



第38回（2022年度）

若手研究者のための
健康科学研究助成

成果報告書

No.38 2025/6

ご 挨 拶

事業団創立20周年を記念して1984年に発足したこの研究助成制度は、若手研究者による広く健康の維持増進に有用な課題解決のための研究に対し、助成を行っています。

制度の創設以来、第40回までの助成件数は719件、助成総額は6億7800万円に達し、若手研究者から斬新で独創的なテーマの応募を数多くいただき、健康科学研究の登竜門としての評価を関係各位より賜っております。

第38回からは、社会実装型研究の普及と発展を支援するために、指定課題のテーマを「健康増進のための実装研究」に変更するとともに、助成期間を1年から2年に延長するなどの制度の見直しを行いました。

今般、第38回の助成対象として選ばれた研究の成果を研究助成成果報告書にまとめ、発刊の運びとなりました。ご高覧いただければ幸いです。

本誌発刊にあたり、選考委員の諸先生のご尽力はもちろん、ご後援いただいた日本体力医学会ならびに明治安田生命保険相互会社、公募に際しご協力いただいたご関係各位に心からお礼を申しあげるとともに、今後とも一層のご指導とご支援をお願い申しあげる次第でございます。

2025年6月

公益財団法人 明治安田厚生事業団

理事長 生 井 俊 夫

選 考 委 員

委員長 同志社大学大学院
スポーツ健康科学研究科教授

井 澤 鉄 也

指定課題

委 員 公益財団法人 明治安田厚生事業団
体力医学研究所名誉所長

荒 尾 孝

委 員 慶應義塾大学
スポーツ医学研究センター准教授

小 熊 祐 子

委 員 東京大学大学院
医学系研究科客員研究員

川 上 憲 人

委 員 国立がん研究センターがん対策研究所
行動科学研究部室長

島 津 太 一

委 員 立教大学21世紀社会デザイン研究科・
法学部前教授

中 村 陽 一

一般課題

委 員 同志社大学大学院
スポーツ健康科学研究科教授

井 澤 鉄 也

委 員 東京医科大学
公衆衛生学分野主任教授

井 上 茂

委 員 東京都立大学
人間健康科学研究科教授

北 一 郎

委 員 山野美容芸術短期大学
美容総合学科教授

永 松 俊 哉

委 員 明星大学教育学部教授

村 岡 慈 歩

(敬称略・五十音順)

*職務は公募時

目 次

優 秀 賞

一般課題

運動・スポーツが子どもの社会性に与える影響とその神経基盤—fNIRS ハイパースキャニング研究—

石 原 暢 他 1

指定課題

労働者の抑うつ・不安をモニタリングする深層学習モデルを活用した身体活動促進アプリケーションの実装研究—既存の職域介入プログラムとの比較試験—

渡 辺 和 広 他 8

一般課題

地域在住高齢者を対象とした在宅型こころの健康増進プログラムの作成と効果検証

安 順 姫 他 14

シニア向けモバイルヘルスアプリによるフレイル高齢者の歩数およびメンタルヘルスへの影響—ランダム化比較試験—

大 田 崇 央 他 22

幼児の体力に対する身体活動「+10(プラステン)」介入の効果—Isotemporal substitution (IS) モデルを用いた縦断的検討—

米 野 吉 則 他 34

共感性を高める運動効果を成すエクソソーム miRNA を介した筋-島皮質連関の解明

島 孟 留 42

運動支援プログラムを含む遠隔生体情報モニタリング基盤の開発研究

白 石 泰 之 他 48

生活習慣病にかかわる腸内細菌由来血中循環化合物の新規同定と機序解明

關 場 一 磨 他 54

低強度運動時の海馬神経活性化のリアルタイム解析とドーパミン調節系の関与—ファイバーフォトメトリーを用いた検討—

平 賀 大 一 他 59

高校生 e スポーツアスリートの身体活動と心身の健康に関する実態解明

福 田 茉 莉 他 64

運動練習効果の臨界点を超えるためのトレーニング方法
の開発—運動イメージと運動練習を併用した運動学習効
果の検討—

福 本 悠 樹 他 69

運動方法に特異的なマイオカイン分泌過程の可視化を通
じた分子メカニズムの解明

麓 佳 月 他 76

高齢者の認知・運動機能を向上するための VR 複合ゲー
ムの開発

李 曉 旋 他 82

第37回一般課題

AI と健康情報等のビッグデータを活用した生活習慣病
の重症化予防モデル作成と特定保健指導に有効な健康指
数の開発に関する研究

坂 本 幸 平 他 92

COVID-19回復後患者における運動・生活行動障害とメ
ンタルヘルス低下の実態と将来的支援内容の考察

松 石 雄二朗 他 101

〔優 秀 賞〕

運動・スポーツが子どもの社会性に与える影響とその神経基盤 —fNIRS ハイパースキャンニング研究—

石 原 暢* 橋 本 紳之亮* 高 岸 治 人**

THE EFFECTS OF EXERCISE AND SPORTS ON CHILDREN'S SOCIAL DEVELOPMENT AND THEIR NEURAL BASIS: AN fNIRS HYPERSCANNING STUDY

Toru Ishihara, Shinnosuke Hashimoto, and Haruto Takagishi

Key words: prosocial behavior, reciprocity, trust, brain synchrony, prefrontal cortex.

緒 言

子どもの運動・スポーツは体力向上のみならず、脳の健全な発達を促し、認知機能を向上させる^{1,2)}。特に、学力と密接にかかわる前頭前野機能に焦点をあてた研究が盛んに行われ、子どもの運動・スポーツが前頭前野機能と学力を向上させることが示されている^{1,2)}。前頭前野はヒトの社会性ともかかわることが知られている^{3,10)}。例えば、前頭前野機能は柔軟な社会的意思決定とかかわる。他者との金銭の授受を行う経済ゲーム中の意思決定において、前頭前野機能の高い者は状況に応じて行動を柔軟に変えられることが示唆されている^{3,6,10)}。運動・スポーツが前頭前野機能の発達を促すことから、運動・スポーツは学力だけでなく社会性の発達ともかかわる可能性がある。

大学生を対象に運動・スポーツが社会的な意思決定の柔軟性とかかわるかを検討した研究⁶⁾では、運動・スポーツ習慣を有する大学生は、経済ゲーム中において、相手から搾取されるリスクがない条件においては向社会的行動を促進し、一方で搾

取されるリスクがある状況においては向社会的行動を抑制することが示されている⁶⁾。更に、その関係は機能的近赤外分光法 (fNIRS) を用いて計測された前頭前野背外側部の脳内機能結合および腹外側部の2者間脳活動同期に媒介されることが示唆されている⁶⁾。これらの結果から、運動・スポーツに伴う前頭前野機能の亢進は、自身の行動の制御や他者との感情の共有を介して向社会的行動の促進とかかわる一方で、リスクのある社会状況においては向社会的行動を抑えるといった、柔軟な社会的意思決定を可能にすると考えられている⁶⁾。

しかしながら、運動・スポーツと社会性の関係を検討したものは成人を対象としており⁶⁾、運動・スポーツが子どもの社会性の発達を促すかは不明である。更に、これまでの研究は横断的な検討に制限されており、因果関係については不明であるという課題が残されている。そこで本研究は、運動・スポーツが子どもの社会性の発達に及ぼす影響を縦断的研究デザインを用いて調べることを目的とした。

* 神戸大学大学院人間発達環境学研究所 Graduate School of Human Development and Environment, Kobe University, Kobe, Japan.
** 玉川大学脳科学研究所 Tamagawa University Brain Science Institute, Tokyo, Japan.

方 法

A. 対象者

13～17歳の男女40名（男性20名，女性20名）を対象とした。整形外科・循環器・内分泌代謝学的疾患、その他の疾患の既往歴がないことを参加の条件とした。対象者はおよそ半年の間隔を空け、ベースラインとポストテストの2回の実験に参加した。本研究は、神戸大学附属学校におけるヒトを直接の対象とする研究に関する研究内容審査委員会により承認され（承認番号：165）、対象者全員から書面によるインフォームド・コンセントを得た。

B. 運動・スポーツ習慣

身体活動および運動・スポーツ習慣は、質問紙とウェアラブルデバイス (Fitbit Charge 2, Fitbit 社) を用いて評価した。WHO Health Behaviour in School-aged Children survey の日本語版⁹⁾を用い、中高強度身体活動を評価した。1週間当たりの中高強度身体活動の日数、高強度身体活動の頻度と1週間当たりの実施時間を評価した。現在の運動・スポーツ習慣は、少なくとも1年間以上継続している運動・スポーツについて、種目、継続年数、実施頻度・実施時間を回答させた⁷⁾。Fitbit Charge 2から得られた心拍数データを用い、低強度身体活動 (57～63% HRmax)、中強度身体活動 (64～76% HRmax)、高強度身体活動 (> 77% HRmax) の実施時間を算出した。

C. 実験手順

実験は2名1組で行い、ベースラインとポスト

テストの実験は同一ペアで実施した。実験プロトコルを図1に示した。参加者は実験室来室後、実験の説明、同意書への署名、身体計測を行った。その後、向社会的行動を評価する経済ゲーム（信頼ゲーム）の練習を行った。練習は、対象者がゲームのルールを理解するまで繰り返された。練習終了後、5分間の休憩をとり、fNIRS装置による脳活動計測を開始した。その後、安静時の脳活動計測を行った。計測中はスクリーン上の固視点を見るように指示した。安静時の脳活動計測終了後、対面条件と顔刺激条件の2条件の課題を行った。対面条件では一緒に実験に参加したペア、顔刺激条件ではスクリーン上に表示された顔刺激と10分間見つめ合うように指示した。顔刺激は、中性表情を示す男女1名ずつの写真を作成し、ペアと同性のものを用了。見つめ合い終了後、対面条件では一緒に実験に参加したペアと、顔刺激条件ではスクリーンに表示された顔刺激の人物と行うことを想定し、信頼ゲームを行った。各条件の間に5分間の休憩を設け、条件の実施順序はペアの半数で無作為にカウンターバランスをとった。対面条件の見つめ合い時を除き、ペアの間にはパーテーションが置かれ、参加者はお互いが見えない状況であった。

D. 信頼ゲーム

向社会的行動を評価するために、コンピュータを用いた信頼ゲームを行った。信頼ゲームは、与えられた元手を相手に預ける預託者とお金を分ける分配者の役割に分かれて実施するゲームである。預託者は1000円の元手から相手にいくら預け、い

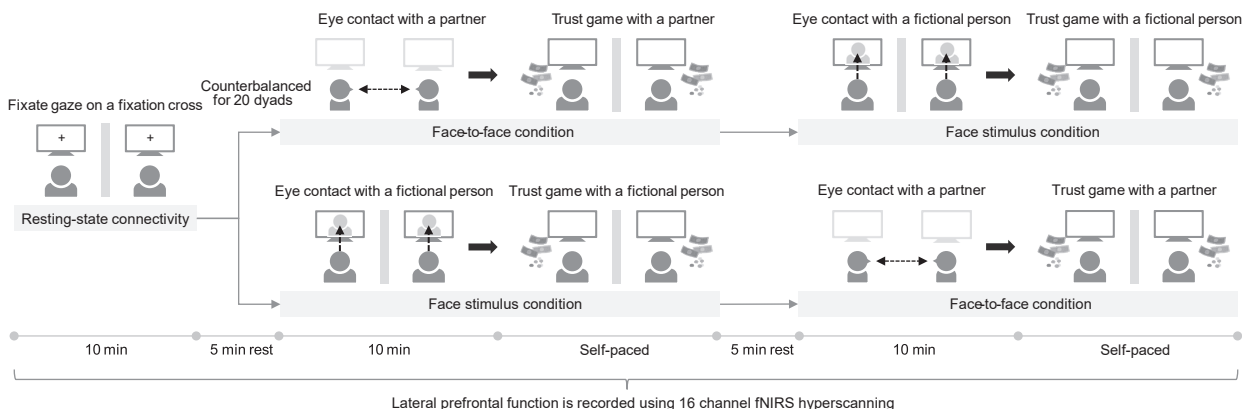


図1. 実験プロトコル
Fig.1. Experimental protocol.

くらを手元に残すかを決定する。預けたお金は3倍の金額となって分配者に渡される。その後、分配者は受け取ったお金をいくら預託者に分配し、いくらを手元に残すかを決定する。対象者はまず預託者の役割として1000円の元手のうちいくらを相手に預け、いくらを手元に残すかを100円刻みで決定した。その後、分配者としていくら相手に分配し、いくらを手元に残すかを決定した。分配額の選択は、相手から預けられた額が100円刻みで提示され、各金額を預けられた場合にどのように分配するのかをそれぞれ決定した。そのため、相手が預託者として決定した金額にかかわらず、分配者は預けられた金額に応じた10種類の分配額の決定を行った。信頼ゲーム中は対象者の間はパーテーションで区切られ、お互いの決定を見ることはできなかった。本研究の謝金は信頼ゲームにおける預託者および分配者としての決定に基づいて算出され、そのことは実験開始前に対象者に知らされた。

E. fNIRS データ

16チャンネルのfNIRS装置 (Spectratech OEG-16H, Spectratech Inc, Tokyo, Japan) を用い、サンプリング周波数0.76 Hz で血行動態信号を取得した。fNIRS装置は国際10-20法に従って、プローブの中心がFpzに位置するように、前頭前野の頭皮上に配置した (図2)。得られたデータは、修正 Beer-Lambert 則および血流動態分離法を用いて oxy-Hb の時系列データを取得した。得られた時系列データを用い、合計32チャンネル (16チャンネル×2名) 間のウェーブレットコヒーレンスを算出した。その後、0.015~0.15 Hz の周波数帯域を抽出し、各フェーズ (安静、各条件の見つめ合い時および信頼ゲーム中) に分けて平均値を算出した。同一対象者内のチャンネルの組み合わせで得られたウェーブレットコヒーレンスを脳内機能結合、ペア間のチャンネルの組み合わせで得られたウェーブレットコヒーレンスを脳間同期の指標とした。

F. 統計処理

1名の参加者が2回目の実験への参加を辞退したため、そのペアを除いた38名を分析対象とした。線形混合モデルを用い、信頼ゲーム中の行動、脳

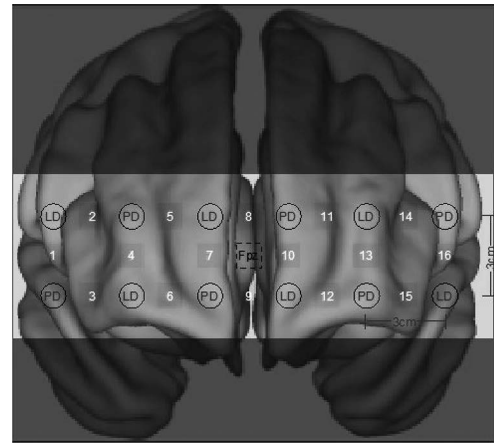


図2. fNIRS チャンネルの配置

Fig.2. Schematic diagrams showing the placement of the fNIRS channel.

LD = laser diode emitter, PD = photodiode detector.

内機能結合、脳間同期の発達変化を調べた。預託者として預けた額、分配者として分配した額の平均値について、時間 (ベースライン、ポストテスト)、条件 (対面、顔刺激)、およびそれらの交互作用の影響を検討した。脳内機能結合を目的変数とした分析については、フェーズ (安静時、見つめ合い、信頼ゲーム) ごとに、時間 (ベースライン、ポストテスト)、条件 (対面、顔刺激)、およびそれらの交互作用の影響を検討した。対面条件の脳間同期を目的変数とした分析については、フェーズ (見つめ合い、信頼ゲーム) ごとに、時間 (ベースライン、ポストテスト)、条件 (対面、顔刺激)、およびそれらの交互作用の影響を検討した。身体活動、信頼ゲーム中の行動、脳内機能結合および脳間同期の関係を調べるために、相関分析を行った。横断的な関係を検討する際には、ベースラインデータ同士の関係を分析した。縦断的な関係を検討する際には、目的変数にあたる変数のポストテストの値をベースラインの値で回帰した後に、説明変数のベースラインの値との関係を分析した。運動・スポーツ習慣と信頼ゲーム中の行動に関係が認められ、その両者とかかわる脳内機能結合または脳間同期指標が認められた場合には、身体活動→脳内機能結合または脳間同期→信頼ゲーム中の行動の媒介分析を実施した。すべての分析は性別、年齢、BMI を交絡因子として用いた。有意水準は $P < 0.05$ とした。

結 果

ベースラインおよびポストテストの対象者の特徴を表1に示した。

A. 行動指標の発達変化

分配者として分配した額の平均値を目的変数とした分析の結果、時間の主効果が認められ、発達に伴い分配額が低下した ($P < 0.05$)。条件の主効果が認められ、対面条件において顔刺激条件と比べて分配額が高かった ($P < 0.05$)。時間×条件の交互作用が認められ ($P < 0.05$)、発達に伴う分配額の低下は対面条件で大きい傾向が認められた (図3)。また、預託者として預けた額についてはいずれの主効果、交互作用も認められなかった ($P \geq 0.05$)。

B. 脳血流動態の発達変化

脳内機能結合および2者脳間同期を目的変数とした分析の結果、すべての指標について時間の主効果のみが認められ ($P_s < 0.05$)、ベースラインから6か月後にかけて脳内機能結合および2者脳間同期に減少が認められた (図4)。

C. 身体活動、行動指標と脳血流動態の関係

ベースラインデータを用いた横断的分析の結果、対面条件では有意な相関関係は認められなかったが、顔刺激条件において中高強度運動の日数、運動・スポーツ経験年数、その頻度 (平日、休日)、1セッション当たりの時間 (休日)、と分配額の間に負の相関関係が認められた ($r_s = -0.39$ to

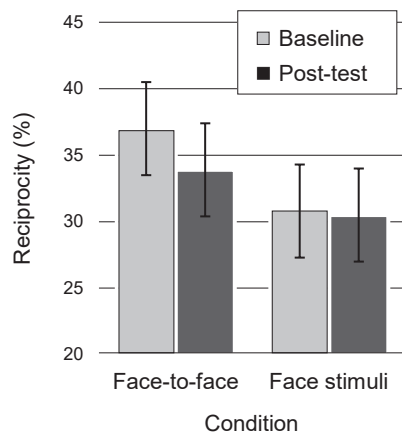


図3. 信頼ゲーム中の分配額の経時的変化

Fig.3. Temporal changes in reciprocity.

Values are presented as mean $\pm$ 95% confidence interval. Since these are paired tests, significant differences may exist even if the 95% confidence intervals overlap.

表1. 対象者の特徴
Table 1. Participants' characteristics.

	Baseline Mean (SD) or n (%)	Post-test Mean (SD) or n (%)
n	40	38
Sex		
Females	20 (50%)	19 (50%)
Males	20 (50%)	19 (50%)
Age in months	188.7 (12.2)	194.1 (12.6)
Height (cm)	163.1 (6.9)	163.5 (7.3)
Weight (kg)	52.7 (7.7)	54.1 (7.7)
BMI (kg/m ²)	19.8 (2.1)	20.2 (2.0)
MVPA at least 60 min/day		
0 day/week	2 (5%)	6 (16%)
1 day/week	2 (5%)	3 (8%)
2 days/week	7 (18%)	11 (29%)
3 days/week	5 (13%)	5 (13%)
4 days/week	3 (8%)	5 (13%)
5 days/week	14 (35%)	4 (11%)
6 days/week	4 (10%)	4 (11%)
7 days/week	3 (8%)	0 (0%)
VPA (frequency)		
Never	2 (5%)	1 (3%)
Less than once a month	0 (0%)	2 (5%)
Once a month	1 (3%)	3 (8%)
Once a week	6 (15%)	4 (11%)
2 to 3 times a week	7 (18%)	11 (29%)
4 to 6 times a week	19 (48%)	16 (42%)
Everyday	5 (13%)	1 (3%)
VPA (duration)		
None	4 (10%)	4 (11%)
About half an hour	3 (8%)	7 (18%)
About 1 hour	5 (13%)	4 (11%)
About 2 to 3 hours	12 (30%)	7 (18%)
About 4 to 6 hours	7 (18%)	7 (18%)
About 7 hours or more	9 (23%)	9 (24%)
Regular exercise and sports	29 (73%)	27 (71%)
Year	3.9 (4.1)	3.6 (3.6)
Session/week (weekday)		
Never	14 (35%)	15 (39%)
1 day/week	4 (10%)	4 (11%)
2 days/week	1 (3%)	2 (5%)
3 days/week	7 (18%)	3 (8%)
4 days/week	11 (28%)	14 (37%)
5 days/week	3 (8%)	0 (0%)
Hours/session (weekday)		
None	14 (35%)	15 (39%)
About half an hour	2 (5%)	3 (8%)
About 1 hour	4 (10%)	3 (8%)
About 2 to 3 hours	19 (48%)	17 (45%)
About 4 to 6 hours	1 (3%)	0 (0%)
About 7 hours or more	0 (0%)	0 (0%)
Session/week (weekend)		
Never	14 (35%)	15 (39%)
1 day/week	20 (50%)	21 (55%)
2 days/week	6 (15%)	2 (5%)
Hours/session (weekend)		
None	14 (35%)	15 (39%)
About half an hour	2 (5%)	2 (5%)
About 1 hour	1 (3%)	0 (0%)
About 2 to 3 hours	14 (35%)	18 (47%)
About 4 to 6 hours	7 (18%)	3 (8%)
About 7 hours or more	2 (5%)	0 (0%)

BMI = body mass index, MVPA = moderate to vigorous physical activity, VPA = vigorous physical activity.

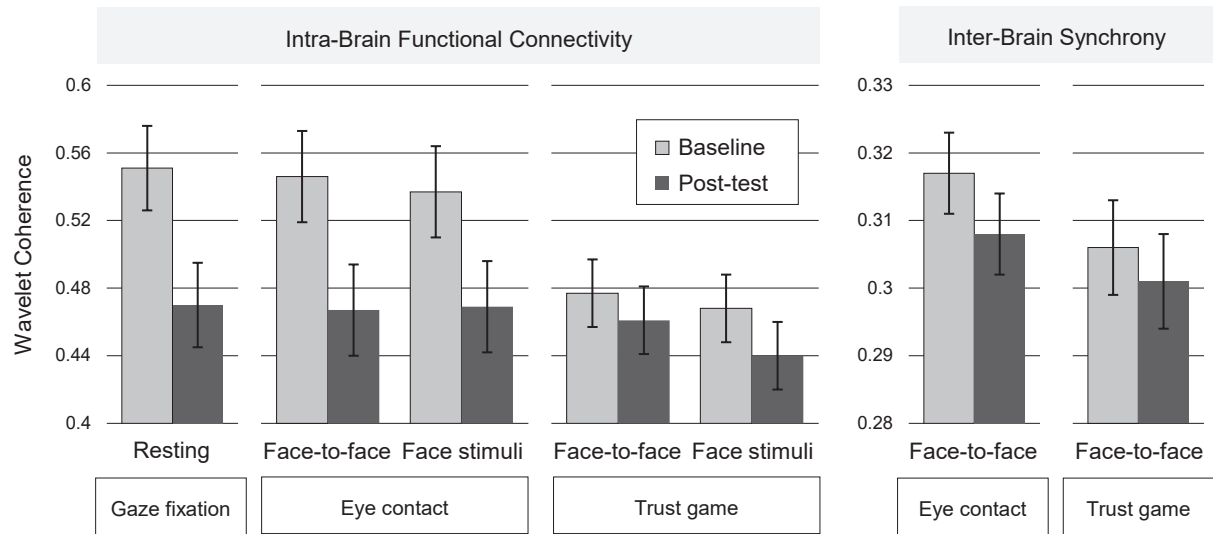


図 4. 脳内機能結合および脳間同期の経時的変化

Fig.4. Temporal changes in intra-brain functional connectivity and inter-brain synchrony.

Values are presented as mean $\pm$ 95% confidence interval. Since these are paired tests, significant differences may exist even if the 95% confidence intervals overlap.

表 2. 身体活動、運動・スポーツ習慣と分配額の関係

Table 2. Relationship between physical activity, regular exercise and sport, and reciprocity.

	Face-to-face	Face stimuli		
	Cross-sectional	Longitudinal	Cross-sectional	Longitudinal
Days of MVPA	-0.17	0.03	-0.33*	-0.17
Frequency of VPA	-0.12	-0.16	-0.31	-0.18
Duration of VPA	0.11	-0.18	-0.25	-0.25
Regular exercise and sports	0.14	-0.34*	-0.11	-0.38*
Years	0.13	-0.26	-0.35*	-0.37*
Session/week (weekday)	0.09	-0.07	-0.23	-0.06
Hours/session (weekday)	-0.05	-0.25	-0.39*	-0.19
Session/week (weekend)	-0.05	-0.24	-0.38*	-0.17
Hours/session (weekend)	-0.11	-0.27	-0.37*	-0.15
Fitbit LPA	-0.28	0.44*	-0.38*	0.21
Fitbit MPA	-0.30	0.08	-0.07	0.17
Fitbit VPA	-0.06	-0.17	0.16	-0.15

Values are presented as Pearson's correlation coefficient. LPA = light physical activity, MPA = moderate physical activity, MVPA = moderate to vigorous physical activity, VPA = vigorous physical activity, * $P < 0.05$.

-0.33, $P_s < 0.05$) (表 2)。縦断的な分析の結果、対面条件、顔刺激条件ともにベースラインの運動・スポーツ習慣の有無が分配額の変化と負の相関を示した (それぞれ $r = -0.34, -0.38, P_s < 0.05$) (表 2)。一方で、Fitbit で計測されたベースラインの低強度身体活動は、対面条件での分配額の変化と正の相関関係を示した。運動・スポーツ習慣と信頼ゲーム中の行動の両者とかかわる脳内機能結合または脳間同期指標は認められなかったため ($P > 0.05$)、その後の媒介分析には進まなかった。

考 察

本研究は、子どもの運動・スポーツ習慣が向社会的行動の発達に及ぼす影響を縦断的に調べることを目的とした。この目的を達成するために、信頼ゲーム中の行動および社会的相互作用時の脳活動 (脳内機能結合、脳間同期) の発達変化を調べ、それに対する運動・スポーツの影響を検討した。得られた主な結果は以下のとおりである。①対面条件でのみ発達に伴い信頼ゲームにおける分配額

が減少し、②脳内の機能結合および脳間同期が低下した。更に、③運動・スポーツ習慣が信頼ゲームにおける行動の発達変化の促進とかかわっていた。一方で、④運動・スポーツ習慣と信頼ゲーム中の行動の両方とかかわる脳内機能結合または脳間同期指標は認められなかった。本研究の結果から、運動・スポーツは子どもの社会性の発達を促すことが示された。一方で、それらの関係を媒介する神経基盤の同定には至らなかった。

本研究は子どもを対象に運動・スポーツ習慣が経済ゲーム中の社会行動の発達に及ぼす影響を調べた初めての研究である。本研究の結果、信頼ゲームにおける対面条件での分配額が発達に伴い減少することが示された。この結果は、思春期に公平性に基づく意思決定や他者の視点・意図を理解する機能が発達することを示した過去の研究結果を支持している^{4,5)}。本研究の対象者は13～17歳であり、思春期中期にあたる。思春期は、社会的な学習や適応が高まる時期であり、経済ゲームにおける行動が適応的に発達する⁴⁾。例えば、公平性を考慮した意思決定は思春期に発達する⁵⁾。思春期には最後通牒ゲーム（提案者が提案した分配に対し、受け手が受け入れた場合は提案どおりの分配が行われ、拒否した場合には両者の獲得金額が0となる経済ゲーム）において、不公平なオファーの拒否率は発達に伴い増加する⁵⁾。本研究で認められた対面条件における分配額の低下は、不公平なオファー（少額の預託額）の際の分配額の減少を反映していると考えられる。また、本研究では信頼ゲームにおける行動の発達変化が対面条件においてのみ認められた。思春期には社会的意思決定場面において、他者の視点や意図、社会的状況を理解・考慮する能力が獲得される^{4,5)}。このような能力の獲得が対面での行動に選択的に影響を与えたと考えられる。本研究の結果は、運動・スポーツが思春期の公平性に基づく意思決定や他者視点・意図の理解の発達を促すことを示唆している。

本研究の結果、前頭前野の脳内機能結合と脳間同期は発達に伴い減少した。この結果は、脳内機能結合の発達変化を調べた過去の研究⁸⁾と一致する。機能的磁気共鳴画像法を用いて脳内機能結合の発達変化を調べた研究において、感覚運動領域

の機能結合は発達に伴い増加する一方で、連合領域の機能結合は減少することが示されている⁸⁾。本研究は連合野に含まれる前頭前野の機能結合に焦点をあてたため、発達に伴う機能結合の低下が認められたと考えられる。脳間同期については、発達変化を調べた先行研究は見当たらない。したがって、発達に伴う脳間同期の減少については、本研究により新たに明らかになった点であると考えられる。このような脳間同期の変化が社会性の発達においてどのような意味をもつのかは現時点では不明であるが、今後の研究により明らかにされることが期待される。

運動・スポーツ習慣が分配額の発達に与える影響を媒介する脳内機能結合および脳間同期指標は認められなかった。この結果は、大学生を対象に信頼ゲーム中の脳内機能結合および脳間同期が運動・スポーツと社会行動の関係を媒介することを示した過去の研究⁶⁾と矛盾する。この原因として、対象とした年齢の違いが挙げられる。本研究は社会性の発達過程である思春期を対象としているため、脳内機能結合と脳間同期が運動・スポーツから受ける影響や社会行動に与える影響が成人と異なった可能性がある。また、本研究では預託額による分配額の違いや脳領域による媒介因子としての役割の違いを考慮せず、平均値を分析に用いたことが矛盾した結果の原因である可能性がある。上述の大学生を対象とした研究⁶⁾では、前頭前野背外側部の脳内機能結合および腹外側部の脳間同期が運動・スポーツ習慣と社会行動の関係を媒介すること、その関係は特に預託額が大きい場合で顕著であることが報告されている。今後は預託額や脳領域による違いを検討することで、運動・スポーツが社会性の発達を促す神経基盤が同定されることが期待される。

本研究にはいくつかの限界点がある。本研究の追跡期間は半年間であり、追跡期間が短かった。このような短期間では各指標の発達変化が限られており、そのことが結果に影響を与えた可能性がある。また、本研究は前頭前野の血行動態しか計測できていない。前頭前野以外にも側頭頭頂接合部や楔前部など、他の領域もヒトの社会性とかかわることが知られているため、他の脳領域にも焦

点をあてた研究が必要である。今後の研究ではこれらの限界点を踏まえた研究デザイン・手法を用い、運動・スポーツが社会性の発達に与える影響を検証していく必要がある。

総 括

本研究により、子どもの運動・スポーツが社会性の発達を促すことが明らかとなった。本研究の結果は、従来の研究で明らかにされてきた体力・学力向上といった効果に加え、社会性の発達という新たな視点から子どもの運動・スポーツを推進する一助となると期待される。

謝 辞

本研究をご支援いただいた公益財団法人明治安田厚生事業団に心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Álvarez-Bueno C, et al. (2017): Academic achievement and physical activity: a meta-analysis. *Pediatrics*, **140**(6), e20171498.
- 2) Álvarez-Bueno C, et al. (2017): The effect of physical activity interventions on children's cognition and metacognition: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **56**(9), 729-738.
- 3) Bellucci G, et al. (2020): Neural signatures of prosocial behaviors. *Neurosci Biobehav Rev*, **118**, 186-195.
- 4) Crone EA, et al. (2012): Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nat Rev Neurosci*, **13**(9), 636-650.
- 5) Güroğlu B, et al. (2009): Fairness considerations: increasing understanding of intentionality during adolescence. *J Exp Child Psychol*, **104**(4), 398-409.
- 6) Ishihara T, et al. (2024): The links between physical activity and prosocial behavior: an fNIRS hyperscanning study. *Cereb Cortex*, **34**(2), bhad509.
- 7) Ishihara T, et al. (2021): Childhood exercise predicts response inhibition in later life via changes in brain connectivity and structure. *Neuroimage*, **237**, 118196.
- 8) Luo A, et al. (2024): Functional connectivity development along the sensorimotor-association axis enhances the cortical hierarchy. *Nat Commun*, **15**(1), 3511.
- 9) Tanaka C, et al. (2017): The validity of the Japanese version of physical activity questions in the WHO Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey. *Res Exerc Epidemiol*, **19**(2), 93-101.
- 10) Tanaka H, et al. (2023): Right dorsolateral prefrontal cortex regulates default prosociality preference. *Cereb Cortex*, **33**(9), 5420-5425.

