

脳老廃物除去システムに対する加齢および 一過性有酸素運動の影響

樽 味 孝* 菅 原 順* 浅 原 亮 太*

EFFECTS OF AGE AND ACUTE AEROBIC EXERCISE ON THE BRAIN WASTE CLEARANCE

Takashi Tarumi, Jun Sugawara, and Ryota Asahara

Key words: cerebrospinal fluid, brain waste clearance, age, exercise, executive function.

緒 言

脳機能は加齢とともに低下し、高齢期において認知症や脳卒中などの脳疾患リスクを高める。一方、習慣的な有酸素運動は認知機能の向上や脳血管疾患リスクの低下と関連する。しかし、運動が脳機能を改善する生理機序は明らかにされておらず、より効果的な運動プログラムの構築、更には、運動療法の普及に向け障壁となっている。

運動が脳機能を改善する機序の 1 つに脳循環の役割が考えられる。脳は体重の 2 % ほどの臓器だが、そのエネルギー代謝量は全身の約 15% を占め、そのほとんどが血流から供給されている。更に近年、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) が神経細胞から排出された老廃物を除去する働きがわかってきた⁶⁾。例えば Glymphatic system (GS) は、心臓や呼吸から脳へ伝わる拍動性が駆動力として働き、アミロイドベータやタウタンパクなどを脳外へ除去することが動物実験から示されている³⁾。したがって、有酸素運動は心臓や呼吸へ強い影響を及ぼすため、脳の老廃物除去機能を亢進する可能性が考えられる。

そこで本研究の目的は、脳循環および認知機能に対する有酸素運動の急性的な影響を検証することとした。我々は、単回の中強度有酸素運動が CSF 循環と脳血流を亢進し認知機能を高めると仮説を立てた。また、その効果は若年者に比べ高齢者でより顕著であると予想した。

方 法

A. 被験者

被験者は、健康な若年者 11 名 (女性 8 名) と中高齢者 9 名 (女性 7 名) とした。除外条件は、循環・呼吸器の既往歴、高血圧、肥満、糖尿病、不整脈、喫煙歴、認知症などの精神疾患、脳震盪などの頭部外傷、トレッドミル運動および核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) 計測を行えない者とした。本実験は、産業技術総合研究所人間工学実験委員会の承認を受けた (承認番号: 人 2018-873N)。被験者には口頭および書面にて研究の趣旨、測定内容、実験に伴うリスクを十分に説明したうえで、書面にて研究協力への同意を得た。

* 国立研究開発法人産業技術総合研究所 Human Informatics and Interaction Research Institute, National Institutes of Advanced Industrial Science and Technology, Ibaraki, Japan.

