス運動を行っている若年アスリートは、同年代の健常者と比べて動脈ステイフネスが高いことが報告されている (Miyachi et al. 2003; Otsuki et al. 2007)。また、若年者が4ヶ月間における高強度レジスタンス運動トレーニングを実施することで動脈ステイフネスは増大することが示されているが、脱トレーニング後には動脈ステイフネスはトレーニング前にまで戻ることが報告されている (Miyachi et al. 2004)。レジスタンス運動によって動脈ステイフネスが増加するメカニズムはいまだ不明な部分が多いが、運動時に血圧が激しく上昇するため、その高い血圧に耐えるための適応現象である可能性が考えられている。一方で、中年女性において中強度のレジスタンス運動を3ヶ月間行なったところ、介入前後による動脈ステイフネスの変化は認められないことも報告されている (Yoshizawa et al. 2009)。レジスタンス運動における動脈ステイフネスへの影響は、運動強度による可能性が示唆されている。

一方、有酸素性運動は動脈ステイフネスを低下させることは様々な研究によって明らかにされている (Kakiyama et al. 2005 ; Maeda et al. 2008 ; Miyaki et al. 2009; Tanaka et al. 2000)。有酸素性運動を習慣的に継続している人では、健常者よりも動脈ステイフネスの指標である動脈コンプライアンスが高く、さらに、運動習慣のない中高齢者において、3ヶ月の有酸素性運動トレーニングを行うと、動脈コンプライアンスが増大することが報告されている (Tanaka et al. 2000)。また、運動習慣のない若年者における2ヶ月の有酸素性運動介入 (Kakiyama et al. 2005)、高齢女性に

における 6 ヶ月の有酸素性運動介入 (Maeda et al. 2008)、中年の肥満男性における 3 ヶ月の有酸素性運動介入 (Miyaki et al. 2009) によって動脈コンプライアンスが増大する報告がある。有酸素性運動時には、循環血流が増大し、その血流増大に伴い動脈壁へのずり応力が加わることで、血管拡張物質である一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) の産生増大が生じる (Moncada et al. 1991; Palmer et al. 1987)。さらに、有酸素性運動の継続により、動脈血管の NO 合成酵素の発現が増大する (Maeda et al. 2004)。すなわち、有酸素性運動によって動脈スティフネスが改善するメカニズムに血管機能の向上が関与していると考えられている。

1-5. 動脈スティフネスと栄養

ある特定の栄養素を摂取することで、動脈スティフネスが低下する可能性が示されている (Laurent et al. 2006)。閉経後女性における 8 週間のクルクミン摂取は頸動脈コンプライアンスを増大させること (Akazawa et al. 2013) や、心血管疾患のリスクが高い者は、12 週間の ω 3 脂肪酸摂取により動脈スティフネスと血管内皮機能が改善することが報告されている (Casanova et al. 2017)。また、8 週間の LTP 摂取は、閉経後女性の頸動脈コンプライアンスおよび血管内皮機能を改善させることが報告されている (Yoshizawa et al. 2009)。

1-6. 中心動脈スティフネスと認知機能および脳血流動態

頸動脈などの中心動脈は、脳に血液を供給する動脈であり、動脈スティフネスの増大は血圧や血流を緩衝する機能の低下に繋がり、脳の微小循環へ影響を与える可能性が考えられている。先行研究では、動脈スティフネスが低い者は、高い者に比べて脳血流量が多いことが示されている (Muller et al. 2007)。また、加齢による動脈スティフネスの増大は、脳萎縮および認知症発症と関連することが報告されている (Hanon et al. 2005; McEniery et al. 2005; Mitchell et al. 2004; Taddei et al. 1995)。さ

らに、中心動脈スティフネスの増大は、脳萎縮や、高齢者における記憶および実行プロセスを含む様々な認知機能低下と関連することも報告されている (DuBose et al. 2017; Hajjar et al 2016; Tarumi et al. 2014) (Figure 2-5)。しかし、中高齢者における中心動脈スティフネスと遂行機能や脳酸素化動態との関連は十分に明らかにされておらず、検討する必要がある。

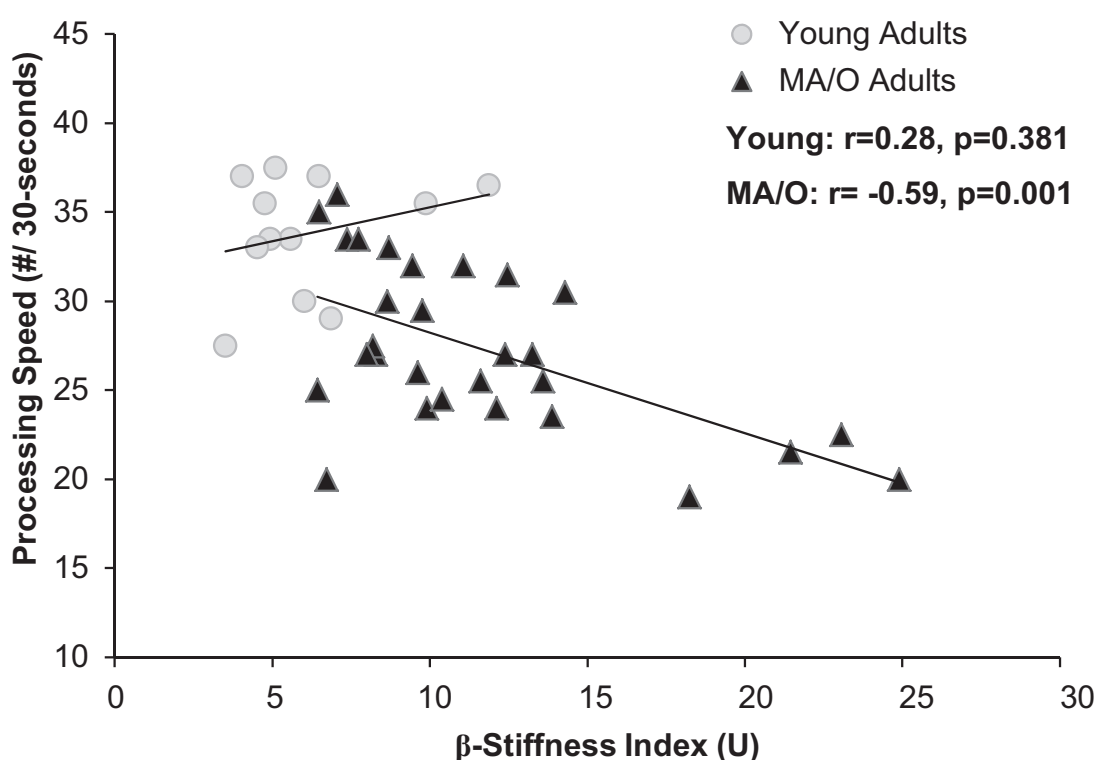


Figure 2-5: Unadjusted bivariate correlation between carotid β -stiffness index and processing speed performance in young and middle-aged/older adults. (Dubose et al. 2017) .

第3節 ラクトトリペプチド

1-1. ラクトトリペプチド

乳由来の LTP は、VPP と IPP の 2 つの生理活性トリペプチドの総称である。乳酸および細菌によるタンパク質分解作用を用いてカゼイン乳タンパク質から単離され生成される。食品で摂取することが困難とされる貴重な成分とされ、近年、機能性表示食品として注目されている。

1-2. ラクトトリペプチドの生理作用

LTP は ACE 抑制や血管拡張作用がある (Nakamura et al. 1995a; 1995b)。血圧を上昇させる ACE は、血圧調節メカニズムの一つであるレニン-アンジオテンシン系 (Renin-Angiotensin System: RAS) においてアンジオテンシン I からアンジオテンシン II を生成することで強力な血管収縮作用に伴う血圧上昇を引き起こす。動物研究において、高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat: SHR) に LTP を含む飼料を与えたところ、血圧降下作用を示したことから、LTP は *in vitro* で ACE 活性を抑制していると考えられる (Nakamura et al. 1995a; 1995b)。ヒトにおける LTP 摂取においても、血圧が降下したことを報告している (Cicero et al. 2011; Hata et al. 1996)。また、閉経後女性における頸動脈コンプライアンスおよび血流依存性血管内皮機能が改善することが報告されている (Figure 2-6)。

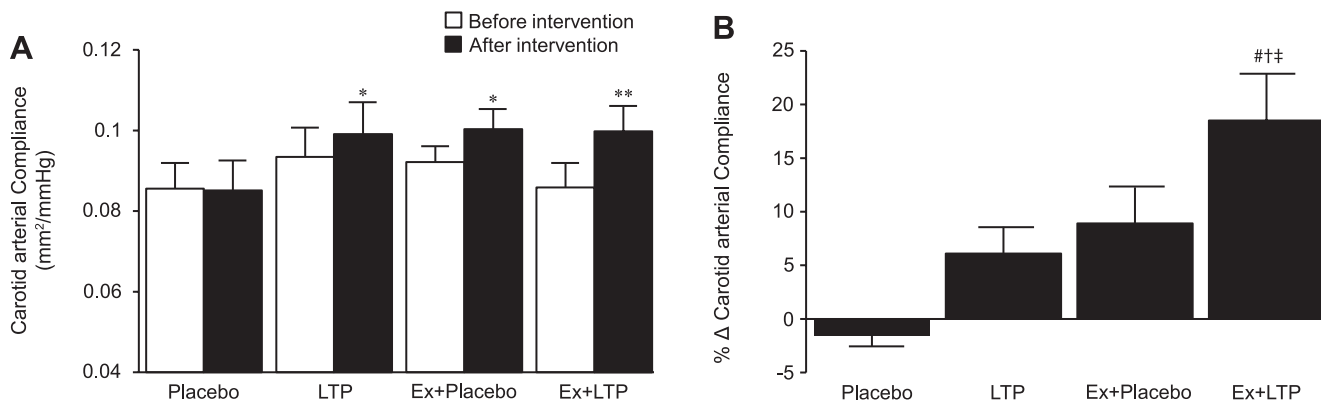


Figure 2-6: A: arterial compliance before and after intervention. B: percent changes in arterial compliance before and after intervention. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ vs. before intervention. # $P < 0.01$ vs. placebo; † $P < 0.05$ vs. lactotripeptides (LTP); ‡ $P < 0.05$ vs. exercise training (Ex) placebo. (Yoshizawa et al. 2009)

これらの効果の背景には、LTP に含まれる VPP 及び IPP が ACE 活性を阻害し、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換を抑制することで血圧降下作用が起こると考えられている (Nakamura et al. 1995a, 1995b)。このように、ヒトの生体に働きかけ、血圧および血管機能の改善効果が認められる機能成分を有する LTP の生理作用は注目されている。さらに、近年、中高齢者における LTP 摂取は中大脳動脈の血流速度を増加させることが明らかとなった (Akazawa et al. 2018)。これらのことから、LTP 摂取は脳酸素化動態を改善させる効果を有する可能性が考えられるが、LTP 摂取が脳酸素化動態に及ぼす影響は明らかにされていない。

第3章 研究目的および課題

第1節 本研究の目的と仮説

本研究では、中高齢者における習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が遂行機能および脳酸素化動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

LTP 摂取は中心動脈ステイフネス、脳酸素化動態を向上させ、有酸素性運動を併用することで遂行機能も含めさらに向上すると仮説を立てた。また、介入による遂行機能や脳酸素化動態の向上に、中心動脈ステイフネスの低下が関連すると仮説を立てた。

第2節 本研究の課題

本研究の目的を達成するために、以下の研究課題を設定した。

【研究課題 1】 脳酸素化動態および遂行機能の加齢変化に関する横断研究

加齢により認知機能は低下するがその機序は十分に明らかにされていない。研究課題 1 では、脳活動に重要な脳酸素化動態および遂行機能の年代別変化を横断的に検討した。

【研究課題 2】 脳酸素化動態および遂行機能と動脈ステイフネスの関連性に関する横断研究

加齢に伴う中心動脈ステイフネスの変化には認知機能や脳血流動態と関連するが、脳酸素化動態に及ぼす影響は明らかにされていない。研究課題 2 では、脳酸素化動態および遂行機能と動脈ステイフネスの関係を横断的に検討した。

【研究課題 3】 習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が脳酸素化動態と遂行機能に及ぼす影響に関する介入研究

研究課題 3 では、動脈ステイフネスを相加的に改善させる有酸素性運動と LTP 摂

取に着目し、中高齢者を対象に、8週間の有酸素性運動およびLTP摂取が遂行機能と脳酸素化動態に及ぼす影響を検討した。さらに、その機序に動脈ステイフネスが関与するか否かを検討した。

第3節 本研究の課題のまとめ

本研究では、まず、遂行機能の向上のために脳酸素化動態に着目した。そこで、【研究課題 1】において、中高齢者における脳酸素化動態、遂行機能の加齢変化を検討することとした。さらに動脈ステイフネスが関連するかを検討するために、【研究課題 2】で両者の関係性を横断的研究により検討することとした。そして、【研究課題 3】において、有酸素性運動とLTP摂取が遂行機能の向上や脳酸素化動態に与える影響を検討し、さらに動脈ステイフネスが関与するか否かを検討することにした。

第4章 【研究課題1】脳酸素化動態および遂行機能の加齢変化に関する 横断研究

第1節 緒言

我が国において、認知機能の低下を伴う高齢者の増加は、公衆衛生上の重大な懸案事項である。加齢に伴う脳構造や脳機能の低下は、認知機能にも影響を及ぼす (Park et al. 2001)。行動、思考および感情の制御に関連する様々な高次認知プロセスからなる遂行機能は、周囲に対する注意や判断などを担うため、高齢者の日常生活が安全かつ自立し続けるために重要である (Forte et al. 2015)。遂行機能は、前頭前野皮質として知られる脳の前部領域によって行われる。前頭前野は加齢による萎縮が顕著であり (Raz and Rodrigue 2006; Jurado and Rosselli 2007; Head et al. 2008)、遂行機能の指標であるストループテストの反応時間は高齢者で遅延することが報告されている (Lucas et al. 2012; Laguë-Beauvais et al. 2013)。しかし、遂行機能の詳細な加齢変化ならびにその機序は十分に明らかにされていない。

脳酸素化動態は、適切な脳機能を発揮する上で重要な役割を果たす (Fabiani et al. 2014)。脳活動が必要とする酸素や栄養の需要を満たすためには、脳血管は拡張し、脳血管の血流は増大する。これはNVCとして知られ (Girouard and Iadecola. 2006)、前頭前野における遂行機能の調節に関連している。さらに、中高齢者における遂行機能課題中の半球優位性の欠如は、遂行機能の低下と関連している (Colombe et al. 2005; Nielson et al. 2002; Reuter-Lorenz et al. 2000; Zysset et al. 2007)。右前頭前野に比べて左前頭前野の酸素化動態が高い中高齢者は、遂行機能の成績が良いことが示されている (Hyodo et al. 2016)。これらの研究は、左脳半球の脳酸素化動態が、加齢による遂行機能の低下に関連している可能性を示唆している。しかし、遂行機能の変化やそれに伴う脳酸素化動態の詳細な加齢変化は不明である。

そこで、本研究課題は、遂行機能の変化やそれに伴う脳活動の加齢変化を明らかにするために、脳活動時に賦活する脳酸素化動態に着目し、中高齢者における遂行

機能と脳酸素化動態を年代別に検討した。

第2節 方法

1-1. 被験者

明らかな疾患や服薬習慣のない成人健常者 98 名を対象とした。被験者を年代別に、若年者 (20-39 歳、Young 群:22 名)、50 代 (50-59 歳、50s 群:22 名)、60 代 (60-69 歳、60s 群:40 名) および 70 代 (70-79 歳、70s 群:14 名) の 4 群に分けた。被験者の募集は、広報誌や知人の紹介を通しておこなった。すべての被験者に、実験の目的と内容を説明し、書面にて実験の参加に対する同意を得た。本研究は、筑波大学体育系研究倫理委員会の承認を得て実施された (No. 体 28-134 号)。

1-2. 実験プロトコル

実験は、一定温度に管理された静かな部屋 (24-26 °C) にて実施された。被験者には、12 時間以内の飲食およびアルコールやカフェインの摂取を控えさせ、激しい運動を行わないように指示し、測定は午前中に実施した。なお、若年女性は月経開始後 3~7 日の卵胞期に測定を実施し、50 代以降の中高齢女性は全員閉経後を迎えている者を対象とした。全ての被験者は、身長および体重を測定後に、ストループテスト中の脳酸素化動態を fNIRS にて測定した。

1-3. 本測定項目

ストループテスト

遂行機能を評価するために、先行研究に基づいて、一致条件の EASY 課題とストループ条件の HARD 課題の 2 つの条件を含むストループテストを実施した (Stroop 1935)。EASY 課題は、スクリーンの上部にカラーの視覚的刺激 (XXXXX) (赤、青、緑、黄のいずれか) が呈示されており、下部の左右に提示される黒色で書かれた色

の名前と一致する方を、被験者が左右のボタンで選択回答する課題である。HARD課題は、スクリーンの上部に色と一致しない色の文字が呈示されており（例えば、あおという単語が赤色で表示されている）、その文字の色を下部の左右に呈示される色と意味が一致しない文字から選択回答する課題である（Figure 4-1）。それぞれの課題は、1分間で15問からなり、各課題を2セット行った。慣れの影響がないように、3回の練習（1-2週間前、1時間前、測定直前）を行なった。本研究では、HARD課題とEASY課題におけるそれぞれの反応時間を測定し、その差（ストループ干渉時間）を算出して、遂行機能の指標とした。

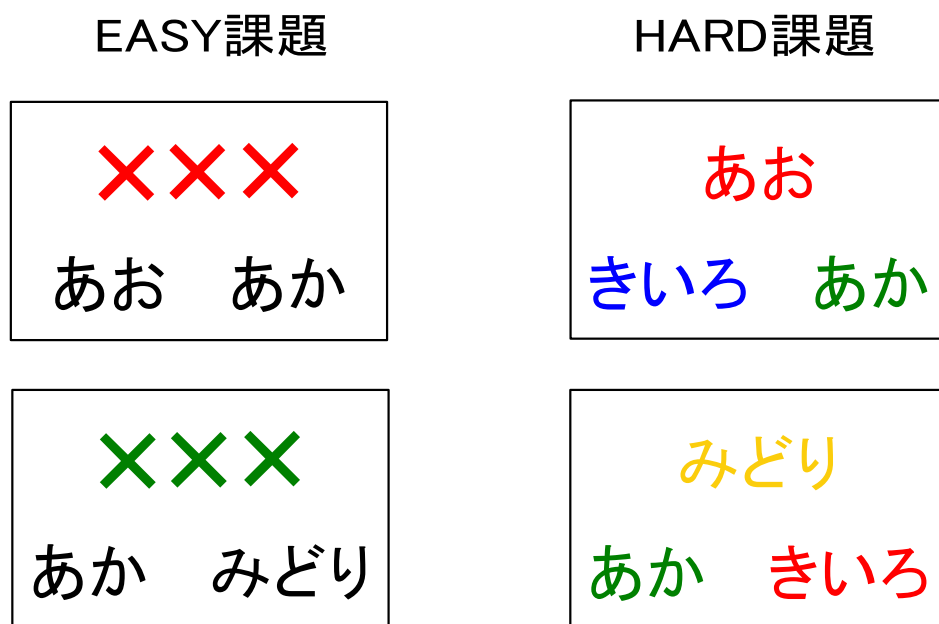


Figure 4-1: Color word Stroop task presentation.