労働者の抑うつ・不安をモニタリングする深層学習モデルを 活用した身体活動促進アプリケーションの実装研究 —既存の職域介入プログラムとの比較試験—

渡 辺 和 広* 大 草 祥 一** 佐 藤 光 弘***
三 浦 豪 紀**** 森 本 真 弘***** 堤 明 純*

AN IMPLEMENTATION STUDY OF AN APP FOR PHYSICAL ACTIVITY PROMOTION USING A DEEP LEARNING MODEL TO MONITOR DEPRESSION AND ANXIETY AMONG WORKERS: A CONTROLLED TRIAL WITH EXISTING WORKPLACE PROGRAM

Kazuhiro Watanabe, Shoichi Okusa, Mitsuhiro Sato, Hideki Miura,
Masahiro Morimoto, and Akizumi Tsutsumi

Key words: eHealth, behavioral change, mobile phone, workplace, depression.

緒 言

身体活動の促進は抑うつ・不安の治療・予防に有効であり、労働者のメンタルヘルス不調の予防において重要な役割を果たす。従来対面で提供されてきた行動変容技法を、スマートフォンやその他のデバイスを通じて提供するモバイルヘルス介入は、さまざまな集団において身体活動促進に対する効果が確認されている⁶⁾。しかし、科学的根拠の質はいまだ低く、抑うつ・不安等のメンタルヘルスをアウトカムとした場合に、必ずしも効果が確認されていない。更に、継続利用率が短期間で低下する等、その実装も課題である。たとえ科学的に効果があるとしても、身体活動促進のため

のモバイルヘルス介入の、職域における実装・普及は限定的である。

上記のリサーチギャップを踏まえ、著者らは労働者の身体活動を促進し、抑うつ・不安を軽減することを目的としたスマートフォンアプリ「ASHARE」を開発した²⁾。本研究では、このアプリの有効性を、職場において従来提供されてきた身体活動促進プログラム（アクティブコントロール）と比較して評価することを目的とした。また、職場における実装可能性を評価するために、アプリの継続利用率、許容性、適切性、実施可能性、および満足度を既存の職場プログラムと比較した。

* 北里大学医学部公衆衛生学
** 東芝健康保険組合
*** 株式会社富士通ゼネラル人事本部
**** 株式会社日経 BP
***** MS&AD インターリスク総研株式会社

Department of Public Health, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Japan.
TOSHIBA Health Insurance Society, Kawasaki, Japan.
Assistant to Head of Human Resources Unit, Fujitsu General Limited, Kawasaki, Japan.
Nikkei Business Publications, Inc., Tokyo, Japan.
MS & AD InterRisk Research & Consulting, Inc., Tokyo, Japan.

方 法

A. 研究デザイン

2023年10月から2024年9月に研究者の個人的なつながりを通じて企業の部署および従業員を募集し、3か月間の非無作為化比較試験を実施した。参加に同意した企業の健康増進担当者が代表となり、研究に参加する部署、および参加する従業員を選定した。対象部署の従業員は、事前のWeb調査に回答した後、参加企業の健康増進担当者の希望に応じて介入群、もしくは対照群に割り付けられた。各群のプログラムの終了後（3か月後）、従業員は事後のWeb調査に回答した。加えて、健康増進担当者も各プログラムの実装可能性の評価を行った。謝礼として、事後調査を完了した従業員、および健康増進担当者には、3000円分のAmazonギフトカードが送信された。研究実施にあたり、事前調査の実施前にすべての参加者からインフォームドコンセントを取得した。本研究プロトコルは、UMIN臨床試験登録システムに登録され（UMIN000052374）、北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を受けて実施された（承認番号：C22-137）。

B. 参加者

従業員の適格基準は、1) 18歳以上である、2) 日本語で記載された調査票に回答することができる、3) 私的利用のためのスマートフォンを所持している、のすべてを満たす者とした。そのうち、現在休業中である、もしくは過去12か月間に休業の経験がある者は除外された。健康増進担当者の適格基準は、1) 人事労務、総務、あるいは健康管理を担当している者、2) 厚生労働省が策定した「労働者の心の健康の保持増進のための指針」において規定されている、事業場内メンタルヘルス推進担当者、のいずれかを満たす者とした。

C. 介入プログラム

1. 介入群

介入群の従業員は、自身のスマートフォンにアプリ「ASHARE」をインストールし、3か月間使用するよう依頼された²⁾。このアプリには身体活動促進のための基本的な行動変容技法として、活動量のセルフモニタリング、フィードバック、デ

ータ共有等が採用されている。また、long short-term memoryを使用した深層学習モデルによって、前日の身体活動データ、およびユーザーの基本属性から当日の抑うつ・不安の得点が予測され、フィードバックされる機能を備えている。

2. 対照群

アクティブコントロールとしての対照群に割り当てられた従業員には、職場環境の調整を含む既存の介入プログラムが3か月間提供された⁷⁾。このプログラムは、身体活動促進に関する方針の策定と宣言等を含む13の要素のうち、健康増進担当者との協議によって実行可能とされた要素から構成されるものである。

D. 測定項目

1. 身体活動

主要アウトカムとしての身体活動は、日本語版 Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) を用いて測定した¹⁾。解析には、GPAQの分析ガイドラインに従って算出された、1週間当たりの身体活動量 (MET-h/週)、および身体活動水準 (低、中、高) を使用した。加えて、スマートフォンの加速度計を利用して測定された1日当たりの身体活動時間 (分) をアプリから取得した。

2. 心理的苦痛

副次アウトカムとしての抑うつ・不安は、日本語版 K6を用いて測定した⁴⁾。K6は、抑うつや不安に関連する症状 (心理的苦痛) の頻度を評価する6つの項目で構成される。解析には、合計得点、および提案されたカットオフ値に基づいた症状の水準 (軽度、閾値下、重度) を使用した。

3. 実装可能性の評価

各プログラムの実装に関する指標として、アプリの継続利用率 (介入群)、およびプログラムへの参加率 (対照群) を測定した。介入群においては、アプリの使用ログをクラウドサーバーから取得し、1週間に少なくとも1回アプリを起動した従業員を継続利用者とみなした。対照群の従業員には、プログラムの各要素を閲覧したか、あるいは参加したか等を事後調査において聴取した。加えて、各プログラムの許容性、適切性、実施可能性、および満足度を、従業員および健康増進担当者に対して、日本語版 Implementation Outcome

Scale of Digital Mental Health を用いて測定した⁵⁾。

E. 統計解析

介入の有効性を検討するために、一般化線形モデルを用いて時間（事前，事後）と群（介入，対照）の交互作用効果を推定した。介入群と対照群の比較可能性を担保するために、ロジスティック回帰モデルを用いた介入群に対する傾向スコアを算出し、モデルの共変量として含めた。傾向スコアの予測変数として、年代、性別、雇用形態、職種、労働時間、および事前調査時の身体活動量と抑うつ・不安を使用した。感度解析として、各プログラムのプロトコル遵守者のみを対象とした解析を実施した。実装可能性の評価については、アプリの継続利用率（介入群）とプログラムへの参加率（対照群）を比較した。加えて、従業員、および健康増進担当者が評価した許容性、適切性、実施可能性、および満足度の平均値を両群間で比

較した。解析には、IBM SPSS Statistics バージョン29.0を使用した。

結 果

A. 参加者の特徴

適格基準を満たした 6 企業 7 部署の労働者84名が研究に組み入れられ（介入群 5 部署67名，対照群 2 部署17名）、うち 3 か月後の事後調査に回答した78名を解析対象とした（追跡率92.9%）。参加者の多くは正社員（83.3%，65/78）であり、全員が日勤（100.0%，78/78）の労働者であった。介入群と対照群の間で、年代、および雇用形態における不均衡が認められた（表 1）。6 企業の業種は、サービス業（3）、建設業（2）、製造業（1）であった。健康増進担当者（7 名）は、人事労務担当者が 5 名、健康管理担当者（産業医）が 1 名であった。

表 1. 事前調査時における参加者の基本属性 (n = 78)
Table 1. Characteristics of the participants at baseline (n = 78).

	Total (n = 78) n (%)	Intervention group (n = 61) n (%)	Control group (n = 17) n (%)	P-value
Age group (years)				
20-29	16 (20.5)	14 (23.0)	2 (11.8)	0.025
30-39	28 (35.9)	22 (36.1)	6 (35.3)	
40-49	14 (17.9)	14 (23.0)	0 (0.0)	
50-59	14 (17.9)	8 (13.1)	6 (35.3)	
≥ 60	6 (7.7)	3 (4.9)	3 (17.6)	
Gender				
Male	42 (53.8)	33 (54.1)	9 (52.9)	0.933
Female	36 (46.2)	28 (45.9)	8 (47.1)	
Employment status				
Full-time	65 (83.3)	54 (88.5)	11 (64.7)	0.020
Other	13 (16.7)	7 (11.5)	6 (35.3)	
Shift type				
Day shift	78 (100.0)	61 (100.0)	17 (100.0)	-
Occupation				
Manager	10 (12.8)	7 (11.5)	3 (17.6)	0.137
Professional Engineer/Academic	28 (35.9)	26 (42.6)	2 (11.8)	
Clerk	37 (47.4)	26 (42.6)	11 (64.7)	
Other	3 (3.8)	2 (3.3)	1 (5.9)	
Working hours per week (hours)				
1-40	32 (41.0)	27 (44.3)	5 (29.4)	0.525
41-50	31 (39.7)	22 (36.1)	9 (52.9)	
51-60	13 (16.7)	10 (16.4)	3 (17.6)	
≥ 61	2 (2.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	

表 2. 3 か月間の介入による身体活動、および抑うつ・不安の変化 (n = 78)
Table 2. Changes in physical activity and depression/anxiety after the 3-month interventions (n = 78).

	Intervention group (n = 61)		Control group (n = 17)		Effectiveness		
	Baseline	3-month follow-up	Baseline	3-month follow-up	Interaction effect of time by group	SE	P-value
Physical activity (GPAQ)							
Total amount (MET-h/week)							
Mean (SD)	20.63 (18.5)	21.58 (20.3)	34.86 (73.2)	36.21 (48.2)	−0.40	12.84	0.975
Mean (SE) [†]	23.60 (5.2)	24.54 (4.1)	24.23 (11.5)	25.58 (9.9)			
Level of physical activity [‡]							
Low (n [%])	25 (41.0)	21 (34.4)	8 (47.1)	3 (17.6)	−1.16	0.91	0.201
Moderate/high (n [%])	36 (59.0)	40 (65.6)	9 (52.9)	14 (82.4)			
Depression/anxiety (K6)							
Total score							
Mean (SD)	3.87 (3.3)	3.75 (4.3)	4.18 (5.8)	4.59 (4.9)	−0.53	1.62	0.746
Mean (SE) [†]	4.13 (0.6)	4.01 (0.6)	3.25 (1.3)	3.67 (1.4)			
Level of distress							
Light (≤ 4)	42 (68.9)	42 (68.9)	12 (70.6)	9 (52.9)	−0.78	0.84	0.358
Subthreshold/severe (≥ 5)	19 (31.1)	19 (31.1)	5 (29.4)	8 (47.1)			

[†]Estimated mean scores adjusted by propensity score.

[‡]High: ≥ 3 days of vigorous-intensity activity of ≥ 1500 MET-min/week or ≥ 7 days of any combination of walking or moderate-to-vigorous-intensity physical activity of 3000 MET-min/week, Moderate: ≥ 3 days of vigorous-intensity activity of ≥ 20 min/day or ≥ 5 days of moderate-intensity activity or walking of ≥ 30 min/day or ≥ 5 days of any combination of walking or moderate-to-vigorous-intensity physical activity of ≥ 600 MET-min/week, Low: not meeting the criteria for High or Moderate.

SE; standard error, GPAQ; Global Physical Activity Questionnaire, MET; metabolic equivalent, SD; standard deviation, K6: Kessler Psychological Distress Scale.

B. 介入プログラムの効果

身体活動量、および身体活動水準は両群において増加し、特に対照群において増加した。しかし、時間と群の交互作用は統計的に有意ではなかった ($P = 0.975$, $P = 0.201$)。介入群におけるアプリから取得された身体活動時間は、介入 1 週目 (83.3 ± 68.6 分) と比較して介入 13 週目 (73.9 ± 51.2 分) で減少した。抑うつ・不安については介入群で改善し、対照群で悪化した。また、閾値下・重度の抑うつ・不安を有する従業員の割合は、介入群では維持されたのに対し、対照群では増加した。しかし、時間と群の交互作用はいずれも統計的に有意でなかった ($P = 0.746$, $P = 0.358$) (表 2)。

C. 実装可能性の評価

介入群におけるアプリの継続利用率は、4 週目までに 50% を下回り、その後 8 週目まで単調に低下した (図 1)。最終週のユーザー利用率は 19.7% (12/61) だった。対照群の 2 部署では、用意した 13 の要素のうち、所属長からの方針設

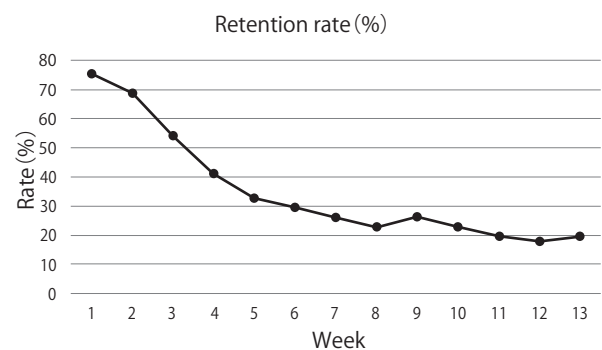


図 1. 介入群におけるアプリ「ASHARE」の継続利用率
Fig.1. A user retention rate of the ASHARE app over 3 months during the intervention period.

定・宣言、活動量を競うコンペティション、および心理教育を含む 5 要素、および 8 要素が実施された。対照群におけるプログラムのすべてに参加した従業員の割合は 52.9% (9/17) であった。

従業員によるプログラムの許容性、適切性、実施可能性、および満足度に関する評価は、いずれも対照群に比べて介入群のほうが有意に低かった (表 3)。一方、健康増進担当者の評価については、

表3. 従業員、および健康増進担当者によるプログラムの実装可能性評価
Table 3. Assessment of the implementation outcomes of the interventions.

	Intervention group Mean (SD)	Control group Mean (SD)	P-value for <i>t</i> -test
Employees (n = 78)	n = 61	n = 17	
Overall score (14 items: 14-56)	36.21 (7.2)	48.00 (5.4)	< 0.001
Acceptability (3 items: 3-12)	7.05 (1.9)	9.24 (1.5)	< 0.001
Appropriateness (4 items: 4-16)	9.87 (2.4)	13.65 (2.0)	< 0.001
Feasibility (6 items: 6-24)	17.00 (3.5)	21.59 (2.3)	< 0.001
Satisfaction (1 item: 1-4)	2.30 (0.8)	3.53 (0.5)	< 0.001
Harm (5 items: 5-20)	7.10 (2.8)	6.18 (1.5)	0.194
Health promotion managers (n = 7)	n = 5	n = 2	
Acceptability (4 items: 1-4)	3.30 (0.5)	3.63 (0.5)	0.504
Appropriateness (4 items: 1-4)	3.35 (0.2)	3.42 (0.1)	0.716
Feasibility (4 items: 1-4)	3.80 (0.1)	3.75 (0.4)	0.762
Satisfaction (1 item: 1-4)	2.80 (0.8)	3.50 (0.7)	0.350
Harm (1 item: 1-4)	1.20 (0.4)	1.00 (0.0)	0.576

表4. 感度解析：プロトコル遵守者を対象とした身体活動、および抑うつ・不安の変化(n = 21)
Table 4. Sensitivity analysis: changes in physical activity and psychological distress among program completers (n = 21).

	Intervention group (n = 12)		Control group (n = 9)		Effectiveness		
	Baseline	3-month follow-up	Baseline	3-month follow-up	Interaction effect of time by group	SE	P-value
Physical activity (GPAQ)							
Total amount (MET-h/week)							
Mean (SD)	28.31 (25.5)	28.92 (25.1)	49.70 (99.0)	16.10 (9.9)			
Mean (SE) [†]	26.90 (20.0)	27.51 (7.7)	51.58 (23.4)	17.97 (9.4)	34.22	31.1	0.283
Level of physical activity [‡]							
Low (n [%])	4 (33.3)	3 (25.0)	2 (22.2)	2 (22.2)			
Moderate/high (n [%])	8 (66.7)	9 (75.0)	7 (77.8)	7 (77.8)	0.41	1.54	0.795
Depression/anxiety (K6)							
Total score							
Mean (SD)	5.58 (4.1)	3.17 (3.3)	2.44 (1.9)	4.89 (4.5)			
Mean (SE) [†]	6.47 (1.2)	4.06 (1.3)	1.26 (1.4)	3.70 (1.5)	-4.86	2.23	0.036
Level of distress							
Light (≤ 4)	6 (50.0)	9 (75.0)	8 (88.9)	4 (44.4)			
Subthreshold/severe (≥ 5)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	-3.68	1.65	0.032

[†]Estimated mean scores adjusted by propensity score.

[‡]High: ≥ 3 days of vigorous-intensity activity of ≥ 1500 MET-min/week or ≥ 7 days of any combination of walking or moderate-to-vigorous-intensity physical activity of 3000 MET-min/week, Moderate: ≥ 3 days of vigorous-intensity activity of ≥ 20 min/day or ≥ 5 days of moderate-intensity activity or walking of ≥ 30 min/day or ≥ 5 days of any combination of walking or moderate-to-vigorous-intensity physical activity of ≥ 600 MET-min/week, Low: not meeting the criteria for High or Moderate.

SE; standard error, GPAQ; Global Physical Activity Questionnaire, MET; metabolic equivalent, SD; standard deviation, K6: Kessler Psychological Distress Scale.

両群間で差がみられなかった。

D. プロトコル遵守者を対象とした感度解析

各プログラムにプロトコルどおり参加した21名の従業員（介入群12名，対照群9名）を対象とし

た有効性の検討においては、介入群における身体活動および抑うつ・不安の変化は、いずれも対照群と比較してより好ましい傾向を示した（表4）。身体活動に関しては統計的に有意な差はみられな

かったものの、介入群における閾値下・重度の抑うつ・不安を有する従業員の割合は、対照群と比較して有意に減少した（係数 = -3.68, 標準誤差 = 1.65, $P = 0.032$ ）。

考 察

プロトコル遵守者においては抑うつ・不安の有意な改善が認められたものの、主要な結果はアプリ「ASHARE」の既存の職場プログラムと比較した際の有効性を支持しなかった。しかし、有意な差ではなかったものの、抑うつ・不安の変化に群間で違いがみられたことは、身体活動と抑うつ・不安の関連をアプリが深層学習モデルを通じて強調し、参加者がメンタルヘルスのセルフモニタリングを行うことを意図したことに起因する可能性がある³⁾。

モバイルヘルス介入の実装上の課題は、本研究では解決されなかった。3か月後のアプリの継続利用率（19.7%）は部署単位で好ましい結果を得るには不十分で、従業員による実装可能性の評価も、多くの指標において対照群より低かった。一方で、健康増進担当者はアプリの実装可能性を対照群のプログラムと同程度に評価していた。したがって、介入を希望した担当者と実際のユーザー（従業員）との間に実装のギャップがある可能性がある。職場におけるモバイルヘルス介入の実装においては、アプリに関する説明会を設けるなど、従業員の理解、および関与を促進する戦略が役立つ可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は研究期間内に十分なサンプルサイズを確保できなかったために検出力が低下し、十分な仮説検証が行えなかったとともに、介入後のフォローアップ調査を十分に実施できなかった。参加企業の募集に難航した主な理由として、組織単位での意思決定が複雑なこと、研究参加にかかるコストに見合う利益が得られないと判断されてしまったこと、組織における既存の取り組みと重複してしまったこと等が挙げられる。また、非無作為化デザイン

を採用したことにより、未測定の変因による交絡の影響が存在する可能性がある。更に、参加者は労働者の一部であり、本研究の知見の一般化可能性は限定的である。

総 括

アプリ「ASHARE」は、既存の職場プログラムと比較して優れた効果を示さなかった。健康増進担当者と従業員の間の実装のギャップが存在する可能性があり、これがアプリの継続利用率の低さに寄与した可能性がある。

謝 辞

本研究は、公益財団法人明治安田厚生事業団の第38回研究助成金のほか、独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業（JP20K19671, JP24K20247）、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（JP21de0107006）の支援を受けて実施された。

参 考 文 献

- 1) Bull FC, et al. (2009): Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health*, **6**, 790-804.
- 2) 働く人の身体活動とメンタルヘルスのためのアプリ ASHARE(アスハレ). <https://www.ashare-hp.jp/> (2025年1月15日閲覧)
- 3) Kauer SD, et al. (2012): Self-monitoring using mobile phones in the early stages of adolescent depression: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*, **14**, e67.
- 4) Kessler RC, et al. (2003): Screening for serious mental illness in the general population. *Arch Gen Psychiatry*, **60**, 184-189.
- 5) Sasaki N, et al. (2021): Implementation outcome scales for digital mental health(iOSDMH): scale development and cross-sectional study. *JMIR Form Res*, **5**, e24332.
- 6) Tong HL, et al. (2024): The use of mobile technologies to promote physical activity and reduce sedentary behaviors in the Middle East and North Africa region: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*, **26**, e53651.
- 7) Watanabe K, et al. (2018): Effects of a multi-component workplace intervention program with environmental changes on physical activity among Japanese white-collar employees: a cluster-randomized controlled trial. *Int J Behav Med*, **25**, 637-648.

地域在住高齢者を対象とした在宅型こころの健康増進プログラムの 作成と効果検証

安 順 姫* 新 野 直 明**

DEVELOPMENT AND EFFECTIVENESS EVALUATION OF A HOME-BASED MENTAL HEALTH PROMOTION PROGRAM FOR COMMUNITY-DWELLING OLDER ADULTS

Shunji An and Naoakira Niino

Key words: mental health, positive psychology, home-based intervention, older adults.

緒 言

メンタルヘルスは、ウェルビーイング (well-being) の構築において極めて重要な要素の 1 つである。厚生労働省によると、日本における精神疾患の総患者数は2023年時点で603万人、そのうち外来患者数が95.6%を占め、年々増加傾向にある。特に、65歳以上の高齢者における外来患者数は、15年前と比較して2.2倍に増加している。精神科医療に対する偏見などの影響で受診していないケースも多いため、実際にはメンタルヘルス不調を有する高齢者が更に多く存在すると推察される。高齢者のメンタルヘルス不調は、健康管理や日常生活に消極的となり、QOL と生活機能を低下させることにつながる^{2,3)}。また、精神障害を取り巻く理解不足や偏見⁶⁾ は、治療開始を遅らせる一因となっていることから、予防の重要性が一層高まる。

近年ではポジティブ心理学⁷⁾ の発展に伴い、well-being や精神的健康の向上を目指す取り組みとして、ポジティブ心理学的介入 (positive psy-

chology interventions; PPIs) が注目を浴びている。PPIs は、前向きな気持ち、行動、認知を高めることを目指したアプローチ⁹⁾ であり、筆者らはその手法を取り入れた通所型うつ予防プログラム (週 1 回120分, 合計12回) を開発し、地域在住高齢者のうつ予防ならびに精神的健康の向上に有効であることを実証してきた (介入群: n = 41, 平均年齢71.4歳, 対照群: n = 87, 平均年齢71.7歳)¹⁾。しかし、通所型プログラムは会場の制約から参加人数を限らざるを得ない、開催場所への移動が参加者にとって負担となるなどが問題であり、全地域の高齢者に対して広く普及するには限界がある。特に、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大という状況下においては、通所型プログラムを実施することが困難となり、それに伴う活動制限による精神的苦痛への二次被害や抑うつの発症リスクの高まりが懸念された⁴⁾。こうした背景を踏まえ、より多くの地域在住高齢者が自宅で安全かつ手軽に実施可能な在宅型こころの健康増進プログラムの開発が喫緊の課題になってきた。そこで我々は、通所型うつ予防プログラムの実

* 公益財団法人ダイヤ高齢社会研究財団 The Dia Foundation for Research on Ageing Societies, Tokyo, Japan.

** 桜美林大学大学院老年学研究科 Graduate School of Gerontology, J.F. Oberlin University, Tokyo, Japan.

施により得られた成果と長年蓄積されたノウハウに基づき、在宅型こころの健康増進プログラムを開発した。本プログラムは、対象者にPPIsを取り入れた印刷教材を提供し、3か月間教材に沿って課題に取り組むものである。本研究は、この在宅型こころの健康増進プログラム（以下、メンタルヘルス介入）により、精神的健康および well-being がどのように変化するかを検証することを目的とした。

方 法

A. 対象者

神奈川県 A 市（人口375万人，高齢化率24.9%，2023年3月末時点）に在住する概ね65歳以上の者とした。協力機関は、市内の地域包括支援センター147か所のうち、既に調査協力の承諾を得ていた地区と同等の高齢化率を有する5地区（計46か所）を選定し、調査参加の依頼を行った。その後、最終的に協力が得られた2か所の地域包括支援センターにおいて、機関誌への掲載およびチラシの配

布を通じて参加者の募集を行った。チラシは、当該センターとかかわりのあるサロンやサークルの参加者、近隣の高齢者世帯を対象に配布され、結果、54名から参加の応募が得られた。応募者に対しては、プログラムの概要、実施方法、研究調査に関して文書および口頭で十分な説明を行い、50名から書面による同意を得た。このうち、途中辞退した11名、3か月後および6か月後調査が不可能であった21名を除いた18名を分析対象とした。なお、調査協力への同意が得られなかった者についても、プログラムには自由に参加してもらった。

B. 実施期間と研究デザイン

本研究は、2群（介入先行群・後行群）2期（第Ⅰ期・第Ⅱ期）の非ランダム化比較試験で、非対面による3か月間のメンタルヘルス介入の効果を検証した（図1）。対象者を居住地区によって介入先行群と後行群の2群に分け、2024年9月から2025年3月にわたって介入を行った。すなわち、介入先行群（n = 10）はⅠ期にメンタルヘルス介入とリラクゼーション法の教材を配布し、3か月

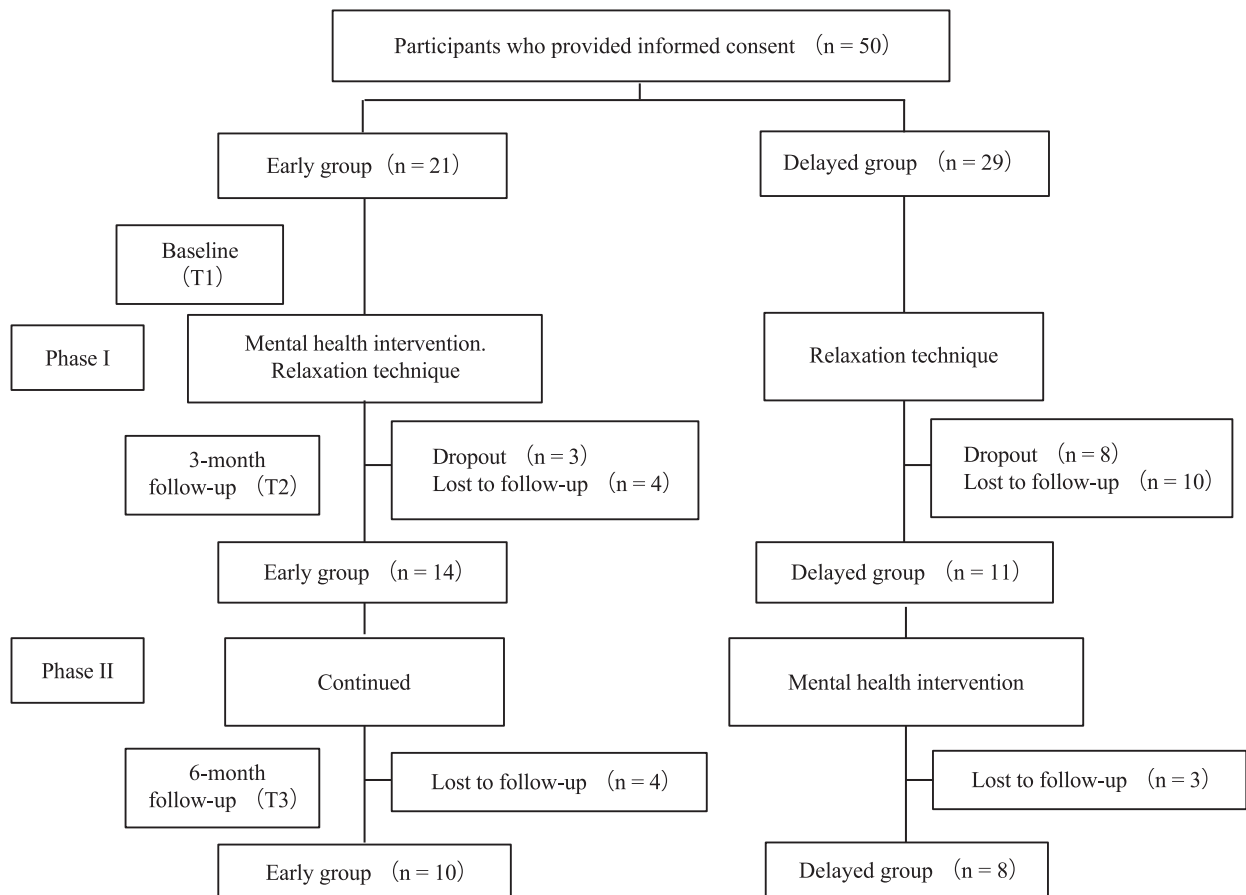


図1. 各段階の過程を示すフローチャート
Fig.1. Flowchart of the participation process across all study phases.