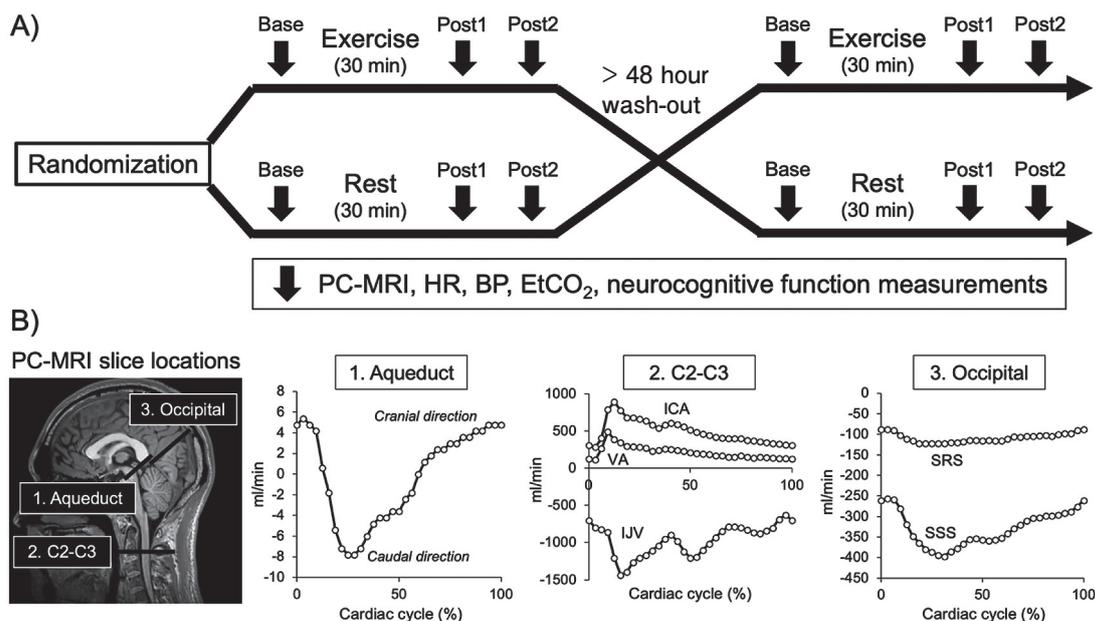


図1. A)本研究の実験プロトコルとB)Phase-Contrast MRI(PC-MRI)測定の際の撮像部位(左)と代表的な流量波形 Fig.1. A) Study protocol for this study. A randomized cross-over design was used to investigate the acute effects of 30-minute moderate aerobic exercise and rest on cerebrospinal fluid(CSF) and cerebral blood flows and neurocognitive function in healthy young and older adults. B) Phase-contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI) measurements. The left panel shows slice locations of PC-MRI measurements (black lines); the right three panels show the representative CSF and cerebral blood flow waveforms in a single participant.

BP; blood pressure, HR; heart rate, EtCO₂; end-tidal CO₂, ICA; internal carotid artery, VA; vertebral artery, IJV; internal jugular vein, SSS; superior sagittal sinus, SRS; straight sinus.

B. 実験プロトコル

ランダム化クロスオーバーデザイン法により、脳循環指標と認知パフォーマンスに対する運動条件と安静条件の影響を比較した(図1A)。被験者には同時刻に2日間研究室へ訪問してもらい、各条件の計測を実施した。各条件の間には最低48時間のウォッシュアウト(washed-out)期間を設けた。また、測定2時間前の飲食(水は除く)、測定12時間前以内のカフェイン摂取、測定24時間前以内の高強度運動を控えるよう指示し、測定は室温23~25℃に調整された実験室とMRI室で実施した。

実験室において身体特性(身長, 体重, BMI [body mass index]), 安静時座位血圧(blood pressure; BP)、および心拍数(heart rate; HR)を測定した。次に被験者をMRI検査テーブルに仰臥位の状態で設置し、上腕カフ、鼻カニューラ、呼吸センサー、パルスオキシメーターを取り付け、32チャンネルヘッドコイルを装着した後、頭部をパッドで固定した。ベースラインデータ(Base)の測定後、被験者をMRI室外へ移し30分間の運

動条件または安静条件を行い、各条件後にベースラインと同様の測定を行った。経時的な変化を調べるために条件後の測定は2回実施(Post1とPost2)した(各被験者から計6回の測定を実施)。

運動条件では、トレッドミル装置を使用し、約5分間のウォームアップを行った後、年齢予測最大心拍数($208 - 0.7 \times \text{年齢}$)の60~70%でウォーキング運動を行ってもらった。運動中は心拍数をモニターし運動後に自覚的運動強度(rate of perceived exertion; RPE)を測定した。安静条件では、30分間静かに椅子に着席してもらった。

C. 測定項目

1. 脳循環および脳容積の測定と解析

3テスラMRI装置(Philips, Ingenia)を使用し、2D CINE Phase-Contrast MRI(PC-MRI)撮像法によりCSF循環と脳血流量を測定した。図1Bに撮像部位と代表的な波形データを示す。撮像部位は、1)中脳水道(cerebral aqueduct)、2)頸椎C2-C3間、3)後頭部(occipital)とした。頸椎C2-C3間では内頸動脈(internal carotid artery; ICA)、椎骨動脈(vertebral artery; VA)、内頸静脈(internal

jugular vein; IJV) の血流量、後頭部では上矢状静脈洞 (superior sagittal sinus; SSS) と直静脈洞 (straight sinus; SRS) の血流量を測定した。パルスオキシメーターから得られた指先脈波を使用し Retrospective Triggering 法により一心周期内の流量波形を収集した。一心周期内のデータポイント数は32とした。PC-MRI の撮像には下記のパラメータを使用した。

○中脳水道：有効視野 (FOV) = 150 × 150 mm、マトリックス = 256 × 179、スライス厚 = 5 mm、エコー時間 (TE) = 7 ms、繰り返し時間 (TR) = 11 ms、速度エンコード (VENC) = 12 cm/sec、フリップ角度 (FA) = 15°、撮像時間 = 約 8 分