脳酸素化動態

ストループテスト中の脳酸素化動態を評価するために、光脳機能イメージング装置（SMARTNIRS, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan）を使用した。これは、fNIRSを用いた大脳皮質付近の神経活動に伴い変化する血流量の相対的変化を多点で計測する装置であり、光の吸収係数の違いを利用して血中のoxy-Hbおよびdeoxy-Hb濃

度の変化量を測定することができる (Schecklmann et al. 2008)。カスタムメイドの前額用ヘッドホルダーを使用して、2つの2×4のマルチチャンネルプローブを額、こめかみ、前頭前野領域を覆うように、国際10-20法 (Jasper 1958) を基に中央がFPZ (前頭極正中部) と一致するように装着した。プローブは、8個の照射部と8個の受信部から構成され、合計20のチャンネルにより測定した。装置のサンプリング周波数は、 $(1/0.027 = 37 \text{ Hz})$ である。60秒のEASY課題2セットおよびHARD課題2セットが交互に続き、その課題の間が60秒のレストで構成されるブロックデザインを用いた (Akazawa et al. 2018)。本研究では、前頭前野部分を解析するため、右 (ch4, ch11, ch12, ch18) および左 (ch3, ch9, ch10, ch17) の前頭前野について、各部位4つの隣接チャンネルのシグナルを合計した (Figure 4-2)。機械的ノイズなどの高周波成分を除去するために計測データに3秒間の移動平均を施した (Takeda et al. 2007)。さらに、各課題直前の10秒間と各課題終了の20秒後の10秒間の値を基にベースライン補正を行い、トレンドを除去した。また、神経活動が生じてから脳血流変化のピークまで10秒かかるため、課題開始10秒後から60秒までを解析区間とし、それぞれの課題の開始前10秒間の平均値からのoxy-Hb変化量を算出した。ストループ干渉の遂行機能に関連するoxy-Hb変化として、ストループ干渉時間の算出方法と同様に、HARD課題のoxy-Hb変化からEASY課題のoxy-Hb変化を引き算することにより計算した。

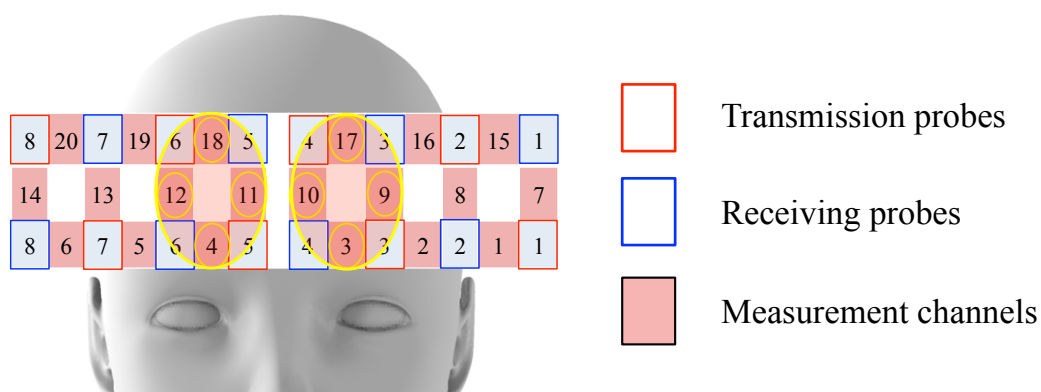


Figure 4-2: Schematic representation of near-infrared spectroscopy (fNIRS) probes.

1-4. 統計処理

すべての測定項目は、平均±標準誤差で示した。加齢変化を検討するため、Dunnettの検定法を用い、若年者を対象群として中高齢者の各群と比較した。群内の左右脳のoxy-Hbシグナル変化の比較は、対応のあるt検定を用いた。統計的有意水準は5%とした。統計処理ソフト(IBM SPSS Statics version 24, SPSS Japan 社製)を使用した。

第3節 結果

被験者特性をTable 4-1に示す。身長はYoung群と50s群、60s群、70s群との間で有意差が認められた($P < 0.05$)。体重はYoung群と60s群、70s群との間で有意な差が認められた($P < 0.05$)。収縮期血圧と拡張期血圧はYoung群と50s群、60s群との間で有意差が認められた。

ストループ干渉時間はYoung群と比較して、50s群では有意な差が認められなかったが、60s群と70s群で有意に遅延した(それぞれ $P = 0.029$, $P < 0.001$) (Figure 4-3)。同様に、左前頭前野のoxy-Hbシグナルは、Young群と比較して、60s群と70s群で有意に低い値を示した(それぞれ $P = 0.003$, $P = 0.009$) が、50s群では有意差が認められなかった。一方で、右前頭前野のoxy-Hbシグナルには群間差が認められなかった。さらに、Young群における前頭前野のoxy-Hbシグナルに有意な左右差が認められ($P = 0.036$)、50s群、60s群および70s群では左右差が認められなかった (Figure 4-4)。

第4節 考察

本研究では、遂行機能および脳酸素化動態の加齢変化を検討した。Young群と比較して、60s群および70s群では、ストループ干渉時間が有意に遅延し、左脳前頭前野のoxy-Hbシグナルが有意に低下していた。しかし、右前頭前野では有意な低下は認められなかった。さらに、Young群では、前頭前野に有意な左半球優位が認

められたが、50s 群以上の高齢者では認められなかった。これらのことから、若年者と比較して 60 代以降でストループ干渉および左前頭前野の酸素化動態が顕著に低下することが示された。

ストループ干渉時間は、加齢と共に遅延していき、特に 60 歳以上で顕著であった。本研究と同様に、60 歳以上の中高齢者は若年者と比較してストループ干渉時間が有意に遅延していることが報告されている (Rodríguez-Aranda and Sundet 2006)。さらに、若年者と比べて中高齢者の切り替え機能 (task-switching task) が劣っていることも報告されている (Vasta et al. 2018)。本研究では、初めて各年代におけるストループ干渉を評価し、60 歳以上で遂行機能が低下することを明らかにした。

本研究では、ストループ干渉時間と同様に、Young 群と比較して 60 代から左前頭前野の oxy-Hb シグナルが有意に低かった。fNIRS を用いた研究において、Kahlaoui et al (2012) は、高齢者における言語流暢テスト (Verbal fluency task: VFT) 中の脳の oxy-Hb シグナルは、若年者と比較して左右両方の前頭前野で有意に低かったことを報告している。Obayashi et al (2013) は、高齢者の前頭葉前部 (Hypofrontal anterior) における oxy-Hb シグナルは低く、VFT の成績と関連していることを報告している。Beauvais et al (2013) は、干渉と切り替えの 2 つの遂行機能タスク中の oxy-Hb シグナルは、前頭前皮質において年齢差が認められることを報告している。本研究では、ストループテスト中の oxy-Hb シグナルは左前頭前野において年齢変化が認められた。これらの結果は、加齢は遂行機能に関わる前頭前野の脳活動を減衰する可能性を示唆している。

若年者ではストループテスト中の前頭前野における oxy-Hb シグナルに左右差が認められたが、中高齢者における左右差は認められなかった。これまでに、左半球の前頭前野が優位に活動することは、ストループテストなど言語処置に関連する認知機能課題において示されている (Derrfuss et al. 2005; Nee et al. 2007; Perret 1974; Yanagisawa et al. 2010)。中高齢者における言語認知中の脳神経活動の半球優位性の

減少は、「高齢者の半球非対称性低下」(Hemispheric asymmetry reduction in older adults: HAROLD)と呼ばれるモデルで概念化されている(Cabeza 2002)。また、oxy-Hb シグナルは加齢に伴い減少し、半球優位性も低下することが報告されている(Harrmann et al. 2006)。本研究では、若年者で認められた左半球優位は、中高齢者では認められなかった。これらのことから、加齢に伴う脳酸素化パターンの変化も遂行機能の低下に関連している可能性も考えられる。

第5節 まとめ

ストループ干渉および左前頭前野の oxy-Hb シグナルは、60 歳代以降で若年者と比較して低いことが示された。このことは、加齢に伴う遂行機能の低下には、左前頭前野の酸素化動態の低下が関連する可能性を示唆している。したがって、加齢による左前頭前野の酸素化動態の低下を抑制することが遂行機能低下の予防に重要であることが考えられる。

Table 4-1. Characteristics of the participants

	Young	50s	60s	70s
n (Males/Females)	n = 22 (15/7)	n = 22 (10/12)	n = 40 (9/31)	n = 14 (6/8)
Age, years	27 ± 1	55 ± 1**	64 ± 0**	74 ± 1**
Height, cm	169 ± 2	163 ± 1*	158 ± 1**	160 ± 2**
Weight, kg	64 ± 2	60 ± 2	55 ± 1**	52 ± 2**
BMI, kg/m ²	22 ± 1	23 ± 1	22 ± 0	20 ± 1
SBP, mmHg	116 ± 2	128 ± 4*	126 ± 2*	126 ± 4
DBP, mmHg	69 ± 1	80 ± 2**	76 ± 1**	74 ± 2
Heart rate, bpm	59 ± 2	59 ± 2	60 ± 1	63 ± 2

Data are shown as the mean ± S.E.

n, number of participants; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. Dunnnett's test was used to compare group differences against young group. ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ vs Young.

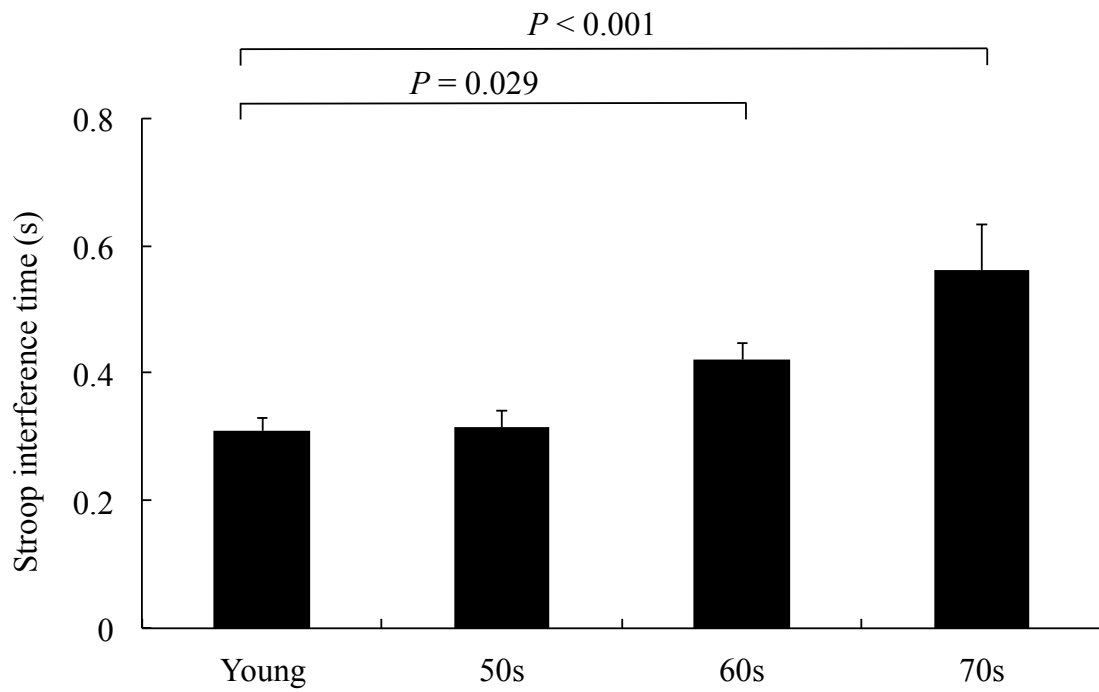


Figure 4-3: Stroop interference time. Values represented as mean \pm S.E. Dunnett test was used to compare the group differences against young group (Hamasaki et al. 2018) .

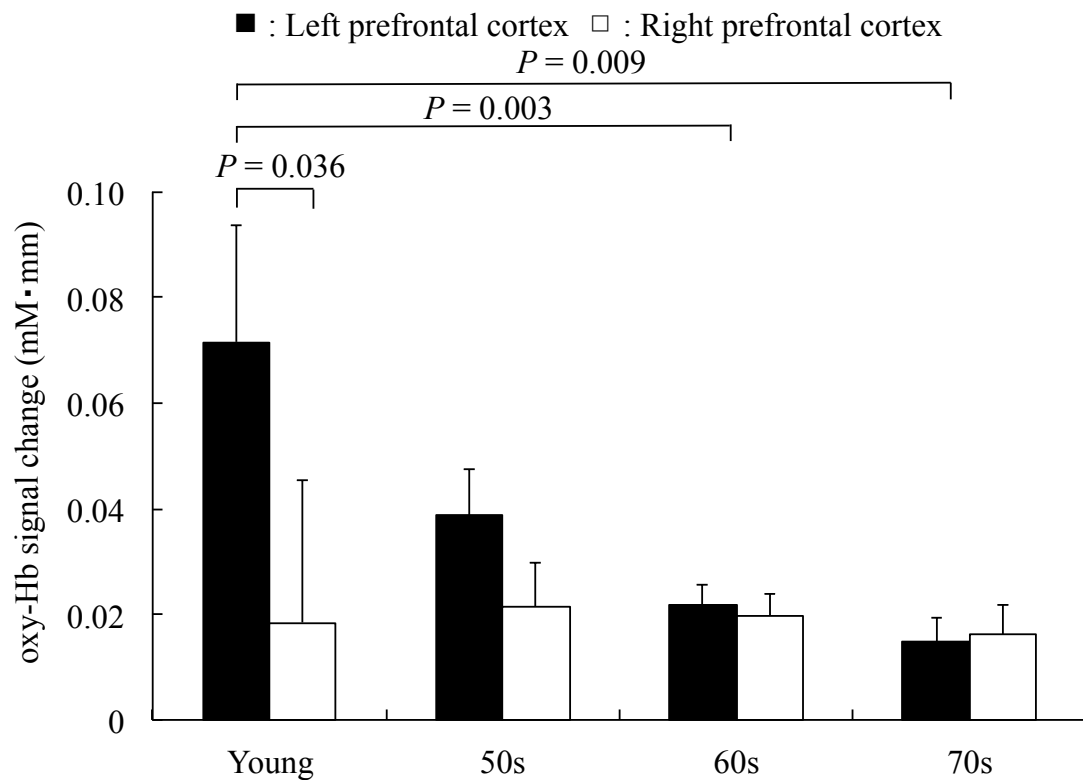


Figure 4-4: Oxy-Hb signal change. Black bar shows the left prefrontal cortex and white bar shows the right prefrontal cortex. Values represented as mean \pm S.E. Dunnett's test was used to compare group differences against young group and a student's paired t-test was used to compare oxy-Hb signal change in the left and right frontal cortex within each group (Hamasaki et al. 2018) .