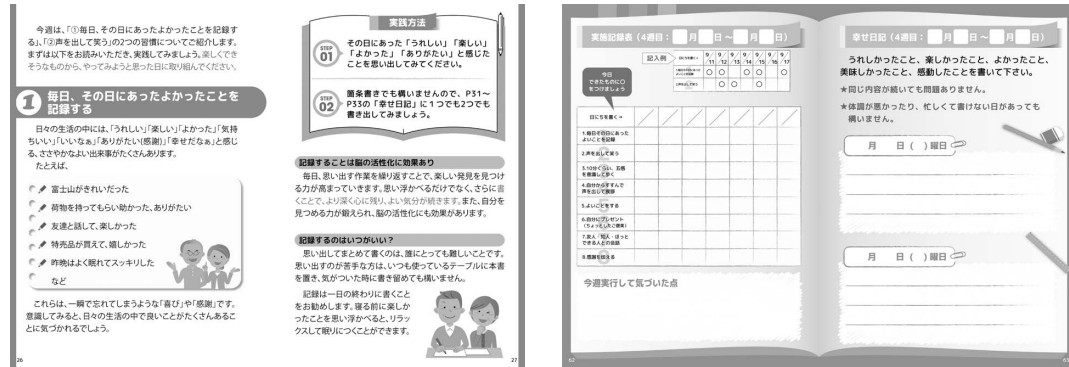


図2. ワークブック(一部抜粋)

Fig.2. Excerpt from the workbook.

にわたって実施し、他方はその間介入後行群 ($n = 8$) としてリラクセーション法のみを実施してもらった。Ⅱ期において、介入先行群はそのまま継続してもらい、介入後行群はメンタルヘルス介入を行った。なお、両群とも教材を用いて自宅にて3か月間実践するよう指示され、2週間ごとに往復ハガキにて実践状況を把握した。

C. 介入方法

本研究におけるメンタルヘルス介入では、通所型うつ予防プログラム¹⁾に基づき、うつ状態の低減や well-being の向上に有効であることが示されている「ハッピースキル」を取り入れたワークブックを用いた。ワークブックの内容と構成は、まず、老年医学および公衆衛生学の専門家、ならびに通所型うつ予防プログラムのファシリテーターとともに、これまでに行われた通所型介入研究で得られたデータの解析および長年蓄積された実践的な知見をもとに、試案を作成した。その後、2023年9～12月にかけてA市にて実施した予備的研究 ($n = 15$, 平均年齢77.0歳) の結果を踏まえ、内容の修正と改善を図った。

ワークブックは初級編および中上級編で構成されており、初級編では8つの課題とその実践方法について説明を行っている(図2)。中上級編では、各課題の科学的根拠や効果について詳述するとともに、継続的な実践を促すため、週ごとに考えるべきテーマや具体的な事例紹介を含む内容となっている。8つの課題は、①毎日、その日にあった良かったことを記録する、②声を出して笑う、③10分ぐらい、五感を意識して歩く、④自分からすすんで声を出して挨拶をする、⑤良いことをする、

⑥自分にちょっとしたご褒美をする、⑦ほっとできる人と会話のある時間をもつ、⑧感謝を伝えるである。ワークブックは、3か月間にわたり週単位での実践を支援する構成となっている。対象者には開始日を基準とし、毎週同じ曜日に説明文を読んだうえで、関連する課題を日常生活のなかで取り組むよう指示を行った。

リラクセーション法(Y式五感健康法と称)は、五感を中心に点在する「ツボ」を刺激することで、脳の活性化を促す健康法である。手(触覚)、目(視覚)、耳(聴覚)、口(味覚)、鼻(臭覚)の5つの部位から構成される。

D. 効果評価

精神的健康および well-being の変化を評価するために、開始前調査、3か月後調査および6か月後調査の3時点において質問紙を用いた自記式調査を行った。精神的健康面を評価する指標として老人用うつ尺度短縮版(Geriatric Depression Scale 短縮版, 以下 GDS)¹⁰⁾、アテネ不眠尺度(Athene Insomnia Scale; AIS)を用いた⁵⁾。

well-being を評価する指標は、PERMA-profiler の日本語版⁸⁾を用いた。PERMA-profiler は、ポジティブ感情(Positive emotion)、物事への積極的なかわり(Engagement)、他者との良い関係(Relationship)、人生の意味や意義の自覚(Meaning)、達成感(Accomplishment)、全体(Overall)、ネガティブ感情(Negative emotion)、身体的な健康(Health)、孤独感(Lonely)の計9つの領域から構成される。

基本属性として、性別、年齢、配偶者の有無、居住年数、暮らし向きを取り上げた。その他、

ユーザビリティを検討するために、教材の使いやすさ、内容のわかりやすさ、今後継続できる自信について尋ねた。

E. 分析方法

結果は、人数(%)、平均値±標準偏差で表した。開始前調査(以下、T1)の介入先行群と後行群については、量的変数の平均値の比較には Mann-Whitney の U 検定、質的変数は χ^2 検定を用いた。2 群の T1、3 か月後調査(以下、T2)、6 か月後調査(以下、T3)における評価指標の群内比較には、Friedman 検定を用いた。すべての統計解析は SPSS Ver.30.0で行い、有意水準は 5 %とした。

F. 倫理的配慮

参加者には、質問紙調査の際に調査の目的および方法とともに、プログラム介入期間であっても参加を中断でき、参加の拒否・中断による不利益を被ることがない、プライバシーが厳重に守られることについて文書を配布して口頭で説明し、書

面による同意を得た。本研究は、公益財団法人ダイヤ高齢社会研究財団の倫理審査委員会の承認(承認番号:A23002)を得て実施した。

結 果

A. T1 における対象者の基本属性および各指標の比較

T1 における対象者の属性および各評価指標の比較を表 1 に示す。介入先行群と後行群は同一市内の異なる地区に居住しているが、各項目において有意差はなかった。

B. 2 群における各評価指標の T1・T2・T3 の群内比較

介入先行群と後行群の 2 群の T1・T2・T3 において、各評価指標の比較を行った(表 2)。

介入先行群では、well-being の Overall score、Positive emotion score、Meaning score、Accomplishment score、Health score において、T2 が T1 より有意に増加した ($P < 0.05$)。T1-T3、T2-T3

表 1. 開始前調査時(T1)の対象者の基本属性および各評価指標の比較
Table 1. Baseline characteristics and evaluation indicators (T1) of the early and delayed intervention groups.

	Early group (n = 10)	Delayed group (n = 8)	P-value
Sex ^a , female	7 (70.0)	8 (100.0)	ns
Age ^b , M (SD)	75.0 (12.1)	76.0 (10.0)	ns
Length of residence ^b , M (SD)	33.1 (19.0)	37.1 (13.2)	ns
Marital status ^a , Married	4 (40.0)	4 (50.0)	ns
Subjective financial situation ^a			ns
Living comfortably	2 (20.0)	2 (25.0)	
Finding it difficult	8 (80.0)	6 (75.0)	
Mental health ^b			
GDS, M (SD)	3.9 (3.3)	4.1 (2.0)	ns
AIS, M (SD)	5.3 (2.1)	4.4 (1.3)	ns
Well-being ^b			
Overall, M (SD)	6.7 (1.5)	6.1 (1.3)	ns
Positive emotions, M (SD)	6.6 (1.9)	6.2 (1.6)	ns
Engagement, M (SD)	7.3 (1.4)	6.8 (1.3)	ns
Relationship, M (SD)	6.3 (2.2)	5.6 (1.5)	ns
Meaning, M (SD)	6.6 (1.5)	5.7 (1.2)	ns
Accomplishment, M (SD)	6.6 (1.7)	5.5 (1.7)	ns
Negative emotions, M (SD)	3.9 (2.3)	4.1 (0.9)	ns
Health, M (SD)	6.4 (2.4)	6.6 (1.2)	ns
Loneliness, M (SD)	4.4 (3.1)	4.8 (1.6)	ns

M; mean, SD; standard deviation. Values are presented as numbers (percentages).

GDS; geriatric depression scale-15, AIS; athene insomnia scale.

a) chi-square test. b) Mann-Whitney U test. ns; not significant.

表 2. 介入先行群と後行群における開始前調査時(T1)・3か月後調査時(T2)・6か月後調査時(T3)の各評価指標の比較
Table 2. Changes in psychological indicators over time(T1-T3) in the early and delayed intervention groups.

		T1	T2	T3	P-value		
					T1-T2	T1-T3	T2-T3
Mental health							
GDS, M(SD)	Early group	3.9 ± 3.3	2.9 ± 3.1	3.4 ± 3.9	ns	ns	ns
	Delayed group	4.1 ± 2.0	4.5 ± 1.5	3.6 ± 1.9	ns	ns	ns
AIS, M(SD)	Early group	5.3 ± 2.1	4.1 ± 2.1	4.3 ± 2.2	ns	ns	ns
	Delayed group	4.4 ± 1.3	3.0 ± 2.1	2.1 ± 1.7	ns	< 0.01	ns
Well-being							
Overall, M(SD)	Early group	6.7 ± 1.5	7.5 ± 1.3	6.8 ± 1.5	< 0.05	ns	ns
	Delayed group	6.1 ± 1.3	6.0 ± 1.9	6.8 ± 2.1	ns	ns	< 0.05
Positive emotions, M(SD)	Early group	6.6 ± 1.9	7.4 ± 1.8	7.2 ± 1.5	< 0.05	ns	ns
	Delayed group	6.2 ± 1.6	6.6 ± 1.7	7.3 ± 1.9	ns	< 0.05	ns
Engagement, M(SD)	Early group	7.3 ± 1.4	7.6 ± 1.5	7.7 ± 1.7	ns	ns	ns
	Delayed group	6.8 ± 1.3	6.3 ± 2.4	6.9 ± 2.5	ns	ns	< 0.05
Relationship, M(SD)	Early group	6.3 ± 2.2	7.3 ± 1.3	7.0 ± 1.9	ns	ns	ns
	Delayed group	5.6 ± 1.5	5.7 ± 2.2	6.8 ± 2.1	ns.	< 0.05	ns
Meaning, M(SD)	Early group	6.6 ± 1.5	7.5 ± 1.2	7.0 ± 1.4	< 0.05	ns	ns
	Delayed group	5.7 ± 1.2	5.7 ± 1.9	6.6 ± 1.9	ns	< 0.05	< 0.05
Accomplishment, M(SD)	Early group	6.6 ± 1.7	7.4 ± 1.3	7.2 ± 1.4	< 0.05	ns	ns
	Delayed group	5.5 ± 1.7	5.5 ± 2.0	6.2 ± 2.4	ns	ns	ns
Negative emotions, M(SD)	Early group	3.9 ± 2.3	3.4 ± 2.1	4.1 ± 2.1	ns	ns	ns
	Delayed group	4.1 ± 0.9	3.6 ± 1.5	3.5 ± 1.9	ns	ns	ns
Health, M(SD)	Early group	6.4 ± 2.4	7.3 ± 1.9	7.3 ± 2.1	< 0.05	ns	ns
	Delayed group	6.6 ± 1.2	6.5 ± 1.1	6.9 ± 1.9	ns	ns	ns
Loneliness, M(SD)	Early group	4.4 ± 3.1	3.4 ± 2.7	4.2 ± 2.7	ns	ns	ns
	Delayed group	4.8 ± 1.6	4.4 ± 2.1	3.9 ± 2.2	ns	ns	ns

M; mean, SD; standard deviation. Friedman test. ns; not significant.

表 3. メンタルヘルス介入におけるプログラムの評価
Table 3. Participants' evaluations of the home-based mental health promotion program.

	Early group, T2 (n = 10) n(%)	Delayed group, T3 (n = 8) n(%)
Ease of using the workbook		
Very easy to use	3 (30.0)	3 (37.5)
Easy to use	5 (50.0)	4 (50.0)
Neutral	2 (20.0)	1 (12.5)
Difficult to use	0 (0)	0 (0)
Very difficult to use	0 (0)	0 (0)
Understandability of the workbook		
Very easy to understand	5 (50.0)	2 (25.0)
Easy to understand	5 (50.0)	5 (62.5)
Neutral	0 (0)	1 (12.5)
Difficult to understand	0 (0)	0 (0)
Very difficult to understand	0 (0)	0 (0)
Confidence to continue		
Very confident	2 (20.0)	0 (0)
Somewhat confident	4 (40.0)	3 (37.5)
Neutral	3 (30.0)	4 (50.0)
Not very confident	1 (10.0)	1 (12.5)
Not at all confident	0 (0)	0 (0)

Values are presented as numbers (percentages).

においては有意な差が認められなかった。

一方、介入後行群は T1 -T2 においていずれの評価項目も有意な変化が認められなかった。AIS score は T3 が T1 より有意に低下、well-being の Positive emotion score、Relationship score は T3 が T1 より有意に増加した ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。更に、well-being の Overall score、Engagement score は T3 が T2 より、Meaning score は T3 が T1 と T2 より有意に増加した ($P < 0.05$)。

C. 第 I 期における両群の実践状況

介入先行群は、日々の生活のなかで経験したポジティブな体験をダイアリーに記録し、1 週間ごとに課題の実践状況をまとめ、提出してもらった。メンタルヘルス介入期間中における各課題の 1 週間当たりの実践状況をみると、「毎日、その日にあった良かったことを記録する」課題の実践は、平均して 1 週間に 5.2 日と最も多かった。また、「声を出して笑う」「10 分ぐらい、五感を意識して歩く」「自分からすすんで声を出して挨拶をする」課題は平均して 1 週間に 4 日以上、「良いことをする」「ほっとできる人と会話のある時間を過ごす」「感謝を伝える」課題は平均して 1 週間に 3 日以上実践していた。「自分にちょっとしたご褒美をする」課題は平均して 1 週間に 2.6 日実践していた。一方で、リラクセーション法は 1 週間に 1.5 日実践していた。

介入後行群はリラクセーション法の実践状況をまとめ、提出してもらった。1 週間当たりの実践状況をみると、「手 (触覚)」、「目 (視覚)」、「耳 (聴覚)」、「口 (味覚)」、「鼻 (臭覚)」のいずれも平均して 1 週間に 3 日以上実践していた。

D. 在宅での実践

配布された教材の使いやすさについては、「とても使いやすかった/使いやすかった」が介入先行群 80.0% (8 名)、介入後行群 87.5% (7 名)、「どちらとも言えない」が介入先行群 20.0% (2 名)、介入後行群 12.5% (1 名) であった。内容について「とてもわかりやすかった/わかりやすかった」と回答した割合は介入先行群 100% (10 名)、介入後行群 87.5% (7 名)、「どちらとも言えない」が介入後行群で 12.5% (1 名) であった。今後も継続できるかどうかの問に対し、「とても自信があ

る/自信がある」と回答した割合は介入先行群 60.0% (6 名)、介入後行群 37.5% (3 名)、「どちらとも言えない」が介入先行群 30.0% (3 名)、介入後行群 50.0% (4 名) であった (表 3)。

考 察

本研究では、従来の通所型うつ予防プログラムの知見を応用して開発した在宅型こころの健康増進プログラムの効果を、非ランダム化比較試験により検証した。その結果、介入先行群では 3 か月間のプログラム実施後に PERMA-profiler による well-being の各領域 (Overall, Positive emotion, Meaning, Accomplishment, Health) において向上が認められた。一方、介入後行群では、開始前と 3 か月後調査の間には有意な変化が認められなかったものの、メンタルヘルス介入実施後の 6 か月後調査において、AIS の改善および PERMA-profiler による well-being の各領域 (Overall, Positive emotion, Engagement, Relationship, Meaning) において向上が認められ、教材に基づく実践が well-being の向上に一定の効果を有する可能性が示唆された。

従来の通所型うつ予防プログラムでは抑うつ状態と睡眠の改善が確認された¹⁾のに対し、本研究で実施した在宅型こころの健康増進プログラムでは有意な改善が認められなかった。通所型プログラムでは、グループワークを通じた参加者同士の対話や相互支援、ファシリテーターからのフィードバックにより、ポジティブ感情の共有が促進され、抑うつや不眠の改善に寄与していると考えられる。一方、在宅型介入は各参加者が自己主導で教材に沿って実践する形式であるため、対面での励ましや共感が限定的となり、また、2 週間ごとの往復ハガキによる実践状況の把握にとどまったことから、即時のフィードバックや継続的なサポートが十分に提供されなかった。このような点は、特にうつ症状が強い参加者において、自己管理や課題への取り組み意欲の低下につながった可能性があり、結果として抑うつ状態と睡眠に対する十分な介入効果が引き出せなかったと考えられる。今後は、遠隔支援の活用や段階的な支援強度の調整といった工夫により、在宅型の利点を活か

しつつ、より継続的かつ実効性の高い介入モデルの構築が求められる。

Seligman ら⁷⁾の研究では、毎日3つの良い出来事を記録する介入が対照群と比較して幸福感が向上し続け、その効果が6か月後にも持続することが示された。本研究でも介入先行群はメンタルヘルス介入による well-being の向上が確認された。教材や内容に対する評価は概ね肯定的であり、通所型と同様に、参加者は日常生活におけるポジティブな出来事に注目、想起、実践、記録の一連の活動を通じて、参加者のポジティブ面への意識が高まったと考えられる。しかしながら、6か月後の効果は確認されておらず、継続的な実践を促すためには定期的なフォローアップやオンラインを活用したサポート体制の強化が求められる。

本研究の参加者は50名であり、当初の研究計画で想定していた人数の約半数にとどまった。本研究は地域包括支援センターとの連携により実施されたが、最終的に協力が得られたのは2センターのみであり、リクルート可能な範囲が想定よりも限定的であった。また、本研究が在宅型であることに加え、参加者の年齢層が高く、紙媒体や郵送によるやり取りが中心であったことも、リクルートおよび継続的な参加を促すうえで一定のハードルになったと考えられる。更に、第I期の期間が3か月と比較的長期であったことから、継続的な協力に対する懸念が示され、クロスオーバー法の実施については地域包括支援センターの十分な理解が得られなかった。そこで、本研究では地区ごとに群分けを行う非ランダム化比較試験を採用したが、その結果、群間で地域特性に差が生じ、選択バイアスが生じている可能性がある。ただし、基本属性である性別や年齢、ならびに開始前調査における各評価指標において、介入先行群と後行群の間に有意な差は認められず、両群が概ねマッチしていたと考えられる。最後に、介入期間中、介入先行群における脱落者は約3割であり、これは通所型うつ予防プログラムにおける傾向と類似していた。脱落の主な理由としては、メンタルヘルスに対する関心の低さや抵抗感、一人で取り組むことへの不安や自信のなさなどが挙げられる。今後は、プログラムへの参加動機を高める導入支

援や参加者の多様な特性に応じた柔軟な対応など、心理的負担の軽減につながる工夫が求められる。

一方で、本プログラムは新型コロナウイルス感染拡大下という社会的状況において、非対面で実施可能である点で実用性が高いと考えられる。従来の通所型プログラムが抱える会場の制約や移動負担といった問題を解消し、広範な地域在住高齢者へのアプローチが可能となる。

総 括

本研究では、従来の通所型うつ予防プログラムの知見を基に開発した在宅型こころの健康増進プログラムの効果を検証した。介入先行群では、T2 時点において PERMA-profiler の各領域における well-being の向上が認められ、プログラムの短期的な有効性が示された。一方、介入後行群では、T1 から T2 時点にかけて有意な変化は認められなかったものの、メンタルヘルス実施後の T3 時点において well-being の向上が確認され、本プログラムは well-being の複数の側面に肯定的な影響を与える可能性があると考えられる。また、睡眠については、介入後行群でメンタルヘルス実施後の T3 時点において改善がみられた。ポジティブな出来事に注目し、想起、実践、記録する一連の活動が参加者のポジティブ感情や well-being の向上に寄与している可能性が示された点は、従来の通所型プログラムと同等の意義をもつと考えられる。一方で、参加者のプログラムに対する受容性は高かったものの、継続実践に対する自己効力感の向上は十分に達成されず、継続的な実践を促進するための定期的なフォローアップやオンライン支援などサポート体制の強化が今後の課題として浮かび上がった。今後は、十分な検定力を確保するためのサンプルサイズの確保に加え、対象者の特性を踏まえた選定方法の工夫、更には介入効果の持続性に関する長期的な検証が求められる。

謝 辞

本研究へ助成くださいました公益財団法人明治安田厚生事業団に御礼申し上げます。また、本研究の実施にあたり、多大なご協力いただきました神奈川県 A 市の高齢者の皆さま、地域包括支援センターの関係各位、および佐久大学の芳賀 博氏、宝塚大学・学習院女子大学非常

勤講師の岩田明子氏に厚く御礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 安 順姫ら(2021): 地域在住高齢者におけるポジティブ心理学的介入を取り入れたうつ予防プログラムの効果. 日本保健福祉学会誌, **28**(1), 1-13.
- 2) Barefoot JC, et al. (1996): Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in community sample. *Circulation*, **93**, 1976-1980.
- 3) Broadhead WE, et al. (1990): Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA*, **264**, 2524-2528.
- 4) Heid AR, et al. (2021): Challenges experienced by older people during the initial months of the COVID-19 pandemic. *Gerontologist*, **61**(1), 48-58.
- 5) Okajima I, et al. (2013): Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatry Clin Neurosci*, **67**(6), 420-425.
- 6) Sadeghieh Ahari S, et al. (2014): An investigation of duration of untreated psychosis and the affecting factors. *J Psychiatr. Ment Health Nurs*, **21**(1), 87-92.
- 7) Seligman MEP, et al. (2005): Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am Psychol*, **60**, 410-421.
- 8) 塩谷 亨ら(2015): PERMA-profiler KIT 版の開発(1) —学生のポジティブな側面の測度の必要性和開発の経緯および基本的な心理統計量—. 平成 27 年度工学教育研究講演論文集, 430-431.
- 9) Sin NL, et al. (2009): Enhancing well-being and alleviating depressive symptoms with positive psychology interventions: a practice-friendly meta-analysis. *J Clin Psychol*, **65**(5), 467-487.
- 10) 矢富直美(1994): 日本老人における老人用うつスケール(GDS)短縮版の因子構造と項目特性の検討. 老年社会科学, **16**(1), 29-36.

シニア向けモバイルヘルスアプリによるフレイル高齢者の歩数 およびメンタルヘルスへの影響—ランダム化比較試験—

大 田 崇 央* 大須賀 洋 祐* 小 島 成 実*
笹 井 浩 行*

EFFECTS OF A MOBILE HEALTH APP ON STEP COUNT AND MENTAL HEALTH IN FRAIL OLDER ADULTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Takahisa Ohta, Yosuke Osuka, Narumi Kojima, and Hiroyuki Sasai

Key words: randomized controlled trial, mobile health app, frail, older adults, mental health.

緒 言

フレイルとは、多臓器にわたる生理学的恒常性の低下が原因で、外的ストレスに対し脆弱化した状態と定義される¹⁾。Fried らは、フレイルの表現モデルを開発し、それが移動能力の低下、転倒、機能障害、入院、死亡などを含む有害転帰の発生リスクの増加と関連することを示した²⁾。フレイル評価の操作的定義に関するコンセンサスは議論の最中であるが、フレイルを事前に評価した質の高い介入研究とその費用対効果の検証が求められている。

フレイル発症を予防するためにはフレイルの前段階であるプレフレイル期に適切な介入を施すことが効果的であるとされる。プレフレイルの特徴はロバストな成人に比べ入院、転倒、機能不全、死亡率に対するリスクが高くなる。その一方、フレイル高齢者よりもロバストな状態に戻る可能性が高い。医療社会保障費の増大を抑制するためにも、これらの可逆的特徴に焦点を当てた介入が必

要とされている。しかしながら、これらの研究はいまだ途上のさなかであり、明確な介入方法のコンセンサスは得られていない。

以上のように、プレフレイル期はフレイルへの移行を予防する重要な介入タイミングであり、その効果を適切に評価するには、身体的・心理的・社会的側面を含む多面的なアウトカムの設定が求められる。なかでも歩数とメンタルヘルスは、プレフレイル高齢者の特性を反映する指標として有用である。歩数は、日常の身体活動量を簡便かつ定量的に把握できる信頼性の高い指標であり、フレイル進行の兆候を早期にとらえ得る³⁾。また、メンタルヘルス（特に抑うつや孤独感）は、社会的孤立や身体活動の低下と相互に関連し、フレイルの進行に関与する。したがって、プレフレイル高齢者において歩数とメンタルヘルスを主要アウトカムとする介入研究は、その妥当性と重要性の両面から意義が大きい。

近年、高齢者のスマートフォン所有率が増加傾向にあることやデジタル技術の進歩を背景に、モ

* 東京都健康長寿医療センター Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo, Japan.

バイルヘルス（mHealth）アプリなどデジタル技術を活用したフレイル対策に注目が集まっている。スマートフォン用アプリ「オンライン通いの場」は国立長寿医療研究センターによって高齢者の活動増進を図り介護・フレイル発症予防に資するツールとして開発された。アプリに実装された機能は、おさんぽ、コミュニケーション、体操動画、脳を鍛えるゲーム、食事チェック、健康チェック、そして以上の機能を使用することで蓄積する GO ポイントで成長するオリジナルキャラクタの育成機能など 8 つの機能があり、身体的・社会的・知的活動を総合的に促進する仕組みとなっている。これらの機能は通いの場の機能を mHealth に再現した形となっており、自宅で運動や知的、社会活動を自己管理しながら実施することができるアプリである。

「オンライン通いの場」の効果実証は始まったばかりであり、筆者らがアプリの実行可能性と受容性を評価した報告以外にはいまだ検討されておらず、アプリ利用による健康転帰への影響の多くは不明なままである⁷⁾。Shimada らは認知症予防を目的としたアプリ利用による総合的な活動促進プログラムによる大規模ランダム化比較試験（RCT）を現在進行中である⁹⁾。注目の集まる mHealth アプリだが、2021 年のスコーピングレビューによると、これまで高齢者を対象としたデジタル技術を用いた介入は 45 本あるものの、プレフレイル高齢者を研究対象者とした RCT は皆無であった⁶⁾。また、これらの RCT には、mHealth アプリを用いた介入は含まれておらず、主要評価項目は身体機能や転倒であった。そのため mHealth アプリが高齢者の歩数やメンタルヘルスを改善または維持させるか否かについては不明である。したがって、「オンライン通いの場」アプリがプレフレイル高齢者の健康維持に有効かどうかを検証するためには大規模な臨床試験が必要であり、種々のアウトカムに対して効果量を算出することが予備的試験として求められる。そこで本研究では mHealth アプリ「オンライン通いの場」を用いた介入がプレフレイル高齢者の歩数、メンタルヘルスおよび多角的なアウトカムに対し、潜在的有効性を示すか否かを RCT によって検証す

ることを目的とした。

方 法

A. 研究デザイン

本研究のデザインは 24 週間の並行群間ランダム化比較試験である。すべての介入は東京都健康長寿医療センター研究所において実施された。

本研究はヘルシンキ宣言に則って計画され、東京都健康長寿医療センター研究倫理審査委員会によって承認された（2024 年 1 月 31 日、承認番号：R23-083）。また本研究のプロトコルは大学病院利用情報ネットワークセンター（UMIN）臨床試験登録システムに 2024 年 4 月 12 日付で登録された（UMIN000054131）。研究参加者には書面および口頭での研究説明を実施したのち、自記式にて参加同意を得た。本研究に関する報告は CONSORT 声明に準じて記載された。

B. 参加者募集と適格基準

参加者は東京都健康長寿医療センター研究所が管理運営するトライアルレディコホートに 2022 年 2 月に登録された高齢者（ $n = 648$ ）を対象に郵送によって募集された。2024 年 3 月、参加適格基準を確認するために対面でのスクリーニング検査が実施された。参加適格基準は 1) 65 歳以上、2) 改訂版 J-CHS 基準においてプレフレイル、3) スマートフォン所有者とした。J-CHS 基準は疲労感、体重減少、筋力低下、低活動、歩行速度低下の 5 項目のうち、1～2 項目該当した場合をプレフレイルと判定する。除外基準は 1) 医師による運動禁忌の指示があるもの、2) 調査および介入スケジュール調整が困難なものとした。

C. ランダム割り付けと盲検化

ベースライン評価後、参加者は事前に作成された割り付けコードに基づき、介入群（mHealth アプリ利用講習群 + 健康講話）または対照群（健康講話のみ）に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。無作為化はコンピュータによって行われ、性別（男性または女性）、年齢（中央値 = 77 歳）に基づいて層別化された。研究責任者（TO）は、参加者の識別コードを臨床統計担当者に送った。独立したスタッフが臨床統計担当者から割り付けコードを受け取り、参加者をグループに割り付け



図 1. mHealth アプリ「オンライン通いの場」の操作画面⁷⁾
Fig.1. Screenshots of the mHealth application “Online Kayoinoba”⁷⁾.