○頸椎 C2-C3間および後頭部：FOV = 150 × 150 mm、マトリックス = 132 × 130、スライス厚 = 5 mm、TE = 5 ms、TR = 9 ms、VENC = 100 cm/sec (頸椎 C2-C3間) & VENC = 60 cm/sec (後頭部)、FA = 10°、撮像時間 = 約 5 分

PC-MRI データは QFlow ソフト (Philips 社製) により解析した。強度画像を使用し血管または中脳水道の内腔に Region-of-Interest (ROI) を描き、ROI を位相画像へコピーした後、内腔面積と流速の積から流量 (flow rate; FR) を算出した。中脳水道では平均流量がほぼゼロになるため、頭側方向 (cranial flow volume; FV) と尾側方向 (caudal FV) の流量をそれぞれ算出し、更にそれらの絶対値の和 (絶対値流量: absolute FV) を算出した。上記指標の算出法は先行研究に準じた⁷⁾。脳容積は、T1 強調画像を FreeSurfer ソフトにより解析し計測した。

2. 認知パフォーマンスの測定と解析

実行機能の一翼を担う認知的柔軟性を評価するタスクスイッチング課題を用いた¹⁰⁾。課題は、単一ルール A (Non-switch 条件)・単一ルール B (Non-switch 条件)・ルール A&B 混在 (Switch 条件) の 3 条件によって構成された。単一ルール A は、「かたち」の識別で、画面に「かたち」という手がかりが与えられた後、被験者は、刺激が「円」または「四角形」かを判断した。単一ルール B は、「いろ」の識別で、画面に「いろ」という手がかりが与えられた後、被験者は、刺激が「赤色」または「青色」かを判断した。ルール A&B 混在は、

画面に「かたち」または「いろ」どちらかの手がかりが与えられた後、被験者は、手がかりに沿って、刺激を判断した。被験者には、できるだけ速く、かつ正確な判断を求めた。Non-switch 条件・Switch 条件それぞれで正答率 (error rate) と反応時間 (reaction time; RT) を取得し、Switch 条件と Non-switch 条件の正答率と反応時間の差 (cost) を算出した。

3. 体循環および呼吸指標の測定と解析

血圧測定用カフを MRI 室内へ引き込み、左腕から収縮期血圧 (systolic BP; SBP)、拡張期血圧 (diastolic BP; DBP)、HR を測定した (SphygmoCor EXEL)。また、MRI 室外に設置したカブノグラフ (CapnoTrue ASP, bluepoint MEDICAL) から鼻カニューラを MRI 室内へ引き込み呼気終末二酸化炭素ガス分圧 (end-tidal carbon dioxide; EtCO₂) を計測した。これらの測定は我々の先行研究に準じて実施した⁷⁾。

D. 統計処理

線形混合モデル (linear mixed model; LMM) を使用し、計測指標に対する条件の影響 (条件 × 時間)、更に条件と年齢の影響 (条件 × 時間 × 年齢群) を検証した。多重比較 (事後検定) は Bonferroni 法により補正した。若年者と中高齢者の特性は対応のない t 検定により比較し、指標間の関係はピアソン相関係数により調べた。被験者特性は平均値 ± 標準偏差、LMM の結果は推定周辺平均 (estimated marginal mean; EMM) と 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) によりデータを示し、統計学的有意水準は 5% 未満とした。すべての統計解析には SPSS29 (IBM Corporation) を用いた。

結 果

表 1 に被験者特性を示す。中高齢者群は若年者群と比較して脳容積が有意に小さかったが、身長、体重、BMI に有意な差はなかった。また、安静座位の BP と HR に有意な差はみられなかった。運動中の RPE は両年齢群で有意な差はなかった。

A. 体循環・呼吸指標への影響

表 2 に各条件の HR、SBP、DBP、EtCO₂ データを示す。HR と SBP に有意な条件 × 時間の交互

表 1. 被験者特性

Table 1. Characteristics of young and older participant groups.

Measurements	Young (n = 11) Mean ± SD	Older (n = 9) Mean ± SD	P-values (t-test)
Age (years)	25 ± 2	62 ± 5	< 0.001
Height (cm)	164 ± 9	160 ± 8	0.236
Body mass (kg)	60 ± 10	53 ± 9	0.125
Body mass index (kg/m ²)	22 ± 3	21 ± 3	0.280
Brain volume (cm ³)	1128 ± 106	1010 ± 72	0.011
Seated heart rate (bpm)	71 ± 14	72 ± 8	0.787
Seated systolic BP (mmHg)	115 ± 11	119 ± 12	0.475
Seated diastolic BP (mmHg)	76 ± 10	76 ± 7	0.900
Exercise RPE	12 ± 2	13 ± 2	0.362

Data are means ± standard deviations (SD). Brain volume does not include ventricular volumes. BP; blood pressure, RPE; rate of perceived exertion.