第5章 【研究課題 2】 脳酸素化動態および遂行機能と

動脈スティフネスの関連性に関する横断研究

第1節 緒言

研究課題 1 によって、加齢に伴う遂行機能の低下には、左前頭前野の酸素化動態の低下が関連することが示唆された。認知機能および脳血流の低下は血管機能の低下と関連することが示唆されている (de la Torre. 2000; Ruitenberg et al. 2005)。動脈スティフネスの増大は、脳萎縮と相関し、高齢者における記憶および実行プロセスを含む様々な認知機能を低下させることが報告されている (DuBose et al. 2017; Hajjar et al 2016; Tarumi et al. 2014)。さらに、加齢による動脈スティフネスの増大は、脳萎縮および認知症を引き起こす原因となることが示唆されている (McEniery et al. 2005; Mitchell et al. 2004; Taddei et al. 1995)。

脳に血流を供給する頸動脈などの中心動脈は、弾性線維に富み、伸展性に優れており、血圧や血流を緩衝する機能を持つ。先行研究では、中心動脈のスティフネスが低い人は、高い人と比較して脳血流量が多いことが示されている (Muller et al. 2007)。さらに、中心動脈スティフネスの増大およびそれに伴う血管の緩衝機能低下は、脳灌流の低下や脳血管へのダメージ増大に関与し、認知機能の低下に影響を及ぼす可能性が示唆されている (Fernando et al. 2006; Moody et al. 1990)。一方で、認知機能発揮には、脳神経活動に見合った酸素を脳に供給する必要がある。そのため、脳神経が賦活すると、その活動部位では代謝需要に応じた血流が増加する (Roy and Sherrington 1890)。しかし、中高齢者における中心動脈スティフネスと遂行機能中の脳酸素化動態との関係は明らかになっていない。そこで本研究は、中高齢者における脳酸素化動態および遂行機能と動脈スティフネスの関係を明らかにすることを目的とした。

第2節 方法

1-1. 被験者

明らかな疾患のない 50 歳以上の健康な中高齢者 62 名（男性 22 名、閉経後女性 40 名、年齢 51-79 歳）を対象とした。すべての被験者は、心疾患や脳血管疾患などの既往歴や服薬・サプリメント摂取習慣がなく、喫煙、服薬、運動習慣のある者は除外した。全ての被験者に対して、実験の目的と内容について説明し、実験参加に対する同意を得ておこなった。本研究は、筑波大学体育系研究倫理委員会の承認を得て実施した（No. 体 28-134 号）。

1-2. 実験プロトコル

本実験は、一定温度に管理された静かな部屋（24-26 °C）にて実施された。被験者には、12 時間以内の飲食およびアルコールやカフェインの摂取を控えさせ、激しい運動を行わないように指示した。全ての被験者は、身長および体重を測定後に、15 分間の仰臥位での安静姿勢を保ち、動脈スティフネスの測定を実施した。その後、ストループテスト中の脳酸素化動態を fNIRS にて測定した。

1-3. 本測定項目

ストループテスト

遂行機能を評価するために、先行研究に基づいて、一致条件の EASY 課題とストループ条件の HARD 課題の 2 つの条件を含むストループテストを実施した（Stroop 1935）。EASY 課題は、スクリーンの上部にカラーの視覚的刺激（XXXXX）（赤、青、緑、黄のいずれか）が呈示されており、下部の左右に提示される黒色で書かれた色の名前と一致する方を、被験者が左右のボタンで選択回答する課題である。HARD 課題は、スクリーンの上部に色と一致しない色の文字が呈示されており（例えば、あおという単語が赤色で表示されている）、

その文字の色を下部の左右に呈示される色と意味が一致しない文字から選択回答する課題である (Figure 4-1)。それぞれの課題は、1分間で15問ずつからなり、それぞれの課題を2セット行った。慣れの影響が生じないように、3回の練習 (1-2週間前、1時間前、測定直前) を行なった。本研究では、HARD課題とEASY課題におけるそれぞれの反応時間を測定し、その差 (ストループ干渉時間) を算出して、遂行機能の指標とした。

脳酸素化動態

ストループテスト中の脳酸素化動態を評価するために、光脳機能イメージング装置 LABNIRS (SMARTNIRS, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) を使用し、血中の oxy-Hb 濃度変化を測定した (Scheckmann et al. 2008)。課題1と同様に、カスタムメイドの前額用ヘッドホルダーを使用して、2つの2×4のマルチチャンネルプローブを額、こめかみ、前頭前野領域を覆うように、国際10-20法 (Jasper 1958) を基に中央がFPZ(前頭極正中部)と一致するように装着した。プローブは、8個の照射部と8個の受信部から構成され、合計20のチャンネルにより測定した。装置のサンプリング周波数は、 $(1/0.027 = 37 \text{ Hz})$ である。60秒のEASY課題2セットおよびHARD課題2セットが交互に続き、その課題の間が60秒のレストで構成されるブロックデザインを用いた (Akazawa et al. 2018)。本研究では、前頭前野部分を解析するため、右 (ch4, ch11, ch12, ch18) および左 (ch3, ch9, ch10, ch17) の前頭前野について、各部位4つの隣接チャンネルのシグナルを合計した。機械的ノイズなどの高周波成分を除去するために得られた計測データに3秒間の移動平均を施した (Takeda et al. 2007)。さらに、各課題直前の10秒間と各課題終了の20秒後の10秒間の値を元にベースライン補正を行い、トレンドを除去した。また、神経活動が生じてから脳血流変化のピークまで10秒かかるため、課題開始10秒後から60秒までを解析区間とし、それ

それぞれの課題の開始前 10 秒間の平均値からの oxy-Hb 変化量を算出した。ストループ干渉の遂行機能に関連する oxy-Hb 変化として、ストループ干渉時間の算出方法と同様に、HARD 課題の oxy-Hb 変化から EASY 課題の oxy-Hb 変化を引き算することにより計算した。

動脈スティフネス

動脈スティフネスは、超音波診断装置 (En Vsiar; Koninklijke Philips Electronics, The Nettherland) およびトノメトリセンサ (Form PWV/ABI; Colin Medical Technology, Japan) を用いて、得られた頸動脈画像と頸動脈圧波形から β -stiffness を評価した。右総頸動脈の画像を高解像度のトランスデューサーを用いて、B モードにて記録した (EnVisor; Koninklijle Philips Electronics, Eindhoven, the Netherlands)。頸動脈洞から 1~2cm 近位部における頸動脈の遠壁の内膜と近壁の内中膜の距離を血管径として測定した。頸動脈圧波形をトノメトリセンサ (Form PWV/ABI, Colin Medical Technology, Komak,i Japan) にて記録し、上腕血圧の平均血圧と拡張期血圧により補正することで、頸動脈圧を算出した。収縮期と拡張期における血管径をそれぞれ 3 か所測定し、10 回以上の連続した心周期の血管径を解析した。これらの血管画像と圧波形は PC に取り込み、オフラインで解析した。また、上腕の血圧および心拍数は脈波解析装置 (Form PWV/ABI, Colin Medical Technology, Komaki, Japan) によって測定した。

1-4. 統計処理

測定項目のうち、正規分布しているデータを平均 \pm 標準偏差にて、正規分布していないデータを中央値と四分位範囲で表記した。また、遂行機能、脳酸素化動態および動脈スティフネスの関係を検討するために、Spearman の順位相関係数を用いた。なお、正規性の検討については Shapiro-Wilk 検定を行った。さ

らに、動脈スティフネスの影響を検討するため、 β -stiffness の中央値 (β -stiffness: 8.1 U) を基準に、高スティフネス群 ($n = 31$) と低スティフネス群 ($n = 31$) に群分けした。群間比較には、Mann-Whitney の U 検定を用いて、群内比較には Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。統計的有意水準は 5% とした。統計処理には、IBM SPSS Statics version 24 を使用した。

第3節 結果

被験者特性を Table 5-1 に示す。男性 22 名、女性 40 名、平均年齢 62.9 ± 6.5 歳であった。ストループ干渉時間と β -stiffness に有意な正の相関関係が認められた ($r = 0.43, P < 0.001$; Figure 5-1)。また、ストループ干渉時間と左前頭前野の oxy-Hb シグナルに有意な負の相関関係が認められたが ($r = -0.42, P = 0.001$; Figure 5-2A)、右前頭前野と有意な相関関係は認められなかった ($r = 0.01, P = 0.94$; Figure 5-2B)。さらに β -stiffness と左前頭前野の oxy-Hb シグナルに有意な負の相関関係が認められたが ($r = -0.38, P = 0.002$; Figure 5-3A)、右前頭前野とは有意な相関関係が認められなかった ($r = 0.04, P = 0.766$; Figure 5-3B)。年齢を制御変数とした偏相関において、 β -stiffness とストループ干渉時間 ($r = 0.30, P = 0.018$) に有意な正の相関関係が認められ、 β -stiffness と左脳前頭前野の oxy-Hb 変化 ($r = -0.28, P = 0.027$) には有意な負の相関関係が認められた。

高スティフネス群と低スティフネス群の身体特性を Table 5-2 に示す。両群間における年齢、身長、体重、BMI、血圧、心拍数には有意差が認められなかった。さらに、各群における左右の oxy-Hb シグナルを Figure 5-4 に示す。低スティフネス群における左前頭前野の oxy-Hb シグナルは、高スティフネス群と比較して有意に高かった ($P = 0.011$)。低スティフネス群において、左脳前頭前野の oxy-Hb シグナルは、右前頭前野の oxy-Hb シグナルと比較して有意に高かった ($P = 0.014$)。一方、高スティフネス群では、同様の左右差は認められなかった。

た ($P = 0.538$)。

第4節 考 察

本研究課題では、中高齢者における動脈スティフネスと遂行機能および脳酸素化動態の関係を横断的に検討した。その結果、 β -stiffness と遂行機能および左前頭前野の oxy-Hb シグナルが有意に関連していることが認められた。さらに遂行機能中の左前頭前野の oxy-Hb シグナルは、低スティフネス群が高スティフネス群に比べて有意に高かった。また、低スティフネス群では、左前頭前野の oxy-Hb シグナルは、右前頭前野に比べて有意に高かった。これらのことから中心動脈スティフネスは、左前頭前野の酸素化ヘモグロビンおよびストループ干渉時間と関連することが示された。さらに、動脈スティフネスが低いと右前頭前野に比べ、左前頭前野の酸素化動態の変化が高くなることが示された。

本研究により、頸動脈 β -stiffness は前頭前野における oxy-Hb シグナルと有意な負の相関関係があることが明らかとなった。中心動脈のスティフネスが増大すると、血流を緩衝する能力が失われる (Fernando et al. 2006; Moody et al. 1990)。Tarumi et al (2015) は、中心動脈スティフネスが、高齢者の脳白質および神経機能のニューロンファイバーの低下と関連していることを示している。Mitchell et al (2011) は、MRI を用いて検討したところ、脳灰白質、白質領域はともに、大動脈スティフネスや頸動脈拍動性と関連することを報告している。Heffernan et al (2018) は、高齢者における頸動脈スティフネスおよび中大脳動脈の血流拍動性は認知課題タスク中に増大し、遂行機能の成績低下に関連することを示している。これらの研究では、頭蓋内動脈に血液を供給する頸動脈の加齢によるスティフネス増大は、毛細血管に過剰なエネルギーを伝達し、それによって脳構造および容積変化を誘発する可能性を示唆している。本研究では、脳神経活動の指標である脳酸素化動態を fNIRS で評価した。脳内の神経活動には、NVC

という神経活動に応じた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することで、局所的に脳血流が上昇する反応があることが知られている (Roy and Sherrington. 1890)。神経活動時には、脳組織へ十分な酸素が活動部位へ供給されている (Fox and Raichle. 1986)。すなわち、脳の特定期領域における oxy-Hb シグナルの増大は、神経活動におけるその領域への脳血流量の増大を反映している。本研究は、認知課題中の神経活動に伴う脳血流の変化と中心動脈スティフネスとの関連を明らかにした最初の知見である。

興味深いことに、本研究は、頸動脈 β -stiffness が、右前頭前野ではなく左頭前野の oxy-Hb シグナルと有意な負の相関関係を示すことを明らかにした。さらに、低スティフネス群では、前頭前野における oxy-Hb シグナルに左右差が認められた。これまでの研究では、言語プロセスを含む認知機能課題中に認められる神経活動は、左半球が有意に活性化することを示唆している (Derrfuss et al. 2005; Nee et al. 2007; Perret 1974; Yanagisawa et al. 2010)。右半球よりも左半球での高い脳の活性化は、ストループテスト、Flanker テスト、Go-no-go テスト、および作業記憶タスクのような言語タスクの成績と関連している (Colcombe et al. 2005; Nielson et al. 2002; Reuter-Lorenz et al. 2000; Zysset et al. 2007)。すなわち、左半球の、特に左前頭前野が、遂行機能を支配している領域であることが示唆されている。さらに、Tarumi et al (2015) は、遂行機能タスクによって脳の活性化された領域における神経線維が中心動脈スティフネスと関連していることを報告している。本研究において、中心動脈スティフネスは遂行機能に関連する脳領域における脳酸素化動態と関連することが示唆された。

認知機能に関する最近の研究では、血管機能が認知機能低下の予測因子である可能性が示されている (Fujiwara et al. 2005; Gutierrez et al. 2015; Muller et al. 2007; Taniguchi et al. 2015; Tarumi et al. 2014; Waldstein et al. 2008; Watson et al. 2011)。縦断的研究では、正常な認知機能を有する成人において、PWV で評価

した動脈ステイフネスが高いことが、記憶および注意を含む認知機能の将来の低下と関連することが報告されている (Waldstein et al. 2008)。また、健常高齢者を対象とした研究では、頸動脈 β -stiffness と課題遂行速度の間に負の相関が認められている (DuBose et al. 2017)。本研究の結果も先行研究と一致しており、低ステイフネス群ではストループ干渉時間が高ステイフネス群より短いことが明らかとなった。したがって、動脈ステイフネスは、遂行機能に関する認知機能の成績と関連することから、動脈ステイフネスの改善は遂行機能を向上させる可能性が考えられる。

第5節 まとめ

本研究課題は、明らかな疾患のない健康な中高齢者を対象に、動脈ステイフネスと遂行機能および脳酸素化動態の関連性を検討した。中心動脈ステイフネスは、左前頭前野の酸素化ヘモグロビンおよびストループ干渉時間と関連することが明らかになった。さらに、動脈ステイフネスが低いと右前頭前野に比べ、左前頭前野の酸素化ヘモグロビン変化が高くなることが明らかになった。これらの知見から、中心動脈ステイフネスの増大は左前頭前野の酸素化動態を悪化させ、遂行機能低下と関連することが示唆された。

Table 5-1. Characteristics of the participants

Variable	Value	
n	62 (M22/F40)	
Age, years	62.9	± 6.5
Height, cm	160.0	± 8.0
Weight, kg	56.4	± 9.3
BMI, kg/m ²	21.9	± 2.6
SBP, mmHg	126.4	± 15.1
DBP, mmHg	76.8	± 9.6
Heart rate, bpm	59.8	± 8.3
Carotid SBP, mmHg	117.1	± 15.4
Carotid PP, mmHg	38.3	[33.1-46.2]
β-stiffness index, U	8.1	[6.5-9.9]
Stroop interference time, s	0.38	[0.28-0.47]
Oxy-Hb signal change: Left prefrontal cortex, mM•mm	0.022	[0.009-0.047]
Oxy-Hb signal change: Right prefrontal cortex, mM•mm	0.015	[0.005-0.030]

Data are shown as the mean ± S.D, or median [interquartile range], as appropriate.

n, number of subjects; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure.

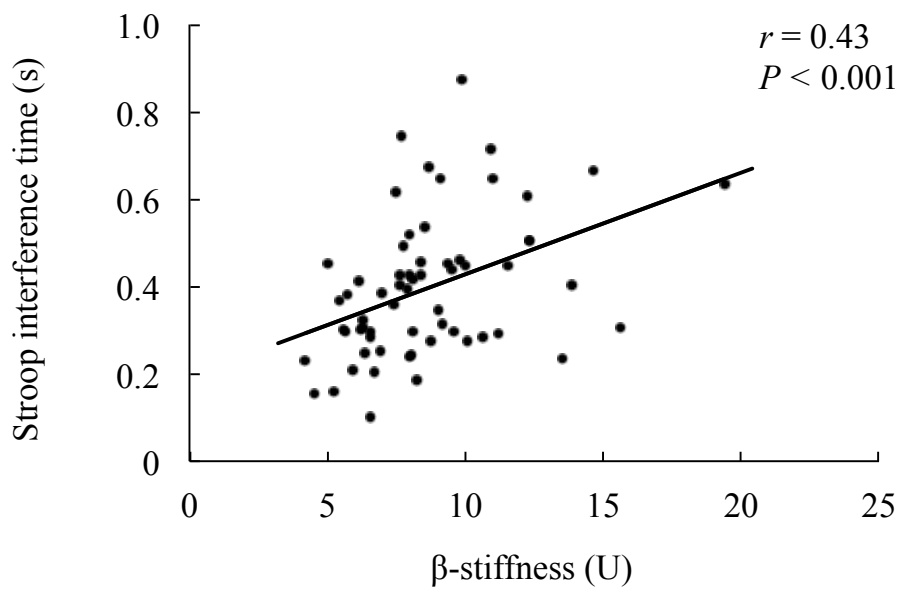


Figure 5-1: Relationship between β -stiffness and Stroop interference time.

Relationships were assessed using Spearman's rank correlation coefficients (Hamasaki et al. 2018) .