A: Home screen: This interface allows users to review and develop characters, as well as examine their messages. It also enables the tracking of daily step counts and the history of points earned.

B: Menu screen: This screen provides access to six onboard functions. The Walking function, indicated by a blue tab, facilitates the generation of outdoor walking courses and the setting of goals for points, duration, and step counts. The Home Exercise function, shown with an orange tab, delivers community exercise videos specific to each municipality. Diet Control, represented by a pink tab, allows users to log meals and monitor meal balance. The Communication function, marked by a green tab, offers a chat feature for effortless communication among users and groups. Cognitive Training, identified by a purple tab, employs puzzles, calculations, and other gaming challenges to improve cognitive functions. Health Check-Up, displayed with a yellow tab, leverages the Home Activity Guide 2020 and the Kihon Checklist, enabling users to explore guidelines for exercises and activities suitable for home implementation, based on physical and cognitive abilities.

C: Ranking screen: This display permits users to view their earned points and step counts within the rankings (at the national, prefectural, and municipal levels).

表 1. 「オンライン通いの場」利用講習会のコンテンツ
Table 1. Contents of “Online Kayoinoba” lessons.

Visit	Contents of lesson	Summary
1	Let us take a walk using the walking function	Installation of the application and explanation of GO points. Start the walking function and try to generate a walking course automatically.
2	1. Let us communicate within the application 2. Review of the walking function	Post, like, and comment on photos using communication tools.
3	1. Enter today’s meal in the diet diary 2. Review of communication tools	Register what you ate this morning (or for lunch) and check your nutritional intake.
4	1. Let us try some local exercises 2. Review the diet check	Participants can access and try more than 1000 different local gymnastics exercises through the app
5	1. Play games using your brain 2. Review of local exercises	Activate and try playing the cognitive game.
6	General review section	Reconfirm understanding of previous functions as a general review of 1-5.

た。グループのラベルは、主要な分析が完了するまで、評価者や統計分析者（HS）には非公開とされた。

D. 介入

介入プログラムの提供は2024年 4 月29日に開始され、2024年 6 月 6 日に終了した。対照群において想定される倫理的不利益が生じないよう、両群

表 2. 健康教育講話のコンテンツ
Table 2. Contents of "Health education" lessons.

Visit	Contents of lessons	Summary
1	What Is Frailty?	A lecture exploring the concept of frailty, its impact on health outcomes, and strategies for prevention.
2	Interpreting Diagnostic Reports	A lecture dedicated to reading and understanding diagnostic test reports and translating this information into practical lifestyle guidance.
3	Frailty Prevention: The Exercise Component	A lecture on effective exercise and physical activity interventions aimed at the prevention and improvement of frailty.
4	Frailty Prevention: The Nutrition Component	A lecture addressing dietary strategies essential for preventing and improving frailty, with an emphasis on the prevention of malnutrition.
5	Frailty Prevention: The Dementia and Care Component	A lecture providing clinical perspectives on the interplay between frailty and dementia prevention, emphasizing integrated care approaches.
6	Frailty Prevention: Pain Management	A lecture examining the practical aspects of managing pain in the context of frailty.

に健康講話プログラムを提供した。介入期間は 6 週間、その後事後測定までの 18 週間は研究者からは直接コンタクトを取ることはなく、観察期間として位置づけた。したがって計 24 週間が本研究の試験期間として定められた。

E. mHealth アプリ「オンライン通いの場」

mHealth アプリ「オンライン通いの場」(図 1) の機能については、Ohta らの報告に詳述されている⁷⁾。本アプリは、インストールおよび使用に際して無償で提供されており、Apple App Store または Google Play Store からダウンロード可能である。「オンライン通いの場」には主たる機能としておさんぽ、コミュニケーション、体操動画、脳を鍛えるゲーム、食事チェック、健康チェックの 6 つの機能が搭載されており利用者自身で身体活動、社会活動、および知的活動に従事できる設計となっている。本研究における介入プログラムは、参加者に対し毎週 1 回、各セッション 60 分間のアプリ機能を習得するための講義であった。講義の内容は表 1 に示した。すべての講義は、アプリの使用に慣れ親しんだ研究者とスタッフによって進行され、1 人のスタッフにつき最大 3 人の参加者、計 5 人のスタッフ当たり最大 15 人の参加者が含まれるように構成された。講義に加えて、参加者には講義資料の一部が提供され、家庭での復習を可能とした。6 週間の介入期間に続き、18 週間の観察期間が設けられ、この期間中、参加者は研究者との直接的なコミュニケーションなしにアプリを積極的に使用することが奨励された。

「オンライン通いの場」では、機能を利用するごとにポイントが付与される（最大 25 ポイント/日）。このポイントはアプリ内でマスコットキャラクターの育成においてのみ使用することができる。利用者はアプリ内の機能を利用するごとにポイントを稼ぐことができ、アプリを起動することで 1 ポイント、1 日に 1000 歩歩くと 1 ポイント、2000 歩/日歩くと 3 ポイント、5000 歩/日歩くと 5 ポイントのほか、その他の体操動画を視聴して体操を実践することや、コミュニケーションで交流することでもポイントが付与される。アプリの仕様上、7 ポイント/日を獲得することを目標としていることもあり、本研究ではこれを超えている日を積極的利用と定義した。

F. 健康講話プログラム

すべての参加者は週 1 回 30 分、計 6 回の健康講話プログラムに参加することを奨励された。健康講話プログラムはフレイル予防を主眼とした内容で構成された。概要は表 2 に示した。健康講話プログラムは、介入群の参加者は介入プログラムと同日に提供され、対照群に対しては介入プログラムとは別日に提供された。

G. アウトカム

アウトカムの評価は、介入前（事前）および 24 週間終了時（事後）に実施した。なお、身体活動に関する評価のみ、介入開始から 6 週間終了時にも実施した。

1. 歩数、および身体活動

歩数は、腰部に装着する 3 軸加速度計（オムロ

ンヘルスケア株式会社, 京都, 日本) Active style Pro HJA-750C を用いて記録した。参加者には、左腰部に装着し、1 週間 (入浴, 泳泳, 睡眠時間を除く) 着用するよう指示した。分析には、装着時間が10時間以上の日が最低3日間存在することを条件とした。歩数、低強度身体活動 (歩行, 生活活動, 全体)、中高強度身体活動 (歩行, 生活活動, 全体) の測定は、ベースライン、プログラム終了後 (6 週間終了時) および観察期間終了後 (24週間終了時) に実施した。

2. 健康関連 QOL

健康関連 QOL は SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) を用いて評価した。8つの健康概念 ((1) 身体機能、(2) 日常役割機能 (身体)、(3) 体の痛み、(4) 全体的健康感、(5) 活力、(6) 社会生活機能、(7) 日常役割機能 (精神)、(8) 心の健康) によって構成されており、これらの下位尺度を用いて3つのサマリースコア「身体的側面の QOL サマリースコア (Physical component summary; PCS)」、「精神的側面の QOL サマリースコア (Mental component summary; MCS)」、「役割/社会的側面の QOL サマリースコア (Role/Social component summary; RCS)」を算出した。

3. フレイル表現型スコア

フレイル表現型スコア (改訂版 J-CHS 基準) は、以下の基準ごとに1点を割り当て、合計5点とした。基準には、疲労感 (過去2週間に訳もなく疲れを感じた)、低活動 (「定期的な運動またはスポーツをしていますか?」および「軽い運動・体操をしていますか?」の両方にいずれも「週に1回もしていない」と回答)、筋力低下 (男性で握力28 kg 未満, 女性で18 kg 未満)、体重減少 (6 か月間で2~3 kg 以上の減少)、および歩行速度の低下 (通常歩行速度が1.0 m/sec 未満) であった。なお、合計点のうち、該当項目なしを健常、1~2項目に該当した場合をプレフレイル、3項目以上をフレイルと判定した。握力は、改訂版 J-CHS 基準に準拠し、利き手で1回のみ測定した。測定は立位で自然な姿勢を保持しながら実施し、デジタル握力計により最大握力を記録した。通常歩行速度においても、改訂版 J-CHS 基準に基づき、5 m の計測区間に前後3 m ずつの助走区間を設

け、計11 m の直線路を用いて測定した。参加者には「いつもどおりの速さで歩く」よう指示し、5 m 区間の歩行時間をストップウォッチで計測した。

4. 体力テスト

体力は、シニアフィットネステストの30秒椅子立ち上がりテスト、8 フィートアップアンドゴーテスト、および2分間ステップテストを使用して評価した。

5. 食品多様性

食品多様性 (Dietary Variety Score; DVS) を用いて食品の多様性を評価した。DVS は肉類、魚介類、卵類、牛乳、大豆製品、緑黄色野菜類、海藻類、果物、いも類、および油脂類の10食品群の1週間の食品摂取頻度で構成され、「ほぼ毎日食べる」に1点、「2日に1回食べる」、「週に1、2回食べる」、「ほとんど食べない」の摂取頻度は0点とし、その合計点を算出する。0~10点の範囲を取り、得点が高いほど食品多様性が優れていると評価される。

6. 在宅運動セルフ・エフィカシー尺度

在宅での運動実施に対する自己調整バリア・セルフ・エフィカシーを評価するための在宅運動セルフ・エフィカシー尺度 (Home-Exercise Barrier Self-Efficacy Scale; HEBS) を用いた。HEBS は6項目 (疲労, 痛み, 気分, 時間, 道具・環境, 単独) において (1) 全く自信がない、から (5) 絶対行おう自信があるの5件法で尋ねられる。合計点は6~30点の範囲を取り高ければ高いほど、在宅で運動する障壁が低いと評価される。

7. 社会的孤立スクリーニング尺度

参加者の社会的孤立をスクリーニングする尺度として Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS-6) の日本語版を用いた。LSNS-6は6項目の質問から構成されており、家族および友人関係において情緒的・手段的サポートに関与する人数を問うている。すべて6件法で回答を求められ、(0) いないから (5) 9人以上を選択する。得点範囲は0~30点となり、得点が高いほうがソーシャルネットワークは大きいと評価される。

8. 老年期うつ病評価尺度

メンタルヘルスの1つである抑うつ症状は、老

年期におけるうつ症状のスクリーニングとして使用される老年期うつ病評価尺度（Geriatric Depression Scale; GDS-15）を用いて評価した。15項目のうつ気分に関する質問で構成され、参加者は「はい」または「いいえ」で回答する。得点は0～15点の範囲を取り、高いほど抑うつ症状が強いと判定される。

9. 機能的能力

要介護リスクの高い高齢者をスクリーニングするために用いられる基本チェックリスト（Kihon Checklist; KCL）を用い、心身の脆弱性すなわち機能的能力を総合的に評価した。KCLは日常生活関連動作、運動器、低栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ気分、の7領域25項目の質問で構成され、参加者は「はい」または「いいえ」で回答を求められる。得点が高いほど、要介護リスクが高いと判定される。

10. 認知機能検査

認知機能検査は Trail Making Test(TMT)part A および B を実施した。それぞれ注意機能、実行機能の評価に用いられることが多い。TMT-Aは特定の位置に数字の1～25が配置された評価用紙を使用し、数字の順（1, 2, 3, ..., 24, 25）に線で結んでいく課題である。TMT-Bは特定の位置に数字とひらがなが配置された評価用紙を使用し、数字とひらがなを交互（1, あ, 2, い, ...し, 13）に線で結んでいく課題である。各課題を終えるまでの時間を測定し、評価される。かかった時間が長いほど認知機能が低下していると判定される。

11. 有害事象

介入期間中に発生するすべての有害事象は、相談窓口を設置し平日のみ電話にて対応し記録した。すべての有害事象（自覚症状（関節痛・筋肉痛・胸痛など）、転倒、その他外科・内科的所見）の発生件数と内容を記述し、試験責任医師に報告し、介入との因果関係の判断を仰いだ。

12. アドヒアランス調査

アドヒアランスは3側面から評価した。第1に、対面で実施するアプリ利用講習への参加率（全6回）を評価した。次に、アプリへのログイン率を算出することで評価した。観察期間を含む全介入

期間（166～199日間）においてログインした日数をカウントし、全介入期間によってログイン日数を除すことで算出した。実行可能性は Ohta らの先行研究をもとに、ログイン率75%以上を基準とした⁷⁾。最後に、アプリを利用することで獲得できるポイント（1日上限25ポイント）のうち、7ポイント/日以上獲得した場合を、「積極的利用」と定義し集計した。

H. サンプルサイズ

プレフレイル高齢者に対して mHealth アプリを試みた先行事例がないことから、探索的試験におけるサンプルサイズに関するガイドラインに基づき、少なくとも60人以上を組み入れる必要がある¹⁰⁾。脱落率を20%と仮定し80人の組み入れを目標とした。

I. 統計解析

参加者の特徴は介入群、対照群別に記述的に示した。縦断的な介入効果を検討するため、混合効果モデル（mixed model for repeated measures; MMRM）を用いて解析を行った。固定効果として群、時点（カテゴリ変数）、およびその交互作用を含め、性別と年齢群を共変量として調整した。各個人に対してランダム切片を指定し、corSymm 関数および varIdent 関数を用いて、時間ごとの分散および非構造型の相関行列を設定した。モデルは制限付き最尤法（REML）により推定された。周辺平均および群間の比較は emmeans パッケージを用いて算出した。Cohen の d は、群間差を残差標準偏差で除した値として算出した。また、必要に応じて、交互作用項の標準化効果量も算出し、その係数をモデルの残差標準偏差で除した値を用いた。すべての解析は R バージョン 4.3.2（R Foundation, Vienna, Austria）を用いて行った。

結 果

A. 参加者の組み入れ

図2に研究フローを示した。2024年2月、648人の地域在住高齢者に対してスクリーニング調査の募集案内を送付し、207人が参加申し込みを完了した。そのうち、2024年3月のスクリーニング調査には187人が参加した。スクリーニングの結果、131人が除外基準に該当したため、適格参加

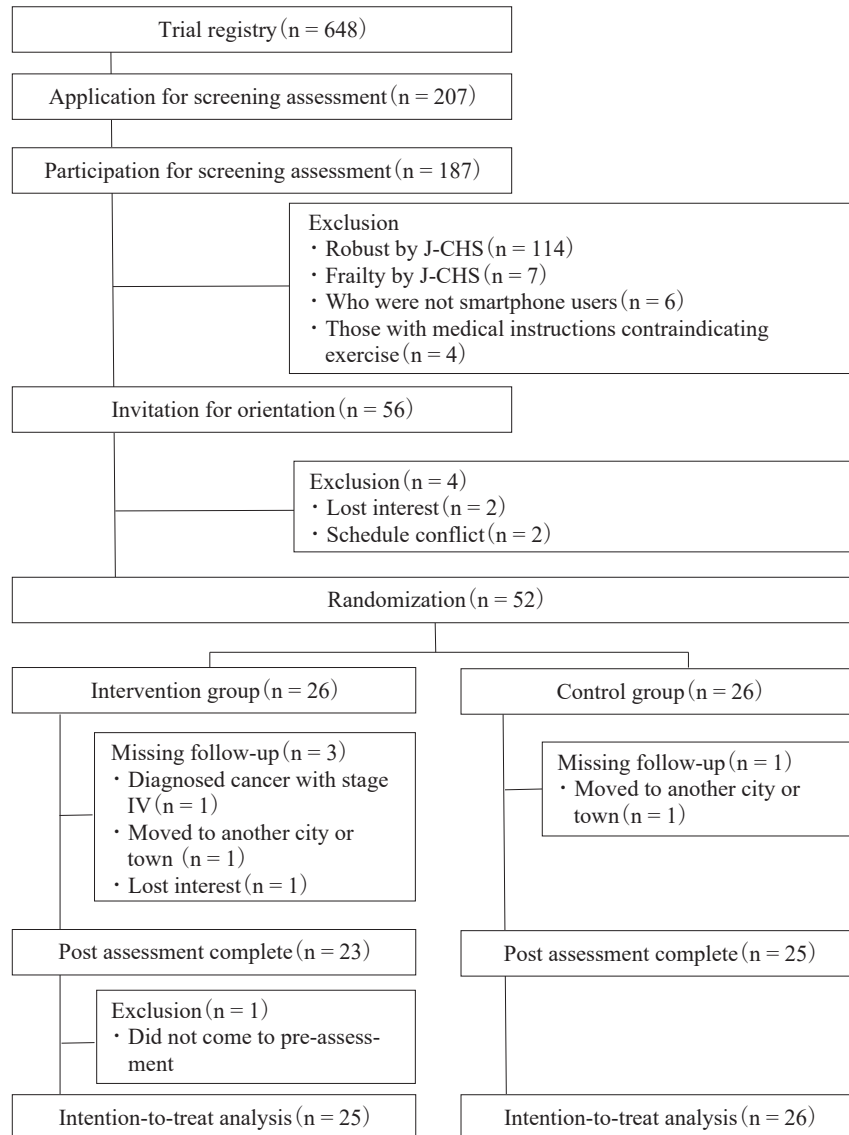


図 2. 参加者選定のフロー図

Fig.2. Study flow.

表 3. 参加者の特徴

Table 3. Characteristics of the study participants.

	Intervention group (n = 25)	Control group (n = 26)
Age, years	78.0[75.0 - 80.0]	77.0[74.2 - 79.0]
Sex, women, n (%)	7 (28.0)	9 (34.6)
Hypertension, yes (%)	12 (48.0)	11 (42.3)
Heart disease, yes (%)	4 (16.0)	6 (23.1)
Diabetes, yes (%)	9 (36.0)	4 (15.4)
Hyperlipidemia, yes (%)	8 (32.0)	10 (38.5)
Osteoporosis, yes (%)	0 (0)	2 (7.7)
Respiratory disease, yes (%)	2 (8.0)	3 (11.5)
Low-back pain, yes (%)	6 (24.0)	5 (19.2)
Knee pain, yes (%)	2 (8.0)	3 (11.5)

Data were expressed as mean (standard deviation) or median [interquartile range].

表 4. 介入群と対照群のアウトカムの平均差
Table 4. Mean differences in the outcomes between the intervention and control groups.

	Baseline, mean (SD)		Change from baseline at week 24, adjusted mean (SE)		Difference at week 24 versus the control	
	Intervention group (n = 25)	Control group (n = 26)	Intervention group (n = 25)	Control group (n = 26)	Adjusted mean difference (95% CI)	Cohen's d
Step count and physical activity						
Step counts, steps/day	5215.7 (3394.7)	5978.6 (3463.2)	355 (1040.9)	-610 (986.4)	965.0 (-18.7, 1948.8)	0.30
Light intensity physical activity, min/day	257.8 (101.2)	322.3 (96.4)	8 (26.2)	-29 (24.8)	37.0 (13.8, 60.1)	0.46
Locomotive	33.9 (17.4)	38.1 (21.9)	1.5 (5.4)	-3.1 (5.1)	4.6 (-3.1, 12.4)	0.31
Non-locomotive	223.9 (100.4)	284.3 (93.4)	6 (25.1)	-26 (23.8)	32.0 (10.6, 53.4)	0.41
Moderate-to-vigorous intensity, min/day	32.4 (25.9)	43.6 (31.4)	2.2 (9.0)	-6.9 (8.6)	9.1 (-0.1, 18.3)	0.33
Locomotive	22.1 (23.6)	27.0 (26.3)	2.5 (7.9)	-4.1 (7.5)	6.7 (-1.1, 14.5)	0.28
Non-locomotive	10.3 (8.8)	16.6 (14.9)	-0.2 (3.5)	-2.7 (3.3)	2.4 (-1.7, 6.4)	0.23
Frailty status and phenotype						
Frail phenotype score, pt	1.16 (0.37)	1.04 (0.20)	0.26 (0.86)	-0.32 (0.63)	-0.72 [-1.19, -0.24]	-4.42
Grip strength, kg	27.6 (8.5)	27.5 (7.7)	-0.7 (2.8)	0.6 (5.6)	1.56 [-1.86, 4.98]	0.30
Gait speed, m/s	1.32 (0.27)	1.32 (0.20)	0.03 (0.18)	0.02 (0.29)	-0.01 [-0.16, 0.15]	-0.04
Senior fitness test						
Chair-stand 30 seconds, times	16.2 (3.6)	15.9 (3.0)	0.3 (2.9)	0.4 (3.1)	-0.29 [-2.73, 2.14]	-0.10
8-foot up and go, sec	6.2 (1.5)	6.5 (1.3)	-0.3 (1.0)	-0.5 (0.8)	0.21 [-0.63, 1.04]	0.18
2-minute step in place, times	110.7 (13.1)	108.2 (12.8)	8.6 (10.4)	10.0 (9.7)	-1.33 [-8.96, 6.31]	-0.12
Exercise self-efficacy						
HEBS, point	20.2 (5.6)	21.4 (4.0)	0.4 (4.4)	-1.7 (7.5)	-0.50 [-3.90, 2.90]	-0.17
Social support						
LSNS-6	17.8 (6.8)	17.1 (6.7)	-2.7 (3.5)	-3.1 (5.8)	-0.70 [-4.22, 2.82]	-0.14
Nutritional status						
Dietary variety score	5.0 (3.0)	5.0 (2.9)	-1.6 (2.9)	-0.1 (1.4)	1.06 [-0.47, 2.59]	0.44
Depressive mood						
GDS-15, point	2.1 (1.9)	2.7 (2.5)	0.3 (1.6)	0.0 (2.2)	0.31 [-0.97, 1.59]	0.18
Health-related QOL (SF-36)						
PCS, point	48.0 (6.4)	46.8 (6.3)	-0.7 (6.6)	-0.6 (4.7)	-0.90 [-5.50, 3.70]	-0.16
MCS, point	59.1 (8.1)	58.7 (7.7)	-0.8 (4.8)	1.0 (6.4)	1.88 [-3.01, 6.77]	0.27
RCS, point	52.4 (8.6)	52.0 (6.2)	-2.2 (13.8)	-0.5 (8.1)	1.23 [-5.63, 8.08]	0.24
Functional capacity						
Kihon checklist, point	3.4 (2.5)	3.3 (2.9)	0.0 (1.6)	0.2 (1.6)	-0.28 [-1.92, 1.36]	-0.11
Cognitive function						
TMT-A, seconds	55.2 (20.7)	48.3 (18.4)	-4.5 (12.7)	-3.4 (18.5)	-5.59 [-14.40, 3.24]	-0.40
TMT-B, seconds	81.9 (32.1)	85.5 (35.6)	-5.3 (26.6)	-5.8 (31.1)	0.62 [-14.10, 15.30]	0.02

Data were expressed as mean (standard deviation) or [95% confidence interval].

Adjusted: sex, age, baseline value, individual, time*allocation.

HEBS; Home-Exercise Barrier Self-Efficacy Scale, LSNS-6; Lubben Social Network Scale 6, GDS-15; geriatric depressive scale-15, QOL; quality of life, SF-36; 36-item short form health survey, PCS; the physical component summary, MCS; the mental component summary, RCS; the role-social component summary, TMT; Trail Making Test.

者から除外した。残りの56人は適格基準を満たし、研究参加説明会に招待したが、そのうち4人は、研究参加への興味を失ったことやスケジュール調整の困難を理由に辞退した。最終的に52人が組み入れ基準を満たし、無作為割り付けによって2群に割り付けられた。全期間のうち、介入群においてステージ4のがんの診断を受けた者、研究参加への興味を失った者、および引越しによる追跡不

能者がそれぞれ1人ずつ、計3人報告された。うち1人は事前調査参加にできなかった。対照群では1人のみ引越しに伴う追跡不能者が報告され、両群合わせて計4人が追跡から脱落した。最終的に事後調査まで完遂した者は、介入群で23人、対照群で25人であった (図2)。

B. ベースライン時における参加者の特徴

参加者のベースライン時における記述的特徴を

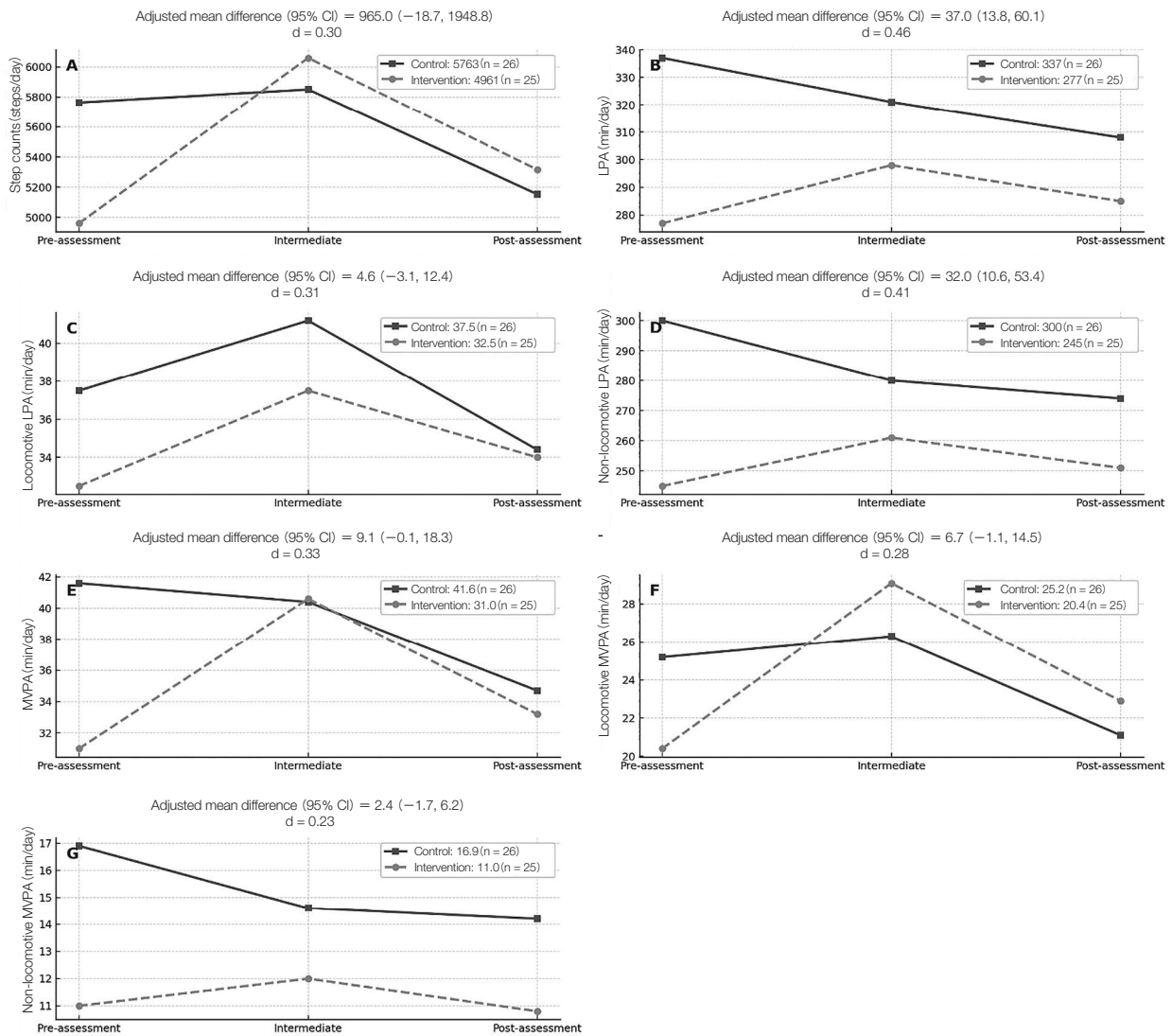


図3. 介入群と対照群の身体活動指標の経時的調整平均値

Fig.3. Adjusted means over time for physical activity indicators by group (Intervention vs Control).

This figure illustrates the adjusted means of physical activity indicators across three time points - Pre-assessment, Intermediate, and Post-assessment - for both the Intervention and Control groups. The outcomes include daily step counts (A), light-intensity physical activity (LPA, B), locomotive LPA (C), non-locomotive LPA (D), moderate-to-vigorous physical activity (MVPA, E), locomotive MVPA (F), and non-locomotive MVPA (G).

Adjusted means were estimated using a mixed-effects model for repeated measures (MMRM), adjusting for sex, baseline age, and baseline value of the respective outcome. The model included fixed effects for time (categorical), group (Control vs Intervention), and their interaction, with a random intercept for each participant.

Each subplot shows the trajectory of each outcome for both groups over time. The y-axis represents the estimated marginal means (adjusted means), and the x-axis represents the three assessment time points.

The label "d" in each subplot refers to the standardized effect size (Cohen's d) for the group-by-time interaction term at Post-assessment, representing the between-group difference in change from baseline. This provides an index of the magnitude of the intervention effect over time.