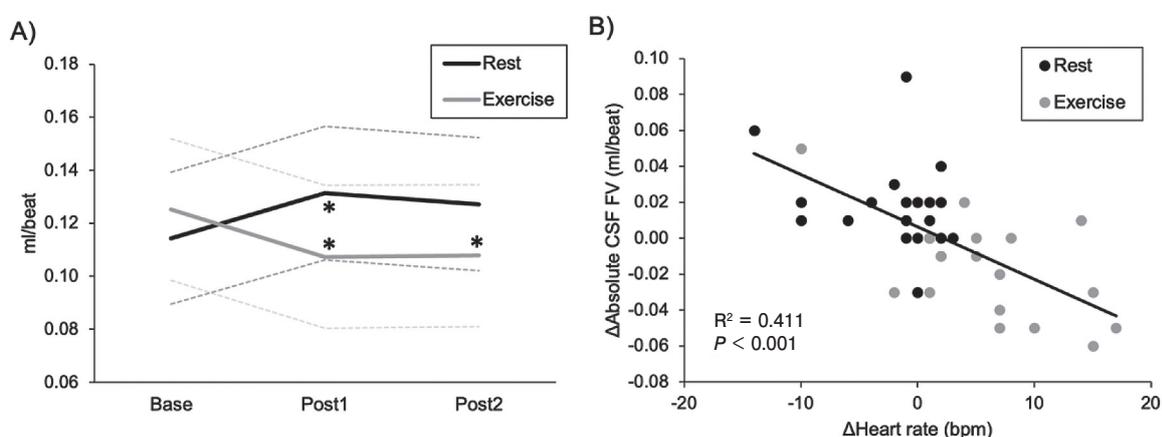


図 2. A) 安静条件および運動条件における脳脊髄液 (CSF) 絶対値流量の変化。* 同条件の Base と比較し有意差 ($P < 0.05$)。B) Base から Post1 における CSF 絶対値流量と心拍数の変化量の関係

Fig.2. A) Cerebrospinal fluid (CSF) absolute flow volume during the rest and exercise conditions. * $P < 0.05$ vs Base within the same condition. B) Correlation between changes in heart rate and CSF absolute flow volume over the Base to Post1 time-points.

作用が示された。事後検定の結果、HR は運動条件において Base から Post1 の間で有意に増加、安静条件では、Base から Post2 の間で有意に低下した。SBP は運動条件において Base から Post2 の間で有意に低下した。DBP と EtCO₂ に有意な交互作用はなかった。

B. 脳循環指標への影響

表 3 に各条件の脳循環データを示す。中脳水道の流量指標に対し有意な条件 × 時間の交互作用が示された。事後検定の結果、Absolute FV は安静条件において Base から Post1 の間で有意に増加、運動条件では Base から Post1 および Post2 の間で有意に低下した (図 2 A)。同様に Cranial FV は、安静条件において Base から Post1 の間で有意に増加、運動条件では Base から Post1 および Post2 の

間で有意に低下した。Caudal FV は運動条件において Base から Post1 および Post2 の間で有意に低下した。中脳水道の流量指標に有意な条件 × 時間 × 年齢群の交互作用はなかった。ピアソン相関解析により、中脳水道の Absolute FV の変化量と心拍数の変化量の間には有意な負の相関関係がみられた (Base-to-Post1: $r = -0.641$, $P < 0.001$ (図 2 B); Base-to-Post2: $r = -0.482$, $P = 0.003$; Post1-to-Post2: $r = -0.520$, $P = 0.001$)。

ICA と IJV の FR に有意な条件 × 時間 × 年齢群の交互作用が示された。事後検定の結果、運動条件において若年者の ICA FR は Base から Post1 の間で有意に増加した。また運動後の Post1 と Post2 において、中高年齢者群の ICA FR は若年者の同指標よりも有意に低い値を示した。中高年齢者群の

表 2. 安静条件および運動条件における心拍数、血圧、呼吸終末二酸化炭素ガス分圧の変化
 Table 2. Heart rate, blood pressure, and end-tidal CO₂ measurements during the rest and exercise conditions in young and older participant groups.