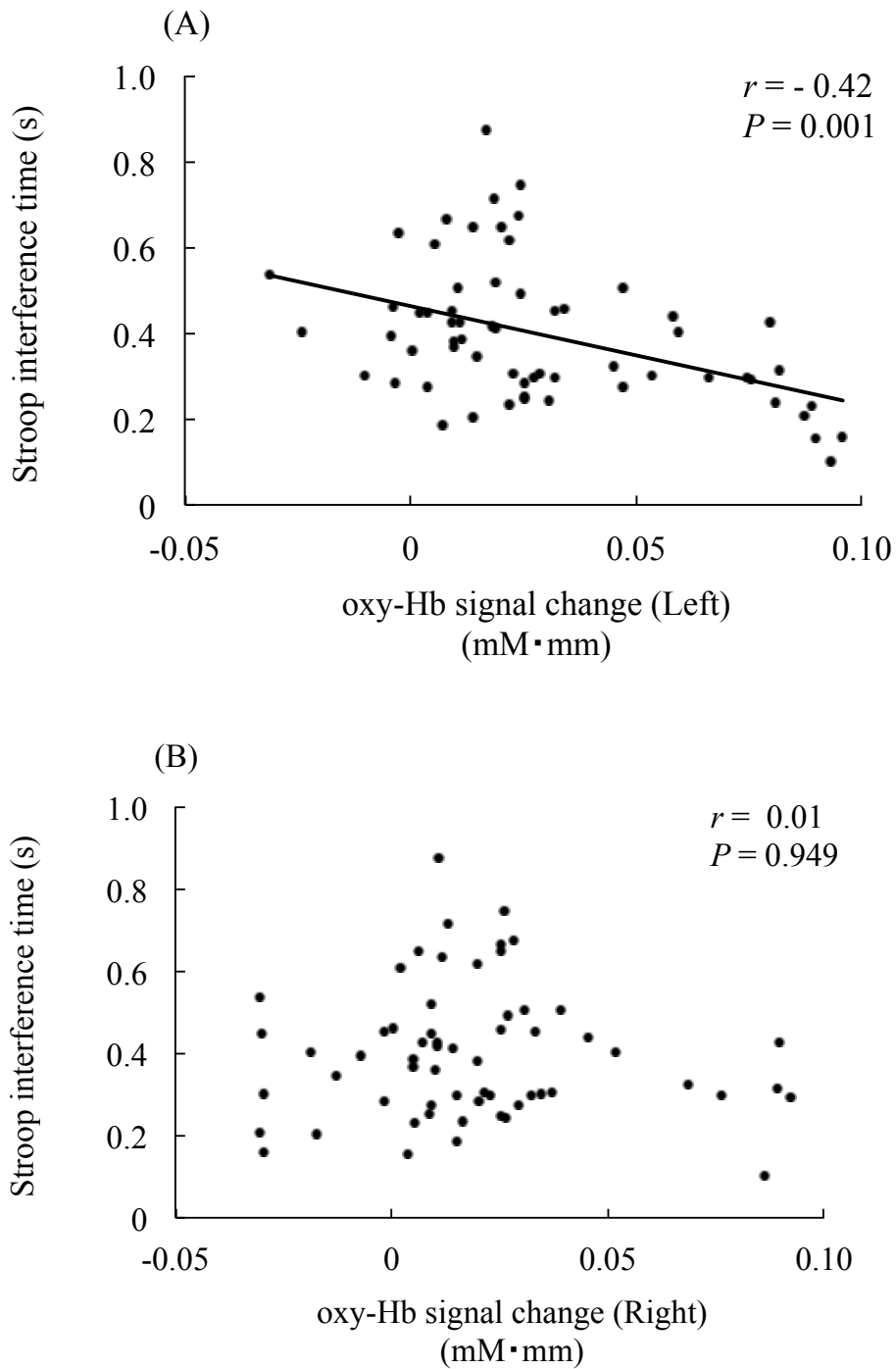


Figure 5-2: Relationship between Stroop interference time and oxy-Hb signal change in the (A) left and (B) right prefrontal cortices. Relationships were assessed using Spearman's rank correlation coefficients (Hamasaki et al. 2018) .

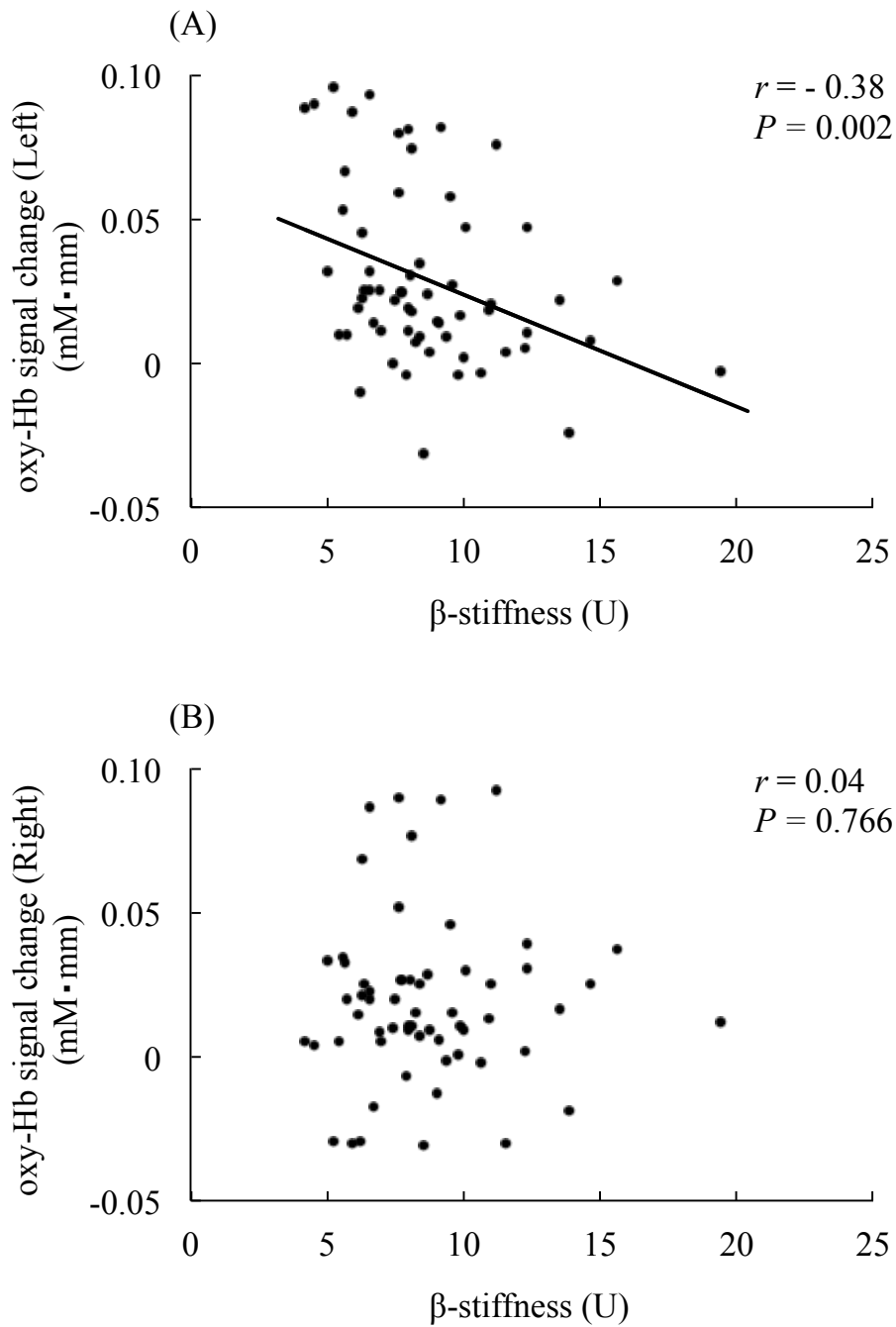


Figure 5-3: Relationship between β -stiffness and oxy-Hb signal change in the (A) left and (B) right prefrontal cortices. Relationships were assessed using Spearman's rank correlation coefficients (Hamasaki et al. 2018) .

Table 5-2. Characteristics of the participants grouped into low and high arterial stiffness

Variable	Low Stiffness	High Stiffness	<i>P</i>
n	31 (M16/F15)	31 (M6/ F25)	
Age, years	61.4 ± 6.5	64.4 ± 6.2	0.075
Height, cm	161.9 ± 8.6	158.0 ± 6.9	0.050
Weight, kg	58.2 ± 10.0	54.5 ± 8.2	0.119
BMI, kg/m ²	22.1 ± 2.5	21.8 ± 2.7	0.678
SBP, mmHg	125.5 ± 15.3	127.4 ± 15.0	0.616
DBP, mmHg	77.1 ± 9.6	76.4 ± 9.7	0.778
Heart rate, bpm	58.3 ± 7.1	58.3 ± 9.2	0.157
Carotid SBP, mmHg	115.6 ± 15.6	118.5 ± 15.4	0.459
Carotid PP, mmHg	36.8 [31.7-42.6]	41.7 [35.0-50.8]	0.077
β-stiffness index, U	6.6 [5.7-7.6]	9.9 [8.6-12.3]	< 0.001
Stroop interference time, s	0.30 [0.25-0.41]	0.45 [0.30-0.61]	0.006

Data are shown as the mean ± S.D, or median [interquartile range], as appropriate.

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure. Participants were divided into the low and high arterial stiffness groups according to the median value of the pooled participants (carotid β-stiffness: 8.1 U). The Mann-Whitney U test was used to assess group differences.

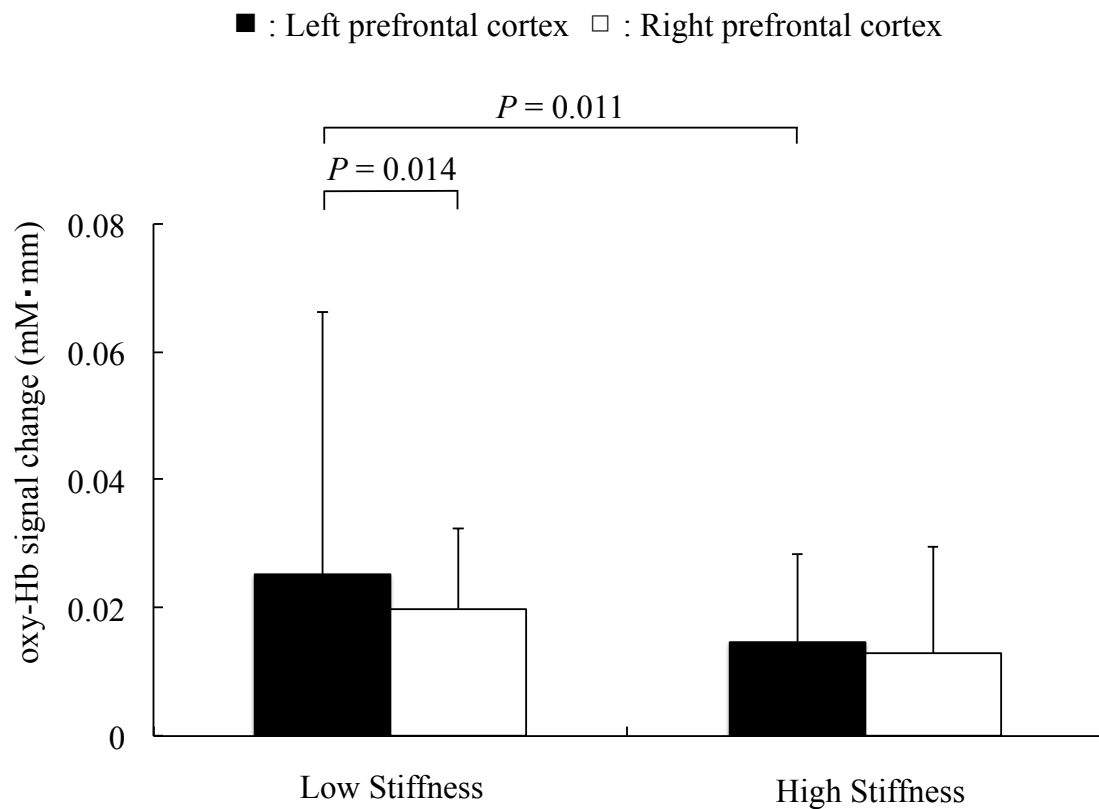


Figure 5-4: Comparison of oxy-Hb signal change between low and high arterial stiffness group. Black bar shows left prefrontal cortex and white bar shows right prefrontal cortex. Value represented as median and third quartile. The Mann-Whitney U test was used to assess group differences and the Wilcoxon signed-rank test was used to compare the oxy-Hb dynamics in the left and right frontal cortex within the group (Hamasaki et al. 2018) .

第6章 【研究課題3】習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が脳酸素化動態と遂行機能に及ぼす影響に関する介入研究

第1節 緒言

加齢による動脈スティフネスの増大は、脳萎縮および認知症を引き起こす (Hanon et al. 2005; McEniery et al. 2005; Mitchell et al. 2004; Taddei et al. 1995)。さらに、中心動脈スティフネスの増大は、脳萎縮と相関し、高齢者における記憶および実行プロセスを含む様々な認知機能を低下させることが報告されている (DuBose et al. 2017; Hajjar et al 2016; Tarumi et al. 2014)。研究課題2において、中心動脈スティフネスは、左前頭前野の酸素化ヘモグロビンおよびストループ干渉時間と関連することを踏まえると、認知機能を改善させるためには、動脈スティフネスを改善することが有効である可能性が考えられる。運動と食習慣改善および特定の栄養因子の摂取は、脳や血管への健康効果を高める可能性が示唆されている (Schattin 2016)。

認知機能を改善するためには、特定の栄養因子の摂取や運動などの非薬理学的療法が望ましい。LTP と総称される2つの生理活性トリペプチドである VPP および IPP は乳酸および細菌によるタンパク質分解作用によりカゼイン乳タンパク質から単離され生成される。LTP には ACE 抑制や血管拡張作用がある (Nakamura et al. 1995a; 1995b)。中高齢者における習慣的な LTP 摂取は、動脈スティフネスを低下させることや脳血流速度を増大させることが報告されている (Hata et al. 1996; Yoshizawa et al. 2010; Nakamura et al. 2010)。一方、習慣的な有酸素性運動も動脈スティフネスを改善させることが明らかになっている (Akazawa et al. 2018; Kakiyama et al. 2005; Maeda et al. 2008; Miyaki et al. 2009; Tanaka et al. 2000)。また、LTP 摂取と運動の併用により動脈スティフネスの改善効果が高まることも報告されている (Yoshizawa et al. 2009, 2010)。しかし、有酸素性運動および LTP 摂取が遂行機能や脳酸素化動態に及ぼす影響、ならび

にその機序に中心動脈スティフネスが関連するか否かは不明である。

そこで、本研究の目的は、中高齢者における習慣的な有酸素性運動および LTP 摂取が脳酸素化動態と遂行機能に及ぼす影響を明らかにすることとした。有酸素性運動および LTP 摂取により中心動脈スティフネスと脳酸素化動態は改善し、これらを併用することで、中心動脈スティフネス、脳酸素化動態、遂行機能はさらに改善すると仮説を立てた。また、介入による遂行機能の改善は、脳酸素化動態の改善と関連し、その機序に中心動脈スティフネスの低下が関連すると仮説を立てた。

第2節 方法

1-1. 被験者

本研究では、50 歳以上の健康な中高齢者 76 名を対象とした(年齢 50-79 歳)。対象の選定基準を、50 歳以上の中高齢者で女性は閉経後の者、喫煙習慣および運動習慣がない者、医師から運動を禁止されていない者、乳アレルギー・乳糖不耐症がない者とした。除外基準は、神経障害、心疾患、脳血管疾患、高血圧、異常脂肪血症、糖尿病を患っている者やホルモン補充療法を行っている者、服薬習慣がある者、血圧など心血管系に影響を及ぼす栄養補助食品を摂取している者とした。被験者の募集は、広報誌や知人の紹介を通しておこなった。倫理的な配慮により運動介入の有無による 2 つのグループにて募集をおこない、サプリメント摂取は、第 3 者がランダムに群分けした (Figure 6-1)。

サンプルサイズは、先験的かつ主要項目の脳血流動態に基づき、 $d = 0.5$ の効果サイズを示す先行研究 (Akazawa et al. 2018) を参考にして、有意水準 $\alpha = 0.05$ 、パワー 80% に設定したところ、必要サンプルサイズは各グループ 15 人、すなわち合計 60 人であった。ドロップアウトを 10% と見積もり、「運動を実施しない」グループ 39 名、「運動を実施する」グループ 37 名の参加者が募集された。各群

において無作為に「プラセボ」サブグループおよび「LTP」サブグループに割り当てた。この割付けには、被験者の年齢、性別によってランダムに層別化した。その結果、運動を実施しないプラセボ群; Placebo + Non Exercise (PN 群; n = 18)、運動を実施しない LTP 群; LTP + Non Exercise (LN 群; n = 17)、運動を実施するプラセボ群; Placebo + Exercise (PE 群; n = 16)、および運動を実施する LTP; LTP + Exercise (LE 群; n = 18) の 4 つのグループで構成された。

介入開始後に、介入中に疾患発症により服薬を開始した者 (n = 1)、サプリメントの摂取率不足 (摂取率平均-3 σ 未満; n = 1, σ は標準偏差)、閉経前であった者 (n = 3) を対象から除外した。最終的に PN 群 (n = 18)、LN 群 (n = 15)、PE 群 (n = 15)、および LE 群 (n = 16) の 4 つのグループによる 64 名の被験者を分析対象とした (Figure 6-1)。すべての被験者に、実験の目的と内容を説明し、書面にて実験の参加に対する同意を得た。本研究は、筑波大学人間総合科学研究倫理委員会の承認を得て実施した (No. 体 25-127 号)。また、University Medical Information Network (UMIN No.000022313) 臨床登録を行った。