表3に示した。年齢中央値は77歳（四分位範囲74.5-80.0）であった。全体では16人（31.4%）が女性であった（表3）。J-CHSスコアの中央値は1.00（1.00 - 1.00）であった。

C. アドヒアランス評価

すべての参加者の講習への参加率（中央値（四分位範囲））は、介入群で100.0%（100.0 - 100.0）、

対照群で76.3%（54.2 - 100.0）であった。介入群におけるアプリに対するログイン率は、全期間において70.4%（51.4 - 97.5）であった。期間ごとのログイン率は、6週間の介入期間中82.0%（79.0 - 100.0）がログインし、18週間の観察期間中は66.9%（42.2 - 97.1）であった。アプリの積極的利用（7ポイント/日以上）の割合は、全期間で

48.6% (11.9 - 80.3)、介入期間中は60.5% (33.9 - 91.6)、観察期間全体では45.1% (4.4 - 76.0) であった。

D. アウトカムに対する有効性

表4は、評価指標のベースラインから24週間後までの変化、および24週時点での効果推定値、効果量を示している。歩数は介入群で増加し、対照群で減少したが、群間に差はみられなかった (Cohen's d, 以下 $d = 0.30$)。低強度身体活動は介入群で増加し ($d = 0.46$)、そのうち生活活動に伴う活動量が増加していた ($d = 0.41$)。中高強度活動の変化は小さかった ($d = 0.33$) (図3)。抑うつ症状 (GDS-15) および健康関連 QOL の精神的側面 (MCS) では、群間に差は認められなかった。その他、フレイルスコアは介入群で大きく悪化し ($d = -4.42$)、DVS はやや低下した。

E. 有害事象

全期間中、11件の有害事象が報告された。内訳は介入群10件、対照群1件であった。11件のうち、試験責任医師が重篤と判断した事象には、転倒による骨折、肝臓瘍、肺がん、腫瘍、脊柱管ヘルニア、前立腺肥大の6件が含まれ、いずれも入院または手術などの医療的措置を受けていた。非重篤と判定された5件には発熱、転倒による打撲や擦り傷が含まれていた。すべての有害事象は介入やプログラムとは無関係の時間や場所で発生していたため、試験責任医師により因果関係なしと判定された。

考 察

本研究では並行群間ランダム化比較試験において、mHealth アプリ「オンライン通いの場」が歩数およびメンタルヘルスを含む多角的なアウトカムに対し、潜在的有効性を示すかどうかを検証した。その結果、主要評価項目である歩数やメンタルヘルスに対する有効性は示されなかったものの、低強度身体活動の改善がみられた。その一方でフレイル表現型スコアや DVS において悪化がみられた。実行可能性については全期間におけるログイン率が70.4%であり、あらかじめ設定した基準を下回った。有害事象については介入群において顕著に発生したものの、そのすべてで介入に関連

するものはなかった。ブレイレイル高齢者に対する mHealth アプリ介入研究はまだ始まったばかりであるが、低強度身体活動に対する有効性は示された一方、予想に反して種々のアウトカムに対して有効性を示さない可能性を示唆した結果となった。

本研究では、mHealth アプリの利用が歩数やメンタルヘルスに対して有効な結果を示さなかった。その原因については不明であるものの、アドヒアランスや有害事象によって一部説明が可能かもしれない。本研究で用いたアプリの仕様上、歩数を獲得することで得られるポイントが最も多く、それに伴ってキャラクターの育成につながれることから、高い継続性が見込まれていた⁷⁾。しかしながら、アプリへのログイン率は平均70.4%と我々が事前に定めた基準 (75%) を下回った。高齢者における mHealth アプリ介入の基準となるアドヒアランスについてはいまだに議論されているものの、平均 (SD) 56 (24.4) %にとどまるとされる報告もある⁴⁾。更に長期的な介入や実社会での実装ではアドヒアランスが低下傾向になる。またアドヒアランス低下の要因の1つにネット環境の不整備も影響することがある。本研究において2人が通信費による制限のためアプリの利用を控えたまたは講習後にアンインストールした事例があった。そのため、本研究のアドヒアランスが低下した可能性がある。mHealth アプリの確実な有効性を得るためには80%以上の継続を目指したプロトコルを設計する必要があるかもしれない⁵⁾。そのほかにも、アドヒアランスを高く維持するためには、アプリのユーザビリティやコンテンツの充実も検討事項になる⁴⁾。「オンライン通いの場」は、ゲーミフィケーション機能やポイント獲得機能などは維持されたままで、試験終了後に大幅なアップデートが実施されたことにより視認性や直感的な利用操作性が一層高まったため、引き続き問題なく運用できると考える (2025年3月現在)。

次に、有害事象の発生が介入群に偏って発生していたことも結果の解釈に寄与するかもしれない。本研究で発生した有害事象は転倒を含む11件が報告されたが、そのいずれも介入プログラム、すな

わちアプリ利用中や講習会、および調査に伴う移動での発生ではなかった。またそれぞれ1件ずつ報告された発熱、肝膿瘍や肺がん、腫瘍、脊柱管ヘルニア、前立腺肥大についても本研究との因果関係は認められなかった。その一方で発熱、肺がんを除いては、レジストリに登録された時点で申告していた既往歴に該当するものであった。介入群においてのみ有害事象が多発した要因については明らかではないが、mHealth アプリを利用することによって自身の健康に対する意識が高まり、受診行動につながった可能性も否定できない。今後の臨床試験において、離脱可能性が高いと見込まれる既往歴を除外基準に加えることで、高い実行可能性を担保した集団において有効性検証が実施できると見込まれる。しかしながら、除外基準が増えることによって一般化可能性が著しく低下する。したがって、次の試験においては慎重に除外基準を設定することに加え、これらを層別因子に適用するほか、報告された有害事象の発生件数を加味したサンプルサイズの計算などの検討が求められる。

本研究において種々のアウトカムに対する介入効果がみられなかった原因は不明であるが、次なる臨床試験では方法論的課題に対処するためにプロトコルの改定を行う必要がある。例えば本研究では介入（講習会）を60分/回/週を6週間行うことですべてのコンテンツを習得できるように設計していたが、個人間におけるスマートフォンの利用リテラシー差を考慮したり、個人のアプリの習熟度によってトレーニングセッションを追加するなど、講習会を増やすまたは個別化して実施することも検討すべきである³⁾。更に、本研究では観察期間は実社会を想定し、研究者と参加者のコンタクトは積極的にとらなかった。この支援のない期間が参加者のモチベーション低下につながり離脱を招いてしまった可能性も考えられる。そこで、次なる試験では観察期間において週1～2回、グループチャット機能を活用した定期的なメッセージ発信による人的サポートを提供することも検討すべき事項である。以上を次なる試験で運用することで、高い実行可能性を確保することが可能となる。

本研究はプレフレイル高齢者に対し、mHealth アプリを用いて介入を行った初めての研究であり、今後の介護予防における戦略的基盤を確立するための大規模臨床試験計画の立案に重要なマイルストーンを提供した。その一方で考慮すべき限界点がある。まず1つ目に、本研究では第Ⅰ相試験に該当する実行可能性研究に続き、第Ⅱ相試験に相当するとして厳密な mHealth アプリを用いた介入研究やメタアナリシスによって算出された効果量をもとにサンプルサイズを定めたわけではないため、統計的検出力や結果の一般化可能性については限界がある。したがって、続く臨床試験ではサブグループ解析を実施することで性、年齢などによる異質性を評価する必要がある。2つ目に、評価者は割り付けに対して盲検化されていたが盲検化がうまくいったかどうかを客観的に評価することができなかった。したがって第Ⅲ相試験では評価者盲検の有効性を確認する必要がある。3つ目に、アドヒアランスは mHealth アプリ「オンライン通いの場」のログインや活用について調査したものであり、コンテンツごとの利用に基づいた評価ではなかったことにも留意したい。次なる試験ではサーバーに蓄積される情報をもとにサブグループ解析を実施することで有効性を検討する必要がある。4つ目に、予想外に多く発生した有害事象についても本研究の限界になりうる。対処の方針としては除外基準にあらかじめ設定することや既往歴で把握している疾患については割り付け因子に包含することで対応すべきかもしれない。

総 括

シニア向け mHealth アプリ「オンライン通いの場」を用いた介入はプレフレイル高齢者の低強度身体活動に対して有効性を示した。特に生活活動における活動量が増加していた。一方で、「オンライン通いの場」の利用はフレイル表現型スコアを大幅に悪化させた。介入群においてのみ予期せぬ有害事象が多く発生したことは想定外の結果であるが、いずれもプログラムに関連していなかった。今後は介入プログラムを含めた戦略改定を十分に行ったうえで、臨床試験計画を立てることが必要である。

謝 辞

本研究の遂行にご支援いただいた公益財団法人明治安田厚生事業団に深く御礼申し上げます。またご協力いただいたすべての参加者および研究を支援して下さった事務スタッフの皆様に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Clegg A, et al. (2013): Frailty in elderly people. *Lancet*, **381**(9868), 752-762.
- 2) Fried LP, et al. (2001): Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Med Sci*, **56**(3), M146-M156.
- 3) Jakicic JM, et al. (2012): Effect of a stepped-care intervention approach on weight loss in adults: a randomized clinical trial. *JAMA*, **307**(24), 2617-2626.
- 4) Jakob R, et al. (2022): Factors influencing adherence to mHealth apps for prevention or management of noncommunicable diseases: systematic review. *J Med Internet Res*, **24**(5), e35371.
- 5) Li Z, et al. (2024): Effects of engagement, persistence and adherence on cognitive training outcomes in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*, **53**(1), afad247.
- 6) Linn N, et al. (2021): Digital health interventions among people living with frailty: a scoping review. *J Am Med Dir Assoc*, **22**(9), 1802-1812.e21.
- 7) Ohta T, et al. (2024): Feasibility, acceptability, and potential efficacy of a mobile health application for community-dwelling older adults with frailty and pre-frailty: a pilot study. *Nutrients*, **16**(8), 1181.
- 8) Ramsey KA, et al. (2021): Every step counts: synthesising reviews associating objectively measured physical activity and sedentary behaviour with clinical outcomes in community-dwelling older adults. *Lancet Healthy Longev*, **2**(11), e764-e772.
- 9) Shimada H, et al. (2022): Study protocol of a comprehensive activity promotion program for the prevention of dementia: a randomized controlled trial protocol. *J Prev Alzheimers Dis*, **9**(2), 376-384.
- 10) Sim J, et al. (2012): The size of a pilot study for a clinical trial should be calculated in relation to considerations of precision and efficiency. *J Clin Epidemiol*, **65**(3), 301-308.

幼児の体力に対する身体活動「+10（プラステン）」介入の効果 —Isotemporal substitution (IS) モデルを用いた縦断的検討—

米 野 吉 則* 朽 木 勤* 町 田 修 一**

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY INTERVENTION “+10 (PLUS TEN)” ON PHYSICAL FITNESS OF PRESCHOOLERS: A LONGITUDINAL STUDY USING ISOTEMPORAL SUBSTITUTION MODEL

Yoshinori Komeno, Tsutomu Kuchiki, and Shuichi Machida

Key words: accelerometer, sedentary behavior, light-intensity physical activity,
vigorous-intensity physical activity, standing Jump.

緒 言

健康増進を目的に、日常生活における身体活動を増やすことに加えて、座りすぎの時間を減らすことが重要視されている。子どもを対象とした場合、厚生労働省は「健康づくりのための身体活動・運動ガイド2023」のなかで、高齢者と成人に加えて、初めて子どもを対象に含めたことは特筆に値する。ただし、高齢者と成人では推奨値を示しているのに対して、子どもには具体的な数値目標を設けず、参考として WHO のガイドラインに示される「中強度以上の身体活動を 1 日60分以上行う」という表記にとどまっている^{2,6)}。またこのガイドを受けて新たに公表されたアクティブガイド2023では、こども版においても「+10（プラステン）」が取り上げられ、日常生活のなかで「今より10分多く体を動かそう」というメッセージを発信している⁶⁾。ただし子どもの場合、成人や高齢者のようなコホート研究や介入研究といった縦

断的な検討が多くはなく、エビデンスベースが乏しいことが課題といえる。

幼児の座位行動や身体活動が体力等の発育発達に与える影響については、国内外でさまざまな研究がなされている¹⁾。その多くが横断的な研究であり、幼児期の身体活動と体力の関連を横断的・縦断的視点で検討した研究は少ない。山形らは66名の幼稚園児に対して3年間の追跡調査を行った結果、横断的視点では年中時に身体活動量と立幅跳、ボール投げとの関連があることを示した一方、縦断的な視点において身体活動量は年中から年長時に対して影響を及ぼさないこと、年中時の身体活動が年長時の体力に影響しないことなど、直接的なもち越し効果はみられなかったことを示している⁹⁾。このように、幼児期の身体活動と体力の関連は横断的と縦断的な結果は必ずしも一致せず、運動効果を検証するためには発育発達の著しい幼児期こそ縦断的な視点での研究が必要であると考え

* 兵庫大学 Hyogo University, Hyogo, Japan.
** 順天堂大学 Juntendo University, Chiba, Japan.

また、従来の身体活動研究では、1つの行動を増やすことだけに注目し、1日の時間が24時間であることやトレードオフの関係を考慮していないことが多い。ISM (Isotemporal substitution model) は、本質的に相互依存関係にある〔身体活動(低強度(LPA)、中強度(MPA)、高強度(VPA))–座位行動(SB)〕を1日の生活のなかで増加させたい行動時間に相当する減少させるべき行動の時間との再配分を行う統計手法である。Komeno らは、5分間の座位行動を中高強度の身体活動に置き換えると排便習慣が改善し、逆に5分間の中高強度の身体活動を座位行動に置き換えると排便習慣が悪化することについてISMを用いて示している⁵⁾。このISMを用いて縦断的に分析することにより、これまで明らかにされていない幼児の身体活動と体力の関連を明らかにすることができると考えられる。

先行研究は、ISMモデルを横断的に用いた報告が多いなか、本研究は縦断的に分析を行い、また一定期間の実際の体力変化を追跡することで、幼児における身体活動の体力への「+10 (プラステン)」の運動介入の効果を明らかにすることを目的とする。

方 法

A. 対象および介入デザイン

対象は、国内の郊外部に位置する保育施設6園に通う4～6歳の未就学児である。調査期間は2023年5～7月にかけてベースラインの測定を実施し、6か月後の2023年11月～2024年1月にかけて介入期の測定を実施した。対象者の選定過程は、はじめに保育施設の施設長に対し、対面にてインフォームドコンセントを実施し、研究内容について書面および口頭で説明し同意を得た。次に協力を得られた園に在籍する4～6歳児の保護者に対して、保育室での対面ならびにWEBでのリアルタイムのオンラインで、同様の書面および口頭で説明し同意を得た。その結果250名の参加の同意を得ることができた。そのうち、調査期間中の転居や体調不良等による辞退者を対象から除外し、最終的に有効なデータを抽出できた180名（有効回答率72%）を分析対象とした。身体活動の「+

10」介入の効果を検討するため、「+10」の運動介入を行った5園を介入群（138名）とし、運動介入を行わなかった1園を対照群（42名）として設定した。割り付け方法は、協力園の対象児数から介入群と対照群の人数を決定した。しかしながら、対照群の2園のうち1園から介入の希望があり、介入群と対照群のサンプルサイズに偏りが生じた。本研究では園単位での介入としたこと、ならびに研究への参加は自由意思に基づくという倫理的原則を重視したことにより、無作為割り付けは実施しなかった。本研究は、兵庫大学倫理審査委員会により承認された（承認番号：22019、承認日：2023年4月13日）。

介入デザインは、6か月以上の「+10」の運動介入を確保できるように、ベースラインの測定後から介入期にかけて実施した。運動介入の内容は、1日10分程度のダンスや運動遊びを3Mets以上の身体活動が保証されるよう提供し、少なくとも週に2日以上実施するように協力園に依頼した。

B. 身体活動の評価

座位行動および身体活動は、加速度計（Active style Pro HJA 750-C, オムロンヘルスケア, 京都, 日本）を使用して、覚醒中の身体活動行動に基づいて評価した。対象児には、睡眠時や水中での活動（入浴, シャワー, 水泳など）を除き、少なくとも9日間、加速度計を腰に装着するよう求めた。この加速度計は幼児における検証が行われており、その測定精度は、諸外国の研究者によって広く使用されているデバイスと同等であることが確認されている⁴⁾。エポック長は10秒に設定され、開発者が提供するソフトウェアを使用して推定代謝当量（MET）が取得された。各10秒エポックは、 $SB \leq 1.5$ METs、 $LPA 1.6 \sim 2.9$ METs、 $MPA 3.0 \sim 5.9$ METs、 $VPA \geq 6.0$ METsに分類された。これらの各行動に費やした時間は1日ごとに集計され、有効な装着日数で平均値を算出した。有効な装着日数の基準は、少なくとも週末1日を含む最低4日間とし、非装着時間を活動数の検出限界を下回る連続20分間隔とし、有効な装着時間を1日最低10時間とした。加速度計のデータ処理に際しては、身体活動研究プラットフォームが提供するマクロ（ver. 190829）を利用した⁷⁾。

C. 体力およびその他の評価

幼児の体力評価は、MKS 幼児運動能力検査¹⁰⁾の実施項目のうち、25 m 走、立幅跳、ボール投げの3項目と、握力の1項目を追加し、全4項目を身体活動の測定期間中に実施した。その他の項目として、性別、月齢、身長、体重を調査協力園より情報として取得した。

D. 統計解析

分析は、IBM SPSS Statistics 28.0（日本 IBM, 東京, 日本）を使用した。群間比較は χ^2 検定またはt検定を実施した。縦断的なISMは、重回帰分析を使用し、身体活動の置き換えと体力の関連性を分析した。アクティビティの単位は10分とした。つまり、10分間の1つのアクティビティを同量の別のアクティビティに置き換えた場合の効果

を調べた（例えば、SBを10分間削除し、LPAなどの10分間に置き換える）。このモデルは、次のようにSBの変化量を取り除いて「独立変数 = LPA 変化量 + MPA 変化量 + VPA 変化量 + 装着時間 (WT) 変化量 + 共変量」と表される。対応する係数は、他のすべての変数を一定に保ちながら、削除されたアクティビティを他のアクティビティに置き換えることの関連性を示す。従属変数は、介入前後の体力の変化量を投入した。共変量は、先行研究を参考に性別、ベースライン時の月齢、身長、体重、体力の測定値、SB、LPA、MPA、VPAとした³⁾。

表1. 対象の属性
Table 1. Participant characteristics.

	Intervention n = 138	Control n = 42	P-value
Boy-to-girl ratio (%)	52.2	47.6	ns
Age in months (months)	62.5 ± 6.28	62.9 ± 7.00	ns
Height (cm)	107.0 ± 5.67	107.0 ± 5.58	ns
Weight (kg)	18.0 ± 2.65	17.9 ± 2.52	ns

Statistical analysis: Chi-squared test (boy-to-girl ratio), Independent t-test (others).

P-value: * $P < 0.05$.

Boy-to-girl ratio: Percentage of boys.

表2. 男児における体力の変化量
Table 2. Changes in physical fitness observed in boys.

		Intervention n = 72	Control n = 20	P-value
Standing long jump (cm)	Baseline	106.2 ± 15.6	102.9 ± 13.8	ns
	Intervention period	112.7 ± 17.7	104.2 ± 16.4	ns
	Change	6.17 ± 13.83	1.30 ± 9.99	ns
25 m sprint (seconds)	Baseline	6.79 ± 0.63	6.90 ± 0.95	ns
	Intervention period	6.52 ± 0.64	6.50 ± 0.61	ns
	Change	-0.27 ± 0.45	-0.40 ± 0.68	ns
Ball throw (m)	Baseline	5.74 ± 2.47	5.85 ± 2.32	ns
	Intervention period	6.63 ± 3.02	11.18 ± 24.51	ns
	Change	0.96 ± 1.84	5.33 ± 23.17	ns
Grip strength (kg)	Baseline	7.38 ± 1.76	7.35 ± 2.11	ns
	Intervention period	9.16 ± 2.44	8.29 ± 2.62	ns
	Change	1.78 ± 2.38	0.94 ± 2.19	ns

Statistical analysis: Independent t-test.

P-value: * $P < 0.05$.

Change: Intervention period value - Baseline value.

表 3. 女児における体力の変化量
Table 3. Changes in physical fitness observed in girls.

		Intervention n = 66	Control n = 22	P-value
Standing long jump (cm)	Baseline	103.0 ± 16.6	87.9 ± 21.5	< 0.01 *
	Intervention period	104.1 ± 15.3	88.1 ± 19.7	< 0.01 *
	Change	0.92 ± 12.13	0.23 ± 11.50	ns
25 m sprint (seconds)	Baseline	7.07 ± 0.73	7.31 ± 1.11	ns
	Intervention period	6.70 ± 0.67	7.01 ± 0.91	ns
	Change	-0.38 ± 0.60	-0.30 ± 0.55	ns
Ball throw (m)	Baseline	4.19 ± 1.47	4.16 ± 1.90	ns
	Intervention period	4.98 ± 1.58	4.45 ± 1.94	ns
	Change	0.76 ± 1.42	0.30 ± 1.51	ns
Grip strength (kg)	Baseline	7.10 ± 1.84	6.22 ± 2.55	ns
	Intervention period	8.62 ± 2.62	7.56 ± 2.20	ns
	Change	1.52 ± 2.39	1.34 ± 1.51	ns

Statistical analysis: Independent t-test.

P-value: * $P < 0.05$.

Change: Intervention period value-Baseline value.

表 4. 男児における座位行動および身体活動時間の変化量
Table 4. Changes in sedentary behavior and physical activity observed in boys.

		Intervention n = 72	Control n = 20	P-value
SB (minutes)	Baseline	327.38 ± 99.43	339.46 ± 111.00	ns
	Intervention period	375.75 ± 107.08	327.18 ± 80.23	0.03 *
	Change	48.37 ± 105.29	-12.27 ± 128.61	ns
LPA (minutes)	Baseline	328.76 ± 53.77	334.86 ± 44.55	ns
	Intervention period	304.31 ± 48.97	288.30 ± 83.72	ns
	Change	-24.44 ± 58.76	-46.56 ± 85.29	ns
MPA (minutes)	Baseline	155.72 ± 33.14	160.93 ± 35.84	ns
	Intervention period	133.38 ± 35.07	143.10 ± 53.00	ns
	Change	-22.34 ± 35.87	-17.83 ± 38.65	ns
VPA (minutes)	Baseline	24.45 ± 8.39	22.77 ± 7.85	ns
	Intervention period	21.79 ± 10.06	26.90 ± 12.81	ns
	Change	-2.66 ± 10.30	4.13 ± 8.39	< 0.01 *
WT (minutes)	Baseline	836.30 ± 96.05	858.02 ± 71.95	ns
	Intervention period	835.23 ± 117.07	785.49 ± 185.89	ns
	Change	-1.07 ± 123.11	-72.53 ± 205.86	ns

Statistical analysis: Independent t-test.

P-value: * $P < 0.05$.

Change: Intervention period value-Baseline value.

SB; sedentary behavior, LPA; light-intensity physical activity, MPA; moderate-intensity physical activity, VPA; vigorous-intensity physical activity, WT; total wear time.

表 5. 女兒における座位行動および身体活動時間の変化量
Table 5. Changes in sedentary behavior and physical activity observed in girls.

		Intervention n = 66	Control n = 22	P-value
SB (minutes)	Baseline	318.09 ± 66.28	352.35 ± 134.81	ns
	Intervention period	349.25 ± 66.81	301.86 ± 93.46	0.02*
	Change	28.93 ± 76.67	-50.49 ± 119.76	< 0.01*
LPA (minutes)	Baseline	333.84 ± 42.82	313.67 ± 39.09	0.05*
	Intervention period	308.01 ± 45.65	313.26 ± 66.04	ns
	Change	-26.22 ± 49.76	-0.42 ± 62.33	ns
MPA (minutes)	Baseline	147.98 ± 24.58	139.77 ± 35.94	ns
	Intervention period	126.63 ± 31.25	142.86 ± 34.20	ns
	Change	-20.92 ± 28.99	3.10 ± 36.63	< 0.01*
VPA (minutes)	Baseline	20.61 ± 7.45	16.41 ± 6.34	0.02*
	Intervention period	18.91 ± 8.56	23.05 ± 9.20	ns
	Change	-1.48 ± 7.47	6.64 ± 6.19	< 0.01*
WT (minutes)	Baseline	820.52 ± 70.16	822.20 ± 118.48	ns
	Intervention period	802.80 ± 83.30	781.03 ± 117.09	ns
	Change	-19.70 ± 92.09	-41.18 ± 152.68	ns

Statistical analysis: Independent t-test.

P-value: * $P < 0.05$.

Change: Intervention period value-Baseline value.

SB; sedentary behavior, LPA; light-intensity physical activity, MPA; moderate-intensity physical activity, VPA; vigorous-intensity physical activity, WT; total wear time.

表 6. 縦断的 ISM における身体活動時間の置き換えと体力との関係
Table 6. Associations between replacement of physical fitness and physical activity in longitudinal ISM.

		B	95% CI	P-value	Multicollinearity
Standing long jump	SB ⇒ LPA	0.10	(0.03, 0.16)	< 0.01*	4.81
	SB ⇒ MPA	-0.11	(-0.24, 0.01)	ns	6.37
	SB ⇒ VPA	0.35	(0.03, 0.67)	0.03*	3.11
25 m sprint	SB ⇒ LPA	-0.01	(-0.01, 0.01)	ns	4.82
	SB ⇒ MPA	0.01	(-0.01, 0.01)	ns	6.38
	SB ⇒ VPA	-0.01	(-0.02, 0.01)	ns	3.23
Ball throw	SB ⇒ LPA	-0.01	(-0.05, 0.04)	ns	4.89
	SB ⇒ MPA	0.06	(-0.02, 0.15)	ns	6.22
	SB ⇒ VPA	-0.70	(-0.30, 0.16)	ns	3.08
Grip strength	SB ⇒ LPA	0.01	(-0.01, 0.02)	ns	4.90
	SB ⇒ MPA	0.01	(-0.02, 0.02)	ns	6.36
	SB ⇒ VPA	-0.02	(-0.08, 0.04)	ns	3.13

Statistical analysis: Multiple regression analysis.

P-value: * $P < 0.05$.

Covariates: Sex, baseline age in months, height, weight, physical fitness, SB, LPA, MPA, VPA, and changes in WT.

Time unit for replacement: 10 minutes.

SB; sedentary behavior, LPA; light-intensity physical activity, MPA; moderate-intensity physical activity, VPA; vigorous-intensity physical activity, WT; total wear time, ISM; isothermal substitution model.

表 7. 「+ 10(プラステン)」達成の有無と体力の変化量
Table 7. Effect of '+ 10(Plus Ten)' intervention achievement on changes in physical fitness.

			Achievement			Non-achievement			<i>P</i> -value	
Standing long jump (cm)	Intervention	n = 27	9.23	±	13.93	n = 111	2.30	±	12.79	0.03*
	Control	n = 21	−2.24	±	9.79	n = 21	3.71	±	10.95	ns
	Total	n = 48	4.11	±	13.43	n = 132	2.54	±	12.48	ns
25 m sprint (seconds)	Intervention	n = 27	−0.49	±	0.53	n = 111	−0.28	±	0.52	ns
	Control	n = 21	−0.36	±	0.64	n = 21	−0.33	±	0.59	ns
	Total	n = 48	−0.43	±	0.58	n = 132	−0.29	±	0.53	ns
Ball throw (m)	Intervention	n = 27	0.54	±	1.50	n = 111	0.95	±	1.69	ns
	Control	n = 21	5.31	±	22.53	n = 21	0.07	±	1.88	ns
	Total	n = 48	2.67	±	15.09	n = 132	0.80	±	1.74	ns
Grip strength (kg)	Intervention	n = 27	1.85	±	2.67	n = 111	1.69	±	2.19	ns
	Control	n = 21	1.23	±	1.23	n = 21	1.07	±	2.35	ns
	Total	n = 48	1.58	±	2.16	n = 132	1.59	±	2.22	ns

Statistical analysis: Independent t-test.

P-value: * $P < 0.05$.

Change: Intervention period value-Baseline value.