Measurements	Time	Young group (n = 11)				Older group (n = 9)				P-values (LMM)	
		Rest condition		Exercise condition		Rest condition		Exercise condition		Time*Condition	Time*Condition*Group
		EMM(95%CI)	EMM(95%CI)	EMM(95%CI)	EMM(95%CI)	EMM(95%CI)	EMM(95%CI)				
Heart rate (bpm)	Base	59 (53 to 65)	62 (56 to 68)	65 (58 to 71)	68 (61 to 76)	< 0.001	0.437				
	Post1	56 (50 to 61)	75 (69 to 80)	63 (57 to 70)	77 (70 to 84)						
	Post2	54 (48 to 60)	64 (58 to 69)	62 (55 to 68)	68 (60 to 75)						
Systolic BP (mmHg)	Base	117 (111 to 122)	116 (110 to 121)	122 (115 to 128)	118 (111 to 125)	< 0.001	0.069				
	Post1	117 (113 to 122)	120 (115 to 124)	123 (118 to 128)	114 (109 to 120)						
	Post2	113 (108 to 118)	110 (105 to 115)	119 (113 to 124)	113 (107 to 119)						
Diastolic BP (mmHg)	Base	68 (63 to 73)	71 (66 to 76)	75 (69 to 80)	71 (65 to 77)	0.055	0.722				
	Post1	71 (67 to 75)	72 (68 to 76)	74 (70 to 79)	73 (68 to 78)						
	Post2	71 (67 to 75)	69 (65 to 73)	73 (68 to 77)	70 (65 to 75)						
End-tidal CO ₂ (mmHg)	Base	38 (36 to 41)	39 (36 to 41)	37 (35 to 40)	39 (36 to 42)	0.303	0.705				
	Post1	39 (37 to 41)	38 (36 to 41)	37 (35 to 40)	37 (35 to 40)						
	Post2	38 (36 to 40)	38 (36 to 41)	37 (35 to 39)	38 (35 to 40)						

Data are estimated marginal means (EMM) and 95% confidence intervals (CI) calculated from linear mixed model (LMM).

表 3. 安静条件および運動条件における脳脊髄液 (CSF) 循環と脳血流の変化
 Table 3. Cerebrospinal fluid (CSF) and cerebral blood flow measurements during the rest and exercise conditions in young and older participant groups.