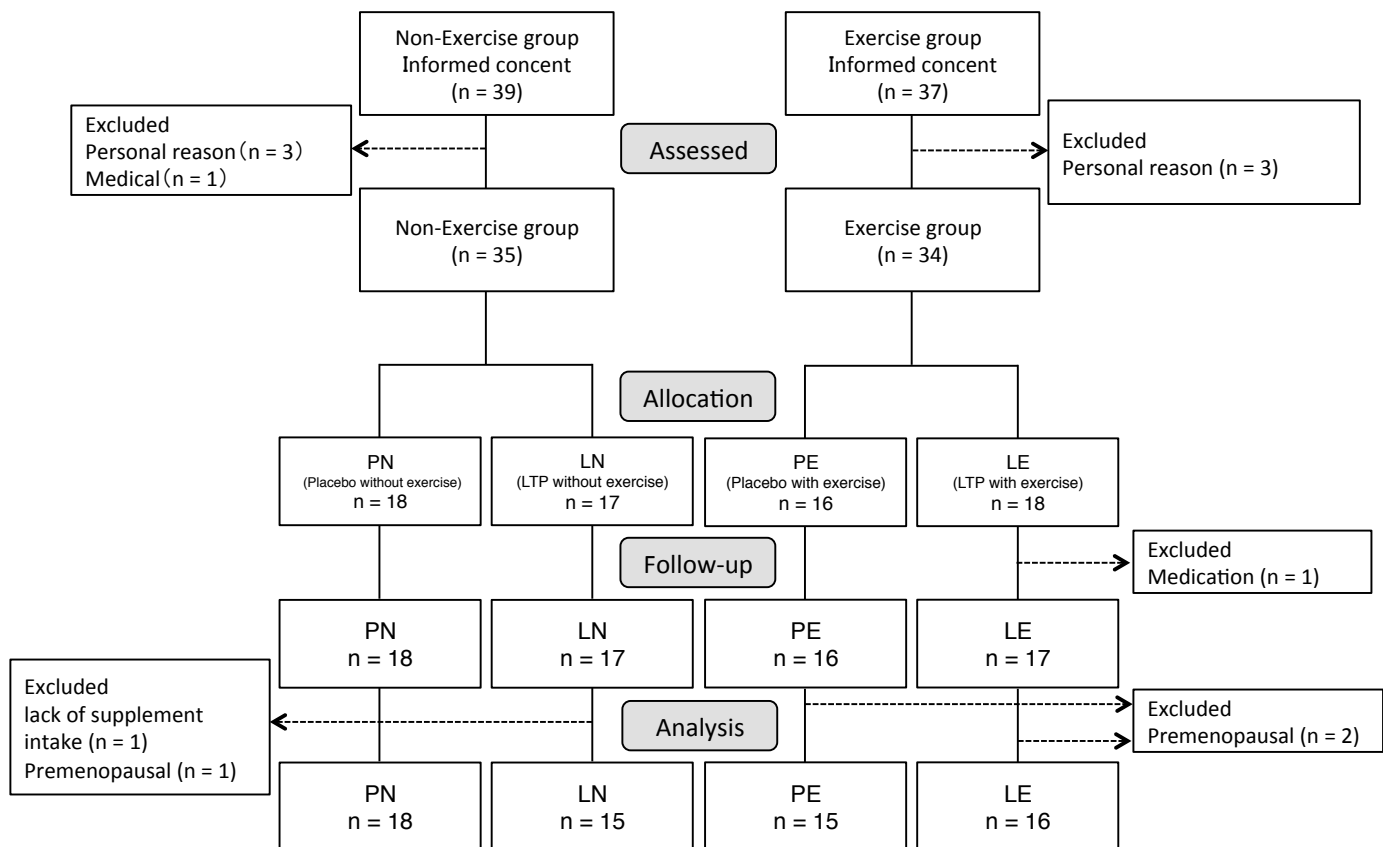


Figure 6-1: Participants flow diagram. Seventy-six middle-aged and older adults were separately recruited for the non-exercise (n = 39) and exercise training (n = 37) groups. Thirty-five without exercise and thirty-four with exercise were randomly subdivided into Placebo group and LTP group. After adapting the exclusion criteria, we analyzed the 33/31 participants: PN (Placebo without exercise; n = 18), LN (LTP without exercise; n = 15), PE (Placebo with exercise; n = 15), and LE (LTP with exercise; n = 16).

1-2. 研究デザイン

本研究は、運動非実施および運動実施の両条件における LTP 摂取の効果を検討する 2 つのランダム化比較試験 (RCT) である。介入の前後で脳の酸素化動態、遂行機能、動脈スティフネス、血行動態、有酸素性運動能力および血液生化学データを測定した。測定は、一定温度に管理された静かな部屋 (24-26 °C) にて実施された。被験者には、12 時間以内の飲食およびアルコールやカフェインの摂取を控えさせ、激しい運動を行わないように指示した。全ての被験者は、身長および体重を測定後に、15 分間の仰臥位での安静姿勢を保ち、循環器系指標の測定を実施した。その後、ストループテスト中の脳酸素化動態を測定した。

1-3. 介入方法

LTP およびプラセボ摂取介入

LTP 摂取の影響を、プラセボ対照群を設けたダブルブラインドを用いて、介入試験を実施した。8 週間の介入において、被験者は LTP またはプラセボの錠剤を 1 日 1 回 3 錠ずつ朝食摂取後に毎日摂取した。LTP 錠剤には、VPP1.4 mg および IPP2.0 mg が含まれており、プラセボ錠剤はカゼインナトリウムを使用して製造された成分を使用した。なお、LTP およびプラセボの錠剤は、外見、匂いおよび形状が類似しており、投与方法も同一であった。被験者に、錠剤を服用した時間を記録するよう指示し、摂取のコンプライアンスは介入後にピルカウントによって確認した。さらに、被験者には、食事や運動習慣といった日々の生活様式を変更しないように指示した。

運動 トレーニング介入

運動を実施する PE 群及び LE 群は、先行研究に基づいて、週に 4-6 日、合計 8 週間のエアロバイクおよび歩行運動を中心とした有酸素性運動を実施した

(Yoshizawa et al. 2010)。運動は、1週間に3回、大学で指導者の監督下の元で行い、それ以外は自宅で運動を行った。トレーニング初期は運動に慣れるために、比較的low強度（最大運動試験で個々に決定された最高心拍数の60%程度）で30分/日を実施した。被験者の運動能力の向上に伴い、運動の強度および時間を次第に増加させ、最終的に、強度は最大心拍数の70-75%まで、時間は40-45分/日まで増加させた。運動を実施しないPNおよびLN群の被験者へは、日々の身体活動を変更しないように指示した。

1-4. 本測定項目

脳酸素化動態

ストループテスト中の脳酸素化動態を評価するために、光脳機能イメージング装置 LABNIRS (SMARTNIRS, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) を使用し、血中の oxy-Hb 濃度変化を測定した (Scheckmann et al. 2008)。課題1と同様に、カスタムメイドの前額用ヘッドホルダーを使用して、2つの2×4のマルチチャンネルプローブを額、こめかみ、前頭前野領域を覆うように、国際10-20法 (Jasper 1958) を基に中央がFPZ(前頭極正中部)と一致するように装着した。プローブは、8個の照射部と8個の受信部から構成され、合計20のチャンネルにより測定した。装置のサンプリング周波数は、 $(1/0.027=37\text{Hz})$ である。60秒のEASY課題2セットおよびHARD課題2セットが交互に続き、その課題の間が60秒のレストで構成されるブロックデザインを用いた (Akazawa et al. 2018)。本研究では、前頭前野部分を解析するため、右 (ch4, ch11, ch12, ch18) および左 (ch3, ch9, ch10, ch17) の前頭前野について、各部位4つの隣接チャンネルのシグナルを合計した。得られた計測データを3秒間の移動平均し、機械的ノイズなどの高周波成分を除去した (Takeda et al. 2007)。さらに、各課題直前の10秒間と各課題終了の20秒後の10秒間の値を元にベースライン補正を行い、ト

レンドを除去した。また、神経活動が生じてから脳血流変化のピークまで 10 秒かかるため、課題開始 10 秒後から 60 秒までを解析区間とし、それぞれの課題の開始前 10 秒間の平均値からの oxy-Hb 変化量を算出した。ストループ干渉の遂行機能に関連する oxy-Hb 変化として、ストループ干渉時間の算出方法と同様に、HARD 課題の oxy-Hb 変化から EASY 課題の oxy-Hb 変化を引き算することにより計算した。

ストループテスト

遂行機能を評価するために、課題 1 と同様の EASY 課題と HARD 課題の 2 つの条件を含むストループテストを実施した。EASY 課題は、スクリーンの上部にカラーの視覚的刺激 (XXXXX) (赤、青、緑、黄のいずれか) が呈示されており、下部の左右に提示される黒色で書かれた色の名前と一致する方を、被験者が左右のボタンで選択回答する課題である。HARD 課題は、スクリーンの上部に色と一致しない色の文字が呈示されており (例えば、あかという単語が青色で表示されている)、その文字の色を下部の左右に呈示される色と意味が一致しない文字から選択回答する課題である。それぞれの課題は、1 分間で 15 問ずつからなり、それぞれの課題を 2 セット行った。慣れの影響がないように、3 回の練習 (1~2 週間前、1 時間前、測定直前) を行なった。本研究では、HARD 課題と EASY 課題におけるそれぞれの反応時間を測定し、その差 (ストループ干渉時間) を算出して、遂行機能の指標とした。

頸動脈スティフネス

動脈スティフネスは、超音波とトノメトリセンサを用いて、得られた頸動脈画像と頸動脈圧波形から β -stiffness を評価した。右総頸動脈の画像を高解像度のトランスデューサーを用いて、B モードにて記録した (EnVisor; Koninklijke

Philips Electronics, Eindhoven, the Netherlands)。頸動脈洞から 1～2cm 近位部における頸動脈の遠壁の内膜と近壁の内中膜の距離を血管径として測定した。頸動脈圧波形をトノメトリセンサ (Form PWV/ABI, Colin Medical Technology, Komaki, Japan) にて記録し、上腕血圧の平均血圧と拡張期血圧により補正することで、頸動脈圧を算出した。収縮期と拡張期における血管径をそれぞれ 3 か所測定し、10 回以上の連続した心周期の血管径を解析した。これらの血管画像と圧波形は PC に取り込み、オフラインで解析した。また、上腕における血圧および心拍数は脈波解析装置 (Form PWV/ABI, Colin Medical Technology, Komaki, Japan) により測定した。

有酸素性運動能力

最高酸素摂取量 (peak oxygen uptake: $\dot{V}O_{2peak}$) の評価には自転車エルゴメーター (Aerobike 75XLIII, Combi Wellness Co., Tokyo, Japan) を使用し、運動中の呼気ガスを呼気ガス分析機 (AE-300S; Minato Medical Science, Japan) で測定をした。20W で 2 分間のウォームアップの後、10W/min で負荷を漸増し、症候限界に到達するまで被験者は自転車運動を続けた。運動終了条件は、酸素摂取量がプラトーになった時点、心拍数が予測最大心拍数 (220 - 年齢) に到達した場合、収縮期血圧が 250mmHg を超えた場合、呼吸交換比が 1.1 を超えた場合、自覚的運動強度 (rating of perceived exertion: RPE) が 19 を超えた場合、ペダル回転数が 55 未満となった場合のいずれかが該当した時点とした。呼気ガス分析装置によって得られた自転車運動中の酸素摂取量および二酸化炭素排出量から変曲点をもとに分換気プロットの勾配の回帰分析を使用して、被験者の換気性作業閾値 (Ventilatory threshold: VT) を計算した。

血液生化学

被検者には、12 時間以上の絶食状態にて、肘正中皮静脈から採血し、総コレステロール、中性脂肪、血糖値を測定した。

睡眠質

睡眠時間および睡眠質は、ピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI）（Buysse et al. 1989）を用いて測定した。PSQI は、睡眠の持続時間および質について十分に検証された主観的尺度である。被験者はこのアンケートに答えて、過去 1 か月の睡眠の持続時間と質を評価するよう指示された。

1-5. 統計処理

介入中に服薬を開始した者、摂取率不足の者、または閉経前であった 5 人の被験者を除外する per-protocol 解析を行った。LTP の効果を検討するために、運動を実施しない群（PN、LN 群）、運動を実施する群（PE、LE 群）のそれぞれにおいて、介入前後の変化値を対応のない t 検定を用いた。各群の介入前後の差の検討には、対応のある t 検定を用いた。介入前後の変化値の相関関係は、Pearson の積率相関係数を用いた。すべてのデータは、平均±標準偏差で表記した。群間の変化値の差については P 値を、各群における介入前後の差については 95%信頼区間で示した。統計的有意水準は 5%とした。統計処理には、IBM SPSS Statics version 24 を使用した。

第3節 結果

LTP とプラセボの摂取率は、運動非実施グループ (PN 群 $98.0 \pm 0.7\%$ 、LN 群 $99.4 \pm 0.2\%$)、運動実施グループ (PE 群 $96.3 \pm 1.1\%$ 、LE 群 $97.4 \pm 0.9\%$) で有意な差は認められなかった。いずれの群においてもプラセボもしくは LTP 摂取による重篤な副作用は見られなかった。運動実施グループの平均運動頻度および時間は、PE 群と LE 群で差がなかった (それぞれ 4.4 ± 0.3 vs. 4.1 ± 0.2 日/週および 53.6 ± 1.8 vs. 55.0 ± 1.2 分/日; 両者とも $P > 0.05$)。

介入前のベースラインにおいて、すべての項目で運動を実施しない群 (PN、LN 群; Table 6-1, 6-2) 及び運動を実施する群 (PE、LE 群; Table 6-3, 6-4) の各々に群間差は認められなかった。介入前後の頸動脈 β -stiffness の変化値は、LE 群が PE 群よりも有意に低値を示した ($P = 0.029$) (Table 6-3)。LE 群のストループ時間は介入後に有意に短縮したが、介入によるストループ干渉時間の変化に PN 群と LN 群、または PE 群と LE 群の有意な群間差は認められなかった。EASY 課題のタスク中における oxy-Hb シグナルの変化量に有意な群間差は認められなかった。EASY 課題のタスク中における oxy-Hb シグナルの変化量は、PN 群に比べて LN 群で有意に高く (左; $P = 0.002$, 右; $P = 0.001$)、PE 群に比べて LE 群で有意に高かった (左; $P = 0.002$, 右; $P = 0.001$)。Figure 6-2 は、左右の前頭前野における oxy-Hb シグナルの変化値を示す。介入による oxy-Hb シグナルの変化は PN 群に比べて LN 群で有意に高く (左; $P = 0.004$, 右; $P = 0.008$)、PE 群に比べて LE 群で有意に高かった (左; $P < 0.001$, 右; $P = 0.001$)。

Figure 6-3 に示すように、ストループ干渉時間の変化量は左前頭前野における oxy-Hb シグナルの変化量と有意な負の相関関係を示したが ($r = -0.39$, $P = 0.001$)、右前頭前野との関係は認められなかった。さらに、 β -stiffness の変化量は、左脳前頭前野における oxy-Hb シグナルの変化量と有意な負の相関関係が認められた ($r = -0.41$, $P = 0.001$) (Figure 6-4)。

第4節 考 察

本研究課題では、中高齢者において、運動実施の有無も含めて、脳酸素化動態及び遂行機能に対する LTP 摂取の影響を検討した。本研究課題の最も重要な知見は、介入前後の前頭前野における oxy-Hb シグナルの変化値が、運動実施の有無にかかわらず、プラセボ摂取に比べて LTP 摂取によって有意に高かったことである。さらに、LE 群のストループ干渉時間は介入後に有意な短縮が認められた。また、介入による左前頭前野における oxy-Hb シグナルやストループ干渉時間の変化量は β -stiffness の変化量と有意な相関関係が認められた。これらのことから、中高齢者における運動と LTP 摂取の併用は遂行機能向上に効果的であり、中心動脈スティフネスは、介入による左前頭前野の脳酸素化動態および遂行機能の向上に一部関与する可能性が示された。

本研究では、LTP 摂取後の前頭前野における oxy-Hb シグナル変化量が、運動実施の有無にかかわらず高くなることを明らかにした。oxy-Hb シグナルは、NVC のイメージングマーカーとして用いられ、脳における神経活性化を反映すると考えられている (Rasmussen et al. 2007)。神経活動活性化は加齢により減弱し、oxy-Hb シグナルが減少することが報告されている (Fabiani et al. 2014)。したがって、中高齢者における習慣的な LTP 摂取は、遂行機能タスク中の前頭前野における神経活動を増大させ、加齢による神経活動低下の抑制に寄与することが示唆された。

中高齢者においては、左半球の神経活性化の優位性が遂行機能成績と有意に相関することが報告されている (Hyodo et al. 2016)。また、加齢に伴い oxy-Hb シグナルは減少することで、半球優位性も低下することが報告されている (Herrmann et al. 2006)。本研究では、介入によるストループ干渉時間の向上は、右前頭前野の oxy-Hb シグナルと有意な相関関係を示さなかったが、左脳前頭前野の oxy-Hb シグナルの増大と有意な相関関係が認められた。このことより、

LTP 摂取後の左前頭前野の活性化が、中高齢者の遂行機能の向上に関連する可能性が示唆された。

これまで栄養補助食品が認知機能に及ぼす影響を検討した研究はいくつか存在する (Cetin et al. 2010; Wightman et al. 2015)。Wightman et al (2015) は、レスベラトロールを 1 ヶ月間摂取しても遂行機能は変化しないことが報告されている (Wightman et al. 2015)。Akazawa et al (2018) は、8 週間の LTP 摂取は脳血流速度を増加させるが、遂行機能の変化はなかったことを報告している