結 果

A. ベースライン時の対象属性

表 1 にベースライン時の対象属性の記述統計を示す。介入群は、男女比52.2%、月齢62.5か月であり、対照群は、男女比47.6%、月齢62.9か月であり、群間で性別と年齢の偏りはみられなかった。身長および体重も同様の結果であった。

B. 幼児における体力の変化量

表 2、3 に、男女別に体力の各項目のベースライン時、介入時の測定値および変化量を示す。ベースライン時、介入時における比較では、女兒のみ介入群のほうが対照群より立幅跳の成績が高いという結果であった。6 か月の変化量は、男女ともに有意差は認められなかった。

C. 幼児における身体活動時間の変化量

表 4、5 に、男女別に座位行動および身体活動時間のベースライン時、介入時の測定値および変化量を示す。ベースライン時では、女兒のみ介入群のほうが対照群より LPA、VPA の時間が長かった。介入時では、男女ともに介入群のほうが対照群より SB の時間が長い値が示された。6 か月の追跡期間の変化量では、男児では介入群よりも対照群のほうが VPA の上昇を示した。女兒では介

入群よりも対照群のほうが SB の時間が低下し MPA、VPA の時間が上昇した。

D. 縦断的 ISM を用いた身体活動の置き換えの体力への影響

表 2、3 で示したとおり、介入群と対照群で体力の変化量に有意差が認められなかったため、介入効果を考慮せず、介入群と対照群を併せて縦断的な ISM の検討を行った。その結果、表 6 に示すとおり、6 か月の追跡期間で、座位が10分減って、低強度活動が10分増えることは、立幅跳が0.10 cm 増加する。また座位が10分減って、高強度活動が10分増えることは、立幅跳が0.35 cm 増加する。体力要素の残りの3項目では身体活動の置き換えによる有意差は認められなかった。

E. 「+10」達成の有無による体力の変化量の比較

追跡期間中に身体活動の「+10」介入が達成したか否かを個別に判定し、体力の変化量への影響を検討した。なお身体活動の「+10」介入は、3 METs 以上の運動強度を目指していたため、MPA と VPA を合算し、介入時がベースライン時より10分以上上昇した者を達成群とした。表 7 に、体力の変化量の「+10」達成群と未達成群との比較を示す。その結果、6 か月の身体活動の「+

10」介入群における「+10」達成群と未達成群で有意差が認められた。「+10」達成した児は未達成児に比べ、立幅跳がより上昇していた。

考 察

本研究は、幼児を対象に身体活動の「+10」の運動介入を実施し、体力に与える影響を縦断的なISMを用いて検討した点が特徴である。その結果、「+10」の介入群と対照群における縦断的な検討では、体力の変化の平均値には両群の差は認められなかった。つまり、本研究の集団に対して「+10」の運動介入が体力に対して有意な影響を与える効果は得られなかったことを示している。本研究における「+10」の運動介入では、ダンスや運動遊びを提供し、週に2日以上実施するよう協力園に依頼した。しかし、介入後の聞き取りでは、園やクラス単位での行事等で週2日の実施が必ずしもできていない実態があり、強度や時間（量）については一定のコントロールができたが、頻度に関しては確保できなかったといえる。

更に、身体活動の変化量に関する介入群と対照群の比較では、対照群のほうがより活動的で、介入群はより不活動な結果であった。特に、介入群の一部の調査協力園では、介入期間中にクリスマス会や音楽会などの行事があり、静的な活動が中心となっていた。また、身体活動量の変化については、集団レベルで運動が実施されていても個別に活動に参加しない幼児がいたことも考えられる。あるいは運動プログラムには参加したが、他の時間でこれまでは動いていたのに動くことをやめてしまうことも考えられる。田中らは、サッカースクールや運動教室などの習いごとが中高強度程度の身体活動との関連はなく、指導中の待ち時間が長いと身体活動を確保できないと指摘している⁸⁾。本研究の協力園でも例外ではなく、サッカースクールや運動教室などの習いごとを実施しており、日常の保育内容や習いごとなどの外部要因が結果に影響した可能性が考えられる。このように、運動介入の有無の2群を設定したが、組織的および個人的に実際に狙いどおりに実施できていないことが考えられることがフィールド研究の実態といえる。

そこで、「+10」の運動介入を考慮せず、介入群と対照群を統合した全対象者において、縦断的ISMを解析した。その結果、6か月の追跡期間中に座位行動が10分減少して低強度活動が10分増加した場合に立幅跳が0.10 cm増加すること、ならびに高強度活動が10分増加した場合には立幅跳が0.35 cm増加するという有意な結果が得られた。本研究は、縦断的にISMを用いて、1日を通じた身体活動行動の相互依存性を考慮しつつ、幼児期の身体活動によって体力にどの程度の影響を与えるのかという因果関係を示した初めての研究である。一定期間において、座位行動を低強度身体活動または高強度身体活動に再配分することが、瞬発力や跳躍能力の向上に寄与するという新たな証拠を提示し、幼児の発育発達における身体活動の重要性を示す結果となった。幼児期の身体活動のガイドラインや先行研究では、中・高強度の身体活動が体力に有益な効果をもたらすことが示唆されている^{2,6,8)}が、本研究では、より高い強度のVPAが立幅跳と関連しているだけでなく、低強度のLPAによっても向上効果を得られることが明らかとなった。このことは、幼児期における「+10」の統計的な置き換え効果として有益なものと考えられる。

更に身体活動の「+10」介入を個別に検討した結果、介入群の約2割が総時間として「+10」の目標を達成しており、達成群は未達成群よりも立幅跳において有意に高い効果が認められた。これは、介入群の「+10」の運動介入修正によって集団としての1日中での運動時間を増やすことができなかったけれども、個別にみた場合に1日全体で結果的に「+10」を達成した幼児は未達成の幼児と比較して立幅跳がより向上したことを示している。この結果は、1日全体で10分間の身体活動を増やすことは、幼児期でも体力向上への効果が期待できることを示唆しており、厚生労働省のアクティブガイド⁶⁾で推奨される「+10」のこども版のエビデンスベースとして貢献するものである。

本研究では、縦断的ISMを用いて身体活動の「+10」介入の効果を6か月間の変化として検証し、有益な知見を得た点が強みである。しかし、いくつかの限界も明らかとなった。まず、「+10」介

入の実施に関する実態評価が不十分であった点が挙げられる。今回、協力園には「+10」介入の実施記録は負担軽減のため依頼しておらず、実施状況ならびに参加状況など介入の実態が不明確であった。次に、対照群のサンプル数が少なかったことが挙げられる。介入群と同等の人数を確保すべきであったが、調整が難しかった。今後は、サンプル数を増やし、データを収集する必要がある。更に、加速度計から推定 MET を求める際、今回使用した加速度計の結果は大人向けの推定式に基づいており、幼児の場合は MET 値が過小評価される可能性があるため、幼児用の推定式を考慮した解析をするほうが望ましいと考えられる。

総 括

本研究は、幼児を対象に「+10」の運動介入を実施し、その効果を縦断的な ISM を用いて検討した初めての研究である。介入群と対照群の間で身体活動と体力の関連性は認められなかったが、全体で縦断的な ISM を検討した結果、座位行動を低強度活動に10分間置き換えることで立幅跳が0.10 cm、高強度活動への置き換えでは0.35 cm 増加し、座位行動を身体活動に置き換えることが幼児の体力向上に寄与することが示唆された。また、1日中で「+10」の達成状況を個別に評価した結果、介入群の約2割が達成しており、達成群は未達成群よりも立幅跳が有意に増加したことが確認できた。1日に身体活動を10分間増やすことが、幼児期においても体力向上が期待できることを示し、身体活動ガイドラインにおける重要な証拠を提示できたと考える。

謝 辞

本研究は、第38回若手研究者のための健康科学研究助成のご支援を賜り実施しました。公益財団法人明治安田厚生事業団および関係者の皆様に御礼申し上げます。また、

本研究にご協力いただいた皆様ならびに協力園の方々に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Breau B, et al. (2022) : Longitudinal association of childhood physical activity and physical fitness with physical activity in adolescence: insights from the IDEFICS/ I.Family study. *Int J Behav Nutr Phys Act*, **19**, 147.
- 2) Chaput JP, et al. (2020): 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act*, **17**, 141.
- 3) Full KM, et al. (2021): Cardiovascular risk and functional burden at midlife: prospective associations of isotimeporal reallocations of accelerometer-measured physical activity and sedentary time in the CARDIA study. *Prev Med*, **150**, 106626.
- 4) Hikiyara Y, et al. (2014): Prediction models discriminating between nonlocomotive and locomotive activities in children using a triaxial accelerometer with a gravity-removal physical activity classification algorithm. *PLoS ONE*, **9**, e94940.
- 5) Komeno Y, et al. (2023): Defecation habits in preschoolers are associated with physical activity: a cross-sectional and isotimeporal substitution analysis. *Children*, **10**, 951.
- 6) 厚生労働省：健康づくりのための身体活動・運動ガイド2023. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/undou/index.html (アクセス日：2025年1月20日)
- 7) 身体活動研究プラットフォーム. <http://papplatform.umin.jp> (アクセス日：2025年1月20日)
- 8) 田中千晶ら (2014): 関東圏在住幼児の体力・運動能力と就学前の保育・教育施設内および施設外における運動・スポーツの実施状況や日常の身体活動量に関する横断的研究. *体力科学*, **63**, 323-331.
- 9) 山形菜々子ら (2023): 幼児期の身体活動量と運動能力に関する横断的・縦断的研究. *運動疫学研究*, **25**, 42-49.
- 10) 幼児運動能力研究会：MKS 幼児運動能力検査：運動能力検査実施要項. <http://youji-undou.nifs-k.ac.jp/determination/index.html> (アクセス日：2025年1月20日)

共感性を高める運動効果を成すエクソソーム miRNA を介した筋-島皮質連関の解明

島 孟 留*

THE POTENTIAL CONTRIBUTION OF EXOSOMAL miR-486a-3p SECRETION WITH LIGHT-INTENSITY EXERCISE INTERVENTION ON ENHANCING EMPATHIC BEHAVIOR IN MICE

Takeru Shima

Key words: exercise, exosome, helping behavior, miR-486a-3p.

緒 言

観察者が対象者と同様の情動を抱く「共感性」は、向社会的行動と関連し、人間関係の構築に必要な機能である。共感性はヒトに限らず、他の哺乳類種でも観察され、げっ歯類では共感性を反映する指標として救助行動がある。共感性を高めるアプローチを考えるうえでは、小動物における試験の活用が有用と考えられる。

共感性を高める方法の 1 つに、運動がある⁹⁾。これまでに、神経可塑性にかかわる脳由来神経栄養因子 (BDNF) が、オキシトシンと同様に共感性に関連すると報告されており¹⁾、低強度運動介入は、健康なマウスの島皮質 *Bdnf* mRNA 発現を高めるとともに救助行動を促進する⁹⁾。しかし、この運動効果のメカニズムはいまだ詳細に明らかではないため、この動物モデルを用いた更なる研究が必要である。

脳機能に及ぶ運動効果は、脳内のみで完結するわけではなく、運動によって増加する「Exerkine」

といった、末梢器官から分泌される生化学的因子によっても制御される⁵⁾。近年、直径40～160 nm の細胞外小胞であるエクソソームが、運動効果において重要な役割を果たすと報告されている。さまざまな器官から分泌されるエクソソームには、miRNA が含まれており、miRNA は mRNA 上の相補的な配列に結合して mRNA の分解または翻訳阻害をもたらす²⁾。運動に伴い骨格筋から分泌されるエクソソーム miRNA は、末梢器官の機能のみならず、脳機能をも高めることが示唆されている⁸⁾。したがって、脳機能に対する運動効果を解明するためには、骨格筋など末梢器官と脳のコミュニケーションを探ることが不可欠である。

これまでに、共感性を高める低強度運動効果には、島皮質における *Bdnf* mRNA 発現とともに miR-486a-3p の増加がかかわる可能性が報告されている⁹⁾。しかし、骨格筋など末梢器官由来の miR-486a-3p が、低強度運動による共感性向上効果に寄与しているかどうかは不明である。そこで本研究では、低強度運動介入による健康なマウス

* 群馬大学共同教育学部保健体育講座 Department of Health and Physical Education, Cooperative Faculty of Education, Gunma University, Maebashi, Japan.

の救助行動への影響とともに、骨格筋など末梢器官由来エクソソーム miR-486a-3p の変化を評価した。

方 法

A. 実験動物

本研究には、8 週齢の C57BL/6J マウス（日本 SLC 株式会社，日本）を用いた。なお本研究は、群馬大学動物実験委員会の承認を得て行われた（承認番号：24-013）。

B. 運動介入

1 週間の予備飼育後、マウスを安静群（運動なし）と運動群に分けた。運動群のマウスには、強制回転かご（FWS-1505，有限会社メルクエスト，日本）を用いて低強度運動を 4 週間課した。運動 1 週目には、3.0～7.0 m/分の速度で 1 日30分間、週 5 日の頻度でマウスに運動を課した。運動 2～4 週目には、7.0 m/分の速度で 1 日30分間、週 5 日の頻度で課した。

C. 救助行動試験

運動介入の 4 週目と併行して、先行研究⁹⁾に基づいて、マウスの救助行動を評価した。安全地帯にいるマウスが回転ドアを開けることで、水で満たされたゾーンにいるマウスを安全地帯へ逃れさせる試験を 1 回/日、5 日間課した。1 回当たり最大 3 分間（180秒）とし、3 分間経過しても回転ドアを開けなければ、その時点でその日の試験を終了とした。試験 5 日目のドアを開けるまでの時間が短いほど、共感性が高いと評価した。

D. 組織の採取

救助行動試験が終了した 2 日後、マウスから脳や血液、腓腹筋、褐色脂肪組織、肝臓を採取した。その後、脳を、Invitrogen™ RNeasy Lysis Buffer（Thermo Fisher Scientific 社，米国）に浸潤させ、その翌日に島皮質を採取した。血液は、抗凝固剤として EDTA-2K を用いて採取し、血漿を分離した。血漿、腓腹筋、褐色脂肪組織、肝臓をエクソソームの抽出と分析のために用いた。

E. RNA およびエクソソーム miRNA の抽出

RNeasy Mini Kit および miRNeasy Micro Kit（Qiagen 社，米国）を用いて、島皮質から total RNA および miRNA を抽出した。マウスから採取

した腓腹筋、褐色脂肪組織および肝臓を、エクソソーム除去 FBS (EXO-FBSHI-50A-1, SBI 社, 米国) および Pen-Strep-Glutamine (Gibco-Thermo Fisher Scientific 社) を添加した DMEM (10% FBS, 1 % Pen-Strep-Glutamine) 中で、37℃、5 % CO₂ に設定したインキュベーターに 24 時間安置した。その後、22 μm フィルターでろ過した DMEM 液を回収し、Exo-Prep (HBM-EXP-C25, HansaBioMed Life Sciences 社, エストニア) を用いてエクソソームを沈殿させた。血漿エクソソームも Exo-Prep (HBM-EXP-B5, HansaBioMed Life Sciences 社) を用いて沈殿させた。沈殿処理後、miRNeasy Micro Kit (Qiagen 社) を用いて miRNA を抽出した。

F. リアルタイム PCR

島皮質から抽出した total RNA を用いて cDNA を合成した後、各々のプライマー、PowerTrack™ SYBR™ Green Master Mix を用いて、StepOne Plus Real-Time PCR 96-well system (Thermo Fisher Scientific 社) で mRNA 発現を評価した。本研究で使用したプライマー配列は以下のとおりである。ΔΔCT 法を用いて各 mRNA 発現を算出し、β-actin mRNA 発現で標準化した。

Pten: TGGCGGAACCTTGCAATCCTCAGT, and
TCCCGTCGTGTGGGTCCTGA,
Bdnf: GATGAGGACCAGAAGGTTTCG, and
GATTGGGTAGTTCGGCATTG,
Trkb: TGACGAGTTTGTCCAGGAGA, and
TTGCTGCTCTCATTGAGGC,
Creb1: TCAGCCGGGTACTACCATTC, and
TCTCTTGCTGCTTCCCTGTT,
Fndc5: AGAAGAAGGATGTGCGGATG, and
TCTTGAAGAGCACAGGCTCA,
β-actin: TATGCCAACACAGTGCTGTCTGG, and
TACTCCTGCTTGCTGATCCACAT

島皮質および、血漿、腓腹筋、褐色脂肪組織、肝臓由来エクソソームから抽出した miRNA を Taqman™ MicroRNA Reverse Transcription Kit と Taqman™ MicroRNA Assay を用いて cDNA に逆転写した (miR-486a-3p: 0020931, U6 snRNA: 001973, Thermo Fisher Scientific 社)。その後、cDNA、Taqman™ MicroRNA Assay、Taqman™ Fast Advanced Master Mix を用いて、StepOne Plus Real-

Time PCR system で miR-486a-3p 発現を評価した。 $\Delta\Delta CT$ 法を用いて算出し、U6 snRNA 発現で標準化した。

G. 統計解析

データを平均値 $\pm$ 標準誤差で示し、統計解析には Prism version 10 (有限会社 MDF, 日本) を用いた。解析にあたってまず、データの分布の正規性を確認したうえで、対応のない t 検定もしくは Mann-Whitney 検定で運動群と安静群を比較した。相関分析についてもデータ分布の正規性を検証し、ピアソンの相関係数もしくはスピアマンの相関係数を用いた。統計的有意性は $P < 0.05$ と定義した。なお、有意水準を 5 % 未満に設定した。

結 果

A. 低強度運動による救助行動、島皮質内 miR-486a-3p および末梢器官由来エクソソーム miR-486a-3p の変化とそれらの関係

運動群のマウスは、安静群のマウスと比較して、ドアを開けるまでの時間が有意に短かった (図 1 A)。島皮質の miR-486a-3p 発現は、運動群のマウスにおいて、安静群のマウスよりも有意に高く (図 1 B)、救助行動との相関傾向を示した (図 2 A)。更に、運動群のマウスでは、血漿中エク

ソソーム miR-486a-3p 発現が、安静群のマウスよりも有意に高かった (図 1 C)。血漿中エクソソーム miR-486a-3p 発現は、島皮質の miR-486a-3p 発現と正の相関傾向を示した (図 2 B)。一方で、腓腹筋由来エクソソーム miR-486a-3p 発現に有意な差はなかった (図 1 D)。これは肝臓由来エクソソーム miR-486a-3p 発現においても同様であった (図 1 F)。しかしながら、褐色脂肪組織由来エクソソーム miR-486a-3p 発現は、運動群のマウスにおいて安静群のマウスよりも有意に高かった (図 1 E)。血漿エクソソーム miR-486a-3p 発現は、腓腹筋、褐色脂肪組織、肝臓いずれのエクソソーム miR-486a-3p 発現とも有意な相関を示さなかったものの、褐色脂肪組織由来 miR-486a-3p との間には中程度の関連が認められた (図 2 C-E)。

B. 低強度運動による島皮質内 mRNA の変化

運動群のマウスでは、安静群のマウスと比較して島皮質の *Pten* mRNA 発現が有意に低かった (図 3 A)。更に、島皮質 *Bdnf* mRNA 発現は、運動群のマウスにおいて安静群のマウスよりも有意に高かった (図 3 B)。一方で、島皮質 *Trkb*、*Creb1*、*Fndc5* mRNA 発現には、運動による変化がみられなかった (図 3 C-E)。

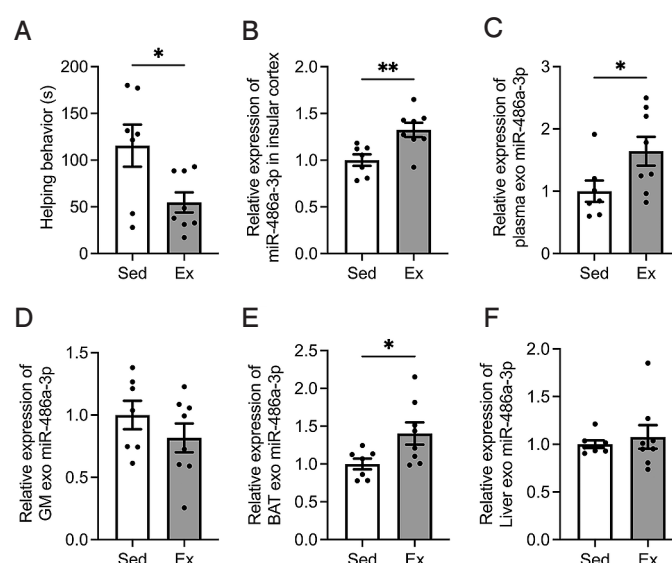


図 1. 低強度運動による救助行動、島皮質内 miR-486a-3p および末梢器官由来エクソソーム miR-486a-3p の変化

Fig.1. Effect of light intensity exercise on door-opening behavior (A), miR-486a-3p in insular cortex (B), exo miR-486a-3p in plasma (C), GM-derived exo miR-486a-3p (D), BAT-derived exo miR-486a-3p (E), liver-derived exo miR-486a-3p (F).

Sed; sedentary mice, Ex; exercised mice, exo; exosomal, GM; gastrocnemius muscle, BAT; brown adipose tissue. Data are expressed as mean $\pm$ SEM. (A), (B), (C), (D), and (E) were analyzed by unpaired t-test, (F) was analyzed by Mann-Whitney t-test, $n = 7$ mice for Sed group, $n = 8$ mice for Ex group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Sed.

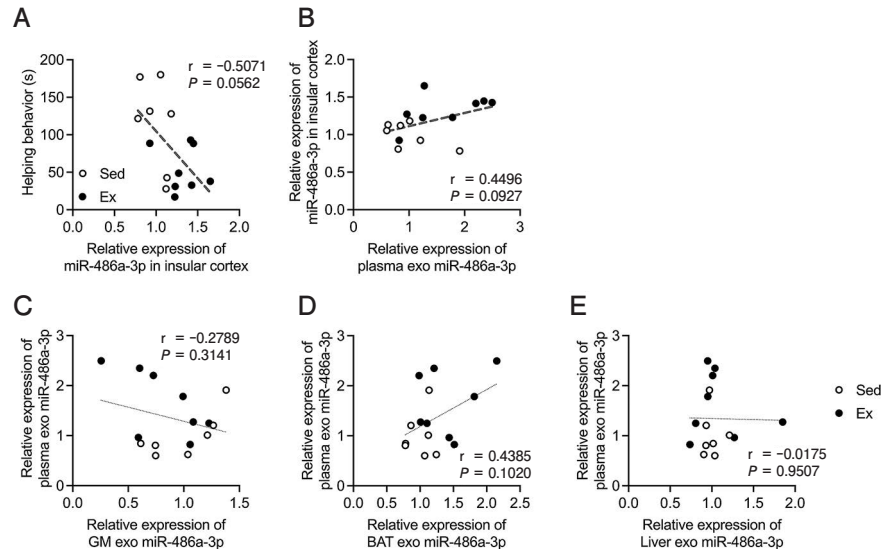


図2. 救助行動や島皮質内 miR-486a-3p、末梢器官由来エクソソーム miR-486a-3p の関係

Fig.2. The correlations between miR-486a-3p in the insular cortex and door-opening behavior (A). The dashed line in the scatter diagram indicates a correlation trend. The correlations between exo miR-486a-3p in plasma and miR-486a-3p in the insular cortex (B). The dashed line in the scatter diagram indicates a correlation trend. The correlations of exo miR-486a-3p in plasma with exo miR-486a-3p from GM (C), BAT (D), and liver (E). (A) was analyzed by Spearman correlation. (B), (C), (D), and (E) were analyzed by Pearson correlation. exo; exosomal, GM; gastrocnemius muscle, BAT; brown adipose tissue.

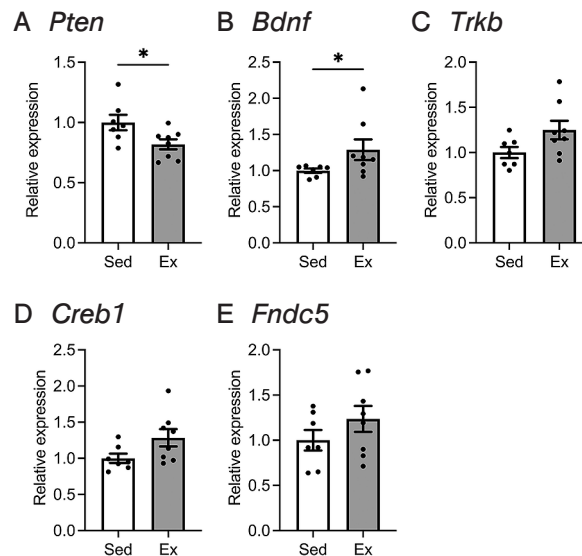


図3. 低強度運動による島皮質内 mRNA の変化

Fig.3. Effect of light-intensity exercise on mRNA levels of *Pten* (A), *Bdnf* (B), *Trkb* (C), *Creb1* (D), *Fndc5* (E) in the insular cortex. Sedentary group was normalized as 100%. Sed; sedentary mice, Ex; exercised mice. Data are expressed as mean $\pm$ SEM. (A), (C), (D), and (E) were analyzed by unpaired t-test, (B) was analyzed by Mann-Whitney t-test, $n = 7$ mice for Sed group, $n = 8$ mice for Ex group. * $P < 0.05$ vs Sed. ** $P < 0.01$ vs Sed.

考 察

本研究では、低強度運動が促進する救助行動に、骨格筋など末梢器官由来のエクソソーム miR-486a-3p がかわる可能性を検討した。その結果、運動群のマウスでは安静群のマウスに比べて、島皮質 miR-486a-3p、血漿中および褐色脂肪組織由

来のエクソソーム miR-486a-3p が有意に高い値を示した。一方で、腓腹筋や肝臓由来のエクソソーム miR-486a-3p に有意な変化はなかった。

本研究の結果 (図1A) から、低強度運動による救助行動の促進が再確認された⁹⁾。このことは、低強度運動が共感性を高めるうえで有用であることを示唆している。更に、低強度運動により島皮

質での miR-486a-3p 増加が確認され、これは救助行動と関連する傾向がみられた (図 1 B, 2 A)。運動による血中エクソソーム miR-486 の増加はこれまでに報告されており⁶⁾、今回の運動でも血漿中エクソソーム miR-486a-3p の有意な増加が確認された (図 1 C)。更に、血漿中エクソソーム miR-486a-3p 発現は島皮質の miR-486a-3p 発現と相関傾向を示し (図 2 B)、血漿中エクソソーム miR-486a-3p の増加が島皮質 miR-486a-3p 発現の増加に寄与している可能性が示された。

低強度運動介入は、褐色脂肪組織由来のエクソソーム miR-486a-3p を有意に増加させた (図 1 E)。運動は、さまざまな臓器のエクソソーム分泌プロファイルに影響を及ぼすことが示されている。褐色脂肪組織もエクソソームを分泌し、これは心臓に対する運動効果を媒介する可能性が示されている¹⁰⁾。本研究の知見は、運動が脳機能へ及ぼす効果に褐色脂肪組織が寄与している可能性を示すものである。しかしながら、褐色脂肪組織由来のエクソソーム miR-486a-3p は、血漿中のそれと中程度の関連を示すものの統計的に有意な関係ではない (図 2 D)。したがって、褐色脂肪組織の寄与を検証する更なる研究が必要である。また、島皮質への miR-486a-3p の局所投与が、低強度運動様の効果をもたらすかどうかといった検証が、褐色脂肪組織-島皮質間クロストークの有無を明らかにするうえで必須であるため、現在、前部および後部島皮質への miR-486a-3p mimic 局所投与効果の検証を進めている。

一方で、腓腹筋および肝臓由来のエクソソーム miR-486a-3p は運動による有意な変化を示さず (図 1 D, F)、血漿中エクソソーム miR-486a-3p との相関もなかった (図 2 C, E)。しかしながら、本研究では腓腹筋の検証にとどまっているため、筋線維タイプごとの検証など更なる研究が不可欠である。加えて、各器官特異的な miR-486a-3p 発現の制御によって、救助行動を高める運動効果が左右されるかといった研究も必要である。この点については現在、器官特異的に miR-486a-3p を増幅・抑制させるアデノ随伴ウイルス (AAV) 作成を進めている。

本研究での低強度運動介入は、島皮質における

miR-486a-3p 発現の増加とともに *Pten* mRNA 発現の減少をもたらした (図 3 A)。更に、運動介入は島皮質における *Bdnf* mRNA 発現を有意に増加させた (図 3 B)。miR-486a-3p は *Pten* mRNA の抑制因子として報告されており⁷⁾、PTEN 発現のノックダウンは脳内 BDNF 発現の増加にかかわる⁴⁾。一方で、miR-486a-3p は *Fndc5* の制御因子としても想定されており、FND5 は BDNF 発現を増強する³⁾。しかしながら本研究では、島皮質の *Fndc5* mRNA は、運動により変化しなかった (図 3 E)。そのため、本研究での低強度運動による *Bdnf* mRNA 発現の増加は、miR-486a-3p/PTEN/BDNF 経路を介して生じた可能性が考えられる。

総 括

本研究では、主たる目的であった筋-島皮質連関を確認できなかったものの、褐色脂肪組織由来のエクソソーム miR-486a-3p が低強度運動介入による共感性の向上に寄与する可能性を見いだした。これらの知見は、共感性を制御する新たなアプローチを発展させる基盤的情報となりうる。

謝 辞

本研究は、公益財団法人明治安田厚生事業団研究助成を受けて行われた。また、本研究の遂行に協力いただいた群馬大学共同教育学部保健体育専攻運動生理学研究室のメンバーに感謝する。

参 考 文 献

- 1) Asadi E, et al. (2021): Quality of early-life maternal care predicts empathy-like behavior in adult male rats: linking empathy to BDNF gene expression in associated brain regions. *Brain Res*, **1767**, 147568.
- 2) Bartel DP. (2004): MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, **116**, 281-297.
- 3) Belviranli M, et al. (2018): Exercise training protects against aging-induced cognitive dysfunction via activation of the hippocampal PGC-1 α /FND5/BDNF pathway. *Neuromolecular Med*, **20**, 386-400.
- 4) Chen L, et al. (2021): *Pten* is a key intrinsic factor regulating raphe 5-HT neuronal plasticity and depressive behaviors in mice. *Transl Psychiatry*, **11**, 186.
- 5) Chow LS, et al. (2022): Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*, **18**, 273-289.
- 6) Hou Z, et al. (2019): Longterm Exercise-Derived

- Exosomal miR-342-5p: a novel exerkine for cardioprotection. *Circ Res*, **124**, 1386-1400.
- 7) Li D, et al. (2015): MiR-486 regulates lactation and targets the PTEN gene in cow mammary glands. *PLoS One*, **10**, e0118284.
- 8) Nederveen JP, et al. (2021): Extracellular vesicles and exosomes: insights from exercise science. *Front Physiol*, **11**, 604274.
- 9) Shima T, et al. (2022): Four weeks of light-intensity exercise enhances empathic behavior in mice: the possible involvement of BDNF. *Brain Res*, **1787**, 147920.
- 10) Zhao H, et al. (2022): Small extracellular vesicles from brown adipose tissue mediate exercise cardioprotection. *Circ Res*, **130**, 1490-1506.

運動支援プログラムを含む遠隔生体情報モニタリング基盤の 開発研究

白石 泰之* 勝俣 良紀**

ADVANCING REMOTE MONITORING PLATFORMS WITH INTEGRATED EXERCISE SUPPORT PROGRAMS

Yasuyuki Shiraishi and Yoshinori Katsumata

Key words: remote monitoring, exercise therapy, electronic patient-reported outcomes, heart failure.