Measurements	Time	Young group (n = 11)			Older group (n = 9)			P-values (LMM)	
		Rest condition		Exercise condition		Rest condition		Exercise condition	
		EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	Time*Condition	Time*Condition*Group
<i>Aqueduct cerebrospinal fluid flow measurements</i>									
Absolute FV (ml/beat)	Base	0.111 (0.078 to 0.144)	0.109 (0.076 to 0.142)	0.118 (0.081 to 0.155)	0.141 (0.1 to 0.183)	0.005	0.871		
	Post1	0.133 (0.099 to 0.166)	0.095 (0.061 to 0.128)	0.130 (0.093 to 0.167)	0.120 (0.078 to 0.162)				
	Post2	0.124 (0.091 to 0.158)	0.093 (0.059 to 0.126)	0.130 (0.093 to 0.167)	0.123 (0.081 to 0.165)				
Forward FV (ml/beat)	Base	0.053 (0.036 to 0.07)	0.050 (0.033 to 0.067)	0.058 (0.039 to 0.077)	0.071 (0.05 to 0.093)	0.003	0.605		
	Post1	0.064 (0.046 to 0.081)	0.045 (0.027 to 0.062)	0.063 (0.044 to 0.083)	0.059 (0.036 to 0.081)				
	Post2	0.057 (0.039 to 0.075)	0.042 (0.024 to 0.059)	0.063 (0.044 to 0.083)	0.06 (0.038 to 0.082)				
Backward FV (ml/beat)	Base	0.055 (0.039 to 0.072)	0.055 (0.039 to 0.072)	0.058 (0.039 to 0.076)	0.070 (0.049 to 0.091)	0.006	0.837		
	Post1	0.065 (0.048 to 0.083)	0.046 (0.029 to 0.064)	0.061 (0.042 to 0.08)	0.057 (0.035 to 0.079)				
	Post2	0.061 (0.044 to 0.079)	0.047 (0.03 to 0.064)	0.064 (0.046 to 0.083)	0.060 (0.039 to 0.081)				
Regurgitant fraction (%)	Base	93.7 (89.5 to 97.8)	86.9 (82.7 to 91)	97.8 (93.2 to 102.4)	94.9 (89.7 to 100.1)	0.107	0.106		
	Post1	91.3 (86.9 to 95.7)	90.6 (86.2 to 95)	94.6 (89.7 to 99.5)	93.1 (87.6 to 98.6)				
	Post2	89.8 (85.4 to 94.2)	86.5 (82.2 to 90.8)	95.3 (90.6 to 100.1)	93.9 (88.6 to 99.3)				
<i>Cerebral blood flow measurements (ml/min)</i>									
Internal carotid artery	Base	557 (503 to 610)	566 (513 to 619)	506 (447 to 565)	505 (438 to 572)	0.172	0.043		
	Post1	586 (535 to 638)	638 (586 to 689) ^a	518 (461 to 575)	510 (445 to 575) ^d				
	Post2	532 (479 to 586)	607 (555 to 659)	505 (447 to 563)	502 (437 to 568) ^d				
Vertebral artery	Base	220 (180 to 261)	202 (162 to 243)	218 (173 to 263)	232 (181 to 282)	0.943	0.322		
	Post1	209 (176 to 243)	228 (195 to 262)	221 (184 to 258)	213 (171 to 255)				
	Post2	245 (187 to 303)	219 (163 to 276)	217 (155 to 279)	214 (144 to 285)				
Internal jugular vein	Base	-640 (-751 to -529)	-676 (-786 to -565)	-536 (-658 to -413)	-553 (-692 to -414)	0.137	0.029		
	Post1	-691 (-798 to -583)	-701 (-809 to -593)	-513 (-634 to -393) ^d	-497 (-633 to -362) ^d				
	Post2	-662 (-767 to -556)	-656 (-761 to -552)	-478 (-593 to -362) ^d	-481 (-612 to -350) ^d				
Superior sagittal sinus	Base	-378 (-428 to -327)	-377 (-428 to -327)	-346 (-402 to -290)	-356 (-420 to -293)	0.816	0.924		
	Post1	-365 (-422 to -308)	-347 (-404 to -290)	-354 (-417 to -291)	-361 (-432 to -289)				
	Post2	-356 (-403 to -309)	-368 (-415 to -322)	-341 (-393 to -290)	-359 (-417 to -301)				
Straight sinus	Base	-108 (-127 to -90)	-109 (-127 to -91)	-89 (-109 to -69)	-91 (-114 to -68)	0.508	0.502		
	Post1	-107 (-144 to -71)	-143 (-180 to -107)	-92 (-132 to -52)	-95 (-141 to -49)				
	Post2	-111 (-129 to -92)	-114 (-133 to -95)	-92 (-112 to -71)	-94 (-117 to -70)				

Data are estimated marginal means (EMM) and 95% confidence intervals (CI) calculated from linear mixed model (LMM). ^aP < 0.05 vs Base within the same condition and group. ^dP < 0.05 vs Young group within the same condition and time. FV; flow volume per cardiac cycle.

表4. 安静条件および運動条件におけるタスクスイッチング課題パフォーマンスの変化
 Table 4. Task switching performance during the rest and exercise conditions in young and older participant groups.