(Akazawa et al. 2018)。Quinn et al (2010) は、18 週間の ω 3 脂肪酸摂取では遂行機能は向上しないことを示している。これらの先行研究から栄養素摂取単独では遂行機能の向上は難しいことが示唆されるが、本研究では、LTP 摂取と運動を併用した LE 群のみに介入によるストループ干渉時間の有意な短縮が認められた。すなわち、習慣的な LTP 摂取は、有酸素性運動と組み合わせることで、遂行機能を向上させる可能性が示唆された。

動脈ステイフネスの増大は、血流の拍動性を高め、脳低灌流および微小血管損傷を引き起こし、高齢者の認知機能低下につながる (DuBose et al. 2017; Tarumi et al. 2014, 2015)。本研究では、LE 群における動脈ステイフネスの低下や oxy-Hb シグナルの増加が PE 群と比べて有意に大きかったことから、LTP 摂取は運動による動脈ステイフネスの低下をさらに高めることが示唆された。また、LE 群でのみ介入によるストループ干渉時間の短縮が認められ、運動と LTP 摂取による遂行機能への併用効果が示唆された。さらに、介入による遂行機能の向上は、動脈ステイフネスの低下および脳酸素化動態の変化と有意な相関関係が認められた。すなわち、有酸素性運動と LTP 摂取を併用することで、動脈ステイフネス、脳酸素化動態、および遂行機能を相加的に向上する効果が示された。これらのことから、有酸素性運動と LTP 摂取の併用は遂行機能や脳酸素化動態を効果的に向上させ、その機序に動脈ステイフネスが関与する可能性が

示唆された。

LTP に含まれる VPP 及び IPP が ACE 活性を阻害し、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換を抑制することで血管機能を向上させる (Nakamura et al. 1995a; 1995b)。また、LTP は血管内皮細胞に作用して、濃度依存的に血管拡張物質である NO 産生を誘導することが報告されている (Hirota et al. 2007)。ACE は、NO 産生を促進するブラジキニンの活性を低下させる酵素でもあるため、ブラジキニンの活性低下を抑制することで、血管内皮機能を悪化させる (Hirota et al. 2007)。本研究では、LTP 摂取により前頭前野の oxy-Hb が増加することが明らかになったが、RAS 系に関わるホルモンや NO を測定していないため、その詳細なメカニズムは不明である。ACE 活性、アンジオテンシン I、アルドステロン、NO などの物質を評価することは今後の検討課題であると考えられる。

第5節 まとめ

介入前後のストループテスト中の脳酸素化動態の変化量は、LTP 摂取後 (LN および LE 群) がプラセボ摂取後 (PN 群および PE 群) よりも大きかった。遂行機能の向上については、運動と LTP 摂取の併用が効果的である可能性が示唆された。一方、介入による左脳前頭前野における脳酸素化ヘモグロビン濃度の増加やストループ干渉時間の短縮は β -stiffness の低下と有意な負の相関関係が認められた。これらの結果は、習慣的な有酸素運動や LTP 摂取による動脈ステイフネスの向上が、脳活動が活性化や実行機能の向上に関与する可能性を示唆している。

Table 6-1. Characteristics of the participants and response time and oxy-Hb signal change during Stroop task (EASY/HARD) in Non-Exercise Groups
 Baseline values and changes after intervention (Δ)

	Non-Exercise						
	PN (n = 18)			LN (n = 15)			
	Baseline	Δ	95%CI	Baseline	Δ	95%CI	P value
Age, y	63 \pm 6	-		63 \pm 4	-		
Education, y	13.6 \pm 1.9	-		14.2 \pm 1.9	-		
Height, cm	158 \pm 9	-		160 \pm 7	-		
Weight, kg	57 \pm 10	0.1 \pm 1.0	-0.41, 0.62	58 \pm 9	0.1 \pm 1.0	-0.50, 0.63	0.915
BMI, kg/m ²	22 \pm 3	0.0 \pm 0.4	-0.18, 0.24	22 \pm 2	0.0 \pm 0.4	-0.18, 0.25	0.986
Total cholesterol, mg/dL	240 \pm 36	-3.2 \pm 22.2	-14.24, 7.80	231 \pm 46	-2.3 \pm 17.7	-12.11, 7.45	0.901
Triglyceride, mg/dL	117 \pm 54	-5.3 \pm 41.7	-26.04, 15.48	105 \pm 73	-8.9 \pm 37.5	-29.65, 11.91	0.799
Glucose, mg/dL	99 \pm 13	-0.7 \pm 6.4	-3.91, 2.47	103 \pm 9	-0.1 \pm 8.1	-4.53, 4.40	0.796
SBP, mmHg	128 \pm 16	2.1 \pm 8.2	-1.96, 6.22	130 \pm 13	-3.3 \pm 10.4	-9.03, 2.53	0.108
DBP, mmHg	78 \pm 10	0.5 \pm 5.6	-2.28, 3.24	75 \pm 7	-1.0 \pm 5.4	-3.99, 1.96	0.441
Heart rate, bpm	60 \pm 7	0.9 \pm 4.5	-1.31, 3.12	65 \pm 7	-3.3 \pm 5.0	-6.08, -0.49	0.016
β -Stiffness, U	8.0 \pm 2.4	-0.2 \pm 1.9	-1.13, 0.79	8.6 \pm 2.5	-0.8 \pm 1.1	-1.44, -0.26	0.234
$\dot{V}O_{2peak}$, mL/min/kg	20 \pm 3	-0.1 \pm 2.3	-1.26, 1.12	20 \pm 3	0.3 \pm 1.4	-0.61, 1.13	0.653
Oxygen consumption at VT, mL/min/kg	13 \pm 4	0.3 \pm 1.8	-0.58, 1.21	13 \pm 2	0.7 \pm 1.1	0.08, 1.28	0.499
Total sleeping time, h	6.3 \pm 0.6	0.3 \pm 0.7	-0.03, 0.65	6.2 \pm 1.1	0.3 \pm 0.5	-0.01, 0.55	0.842
Sleep efficiency, %	94 \pm 8	0.4 \pm 5.3	-2.35, 3.07	95 \pm 8	0.6 \pm 4.3	-1.77, 3.03	0.877

Values are means \pm S.D. 95% confidence intervals (CI) tested by paired t-tests. P values show significance between baseline and after intervention (Δ) tested by unpaired t-tests. n, number of subjects; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; $\dot{V}O_{2peak}$, peak oxygen consumption; VT, ventilatory threshold; Response time, Left and Right represent the prefrontal cortex of the brain. There were no significant differences in baseline value.

Table 6-2. Characteristics of the participants and response time and oxy-Hb signal change during Stroop task (EASY/HARD) in Non-Exercise Groups
 Baseline values and changes after intervention (Δ)

	Non-Exercise						
	PN (n = 18)		LN (n = 15)				
	Baseline	Δ	95%CI	Baseline	Δ	95%CI	P value
Response time (EASY), s	1.12 \pm 0.15	-0.05 \pm 0.10	-0.10, -0.00	1.09 \pm 0.17	-0.01 \pm 0.11	-0.07, 0.05	0.278
Response time (HARD), s	1.59 \pm 0.26	-0.05 \pm 0.13	-0.12, 0.01	1.52 \pm 0.21	-0.06 \pm 0.12	-0.13, 0.01	0.852
Stroop interference time, s	0.47 \pm 0.15	0.00 \pm 0.14	-0.07, 0.07	0.42 \pm 0.21	-0.05 \pm 0.13	-0.12, 0.02	0.315
Oxy-Hb signal (EASY): Left prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.012 \pm 0.020	-0.006 \pm 0.017	-0.015, 0.020	0.015 \pm 0.017	-0.010 \pm 0.017	-0.019, -0.001	0.507
Oxy-Hb signal (EASY): Right prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.012 \pm 0.028	-0.006 \pm 0.020	-0.016, 0.004	0.013 \pm 0.020	-0.009 \pm 0.009	-0.014, -0.003	0.719
Oxy-Hb signal (HARD): Left prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.033 \pm 0.039	-0.012 \pm 0.030	-0.027, 0.002	0.030 \pm 0.022	0.012 \pm 0.021	0.000, 0.023	0.013
Oxy-Hb signal (HARD):Right prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.033 \pm 0.045	-0.007 \pm 0.033	-0.023, 0.010	0.021 \pm 0.021	0.017 \pm 0.019	0.006, 0.027	0.022

Values are means \pm S.D. 95% confidence intervals (CI) show the difference before and after intervention in each group tested by paired t-tests. P values show the statistical significances of between-group differences of the change values between baseline and after intervention (Δ) tested by unpaired t-tests under non-exercise. PN, Placebo without exercise; LN, LTP without exercise. n, number of subjects; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; $\dot{V}O_{2peak}$, peak oxygen consumption; VT, ventilatory threshold; Response time, response time of EASY/HARD task; Oxy-signal, signal change from rest to EASY and from rest to HARD task respectively. Left and Right represent the prefrontal cortex of the brain. There were no significant differences in baseline value.

Table 6-3. Characteristics of the participants and response time and oxy-Hb signal change during Stroop task (EASY/HARD) in Exercise Groups
Baseline values and changes after intervention (Δ)

	Exercise					
	PE (n = 15)			LE (n = 16)		
	Baseline	Δ	95%CI	Baseline	Δ	95%CI
Age, y	66 \pm 6	-		66 \pm 8	-	
Education, y	14.5 \pm 2.4	-		13.9 \pm 2.3	-	
Height, cm	159 \pm 6	-		161 \pm 8	-	
Weight, kg	54 \pm 9	-0.3 \pm 0.7	-0.71, 0.03	58 \pm 10	-0.7 \pm 1.4	-1.43, 0.03
BMI, kg/m ²	21 \pm 3	-0.1 \pm 0.3	-0.30, 0.01	22 \pm 2	-0.3 \pm 0.5	-0.53, 0.02
Total cholesterol, mg/dL	227 \pm 36	-4.4 \pm 17.9	-14.29, 5.49	213 \pm 30	5.8 \pm 18.8	-4.22, 15.85
Triglyceride, mg/dL	95 \pm 54	6.7 \pm 42.9	-17.03, 30.50	94 \pm 41	-6.9 \pm 18.5	-16.80, 2.92
Glucose, mg/dL	96 \pm 8	3.3 \pm 6.4	-0.19, 6.85	98 \pm 7	0.2 \pm 7.8	-3.97, 4.34
SBP, mmHg	127 \pm 13	-3.2 \pm 7.3	-7.29, 0.80	121 \pm 14	1.9 \pm 8.7	-2.75, 6.50
DBP, mmHg	77 \pm 9	-2.0 \pm 3.2	-3.78, -0.26	73 \pm 8	0.2 \pm 5.5	-2.76, 3.13
Heart rate, bpm	60 \pm 6	-2.3 \pm 3.3	-4.14, -0.53	60 \pm 10	-4.6 \pm 6.2	-7.91, -1.34
β -Stiffness, U	7.5 \pm 2.2	-0.6 \pm 1.0	-1.15, -0.05	9.6 \pm 4.0	-1.9 \pm 1.9	-2.87, -0.88
$\dot{V}O_{2peak}$, mL/min/kg	23 \pm 5	1.5 \pm 2.4	0.15, 2.83	22 \pm 4	1.6 \pm 2.2	0.37, 2.75
Oxygen consumption at VT, mL/min/kg	15 \pm 4	2.4 \pm 2.3	1.13, 3.65	15 \pm 3	3.3 \pm 2.8	1.78, 4.72
Total sleeping time, h	6.2 \pm 0.9	-0.1 \pm 0.7	-0.49, 0.37	5.9 \pm 1.0	0.0 \pm 0.8	-0.38, 0.38
Sleep efficiency, %	90 \pm 14	2.2 \pm 8.2	-2.50, 6.98	86 \pm 15	6.1 \pm 17.1	-2.43, 14.53

Values are means \pm S.D. 95% confidence intervals (CI) tested by paired t-tests. *P* values show significance between baseline and after intervention (Δ) tested by unpaired t-tests. n, number of subjects; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; $\dot{V}O_{2peak}$, peak oxygen consumption; VT, ventilatory threshold; Response time, Left and Right represent the prefrontal cortex of the brain. There were no significant differences in baseline value.

Table 6-4. Characteristics of the participants and response time and oxy-Hb signal change during Stroop task (EASY/HARD) in Exercise Groups
 Baseline values and changes after intervention (Δ)

	Exercise						
	PE (n = 15)			LE (n = 16)			
	Baseline	Δ	95%CI	Baseline	Δ	95%CI	P value
Response time (EASY), s	1.19 \pm 0.18	-0.05 \pm 0.10	-0.10, 0.01	1.15 \pm 0.19	0.01 \pm 0.12	-0.06, 0.07	0.180
Response time (HARD), s	1.66 \pm 0.33	-0.01 \pm 0.15	-0.19, -0.02	1.54 \pm 0.26	-0.12 \pm 0.17	-0.22, -0.03	0.720
Stroop interference time, s	0.48 \pm 0.21	-0.05 \pm 0.11	-0.12, 0.01	0.39 \pm 0.22	-0.13 \pm 0.12	-0.20, -0.06	0.087
Oxy-Hb signal (EASY): Left prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.015 \pm 0.021	-0.002 \pm 0.012	-0.009, 0.004	0.024 \pm 0.032	-0.013 \pm 0.018	-0.023, -0.004	0.054
Oxy-Hb signal (EASY): Right prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.013 \pm 0.021	0.002 \pm 0.016	-0.007, 0.011	0.019 \pm 0.029	-0.003 \pm 0.020	-0.014, 0.007	0.423
Oxy-Hb signal (HARD): Left prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.035 \pm 0.023	0.009 \pm 0.020	-0.002, 0.021	0.037 \pm 0.030	0.035 \pm 0.020	0.024, 0.046	0.002
Oxy-Hb signal (HARD):Right prefrontal cortex, mM \cdot mm	0.029 \pm 0.023	0.008 \pm 0.016	-0.001, 0.016	0.030 \pm 0.027	0.033 \pm 0.021	0.022, 0.044	0.001

Values are means \pm S.D. 95% confidence intervals (CI) show the difference before and after intervention in each group tested by paired t-tests. P values show the statistical significances of between-group differences of the change values between baseline and after intervention (Δ) tested by unpaired t-tests under non-exercise. PE, Placebo with exercise; LNE LTP with exercise. n, number of subjects; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VO_{2peak} , peak oxygen consumption; VT, ventilatory threshold; Response time, response time of EASY/HARD task; Oxy-signal, signal change from rest to EASY and from rest to HARD task respectively. Left and Right represent the prefrontal cortex of the brain. There were no significant differences in baseline value.

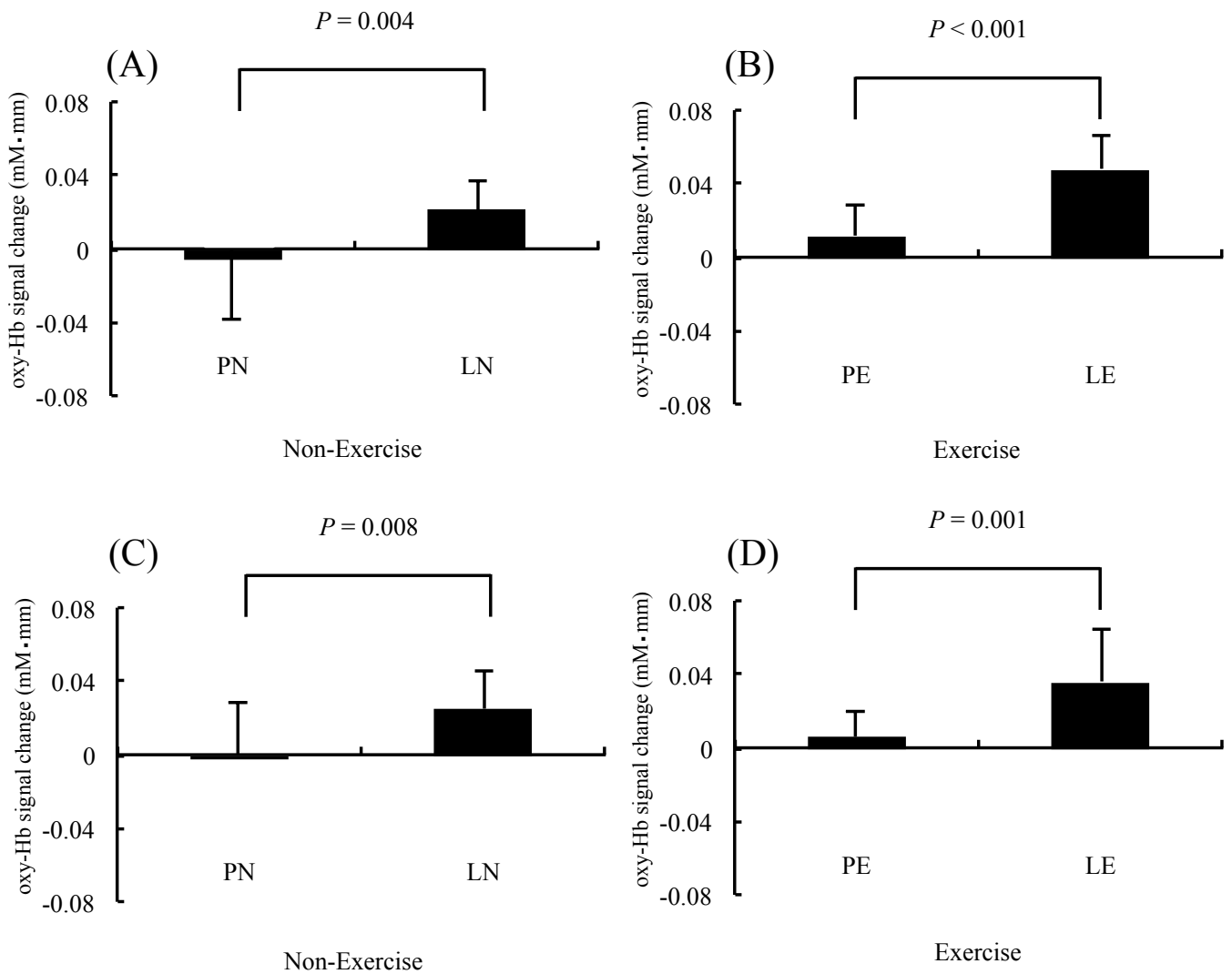


Figure 6-2: Change in oxy-Hb signal before and after intervention. Values are means and S.D. (A, B) show the left prefrontal cortex and (C, D) show the right prefrontal cortex. (A, C) Non-Exercise group and (B, D) Exercise group. Unpaired t-tests were used to evaluate the between-group differences. PN (Placebo without exercise), LN (LTP without exercise), PE (Placebo with exercise), and LE (LTP with exercise) (Hamasaki et al. 2019) .