緒 言

高齢化の進行に伴い、心血管疾患、特に心不全患者の数は急増しており、その生命予後は極めて不良である。具体的には、国内で心不全増悪による入院を経験した患者の 1 年死亡率は約 20%、1 年再入院率は約 30% と報告されている⁸⁾。このような状況において、心血管疾患および心不全の治療として、心臓リハビリテーション（運動療法を含む）が有効であることが明らかとなっている。心臓リハビリテーションは、生命予後の改善に加え、症状の軽減や機能的能力・生活の質（QOL）の向上にも寄与することから、診療ガイドラインでは定期的な有酸素運動を含む運動療法が強く推奨されている⁷⁾。

しかしながら、実際の臨床現場においては、患者および医療者のモチベーション低下、運動療法に対する患者の不安やサポート体制の不十分さ、更には医療保険の適用制限など、さまざまな要因が障壁となり、心臓リハビリテーションの導入および継続が困難な状況にある。実際に、本邦における心不全患者に対する外来心臓リハビリテー

ションの導入率はわずか 7% にとどまっている⁵⁾。

本研究では、心不全患者における心臓リハビリテーションの効率化および在宅でのセルフケア支援を目的として、以下の取り組みを行う：① ICT 技術を活用した遠隔モニタリング体制の構築、② 運動療法の支援プログラムの開発。更に、患者と医療者の動機付けを促進する手段として、病院外においても患者と医療者が双方向に意思疎通を図れる取り組みを検討する。これらの取り組みにより、最終的には心不全患者の健康寿命の延伸に寄与することを目指す。

方 法

A. 遠隔モニタリング基盤の構築

心不全を始めとする心血管疾患を有する患者の在宅セルフケアにおいて、病状の安定性を定期的に評価することは極めて重要である。心不全の増悪を早期に自覚し、行動変容（セルフケアの強化、投薬調整、あるいはかかりつけ医療機関の受診）を促すことで、予後や QOL の悪化を防ぐことが可能である。加えて、運動療法の実施には病状が安定していることは必須条件である。

* 慶應義塾大学医学部循環器内科

Department of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

** 慶應義塾大学医学部スポーツ医学総合センター

Institute for Integrated Sports Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

そこで、まず症状や QOL を包括的に評価するため、患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome; PRO) の入力を促すプログラムを作成する。具体的には、心不全患者の疾患特異的 PRO であるカンザス市心筋症質問票 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ) を、タブレット端末やスマートフォンなどの電子機器上で回答できるシステムを構築する。これにより、患者および医療者の双方が症状や QOL の変化をリアルタイムに確認できるようにする。使用する KCCQ-12 は、心不全患者の症状や QOL に特化した 12 項目から構成され、0 ～ 100 点で評価される (点数が高いほど QOL が良好)。過去の研究では、KCCQ が予後や運動耐容能と密接に関連していることが明らかとなっている⁹⁾。また、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) は、心不全患者の治療目標として、死亡・心不全増悪イベントの減少と並列して、KCCQ の改善および増悪予防の重要性を強調している。

次に、在宅での身体活動の「量」と「強度」を把握するため、身体活動量の指標として「歩数」を、身体活動強度の指標として「心拍数」を設定する⁷⁾。これには、汎用性のある市販のフィットネストラッカー (活動量計) である Fitbit[®] を使用し、Application Programming Interface (API) を介してデータを専用のクラウドサーバーに集約する。これにより、前述の PRO 情報を含めた一元的な管理が可能となる。更に、セルフケアや運動療法に対する動機付けの一環として、患者と医療者が自由に双方向のコミュニケーションを図れるチャット機能も追加することで、より効果的なサポート体制の構築を目指す。

B. 運動療法の処方

適切な運動量および運動強度の設定には、呼気ガス分析を用いた心肺運動負荷検査の結果を参考とする。目標心拍数は、負荷検査における嫌気性代謝閾値での脈拍数を基準とする。また、Fitbit[®] から取得したベースラインの歩数データをもとに、目標とする 1 日当たりの歩数を設定する。これらの設定は、患者の病状や体力の変化に応じて、患者と主治医で相談して適宜調整する (例: 1 日 8000 歩、目標心拍数 110 拍/分など)。

C. 被験者のリクルートメント

本研究で開発する運動支援プログラムおよび遠隔モニタリング基盤の実用性を検証するため、実際に Fitbit[®] を装着し、電子端末上でアプリケーションを操作していただける協力者を募集する。被験者の募集は、研究代表者が事務局を務める多施設共同心不全コホート研究「West Tokyo Heart Failure Registry (WET-HF)」と連携して行う。WET-HF は慶應義塾大学病院を始め、東京都内および近郊の 11 施設の三次医療機関が参加する心不全入院患者を対象とした前向き登録研究である¹⁾。心不全による入院を契機に、入院中および退院後の経過について、最短 2 年間、最長 5 年間の追跡調査を実施している。WET-HF に登録された患者のうち、本研究の趣旨を理解し、同意いただいた被験者に対して、研究への参加をお願いした。本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号: 20170292) を得たうえで実施している。

結 果

A. 患者報告アウトカムの収集

電子端末上での PRO (electronic PRO; ePRO) の収集および可視化に関しては、医師や看護師など複数の医療者の意見を取り入れた。これにより、患者と医療者の双方にとって視認性と操作性に優れた入力・出力画面を工夫して設計した (図 1)。更に、慶應義塾大学病院の循環器内科外来に通院中の心不全患者からもフィードバックを得て、操作性および視認性の高いシステムが開発された。

B. 身体活動のモニタリング

活動量計である Fitbit[®] などから取得されたデータのなかから、1 日当たりの総歩数に加え、目標脈拍数を超えた状態での歩数 (= 有効な運動強度での歩数) や体重の情報が表示されている (図 2)。これにより、日々の身体活動量や運動強度の達成状況が視覚的に確認でき、患者および医療者が運動療法の進捗を容易に把握できるようになっている。

C. 小規模での Feasibility Study

上記で構築した PRO および身体活動情報の収集基盤を活用し、心不全専門外来において少人数を対象としたパイロット試験を実施した (図 3)。

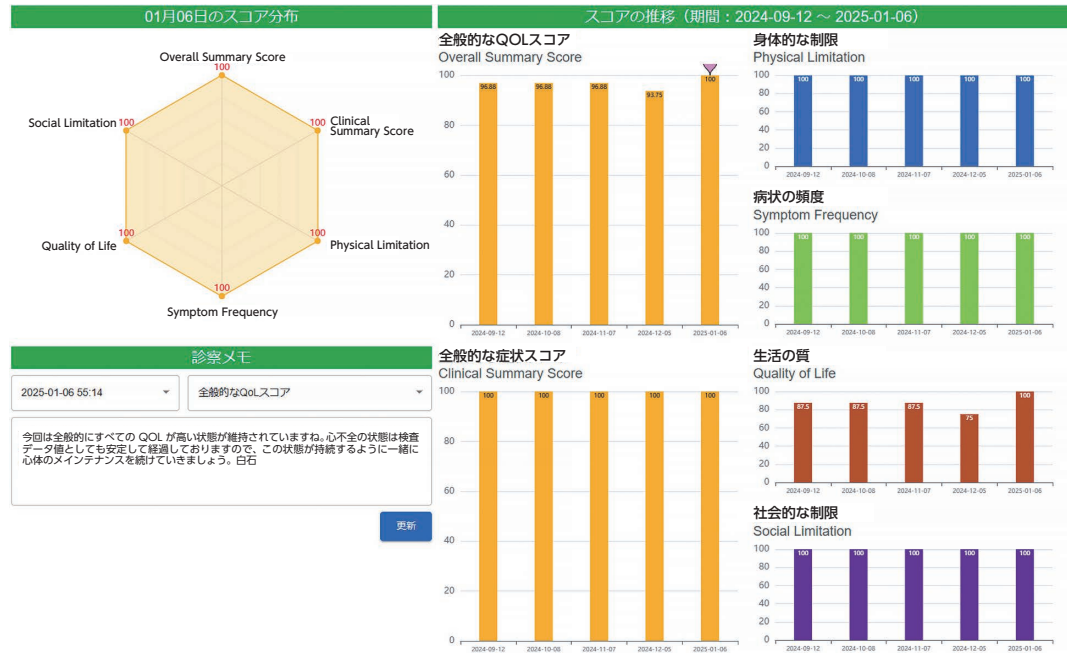


図 1. ePRO 情報の出力画面

Fig.1. ePRO output screen.

Displays six QOL metrics from KCCQ in a hexagonal graph (top left) and as a time-series chart (right) for tracking symptom and QOL changes. A message section (bottom left) enables bidirectional communication between patients and healthcare providers.

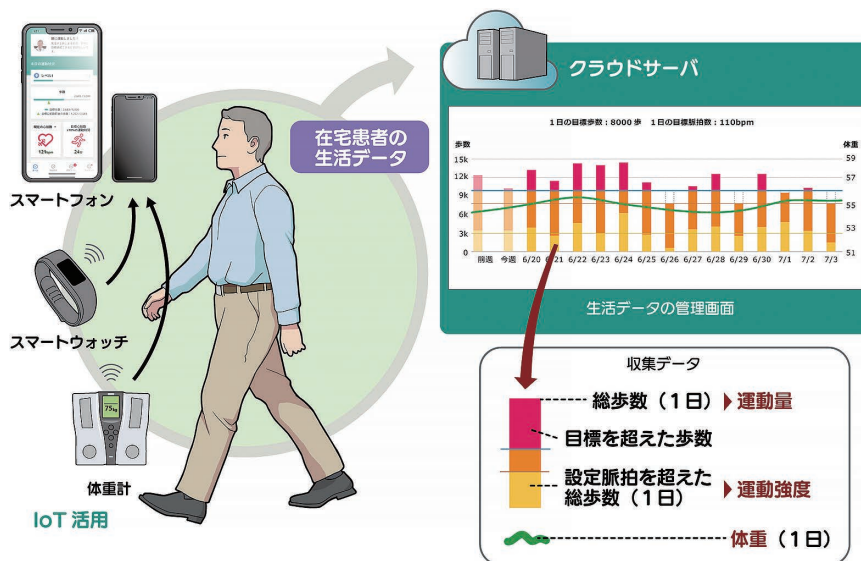


図 2. 身体活動量の画面

Fig.2. Display of physical activity.

Weekly average, total steps in the last two weeks, steps above target pulse rate, and body weight.

対象は、WET-HF 研究に登録されている心不全患者のうち、スマートフォンの操作に慣れている方に限定した。2024年12月までに、平均年齢63歳の心不全患者11人（男性6人、女性5人）を対象に、約3か月間の遠隔モニタリングプログラムを導入した。ePROは4週間ごとに回答するように指示

し、心肺運動負荷検査の結果に基づき、主治医から目標とする運動処方を行い（1日歩数と「嫌気性代謝閾値での」脈拍数）、患者はFitbit®装着下にて在宅で運動療法を実践した。運動の実施に際しては、目標脈拍数をやや超える程度の負荷を目安とし、歩行速度や身体活動内容を適宜調整するよ

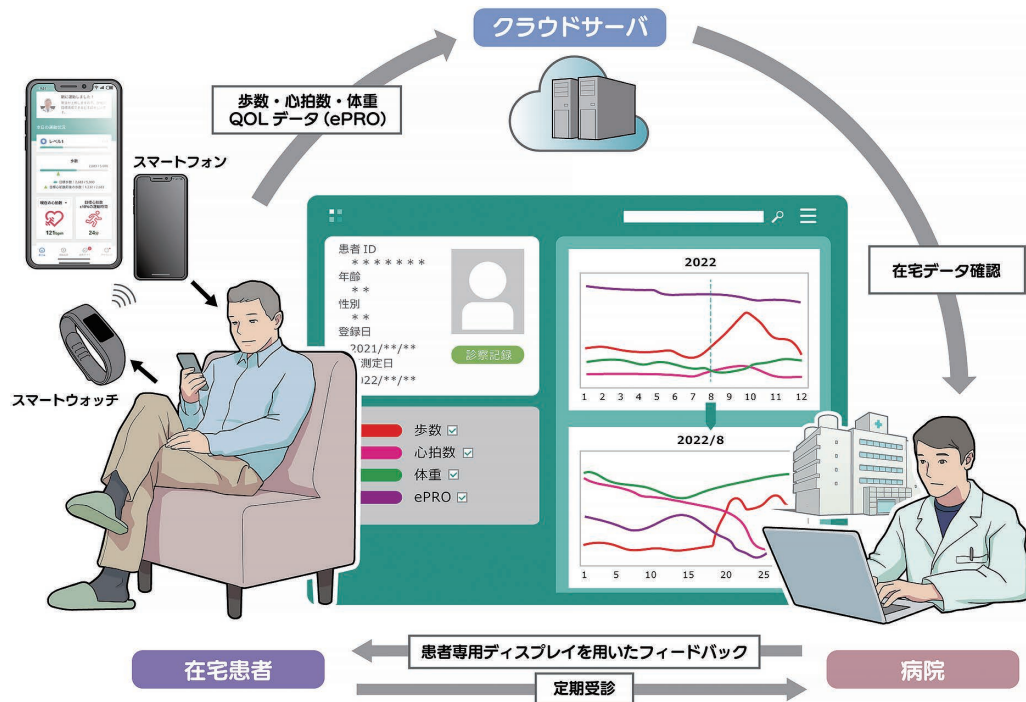


図3. 遠隔モニタリングを用いた双方向性心臓リハビリテーション
Fig.3. Interactive cardiac rehabilitation using remote monitoring systems.

う指導した。

結果として、3か月のモニタリング期間中、1人当たり平均2回のePRO入力が行われた。KCCQ-12スコア変化は平均値2.09点（標準偏差3.02）であったが、臨床的に意義のある点数の変化は5点以上とされる。更に、1日の総歩数は多くの患者で目標値を上回っており（観察日数の75.0%）、目標脈拍数を上回る運動強度での歩数の割合も50%を超えていた。試験期間中、心不全の増悪を含む有害事象は発生しなかった。

考 察

在宅遠隔モニタリングの有用性を検証する試みは、心不全患者を対象に複数行われており、使用されたシステムや医療圏、対象患者によって結果は一貫していない（表1）⁴⁾。遠隔モニタリングによる病状悪化の早期発見と介入については、一部の体内植込み型の侵襲的なデバイスで良好な結果が得られている一方で^{1,3,6)}、最近では心臓リハビリテーションなどへの応用も検討され始めている。運動療法が適切に実践されているかを患者および医療者の両者が確認できる仕組みが必要であり、特に患者側にとっては、プログラムの操作性や視認性が極めて重要である。パイロット試験時

に、複数の患者から「できるだけシンプルでわかりやすい項目が重要」との指摘があり、歩数、脈拍数、および体重のみを計測する形に絞ったことは適切であったと考えられる。また、当研究において運動療法が継続できた理由として、3か月間という比較的短期間であったこと、医学研究への貢献意欲、信頼する主治医からの打診、更に医療者への簡便な連絡手段（双方向性コミュニケーション）などが実際に参加された被験者の声として挙がっており、同システムの将来的な一般化に向けては患者をいかに動機付けするかが最も重要であると考えられる。

次に、在宅での病状把握は心不全患者のセルフケアにおいて不可欠な項目であるが、ePROは症状やQOLを包括的に評価できるだけでなく、その推移を可視化することで中長期的な疾病進行の程度も理解できるという利点がある²⁾。一方で、患者側には電子端末上で定期的に対応することが求められ、今回は4週間ごとにKCCQ-12の回答をお願いした。一般的には1～2か月ごとに医療機関を受診することが想定されるため、4週間を過ぎるとリマインドメールが1回送信され、それ以上のリマインドは実施しなかった。今後、リマインドの頻度や間隔を検討するが、患者側に煩わ

表 1. 心不全領域での非侵襲的な在宅遠隔モニタリングの代表的な試験
Table 1. Representative trials of non-invasive remote monitoring in heart failure.

Trial name	Patient eligibility	No. of patients	Type of monitoring	Intervention (vs. usual care)	Outcomes	Results
TEMA-HF	Hospitalized	160	Weight, BP, HR	Nurse visit, treatment, and follow-up at a later date	All-cause death, length of hospital stay	Positive
TIM-HF	Prior hospitalization within 24 months	710	Weight, BP, HR, ECG	24-hour physician consultation support	All-cause death (Secondary: CVD/HF hospitalization)	Neutral
Tele-HF	Prior hospitalization within 30 days	1653	Telephone-based interactive voice response system	24-hour consultation support on weekdays	All-cause death, 180-day rehospitalization	Neutral
BEAT-HF	Hospitalized	1437	Weight, BP, HR, symptom	Regular telephone support by nurses	180-day rehospitalization	Neutral
TIM-HF2	Prior hospitalization within 12 months	1571	Weight, BP, HR, SpO ₂ , ECG, symptom (biomarker)	24-hour physician consultation support	All-cause death, CV-related hospitalization	Positive
SUPPORT-HF2	Prior hospitalization within 12 months or estimated annual mortality risk >10%	202	Weight, BP, HR	Central monitoring + Consultation support (vs Monitoring only)	Drug implementation rate, QOL, NYHA class	Neutral

BP; blood pressure, HR; heart rate, ECG; electro-cardiogram, SpO₂; saturation of percutaneous oxygen.

しさを感じさせないためには、外来時に主治医から直接リマインドを行うことが望ましいかもしれない。

更に、ePRO には患者側の病状把握の意味合いもあるが、その情報を医療者と共有することにより、医療者が患者に対してより「共感」をもって接することができるという一面もある。我々が過去に行った試験では、ePRO 情報を外来受診のたびに患者と主治医で確認しながら診療を行った結果、患者の医療への満足度が向上し、医療者から提供される疾病に関する情報の質も改善されたことを報告している¹⁰⁾。加えて、ePRO 情報は医師、看護師、理学療法士、薬剤師、管理栄養士、医療ソーシャルワーカーなど、多職種での共通認識を形成することができ、チーム医療の重要性が強調される心不全診療においては重要な要素であると考えられる。

総 括

本研究では、心不全患者に対して、在宅での病状評価のために ePRO を使用し、更に医師による運動処方と活動量計を使用した運動療法の実践のための遠隔モニタリング基盤を構築した。プログラムの視認性や機能の向上に加えて、患者および

医療者の動機付けを強化し、今後はより規模の大きな前向き研究の実施を検討する。また、同プログラムは、患者と医療者の意思疎通の改善や提供される医療の満足度向上にも寄与する可能性があり、これにより、より根底的な診療課題に対しても応用が可能であると考えられる。

謝 辞

本研究の共同研究者である勝俣良紀先生、株式会社 Grace Imaging の方々には、研究基盤の開発に多大な尽力を賜り、また被験者の登録に杏林大学医学部循環器内科の合田あゆみ・河野隆志・竹内真介・中丸遼先生方、慶應義塾大学医学部循環器内科の田村匡史先生、そして WET-HF に加盟されている施設の先生方に尽力を賜りましたこと、この場を借りて深く御礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Abraham WT, et al. (2011): Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, **377**, 658-666.
- 2) Brown-Johnson C, et al. (2023): Evaluating the implementation of Patient-Reported Outcomes in heart failure clinic: a qualitative assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, **16**, e009677.
- 3) Brugts JJ, et al. (2023): Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial.

- Lancet, **401**, 2113-2123.
- 4) Caiani EG, et al. (2024): Standardized assessment of evidence supporting the adoption of mobile health solutions: a Clinical Consensus Statement of the ESC Regulatory Affairs Committee: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP) of the ESC, the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, the ESC Young Community, the ESC Working Group on e-Cardiology, the ESC Council for Cardiology Practice, the ESC Council of Cardio-Oncology, the ESC Council on Hypertension, the ESC Patient Forum, the ESC Digital Health Committee, and the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J Digit Health*, **5**, 509-523.
 - 5) Kamiya K, et al. (2019): Nationwide survey of multidisciplinary care and cardiac rehabilitation for patients with heart failure in Japan - an analysis of the AMED-CHF Study. *Circ J*, **83**, 1546-1552.
 - 6) Lindenfeld J, et al. (2021): Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet*, **398**, 991-1001.
 - 7) 牧田 茂ら(2021): 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン, 日本循環器学会/日本心臓リハビリテーション学会合同ガイドライン.
 - 8) Shiraishi Y, et al. (2018): 9-year trend in the management of acute heart failure in Japan: a report from the national consortium of acute heart failure registries. *J Am Heart Assoc*, **7**, e008687.
 - 9) Spertus JA, et al. (2015): Development and validation of a short version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, **8**, 469-476.
 - 10) Yamashita S, et al. (2025): Electronic Patient-Reported Outcome system implementation in outpatient cardiovascular care: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, **8**, e2454084.

生活習慣病にかかわる腸内細菌由来血中循環化合物の新規同定と機序解明

關 場 一 磨* Dylan Dodd*

DISCOVERY OF CIRCULATING GUT MICROBIAL METABOLITES THAT CONTRIBUTE TO HUMAN HEALTH

Kazuma Sekiba and Dylan Dodd

Key words: gut microbiome, host-microbe interaction, metabolomics.

緒 言

生活習慣病の進展に腸内細菌叢の乱れが深くかかわっているとされるが、その分子機序は不明なところが多い。そうしたなか、腸内細菌叢は数百種類もの化合物を産生し、それが血中に蓄積・循環することで全身に作用する¹⁾ということがわかってきた。しかし、従来のメタボロミクスでは、リファレンスの乏しさから多くの腸内細菌由来化合物が解析の対象から除外されてしまっている。そこで、本研究では、独自の腸内細菌由来化合物 data library をリファレンスとして public metabolome database を再解析することで、従来は解析から除外されていた化合物を拾い上げ、生活習慣病にかかわる腸内細菌由来血中循環化合物を新規に同定し、生活習慣病における宿主-腸内細菌相互作用を分子レベルで新たに定義することを目指した。

方 法

A. 研究倫理コンプライアンス

本研究のすべての実験は倫理規制に準拠して行

われた。動物実験は、スタンフォード大学実験動物管理委員会が承認したプロトコルに従って実施された（承認番号：33299）。菌株培養実験は、スタンフォード大学バイオセーフティ管理委員会が承認したプロトコルに従って実施された（承認番号：APB2650）。

B. Bioinformatics

メタボロームデータ⁴⁾は MS-DIAL を用いて処理した。具体的には、LC-MS/MS の生データを Abf (Analysis Base File) Converter を用いて .abf 形式に変換した。変換されたファイルは MS-DIAL にインポートし、代謝物の特徴抽出、アライメント、推定注釈を実施した。MS-DIAL でのデータ処理後、手動でピークを確認し、誤検出の代謝物特徴を排除した。次いで、代謝物のアノテーションは MS-Finder を用いて実施した。各代謝物には、当研究室ライブラリとの MS2 スペクトル類似性に基づき、質量誤差および MS2 マッチングスコアを割り当てた。同定された代謝物のうち、最も質量誤差が小さく、MS2 マッチングスコアが高いものを選択した。

* スタンフォード大学 Stanford University, California, United States of America.

C. 液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS)

この研究では、複数の異なる LC-MS 条件 (C18 positive underivatized, dansylation derivatized positive, and 3-nitrophenylhydrazine derivatized negative) を使用した。サンプルは冷蔵オートサンプラーを介して移動相に注入され、Agilent 1290 Infinity II UPLC によってクロマトグラフィー分離され、Agilent 6545XT Q-TOF で検出した。MS1 スペクトルは centroid mode で収集し、サンプルのピーク割り当ては Agilent Technologies の MassHunter Quantitative Analysis v.10.0 ソフトウェアを使用して、標準物質との retention time と accurate mass の比較で行った。化合物は、適切な internal standard を用いた同位体希釈質量分析法を使用して、真正標準で作成された検量線から定量した。

D. 腸内細菌の培養条件

すべての嫌気性細菌は、5 % 水素、10 % 二酸化炭素、85 % 窒素ガスを使用した Coy type B 嫌気性チャンバー内で 37°C にて培養した。嫌気性ガス注入器を使用して、水素レベルを 3.3 % に維持した。すべての培地とプラスチック容器は、使用前に最低 24 時間、嫌気性チャンバーで事前に還元した。遺伝子操作の大腸菌は、LB 培地を使用して好気条件下で培養した。

E. 腸内細菌の CRISPR 遺伝子編集

標的遺伝子を標的とした CRISPR プラスミド DNA²⁾ を bacterial transconjugation によって腸内細菌 Y に導入した。まず、プラスミドを電気穿孔法により *E. coli* CA434 株に導入し、Chloramphenicol を含む LB 寒天培地で形質転換体を選択した。CRISPR プラスミドを含む *E. coli* CA434 株の培養液を PBS で洗浄し、細胞ペレットを腸内細菌 Y の培養液に再懸濁した。細胞混合懸濁液は、D-cycloserine および thiamphenicol を添加した RCM 寒天培地上で選択した。その後、分離した単一コロニーを RCM 液体培地に接種し、同じ抗生物質を添加して一晩培養した。

培養液は theophylline を含む RCM 寒天培地に塗布した。約 24 時間後に出現したコロニーを選択し、PCR 法にて標的遺伝子のノックアウトを確

認した。

F. 動物実験

マウスは Taconic Biosciences (*Mus musculus*, Tac:SW) から入手し、無菌アイソレーター (CBC, Madison, WI, USA) で飼育された、雄または雌のノトバイオート Swiss Webster 無菌マウス (8 ~ 12 週齢) で実施した。マウスは、温度が 20 ~ 22°C、湿度が 40 ~ 60 % に制御された 12 時間の明暗サイクルの施設で、標準飼料 (LabDie, カタログ番号 5 K67) と滅菌水で飼育し、それらは自由摂取とした。野生型または変異型腸内細菌移植は、経口投与 (300 μ L、約 1×10^8 CFU) により細菌を導入した。血液サンプルは顔面静脈から採取し、最終濃度が約 15 mM になるように抗凝固剤として濃縮 EDTA ナトリウムを含むチューブに約 100 μ L の血液を採取した。10°C で 15 分間、1500 g で遠心分離した後、血漿を新しいチューブに移した。新鮮な糞便ペレットは個々のマウスから直接採取した。実験終了時に、二酸化炭素窒息および頸椎脱臼により屠殺したマウスから盲腸の内容物を採取した。すべてのサンプルは -80°C で保存した。

G. 統計解析

すべての統計解析は R (version 4.2.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて実施した。サンプルサイズは統計手法によって事前に決定したものではない。サンプルサイズは動物の出産数、および性別と年齢を実験内で均等にすることを考慮して選択した。解析からデータを除外することは行わなかった。LC-MS 解析では、サンプルは注入および分析前にランダム化した。すべての動物実験において、研究デザインを知らない研究者が同腹仔をグループ分けし、実験開始前にランダムに治療群に割り当てた。

結 果

原著論文発表前であり、同定化合物や同定腸内細菌の名称など詳細については伏せることを承知いただく。

A. Original data library を用いた public data の再解析

生活習慣病にかかわる腸内細菌由来化合物を新規に同定するために、public database を再解析し

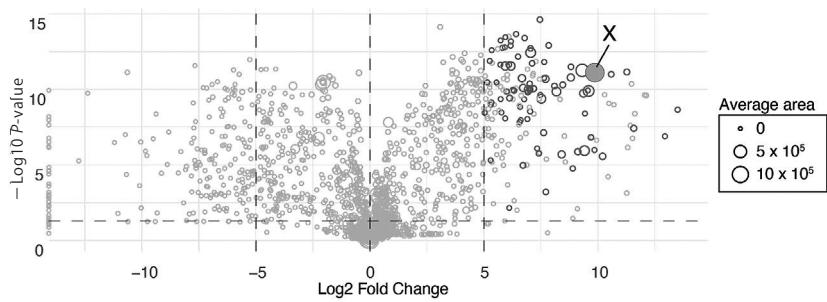


図 1. 化合物 X の同定

Fig.1. Identification of compound X.

Volcano plot highlighting significant differences in gut microbial metabolites between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) patients and healthy controls. Compound X was identified as significantly decreased in MASLD patients ($P < 0.05$, fold change ≥ 32 , ion counts area in healthy patients $\geq 5 \times 10^3$).

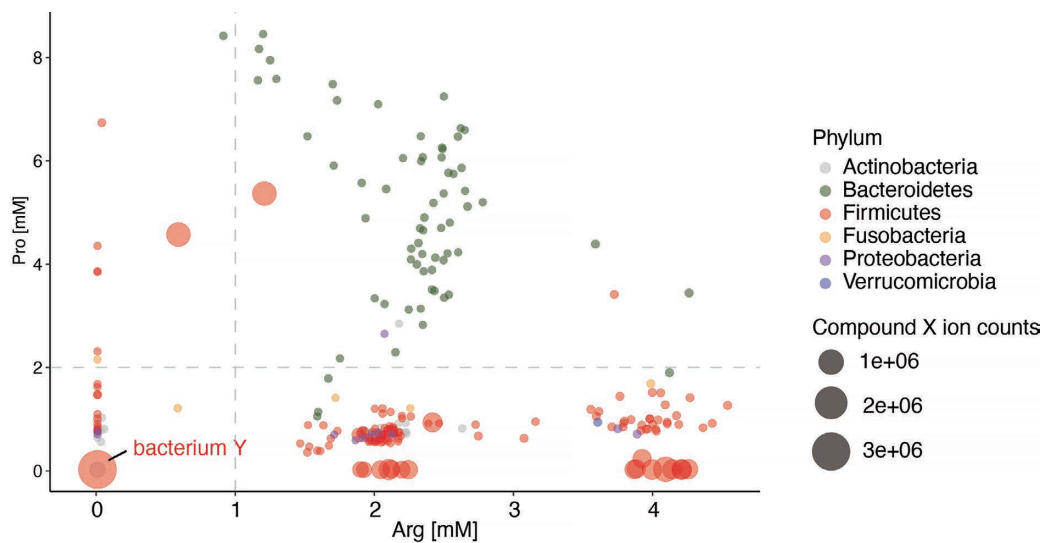


図 2. 腸内細菌 Y は化合物 X を産生する

Fig.2. Identification of gut microbiota Y as a producer of compound X.

Quantification of compound X production and proline (Pro) and arginine (Arg) consumption by gut microbiota strains in the library, highlighting gut microbiota Y as a key producer.