Measurements	Time	Young group (n = 11)			Older group (n = 9)			P-values (LMM)	
		Rest condition	Exercise condition	Rest condition	Exercise condition	Time*Condition	Time*Condition*Group		
		EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	EMM (95%CI)	EMM (95%CI)				
Non-switch error rate (%)	Base	3.9(2.2 to 5.5)	2.4(0.7 to 4)	3.3(1.5 to 5)	2.4(0.3 to 4.5)		0.160		0.975
	Post1	2.3(1 to 3.7)	2.0(0.6 to 3.3)	2.1(0.7 to 3.4)	1.0(-0.6 to 2.7)				
	Post2	2.6(1.2 to 4)	2.4(1.1 to 3.8)	2.3(0.9 to 3.7)	1.9(0.2 to 3.6)				
Non-switch RT (ms)	Base	577(511 to 642)	586(520 to 651)	709(641 to 778) ^d	718(633 to 802) ^d		0.006		0.001
	Post1	539(477 to 601)	541(479 to 603) ^a	710(646 to 775) ^d	696(617 to 776) ^d				
	Post2	534(471 to 596) ^a	535(473 to 598) ^a	716(650 to 781) ^d	662(582 to 742) ^{a,d}				
Switch error rate (%)	Base	4.8(0.4 to 9.2)	4.5(0.1 to 8.9)	6.0(1.4 to 10.6)	4.6(-1.1 to 10.2)		0.615		0.655
	Post1	2.8(-0.7 to 6.3)	2.3(-1.2 to 5.8)	5.1(1.5 to 8.8)	5.6(1.2 to 10.1)				
	Post2	4.3(0.7 to 8)	3.0(-0.7 to 6.7)	5.9(2 to 9.7)	4.4(-0.3 to 9.1)				
Switch RT (ms)	Base	692(598 to 786)	709(615 to 803)	809(710 to 908)	803(682 to 924)		0.083		0.048
	Post1	644(556 to 731)	647(560 to 735) ^a	798(706 to 890) ^d	791(679 to 904) ^d				
	Post2	660(568 to 751)	646(554 to 738) ^a	792(695 to 888)	768(650 to 886)				
Switch cost error rate (%)	Base	0.9(-2.9 to 4.7)	2.1(-1.6 to 5.9)	2.7(-1.3 to 6.7)	2.2(-2.7 to 7.1)		0.612		0.397
	Post1	0.4(-2.8 to 3.6)	0.3(-2.9 to 3.4)	3.1(-0.2 to 6.3)	4.6(0.6 to 8.6)				
	Post2	1.8(-1.2 to 4.7)	0.6(-2.4 to 3.5)	3.6(0.5 to 6.7)	2.5(-1.3 to 6.3)				
Switch cost RT (ms)	Base	115(60 to 170)	123(68 to 179)	100(42 to 158)	85(14 to 157)		0.901		0.552
	Post1	104(54 to 155)	105(54 to 156)	88(35 to 141)	95(30 to 160)				
	Post2	125(73 to 178)	111(58 to 164)	76(21 to 131)	106(39 to 174)				

Data are estimated marginal means (EMM) and 95% confidence intervals (CI) calculated from linear mixed model (LMM). ^a $P < 0.05$ vs Base within the same condition and group. ^d $P < 0.05$ vs Young group within the same condition and time. RT; reaction time.

IJV FR は、両条件の Post1 と Post2 において、若年者の同指標よりも有意に低い値を示した。VA、SSS、SRS の FR に対し有意な交互作用は示されなかった。

C. 認知パフォーマンスへの影響

表 4 に認知パフォーマンスの結果を示す。Non-switch 条件と Switch 条件の RT に有意な交互作用がみられた。Non-switch 条件では、運動後 Post1 と Post2 において、若年者の RT が有意に短くなり、中高齢者では運動後 Post2 で RT が有意に短くなった。若年者に比べ中高齢者の RT は有意に長かった。Switch 条件では、若年者において運動後 Post1 と Post2 の RT が有意に短かった。Switch 条件と Non-switch 条件の正答率と RT の差 (cost) に有意な交互作用はみられなかった。また、認知パフォーマンスと循環指標の間に有意な相関関係は示されなかった。

考 察

本研究の主な結果は次のとおりである。1) CSF 循環、特に頭側・尾側方向における流量とそれらの絶対値の和 (Absolute FV) は安静後に増加し、運動後には低下することが示された。更に、安静後および運動後における心拍数の変動は CSF 流量と強い負の相関関係を示した。2) 若年者における内頸動脈の流量は運動後に増加するが、中高齢者では同様の変化が生じなかった。3) 実行機能課題中の反応時間は運動後に両年齢群で改善することが示された。総じて本実験の結果により、若年者および中高齢者の CSF 循環ならびに脳血流は中強度有酸素運動後に有意に変動し認知パフォーマンスは改善することが示された。

本実験は、ヒトの CSF 循環を有酸素運動の前後に計測した初めての研究である。CSF は神経細胞から排出される老廃物の除去に重要な役割を果たし、その機能低下は認知症発症リスクと関係することが示唆されている⁶⁾。一方、習慣的な有酸素運動の実践は、認知症発症リスクの低下と関連するが、その背景にある生理的メカニズムは明らかにされていない。これらの背景を踏まえ、我々は、一過性の有酸素運動が CSF 循環を亢進し、脳老廃物除去機能を高めるとする仮説を立てた。

しかし、実際の結果はこの仮説に反し、CSF 循環は安静後に増加、運動後には低下し、更に、運動後における心拍数と CSF 流量の変化の間には強い負の相関関係があることが示された。したがって、この結果は、CSF 循環を介した脳老廃物除去機能は、運動後ではなく、安静後に高まることが示唆された。