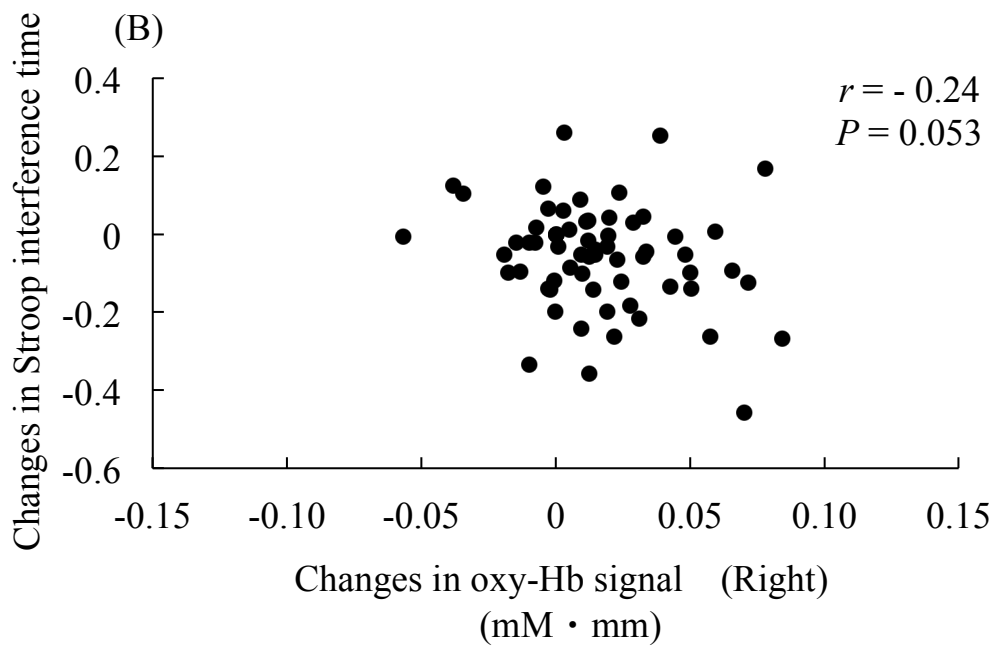
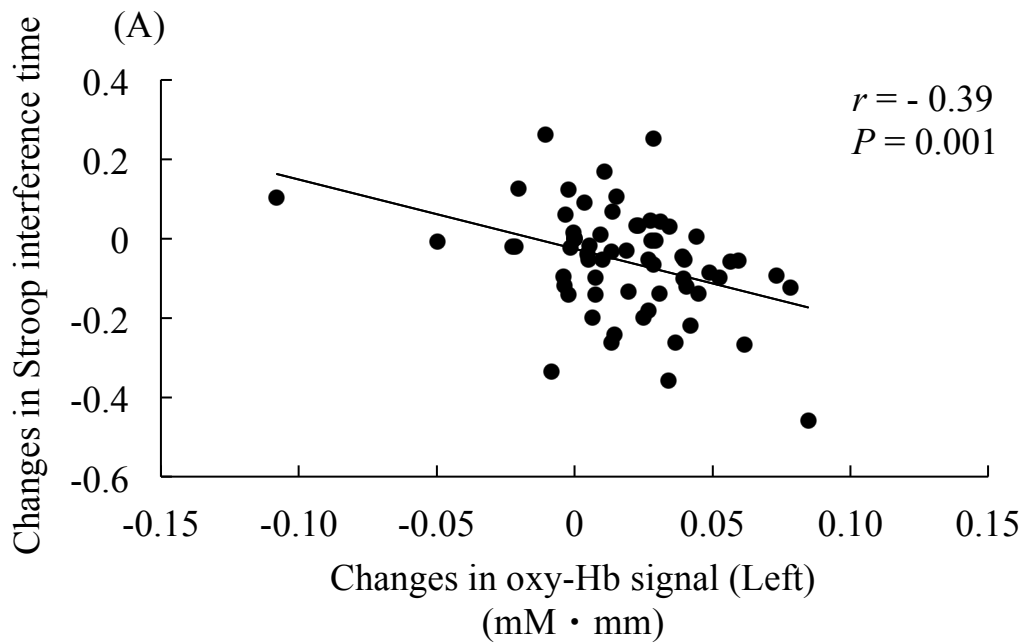


Figure 6-3: Relationship between change values in Stroop interference time and in oxy-Hb signal in the (A) left and (B) right prefrontal cortices before and after intervention. Relationships were assessed using Pearson's product moment correlation coefficient (Hamasaki et al. 2019) .

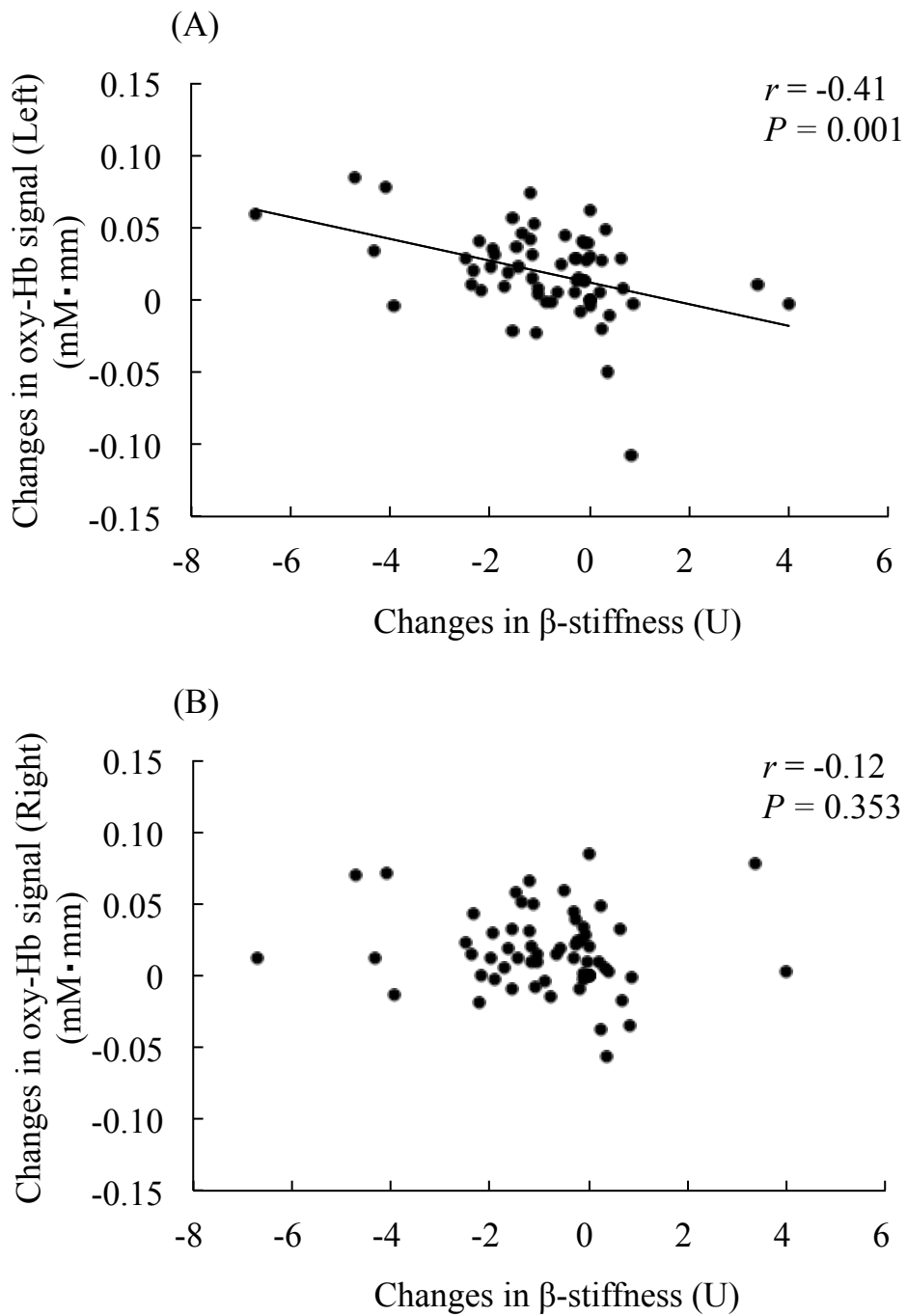


Figure 6-4: Relationship between change values in β -Stiffness and in oxy-Hb signal in the (A) left and (B) right prefrontal cortices before and after intervention.

Relationships were assessed using Pearson's product moment correlation coefficient (Hamasaki et al. 2019) .

第7章 総合討論

加齢による動脈スティフネスの増大は、血圧や血流を緩衝する機能の低下に繋がり、脳の微小循環へ影響を与え、脳萎縮および認知症発症の原因となる。特に認知機能の中でも遂行機能は、高齢者が自立して生活するために重要であり、遂行機能を担っている脳領域への血流供給が脳神経活動にとって重要となる。一方、脳内の神経活動には、「神経血管カップリング」という神経活動に応じた酸素代謝およびグルコース代謝の亢進を伴うため、脳酸素化動態の悪化もまた、遂行機能低下および認知症の原因となる。そのため、中高齢者の動脈スティフネスや脳血流動態を改善させることが遂行機能低下の維持・抑制に重要である。しかし、脳酸素化動態の詳細な加齢変化、および動脈スティフネスとの関係、さらに習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が脳酸素化動態と遂行機能に及ぼす影響は明らかになっていなかった。

研究課題 1 では、遂行機能および脳酸素化動態の詳細な加齢変化を検討し、60 歳以降において、ストループ干渉時間の有意な遅延および左前頭前野の oxy-Hb シグナルの有意な低下が認められた。研究課題 2 では、ストループ干渉時間は左前頭前野の oxy-Hb シグナルと頸動脈スティフネスと有意な相関関係が認められた。これらのことから、加齢に伴って低下する遂行機能には、左前頭前野における脳酸素化動態が重要であり、動脈スティフネスの増大が関与している可能性が示唆された。

研究課題 3 では動脈スティフネスを低下させる LTP および有酸素性運動に着目し、LTP および LTP と有酸素性運動の組み合わせが遂行機能と脳酸素化動態に及ぼす影響を検討した。その結果、中高齢者における 8 週間の LTP 摂取は有酸素性運動の実施に関わらず右前頭前野および左前頭前野の oxy-Hb シグナルを増加させることが示された。さらに、それぞれの介入による動脈スティフネスの低下は、左前頭前野における oxy-Hb シグナル増加およびストループ干

渉時間の短縮と有意に関連することも認められた。これらのことから、中高齢者における LTP 摂取や有酸素性運動による左前頭前野の脳酸素化動態の増加は遂行機能を向上させ、これらには動脈ステイフネスの低下が関与する可能性が示唆された。

一方、LTP 摂取によって増加する右前頭前野の oxy-Hb シグナルは、ストループ干渉時間および動脈ステイフネスとも有意な関係は認められなかった。研究課題 1 では、若年者の前頭前野における oxy-Hb シグナルに左半球が優位にはたらく左右差が認められたが、中高齢者では認められなかった。さらに、研究課題 2 では動脈ステイフネスが比較的低いと前頭前野における oxy-Hb シグナルの左右差が認められた。中高齢者の遂行機能の低下は、神経活動活性化の左半球優位性の低下と関連している (Hyodo et al. 2016)。言語プロセスを含む認知機能課題中に見られる神経活動は、左半球が有意に活性化することが示唆されている (Derrfuss et al. 2005; Nee et al. 2007; Perret 1974; Yanagisawa et al. 2010)。右半球よりも左半球での高い脳の活性化は、ストループテスト、Flanker テスト、Go-no-go テスト、および作業記憶タスクのような言語タスクと遂行機能が関連している (Colcombe et al. 2005; Nielson et al. 2002; Reuter-Lorenz et al. 2000; Zysset et al. 2007)。一方、空間認知に関連するタスクにおいて、脳活動は、左半球よりも右半球で有意に活性化することが報告されており、右半球の活動は、高齢化に伴い低下することが指摘されている (Reuter-Lorenz et al. 2000)。本研究では加齢や運動の影響を受けやすいストループ課題のみを検討したが、空間認知機能などのその他の認知課題時における左右の脳のはたらきや LTP および有酸素性運動の効果を検討することが、今後の検討課題であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、正常な認知機能を有する健康な中年および高齢者のみに焦点を当てている。MCI や認知症を有する高齢者は、

本来働くべき部位における脳機能が著しく低下していることが報告されている (Li et al. 2009)。したがって、本研究は、認知機能の低下や認知症を有する患者など、他の集団に一般化することはできない。また、本研究では介入期間が8週間と比較的短期間であった。健康な中高齢者において比較的短期間の介入では、有酸素運動の効果が得られにくかった可能性も考えられる。先行研究においては、24週間から48週間の比較的長期間の有酸素運動の介入で一定の効果が得られることが示唆されている (Lautenschlager et al. 2008; Suzuki et al. 2013)。第二に、本研究ではストループテストを使用して遂行機能を測定したが、ワーキングメモリ、口頭学習、処理速度、およびカテゴリ流暢性などの他の脳機能についてさらなる調査が必要である。第三に、本研究では男性と女性の両者を含むデータを分析しているため、性別の影響を除外することはできていない。しかし、先行研究では、脳機能や脳血行動態に性差があるとの報告がある一方、性差は認められないとの報告もあり、一定の見解は得られていない (Sommer et al. 2004)。第四に、本研究では、運動介入の有無によって、被験者を個別に募集したため、運動およびLTP条件両者を無作為化することができなかった。その理由として、身体活動を好まない人に対する運動強制や、身体活動を好む人に対する運動抑制は倫理的問題を含む可能性があると考えたためである。今後は4つの群を無作為化する介入プロトコルでの検討が必要と考えられる。

第8章 総括

第1節 本研究のまとめ

本研究では、まず、中高齢者における脳酸素化動態および遂行機能の加齢変化を検討した（研究課題 1）。次に、脳酸素化動態および遂行機能に動脈スティフネスが関連するかを検討した（研究課題 2）。そして、有酸素性運動と LTP 摂取による遂行機能の向上や脳酸素化動態の向上の効果を検討し、その機序に動脈スティフネスが関与するかを検討した（研究課題 3）。

【研究課題 1】脳酸素化動態および遂行機能の加齢変化に関する横断研究

ストループ干渉および左前頭前野の oxy-Hb シグナルは、60 代以降で若年者と比較して低下することが示された。すなわち、加齢に伴う遂行機能の低下には、左前頭前野の酸素化動態の低下が関連することが示唆された。このことから、加齢による左前頭前野の酸素化動態の低下を抑制することが遂行機能の低下の予防に重要であることが示唆された。

【研究課題 2】脳酸素化動態および遂行機能と動脈スティフネスの関連性に関する横断研究

中心動脈スティフネスは、左前頭前野の酸素化ヘモグロビンおよびストループ干渉時間と関連することが明らかになった。さらに、動脈スティフネスが低いと右前頭前野に比べ、左前頭前野の酸素化ヘモグロビン変化が高くなることが明らかになった。これらのことから、中心動脈スティフネスの増大は左前頭前野の酸素化動態を悪化させ、遂行機能の低下と関連することが示唆された。

【研究課題 3】習慣的な有酸素性運動と LTP 摂取が脳酸素化動態と遂行機能に及ぼす影響に関する介入研究

介入前後のストロークテスト中の脳酸素化動態の変化量は、LTP 摂取群がプラセボ摂取群よりも大きかった。遂行機能の向上については、運動と LTP 摂取の併用効果の可能性が示唆された。さらに、介入による左脳前頭前野における脳酸素化ヘモグロビン濃度の増加やストローク干渉時間の短縮は、 β -stiffness の低下と有意に負の相関関係が認められた。これらのことから、習慣的な有酸素運動や LTP 摂取による動脈スティフネスの低下は、脳活動の活性化や遂行機能の向上に関与する可能性が示唆された。

第2節 結 語

本研究により、中高齢者において、習慣的な LTP 摂取は脳酸素化動態を向上し、LTP 摂取と有酸素性運動の併用は遂行機能を向上させることが明らかになった。さらに、LTP 摂取や有酸素性運動による脳酸素化動態および遂行機能の変化には動脈スティフネスの低下が関与することが示された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、筑波大学体育系の前田清司教授には研究テーマや論文執筆のご指導をいただき、深く感謝いたします。特に、研究に集中できる環境の維持に配慮していただいたことに本当に感謝いたします。論文投稿に最後まで挑戦することができました。また、副指導教員および本博士論文の主査をお引き受け頂き、貴重なご指導・ご助言と賜りました筑波大学医学医療系・宮内卓教授、筑波大学体育系・渡部厚一准教授、鍋倉賢治教授に心より感謝申し上げます。

介入研究および論文の執筆、博士論文を進める上で、貴重なご指摘・ご指導ならびに多大なるご協力をいただきました国立スポーツ科学センター研究員の赤澤暢彦博士には深く感謝申し上げます。また前田研究室の皆様には実験測定を始め、教室運営を進める上で、大変ご協力いただき、感謝申し上げます。

本論文のデータは、研究に参加していただいた多くの被検者の方々のご協力によって収集されました。研究参加者の皆様に、多くの質問紙や認知機能の測定にご協力いただきましたことに、心より感謝申し上げます。

最後に、中高齢者の健康支援に関する研究を続けてこられたのも、今まで出会った患者様やそのご家族との縁が、強く後押ししてくれたことに心より感謝いたします。また、博士課程という時間と労力、全ての生活面を含めて多くの支援をいただいた家族に感謝いたします。本当にありがとうございました。

参考文献

Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Aerobic exercise training increases cerebral blood flow in postmenopausal women. *Artery Res.* 2012; 6: 124-129.

Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Effects of curcumin intake and aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. *Artery Res.* 2013; 7:67-72.

Akazawa N, Hamasaki A, Tanahashi K, Kosaki K, Yoshikawa T, Myoenzono K, Maeda S. Lactotripeptide ingestion increases middle cerebral blood flow velocity in middle-aged and older adults. *Nutr Res.* 2018; 53:61-66.

Amen DG, Trujillo M, Keator D, Taylor DV, Willeumier K, Meysami S. Raji, CA. Gender-Based Cerebral Perfusion Differences in 46,034 Functional Neuroimaging Scans. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 60:605-614.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2012.

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.* 2010 ; 67(1):71-79.

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*. 2002; 17:828-834.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28:193-213.

Brink JM and McDowd JM. 1999. Aging and selective attention: An issue of complexity or multiple Mechanisms? *Journal of Gerontology*. 1999; 54B: 30-33.

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

Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol. Aging*. 2002; 17:85-100.

Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood-brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Res Rev*. 2010; 64:328-363.

Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in

hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017; 11:10-19.

Cetin E, Top EC, Sahin G, Ozkaya YG, Aydin H, Toraman F. Effect of vitamin E supplementation with exercise on cognitive functions and total antioxidant capacity in older people. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14:763-769.

Chodzko-Zajk WJ, Moore KA. Physical fitness and cognitive functioning in aging. *Exerc. Sport Sci. Rev*. 1994; 22: 195-220.

Choo J, Shin C, Barinas-Mitchell E, Masaki K, Willcox BJ, Seto TB, Ueshima H, Lee S, Miura K, Venkitachalam L, Mackey RH, Evans RW, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Sekikawa A. Regional pulse wave velocities and their cardiovascular risk factors among healthy middle-aged men: a cross-sectional population-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14:5.

Cicero AF, Gerocarni B, Laghi L, Borghi C. Blood pressure lowering effect of lactotripeptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2011; 25:425-436.

Cicero AF, Rosticci M, Gerocarni B, Bacchelli S, Veronesi M, Strocchi E, Borghi C. Lactotripeptides effect on office and 24-h ambulatory blood pressure, blood pressure stress response, pulse wave velocity and cardiac output in patients with high-normal

blood pressure or first-degree hypertension: a randomized double-blind clinical trial.

Hypertens Res. 2011; 34:1035-1040.

Cicero AF, Aubin F, Azais-braesco V, Borghi C. Do the lactotripeptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in european subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Hypertension.* 2013; 26:442-449.

Clouston SA, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, Rubin MS, Hofer SM. The dynamic relationship between physical function and cognition in longitudinal aging cohorts. *Epidemiol Rev.* 2013; 35:33-50.

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

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.* 2004; 101(9): 3316-3321.

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.* 2005; 20:363-375.

Cope M and Delpy DT. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput.* 1988; 26:289-294.

Dart AM and Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 15:37:975-984.

de la Torre, JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol. Aging.* 2000; 21:331-342.

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.* 2005; 25:22-34.

Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009; 73:674-680.

DuBose LE, Voss MW, Weng TB, Kent JD, Dubishar KM, Lane-Cordova A, Sigurdsson G, et al. Carotid β -stiffness index is associated with slower processing speed but not working memory or white matter integrity in healthy middle-aged/older adults. *J Appl Physiol.* 2017; 122:868-886.

DuBose LE, Boles Ponto LL, Moser DJ, Harlynn E, Reiersen L, Pierce GL. Higher aortic stiffness is associated with lower global cerebrovascular reserve among older humans. *Hypertension.* 2018 ; 72 :476-482.

Dupuy O, Gauthier CJ, Fraser SA, Desjardins-Crèpeau L, Desjardins M, Mekary S, Lesage F, Hoge RD, Pouliot P, Bherer L. Higher levels of cardiovascular fitness are associated with better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 18:9-66.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108:3017-3022.

Fabiani M, Gordon BA, Maclin EL, Pearson MA, Brumback-Peltz CR, Low KA, McAuley E, Sutton BP, Kramer AF, Gratton G. Neurovascular coupling in normal aging: a combined optical, ERP and fMRI study. *Neuroimage.* 2014; 85:592-607.

Faraco G and Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension.* 2013; 62:810-817.

Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria R., et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke.* 2006; 37:1391-1398.

Forte R, Boreham CAG, De Vito G, Pesce C. Health and Quality of Life Perception in Older Adults: The Joint Role of Cognitive Efficiency and Functional Mobility. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12:11328-11344.

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

Fujiwara Y, Chaves PH, Takahashi R, Amano H, Yoshida H, Kumagai S, Fujita K, et al. Arterial pulse wave velocity as a marker of poor cognitive function in an elderly community-dwelling population. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60: 607-612.

Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*. 2010; 51:943-951.

Girouard H. and Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100:328-335.

Gutierrez J, Marshall RS, Lazar RM. Indirect measures of arterial stiffness and cognitive performance in individuals without traditional vascular risk factors or disease. *JAMA Neurol.* 2015; 72:309-315.

Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of arterial stiffness and blood pressure in hypertension-associated cognitive decline in healthy adults. *Hypertension*. 2016; 67:171-175.

Hamasaki A, Akazawa N, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tagawa K, Maeda S. Age-Related Declines in Executive Function and Cerebral Oxygenation Hemodynamics. *Tohoku J Exp Med*. 2018; 245:245-250.

Hamasaki A, Akazawa N, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tagawa K, Sawano Y, Nishimura M, Maeda S. Central artery stiffness is related to cerebral oxygenation hemodynamics during executive function tasks in healthy middle-aged and older adults. *Exp Gerontol*. 2018; 114:93-98.

Hamasaki A, Akazawa N, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tanahashi K, Sawano Y, Nakata Y, Maeda S. Combined effects of lactotripeptide and aerobic exercise on cognitive function and cerebral oxygenation in middle-aged and older adults. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109: 353-360.

Hanon O, Haulon S, Lenoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar M, Girerd X, Forette F. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*. 2005; 36:2193-2197.

Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci*. 2015; 10:1-14.

Hashimoto M, Katakura M, Tanabe Y, Al Mamun A, Inoue T, Hossain S, Arita M, Shido. n-3 fatty acids effectively improve the reference memory-related learning ability associated with increased brain docosahexaenoic acid-derived docosanoids in aged rats. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851:203-209.

Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64:767-771.

Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens*. 2015; 33:1742-1757.

Head D, Rodrigue KM, Kennedy KM, Raz N. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*. 2008; 22:491-507.

Herrmann MJ, Walter A, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol. Aging*. 2006; 27:888-894.

Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989; 80:78-86.

Hirota T, Ohki K, Kawagishi R, Kajimoto Y, Mizuno S, Nakamura Y, Kitakaze M. Casein Hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res*. 2007; 30: 489-496.

Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43:581-582.

Hoshi Y. Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*. 2003; 40:511-520.

Hyodo K, Dan I, Kyotoku 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*. 2016; 125:291-300.

Ingvar DH and Lassen NA. Regional Blood Flow of the Cerebral Cortex Determined by Krypton. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1962; 54:325-338.

Itoh Y, Esaki T, Shimoji K, et al. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:4879-4884.

Jasper HH. The 10/20 international electrode system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1958; 10:371-375.

Jurado MB and Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol. Rev*. 2007; 17:213-233.

Kahlaoui K, Di Sante, G, Barbeau J, Maheux M, Lesage F, Ska B, Joannette Y. Contribution of NIRS to the study of prefrontal cortex for verbal fluency in aging. *Brain. Lang*. 2012; 121:164-173.

Kakiyama T, Sugawara J, Murakami H, Maeda S, Kuno S, Matsuda M. Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37:267-271.

Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in

humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91:1590-1597.

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

Laguë-Beauvais M, Brunet J, Gagnon L, Lesage F, Bherer L. A fNIRS investigation of switching and inhibition during the modified Stroop task in younger and older adults. *Neuroimage.* 2013; 64:485-495.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 ; 27:2588-2605.

Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300(9):1027-37.

Lesikar SE, Gallo JJ, Rebok GW, Keyl PM. Prospective study of brief neuropsychological measures to assess crash risk in older primary care patients. *J. Am. Board Fam. Med.* 2002.15(1): 11-19.

Lezak MD. The Problem of Assessing Executive Functions. *Int J Psychology*. 1982.17.281-297.

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*. 2009; 6:525-530.

Lucas SJ, Ainslie PN, Murrell CJ, Thomas KN, Franz EA, Cotter JD. Effect of age on exercise-induced alterations in cognitive executive function: relationship to cerebral perfusion. *Exp. Gerontol*. 2012; 47:541-551.

Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Miyauchi T, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens Res*. 2004; 27: 947-953.

Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, Sugawara J, Ajisaka R, Matsuda M. Acute exercise increases systemic arterial compliance after 6-month exercise training in older women. *Hypertens Res*. 2008; 31:377-381.

Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010; 9:702-716.

Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra SG, Tanahashi K, Kumagai H, et al. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306:348-355.

McEniery CM, Yasmin Y, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46:1753-1760.

Min LJ, Kobayashi Y, Mogi M1, Tsukuda K, Yamada A, Yamauchi K, Abe F, Iwanami J, Xiao JZ, Horiuchi M. Administration of bovine casein-derived peptide prevents cognitive decline in Alzheimer disease model mice. *PLoS One.* 2017; 12:e0171515.

Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Hypertension.* 2004; 43:1239-1245.

Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, Garcia M, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility—Reykjavik study. *Brain.* 2011; 134:3398-3407.

Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, Tanaka H. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension*. 2003; 41:130-135.

Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, Tabata I, Tanaka H. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. 2004; 110:2858-2863.

Miyake A. Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control. *Cambridge University Press*. 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.* 2000; 41:49-100.

Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, Kim MK, Nakata Y, Tanaka K, Ajisaka R. Effect of habitual aerobic exercise on body weight and arterial function in overweight and obese men. *Am J Cardiol*. 2009; 104:823-828.

Mizuno S, Matsuura K, Gotou T, Nishimura S, Kajimoto O, Yabune M, Yamamoto N. Antihypertensive effect of casein hydrolysate in a placebo-controlled study in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *The British J Nutrition*. 2005; 94:84-91.

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:109-142.

Moody DM, Bell MA, Challa VR. Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1990; 11:431-439.

Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2012; 41: 299-308.

Muller M, Grobbee DE, Aleman A, Bots M, van der Schouw YT. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. *Atherosclerosis.* 2007; 190:143-149.

Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, Yamazaki S, Takano T. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci.* 1995a; 78:777-783.

Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci.* 1995b;78:1253-1257.

Nakamura T, Mizutani J, Ohki K, Yamada K, Yamamoto N, Takeshi M, Takazawa K. Casein hydrolysate containing Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves central blood pressure and arterial stiffness in hypertensive subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2011; 219:298-303.

Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2007; 7:1-17.

Nemoto M, Nomura Y, Masutani Y, Hanaoka S, Yoshikawa T, Hayashi N, Yoshioka N, Ohtomo K. Cylindrical SUV Distribution Model for Detecting Skin Lesions in Body Trunk FDG-PET/CT Images. *Medical Imaging Technology*. 2010; 28:42-52.

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

Obayashi S. and Hara Y. Hypofrontal activity during word retrieval in older adults: a near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia*. 2013; 51:418-424.

Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, Flegal K, Dehen C, Haas M, Kraemer DF, Lawrence J, Leyva J. Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med*. 2006; 12:40-47.

Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, Miyauchi T. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292:786-791.

O'Rourke MF and Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1-13.

Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J. child. Psychol. Psychiatry.* 1991; 32:1081-1105.

Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327: 524-526.

Park DC, Polk TA, Mikels JA, Taylor SF, Marshuetz C. Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues in Clin. Neurosci.* 2001; 3:151-165.

Patterson MS, Wilson, Wyman DR. The propagation of optical radiation in tissue I. Models of radiation transport and their application. *Lasers in Medical Science.* 1991; 6:155–168.

Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the

parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci.* 2001; 21:6706-6717.

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

Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304:1903-1911.

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.* 2007; 27:1082-1093.

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

Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, Koeppe RA. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J. Cogn. Neurosci.* 2000; 12:174-187.

Reuter-Lorenz PA and Park DC. Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010; 65B: 405–415.

Rodríguez-Aranda C. and Sundet K. The frontal hypothesis of cognitive aging: factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *J. Genet. Psychol.* 2006; 167:269-287.

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

Ruitenbergh A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 2005; 57:789-794.

Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM, Fallgatter AJ. Functional near-infrared spectroscopy: A long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage.* 2008; 43:147-155.

Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U, Wolf M. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage.* 2014; 85: 6-27.

See ST and Ryan EB. Cognitive mediation of adult age differences in language performance. *Psychol. Aging.* 1995; 10:458-468.

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.* 2008; 36:280-291.

Sommer IE, Aleman A, Bouma A, Kahn RS. Do women really have more bilateral language representation than men? A meta-analysis of functional imaging studies. *Brain.* 2004; 127:1845-1852.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7:280-292.

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

Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 1935; 18:643-662.

Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2013; 8(4): e61483.

Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, Sudano I, et al.

Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995 ; 91:1981-1987.

Takeda K, Gomi Y, Imai I, Shimoda N, Hiwatari M, Kato H. Shift of motor activation areas during recovery from hemiparesis after cerebral infarction: A longitudinal study with near-infrared spectroscopy. *Neurosci. Res*. 2007; 59:36-144.

Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18:127-132.

Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102:1270-1275.

Taniguchi Y, Fujiwara Y, Nofuji Y, Nishi M, Murayama H, Seino S, Tajima R, et al. Prospective study of arterial stiffness and subsequent cognitive decline among community-dwelling older Japanese. *J. Epidemiol*. 2015; 25:592-599.

Tarumi T, Ayaz Khan M, Liu J, Tseng BY, Parker R, Riley J, Tinajero C, et al.

Cerebral hemodynamics in normal aging: Central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2014; 34:971-978.

Tarumi T, de Jong DL, Zhu DC, Tseng BY, Liu J, Hill C, Riley J, et al. Central artery stiffness, baroreflex sensitivity, and brain white matter neuronal fiber integrity in older adults. *Neuroimage*. 2015; 110:162-170.

Tobias JD. Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices*. 2006; 3: 235-243.

Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Zaydun G, Yamamoto Y, Hori S, Yamashina A. The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension. *Hypertens Res*. 2004; 27: 465-470.

van Uffelen JG, Chin A Paw MJ, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. *Clin J Sport Med*. 2008; 18:486-500.

Vasta R, Cutini S, Cerasa A, Gramigna V, Olivadese G, Arabia G, Quattrone A.

Physiological Aging Influence on Brain Hemodynamic Activity during

Task-Switching: A fNIRS Study. *Front. Aging Neurosci*. 2018; 9:433, 1-10.

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1318-1327.

Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008; 51:99-104.

Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust*. 2004; 180:444-448.

Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, Boudreau RM, Hardy SE, Simonsick EM, Najjar SS, et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2011; 66:1336-1342.

Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004; 292:1454-1461.

Wightman EL, Haskell-Ramsay CF, Reay JL, Williamson G, Dew T, Zhang W, Kennedy DO. The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. *Br J Nutr*. 2015; 114:1427-1437.

Williams JM, Mathews A, MacLeod C. The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol. Bull*. 1996; 120:3-24.

Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007; 116:572-84.

World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012. Dementia: a public health priority. 2012.

Yamashina A. Arterial stiffness-A novel markers of cardiovascular risk-. Arterial Stiffness. 2002; 2.

Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002; 25:359-364.

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*. 2010; 50:1702-1710.

Yoon ES, Jung SJ, Cheun SK, Oh YS, Kim SH, Jae SY. Effects of Acute Resistance Exercise on Arterial Stiffness in Young Men. *Korean Circ J*. 2010; 40:16-22.

Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Saito Y, Tanabe K, Kuno S, Ajisaka R. Effect of 12 weeks of moderate-intensity resistance training on arterial stiffness: a randomised controlled trial in women aged 32-59 years. *Br J Sports Med.* 2009; 43:615-618.

Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi YJ, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H. Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297:H1899-903.

Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H. Additive beneficial effects of lactotripeptides intake with regular exercise on endothelium-dependent dilatation in postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2010; 23:368-372.

Zhou W, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Clinical use and molecular mechanisms of action of extract of Ginkgo biloba leaves in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004; 22:309-19.

Zysset S, Schroeter ML, Neumann J, von Cramon DY. Stroop interference, hemodynamic response and aging: an event-related fMRI study. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28:937-946.