本実験の結果は、我々の先行研究、ならびに実験動物を対象とした基礎生理学研究の結果により説明することができる。まず、若年健常者を対象に中強度ハンドグリップ運動中に CSF 循環を測定した我々の先行研究においても、CSF 流量は運動中に低下し、更に、心拍数の変化と負の相関を示した³⁾。また動物実験からは、運動中の交感神経活動の賦活⁸⁾ やノルアドレナリン投与⁹⁾ が CSF 循環を低下させ脳老廃物除去機能を低下することが示されている。その一方で、交感神経活動が減弱する睡眠中は、CSF 循環を亢進し除去機能が高まることが示されている⁹⁾。したがって、CSF 循環ならびに CSF 循環を介した脳老廃物除去機能は、運動や睡眠、すなわち生理的・心理的な覚醒度から影響を受け、その機序には交感神経活動が関与していると考えられる。

若年者の ICA 流量は、運動後 Post1 で一時的に上昇し、Post2 ではベースラインの値に戻っていた。その一方で、運動後の VA、IJV、SSS、SRS 流量には有意な変化がみられなかった。Arterial Spin Labeling MRI 法により脳血流を測定した先行研究では、有酸素運動後に脳全体の血流が上昇することが示されており、この結果は我々の知見と一致している⁵⁾。一方、超音波ドップラーを使用し、有酸素運動中とその回復時間中 (3 分間) に脳血流を測った研究では、ICA と VA の流量は運動直後に低下することが示されている⁴⁾。しかし「なぜ ICA (前方脳循環) と VA (後方脳循環)、動脈と静脈、若年者と中高齢者では運動後の脳血流の応答が異なるのか？」は今後更なる検討が必要である。

本実験では、若年者および中高齢者において、運動後 Post1 もしくは Post2 においてタスクスイッチング課題の RT が短くなる傾向が示された。この知見はフランカー課題を使用し、RT が運動後

に短くなり、その一方で、正答率には影響を及ぼさないことを示した先行研究の結果と類似している¹⁾。更にメタ解析によると、中強度有酸素運動は実行機能課題の時間依存性指標を改善し、その効果は特に高齢者で大きいことが報告されており²⁾、これらの先行研究の結果は我々の実験結果と一致している。

本研究にはいくつかの限界点がある。まず被験者サンプルが小さいため、効果量の小さい指標においては、その影響を検出しきれていない可能性が考えられる。次に、本研究で観察された運動の急性的な影響が、トレーニングによる慢性的効果へつながるかは不明である。急性的 vs 慢性的な運動の効果は生理学的に異なるメカニズムによって説明される可能性があり、今後の研究ではトレーニング中の経時の変化を検証する必要がある。

総 括

本研究により、単回の中強度有酸素運動は、若年者および中高齢者のCSF循環を急性的に変化させることが初めて明らかとなった。また運動後は、実行機能課題の反応時間が改善し、脳血流に対しても影響を及ぼすことが明らかとなった。これらの結果は、運動と脳機能の関連の解明、更には、運動療法による加齢性脳疾患の発症予防に向け重要な生理学的エビデンスとなりえる。

謝 辞

本研究課題に対して、多大な助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Kamijo K, et al. (2009): Acute effects of aerobic exercise on cognitive function in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, **64**, 356-363.
- 2) Ludyga S, et al. (2016): Acute effects of moderate aerobic exercise on specific aspects of executive function in different age and fitness groups: a meta-analysis. *Psychophysiology*, **53**, 1611-1626.
- 3) Nedergaard M, et al. (2020): Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*, **370**, 50-56.
- 4) Sato K, et al. (2010): Different blood flow responses to dynamic exercise between internal carotid and vertebral arteries in women. *J Appl Physiol*, **109**, 864-869.
- 5) Smith JC, et al. (2010): Detecting changes in human cerebral blood flow after acute exercise using arterial spin labeling: implications for fMRI. *J Neurosci Methods*, **191**, 258-262.
- 6) Tarasoff-Conway JM, et al. (2015): Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, **11**, 457-470.
- 7) Tarumi T, et al. (2021): Brain blood and cerebrospinal fluid flow dynamics during rhythmic handgrip exercise in young healthy men and women. *J Physiol*, **599**, 1799-1813.
- 8) von Holstein-Rathlou S, et al. (2018): Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving, young mice. *Neurosci Lett*, **662**, 253-258.
- 9) Xie L, et al. (2013): Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, **342**, 373-377.
- 10) Zhu Z, et al. (2015): Reduced frontal cortex efficiency is associated with lower white matter integrity in aging. *Cereb Cortex*, **25**, 138-146.