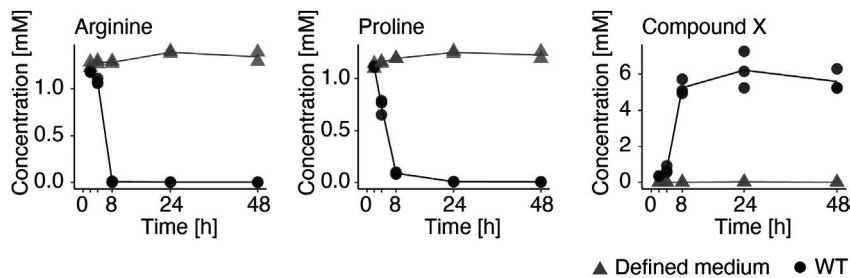


図 3. 規定培地において腸内細菌 Y は化合物 X を産生する

Fig.3. *In vitro* confirmation of compound X production by gut microbiota Y in defined medium.

Gut microbiota Y ($n = 3$) was cultured in defined medium, and the culture medium was collected at $T = 0, 2, 4, 8, 24$, and 48 hours. The concentration of arginine, proline, and X was determined by LC-MS.

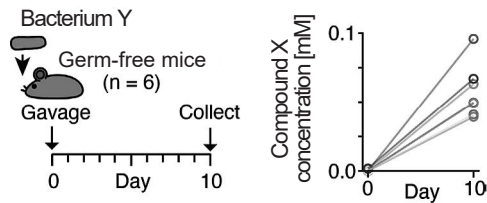


図4. マウスにおいて腸内細菌 Y は化合物 X を産生する
Fig.4. *In vivo* confirmation of compound X production by gut microbiota Y.

Gut microbiota Y was transplanted into germ-free mice (n = 6). Compound X was undetectable in germ-free mice prior to transplantation. After 10 days from the transplantation, compound X was detected in the serum of the mice.

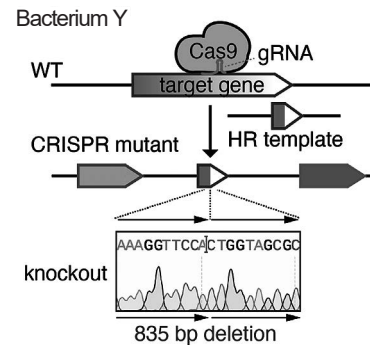


図5. CRISPR 技術による同定化合物 X 産生責任遺伝子 Z のノックアウト

Fig.5. CRISPR knockout of the gene Z that is responsible for compound X production.

The gut microbial gene Z, identified as being involved in the metabolism of compound X, was knocked out using CRISPR technology. The successful knockout of gene Z was confirmed by DNA sequencing. WT; wild type, HR; homologous recombination.

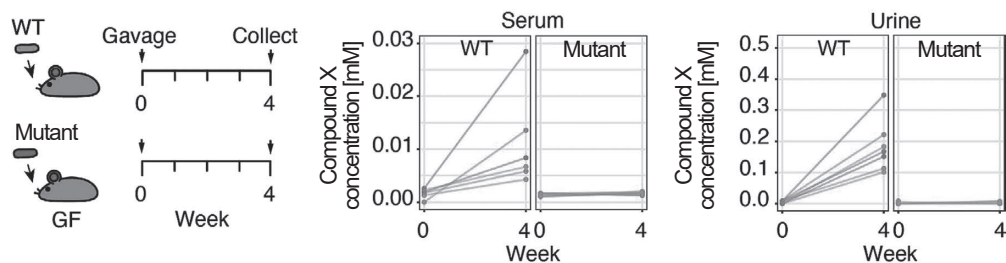


図6. 遺伝子 Z ノックアウト変異体は化合物 X を産生しない

Fig.6. Gene Z knockout mutant does not produce compound X.

Germ-free mice (n = 6) were transplanted with either wild-type (WT) gut microbiota Y or the CRISPR knockout mutant lacking gene Z. Four weeks post-transplantation, compound X was detected in the serum and urine of the WT group but was absent in the knockout group.

た。通常のメタボローム解析ではリファレンスが限られており、90%以上が junk として無視されているが、当研究室が独自に作製した腸内細菌ライブラリーとそれが産生する化合物ライブラリーの大規模データセットを用いて再解析することで、病態にかかわる新たな化合物とその責任腸内細菌を同定した。ここではまず、運動不足とも関連が強い生活習慣病患者、特に代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) のデータ⁴⁾に着目し、MASLD 罹患者で有意に血中濃度が低下している腸内細菌由来化合物を検出したところ化合物 X が候補として検出された (図1)。

次いで、同定した化合物を産生する腸内細菌を自身のデータセットから同定した。化合物 X はアルギニン、オルニチンに由来すると考えられたため、それらを消費し、かつ化合物 X を産生する腸内細菌を絞り込んだところ、腸内細菌 Y が

候補として検出された (図2)。これを裏付けるために、腸内細菌 Y を規定培地で再度培養し、化合物 X および周辺化合物を測定したところ、周辺化合物の消費および化合物 X の産生が確認できた (図3)。

B. 無菌マウスを用いた同定化合物の作用機序解明

ここまでの解析で得られた同定化合物産生腸内細菌 Y が宿主に与える影響を調べるために、同定化合物産生腸内細菌 Y を無菌マウスへ移植した。化合物 X は宿主由来ではないため、無菌マウスでは検出されないが、腸内細菌 Y の移植後10日で化合物 X を血中に認めた (図4)。

C. 遺伝子編集による同定化合物の作用機序解明

次いで、化合物 X の宿主内での産生をコントロールするために、同定した化合物の代謝にかか

わる腸内細菌遺伝子 Z を CRISPR 技術でノックアウトした (図 5)。ノックアウト腸内細菌を規定培地で培養すると、化合物 X の産生消失を認めた。

このノックアウト腸内細菌もしくは野生型腸内細菌 Y を無菌マウスに移植することで、より自然な条件で化合物 X の有無による宿主の変化を評価できると考えた。実際に、野生型腸内細菌 Y 移植群では化合物 X の産生を認めたが、ノックアウト腸内細菌移植群では化合物 X の産生を認めなかった (図 6)。この際、肝臓組織を採取しており、現在はその解析を進めている。

考 察

ヒトの腸管には約 1000 種類・100 兆個もの細菌が共生し、ヒトの病態生理に大きく影響している。特に、その分子機構として、腸内細菌叢が産生する数百種類もの化合物が注目されており、腸内細菌由来血中循環化合物を制御することは、ヒトの健康を改善する promising なアプローチになると考えられている³⁾。そうした観点から、ヒトのメタボローム解析が進んできているが、問題は腸内細菌由来血中循環化合物 library の乏しさから、解析から除外されてしまっている化合物が無数にある⁵⁾ということである。本研究は、そうした問題点を解決すべく、独自の大規模リファレンスデータを用いて、従来は同定不可能であったヒトの疾患にかかわる腸内細菌由来血中循環化合物を新たに同定しようとしたものである。今回、新たに化合物 X およびその産生腸内細菌 Y を同定した。更に、化合物 X の産生能を消去した変異型腸内細菌の作製にも成功したことで、今後は、化合物 X のヒトの疾患における宿主-腸内細菌相互作用の分子メカニズムを新たに定義できると考える。更に、本研究手法はその他の疾患にも広く適応可能であり、腸内細菌から一般の健康を考えるうえで重要な研究になると考える。

総 括

本研究は、腸内細菌由来血中循環化合物のリ

ファレンスデータ不足という課題を克服し、ヒトの疾患にかかわる新規化合物 X およびその産生腸内細菌 Y を同定するという成果を挙げた。化合物 X は MASLD 罹患者で有意に血中濃度が低下している腸内細菌由来化合物であり、その同定は罹患者数が増えている MASLD の病態生理に新たな知見をもたらす。更に、こうした成果は、ヒトの疾患の病態生理学的理解を深化させるだけでなく、腸内細菌叢を基盤とした新しい医療アプローチの可能性を示す。また、変異型腸内細菌の作製に成功したことは、腸内細菌がヒトの疾患に与える影響を分子レベルで解明するための強力なツールとなり得る。本研究の成果は、腸内細菌叢とヒトの健康との関係を解明するための新たな視点を提供するだけでなく、他疾患にも応用可能な汎用的なアプローチを提案するものである。化合物 X と宿主の関係については、今後の追加検討が必要であるが、こうした成果は腸内細菌を標的とした新たな治療法や予防法の開発に寄与するものだと考える。

謝 辞

本研究にあたり寛大な援助をしていただきました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く御礼申し上げます。また、研究の指導・協力をしていただきましたスタンフォード大学ドッド研究室および関係各位に感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Belkaid Y, et al. (2014): Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, **157**, 121-141.
- 2) Cañadas IC, et al. (2019): RiboCas: a universal CRISPR-based editing tool for *Clostridium*. *ACS Synth Biol*, **8**, 1379-1390.
- 3) Dodd D, et al. (2017): A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*, **551**, 648-652.
- 4) Oh TG, et al. (2020): A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell Metab*, **32**, 878-888.e6.
- 5) Schiffman C, et al. (2019): Filtering procedures for untargeted LC-MS metabolomics data. *BMC Bioinformatics*, **20**, 334.

低強度運動時の海馬神経活性化のリアルタイム解析とドーパミン調節系の関与—ファイバーフォトメトリーを用いた検討—

平 賀 大 一^{*,**} 征 矢 英 昭^{*,***}

REAL-TIME MONITORING OF HIPPOCAMPAL NEURONAL ACTIVITY DURING LIGHT EXERCISE AND POSSIBLE INVOLVEMENT OF DOPAMINERGIC SYSTEM: USING *IN VIVO* FIBER PHOTOMETRY

Taichi Hiraga and Hideaki Soya

Key words: light exercise, hippocampus, dopamine, fiber photometry.

緒 言

多くの研究から運動が海馬を刺激し、学習・記憶の向上に寄与することが明らかになってきた¹⁰⁾。超高齢化が世界的に進行するなか、認知症対策の有力候補としても注目を集めている。筆者の所属する研究室からは、ストレスなく習慣化しやすい低強度の運動でも、中・高強度運動に匹敵するほど海馬が活性化され^{4,8)}、神経新生や記憶パフォーマンスが向上することがわかっており^{5,6)}、ヒトを対象とした研究からもこの有益性は支持されている⁹⁾。一方、「なぜ運動で海馬の細胞が活性化するのか？」という根本的な問いは方法論的な困難性もあり未解決のままである。運動中の海馬神経細胞の活動を評価するには、動物でも死後脳での組織化学染色が限界であり、侵襲性を伴う解析が不可能なヒトではなおさらである。生体下では血流量や代謝産物から間接的に海馬活動を推定する

画期的な試みもされてきたが⁷⁾、神経細胞の興奮そのものを正確にとらえるのは難しい。電気生理学も体動ノイズを伴うダイナミックな運動とは相性が悪い。

そのようななか、脳神経科学の分野ではファイバーフォトメトリーという最新の *in vivo* イメージング技術が台頭してきた²⁾。これは神経活動を蛍光へ変換することで評価する手法である。神経細胞の興奮はカルシウムイオン濃度の上昇を伴う。これに着目し、カルシウムイオンと結合すると蛍光強度が増加する蛍光プローブ・GCaMP（ジーキャンブ）を関心領域の神経細胞に発現させ、光ファイバーを介してその蛍光の変化を記録することで、神経活動をリアルタイムで評価することが可能となる。これを導入することで、ダイナミックな運動中の海馬の神経活動を詳細にとらえることができるかもしれない。更に、運動中の海馬ではドーパミン（DA）の増加が低強度運動でも生

* 筑波大学体育系運動生化学研究室

** 筑波大学大学院人間総合科学学術院人間総合科学研究群
体育科学学位プログラム

*** 筑波大学体育系ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端
研究センター（ARIHHP）スポーツ神経科学部門

Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

Doctoral program in Physical Education, Graduate School of Comprehensive Human Science, Health and Sports Science, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

Department of Sports Neuroscience, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

じることが *in vivo* マイクロダイアリスを用いた検討から明らかとなり³⁾、運動による海馬活性化を支える脳内機構としての関連が示唆された。これにファイバーフォトメトリーを組み合わせることで、DA と海馬神経活動との関連を詳細に検討することが可能となるかもしれない。そこで本研究では、ファイバーフォトメトリーを導入し、運動中の海馬神経活動をリアルタイムに記録しながら DA の関与を検討することで、運動による海馬活性化の作用機序の一端を解明することを当初の目的とした。

方 法

A. 被験動物

実験は筑波大学動物実験指針に基づき、動物実験倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号：23-379, 24-362）。Long-Evans ラット（雄性、実験開始時 9～10 週齢, $n = 5$ ）を用い、1 週間の予備飼育を行った。

B. GCaMP 投与および光ファイバーカニューラ留置手術

イソフルラン麻酔下でラットの頭部をステレオタキシク装置に固定し、右海馬背側部 CA1 に GCaMP の発現を促すアデノ随伴ウイルス (AAV1-CaMK II α -GCaMP6f, #100834-AAV1, Addgene, USA) を 1.0 μ L 投与した。その後、1 週間ほど空けて再度手術を行い、径 400～600 μ m の光ファイバーカニューラ (TeleFic-10-600, バイオリサーチセンター, 日本または CFM15L10, Thorlabs, USA) を右海馬背側部 CA1 の直上に挿入し、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。座標は Bregma から後方へ 3.7 mm、右に 2.75 mm、深さ 3.3 mm (投与)・2.95 mm (カニューラ留置) とした。

C. 走行学習

手術から 1 週間以上の回復期間を設け、トレッドミル (KN-73, 夏目製作所, 日本) で走行学習を 7 回実施した。1 日最大 30 分、週 5 日の頻度で、速度は 5 m/min から 25 m/min まで段階的に増加させ、電気刺激を用いなくても走行するように学習させた。

D. 走行試験

走行学習終了後、2 日以上空けて走行試験を実

施した。光ファイバーケーブル (MAF3L1, Thorlabs) を使用し、ラットの光ファイバーカニューラをファイバーフォトメトリーシステム (R810, RWD, 中国) へ接続し、トレッドミル上で 10 分以上安静にさせた。GCaMP シグナルが安定している 1 分間をベースラインとして確認した後、30 分間の一過性低強度運動 (12.5～15 m/min) を開始した。運動終了後、10 分以上安静にした後、ホームケージに戻した。1 匹につき 2～3 回の走行試験を繰り返し実施した。

E. ファイバーフォトメトリー

RWD 社製ファイバーフォトメトリーシステムを用いて GCaMP シグナルの記録・解析を行った。GCaMP 依存的な蛍光を励起する 470 nm 光と GCaMP 非依存的な蛍光を励起する 410 nm 光を、光ファイバーカニューラを通じて右海馬背側部 CA1 へ入射した。収集された蛍光シグナルは記録用アプリケーション (Multichannel Fiber Photometry Software, RWD) で記録・可視化した。GCaMP シグナルは、470 nm 励起による GCaMP 特異的な蛍光 (F) から 410 nm 励起による GCaMP 非依存的な蛍光で差し引くことで算出した (ΔF)。この処理により、体動ノイズや血流変動に伴うシグナル減衰を補正した。最終的に、 ΔF をベースラインの中央値で除し ($\Delta F/F$)、更に Z スコア化したデータを解析に用いた。

F. 免疫組織化学染色

実験終了後に灌流固定により採取した脳から前額断切片を作成した。切片には、DAPI (細胞の核)、GFP (GCaMP)、GAD67 (GABA 作動性神経細胞) の蛍光免疫組織化学染色を実施し、GCaMP 発現および光ファイバーカニューラ留置の妥当性を評価した。

G. 統計解析

GCaMP シグナルのピーク値の比較には paired *t*-test を適用した。有意水準は 5 % とした。

結 果

A. 海馬背側部 CA1 における GCaMP の発現

図 1 に海馬背側部における DAPI, GFP (GCaMP)、GAD67 の蛍光免疫組織化学染色の画像を示した。CA1 における錐体細胞層 (stratum pyramidale;

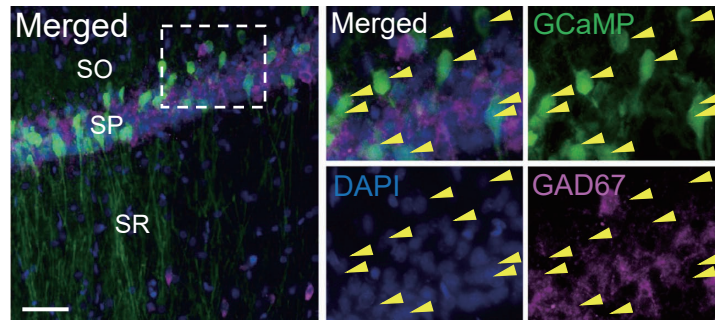


図1. 海馬背側部 CA1における GCaMP の発現

Fig.1. GCaMP expression in the dorsal CA1 neurons.

Representative triple-fluorescence image of GCaMP (green), DAPI (blue), and GAD67 (inhibitory neuron marker: magenta) in the dorsal CA1. Yellow arrowheads represents GCaMP-positive cells. Scale bars show 50 μ m. SO; stratum oriens, SP; stratum pyramidale, SR; stratum radiatum.

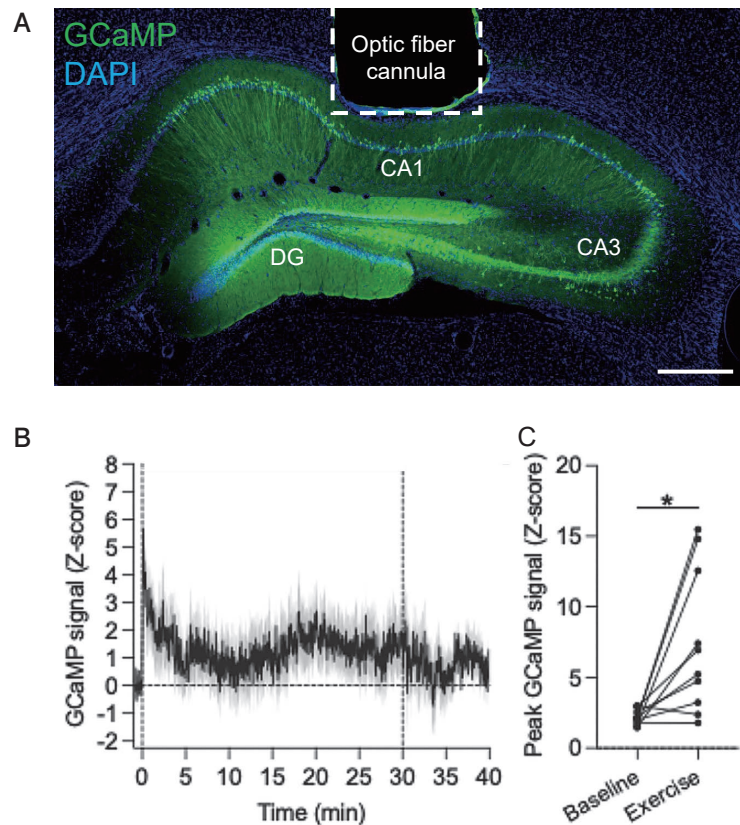


図2. 低強度運動による海馬背側部 CA1における GCaMP シグナルの変化

Fig.2. GCaMP signal from dorsal CA1 during light-intensity running.

A: Representative GCaMP and DAPI fluorescence image showing the position of optic fiber cannula in the dorsal hippocampus. Scale bars show 500 μ m. B: Average GCaMP signal from dorsal CA1 during light-intensity running. C: Peak GCaMP signal before and during light-intensity running.

All data are expressed as mean $\pm$ SEM. * P < 0.05 vs Baseline. n = 10 from 4 rats.

SP) の神経細胞に GCaMP が発現していることを確認した。また、GCaMP と GAD67 の二重陽性細胞が見られなかったことから、GCaMP の発現が興奮性の神経細胞にのみ及んでいたことを確認した。

B. 一過性低強度運動における海馬背側部 CA1 の GCaMP シグナルの変化

図2に30分の一過性低強度運動における海馬背側部 CA1 の GCaMP シグナルの変化を示した。運動中において GCaMP シグナルの平均値が増加す

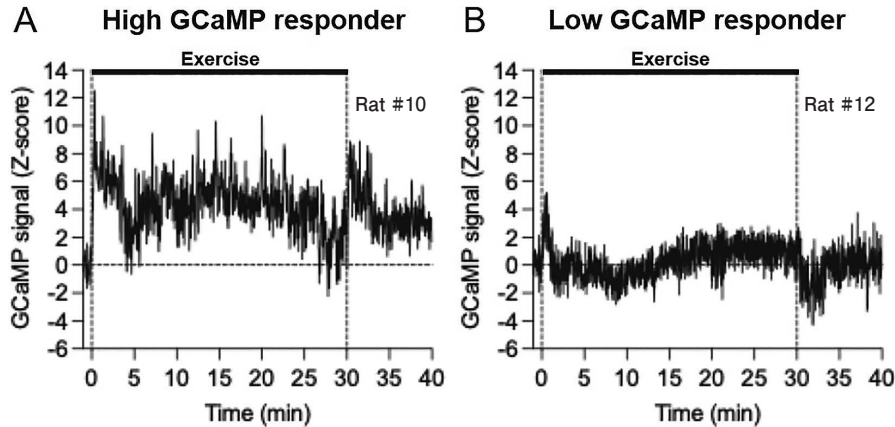


図3. 低強度運動中の GCaMP シグナルの個体差

Fig.3. Typical examples of GCaMP signal from dorsal CA1 during light-intensity running. Typical examples of high GCaMP responder (A) and low GCaMP responder (B).

る傾向が確認された (図 2 B)。運動前と運動中における GCaMP シグナルのピーク値を比較すると、運動中における有意な増加が確認された (paired t -test, $t_{(9)} = 3.18$, $P < 0.05$; 図 2 C)。また、運動中に GCaMP シグナルが増加し続けるラット (high GCaMP responders: $n = 2$) と、運動の開始時にのみ GCaMP シグナルが増加するラット (low GCaMP responders: $n = 2$) がみられた (図 3)。なお、光ファイバーカニューラの直下に GCaMP の発現が不十分 (組織の損傷) であったラットは、運動による GCaMP シグナルの増加が見られなかった ($n = 1$)。このラットは解析から除外した。

考 察

本研究では、ファイバーフォトメトリーを導入し、運動中の海馬神経活動をリアルタイム記録しながら DA の関与を検討することで、運動による海馬活性化の作用機序の一端を解明することを目的として実験を開始した。初めに、ラットの海馬背側部 CA1 の神経細胞に GCaMP が発現するかどうかを確認した。先行研究を参考に¹⁾、本研究では海馬の主要な記憶回路を構成する CA1 の錐体細胞は興奮性神経細胞であることから、興奮性神経細胞特異的に GCaMP 発現を促すプロモーターをもつ AAV (AAV1-CaMK II α -GCaMP6f) を採用した。これをラットの海馬背側部 CA1 に投与し、十分な期間 (3 週間以上) を待ち、免疫組織化学染色によりその局在を確認したところ、海馬背側部 CA1 の錐体細胞層特異的な GCaMP の発現が確

認できた (図 1)。

続いて、GCaMP の発現を促す AAV 投与と光ファイバー留置を海馬背側部 CA1 にて実施したラットを用い、低強度運動中の海馬背側部 CA1 の神経活動を記録した。すると、運動中に GCaMP シグナルが増加する傾向が確認され (図 2 B)、シグナルのピーク値は運動前と比較して運動中で増加した (図 2 C)。これらの結果は、神経活動マーカーである *c-fos* mRNA の *in situ* ハイブリダイゼーション⁸⁾ や c-Fos タンパク質の免疫組織化学染色⁴⁾ によって確認された低強度運動による海馬神経細胞の活性化を支持する結果である。一方、GCaMP シグナルの増加には個体間でばらつきがみられた。実験後に採取した脳から切片を作製し、GCaMP の発現や光ファイバーカニューラの挿入位置を確認したところ、low GCaMP responders は GCaMP の発現が弱かったり、光ファイバーカニューラと発現領域が遠かったりする傾向がみられた。また、GCaMP の発現が不十分であった 1 個体は運動によるシグナル増加が見られなかった。これらのことから、GCaMP 発現および光ファイバーカニューラ留置の精度によってシグナル検出効率が左右された可能性が高いが、運動に対する反応性に個体差が存在する可能性も詳細に検討する必要がある。

本研究では、実験遂行に予想以上に時間を要したことや技術的課題から、当初計画していた運動強度やサブ領域 (歯状回と CA3) の比較、DA の関与について本格的な検討に至れなかった。第一

に、GCaMP の発現には AAV を介した遺伝子導入と遺伝子組換え実験設備が必須であり、AAV 導入にあたっては遺伝子組換え実験の申請も含め、セットアップに時間を要した。また、GCaMP は発現が見られない脳領域・細胞種が存在することから、いくつかの先行研究を参考に AAV コンストラクトを慎重に選定する必要があり、発現の確認にも一定期間（1 か月ほど）待つ必要があった。更に、数 μm ほどの海馬 CA1 の錐体細胞層に光ファイバーカニューラを精度よく挿入することができる座標検討が必要であり、検討後も GCaMP シグナルが綺麗に検出できる high GCaMP responders は 50% に満たなかった。加えて、ラットに光ファイバーケーブルを接続する都合でトレッドミルの上蓋を開放する必要があり、自発的な走行を拒む傾向にある中・高強度運動ではレーン脱走対策を含め工夫が必要であった。現在、こうした技術的課題を克服しながら研究が進展しており、運動による海馬神経細胞の活性化とその調節系としての DA の関与を検討している。

総 括

ファイバーフォトメトリーを用いることで、海馬背側部 CA1 の神経細胞の活動を記録することに成功し、低強度運動中における神経細胞の活性化が示唆された。実験遂行に予想以上に時間を要したことや技術的課題により、運動強度・サブ領域の比較や海馬神経活動に対する DA の関与に関する検討には至れなかった。今後、実験条件を修正しながら本研究を継続することで、運動中の海馬神経活動動態の詳細なプロフィールとその調節機構を明らかにできると期待される。

謝 辞

本研究の実施にあたり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。また、実験にご協力いただきました筑波大学運動生化学研究室の皆様にも深く感謝申し上げます。更に、実験手法に関してご助言をいただきました筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (IIIS) の征矢晋吾助教に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Gobbo F, et al. (2022): Neuronal signature of spatial decision-making during navigation by freely moving rats by using calcium imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **119**, e2212152119.
- 2) Gunaydin LA, et al. (2014): Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell*, **157**, 1535-1551.
- 3) Hiraga T, et al. (2024): Light-exercise-induced dopaminergic and noradrenergic stimulation in the dorsal hippocampus: using a rat physiological exercise model. *FASEB J*, **38**, e70215.
- 4) Hiraga T, et al. (2025): Very-light-intensity exercise as minimal intensity threshold for activating dorsal hippocampal neurons: evidence from rat physiological exercise model. *Biochem Biophys Res Commun*, **746**, 151243.
- 5) Inoue K, et al. (2015): Long-term mild, rather than intense, exercise enhances adult hippocampal neurogenesis and greatly changes the transcriptomic profile of the hippocampus. *PLoS One*, **10**, e0128720.
- 6) Inoue K, et al. (2015): Long-term mild exercise training enhances hippocampus-dependent memory in rats. *Int J Sports Med*, **36**, 280-285.
- 7) Nishijima T, et al. (2012): Hippocampal functional hyperemia mediated by NMDA receptor/NO signaling in rats during mild exercise. *J Appl Physiol*, **112**, 197-203.
- 8) Soya H, et al. (2007): BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun*, **358**, 961-967.
- 9) Suwabe K, et al. (2018): Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **115**, 10487-10492.
- 10) Voss MW, et al. (2019): Exercise and hippocampal memory systems. *Trends Cogn Sci*, **23**, 318-333.

高校生 e スポーツアスリートの身体活動と 心身の健康に関する実態解明

福 田 茉 莉* 絹 田 皆 子* 久 松 隆 史*

THE RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL ACTIVITY AND MENTAL AND PHYSICAL HEALTH IN SENIOR HIGH SCHOOL ESPORTS ATHLETES

Mari Fukuda, Minako Kinuta, and Takashi Hisamatsu

Key words: eSports, adolescents, gaming disorder, physical activity.

緒 言

近年、オンラインによるゲーム対戦をスポーツ競技ととらえる e スポーツが普及し、中学・高等学校で部活動として取り組む学校や e スポーツアスリートを目指す子どもたちが増加している。とりわけ、COVID-19 流行下における外出制限やソーシャル・ディスタンス等、対面場面の回避に伴う行動制限により、インターネットによるコミュニケーションやオンラインゲームの需要が増え、e スポーツの普及が一層進んだと推測される。その一方で、子どものゲーム依存やゲーム障害などが議論されている。ゲーム障害に関連する要因として、個人の状況（長時間のゲーム使用や依存性の高いゲームコンテンツ）だけでなく、社会的要因（家族関係や対人関係の困難、学業不振など）、精神医学的・心理的要因（ADHD や睡眠障害、うつ症状など）などが指摘されている⁶⁾。

長時間のゲーム使用はゲーム障害の誘因であるとともに、身体的な健康問題についても議論されている。e スポーツプレイヤーの眼精疲労や頸部

痛、背部痛などが挙げられる⁵⁾。更に近年では、長時間の座位姿勢がもたらす健康リスクが問題視されつつある。e スポーツやオンラインゲームプレイヤーは、ゲーミングチェア等に座った状態の座位姿勢を長時間継続することが多く、大きな筋肉群（大腿四頭筋、ハムストリングス、大臀筋など）はほとんど使われない⁸⁾。長時間の座位行動は、総死亡率、心血管疾患、糖尿病との関連⁷⁾ が報告されており、e スポーツアスリートにおいても同様の傾向が想定される。上述の議論から、青年期の e スポーツプレイヤーは、ゲーム障害に代表されるような精神医学的問題と長時間の座位行動による身体的健康問題の双方を抱えていると推測できる。しかし、青年期の e スポーツプレイヤーを対象とした研究は些少であり、特に身体的健康を扱う知見は少ない。

本研究の目的は、e スポーツ部のある高校を対象に、e スポーツアスリートの身体活動と心身の健康に関する実態を調査することであった。e スポーツが青少年の身体活動や健康増進に及ぼす課題を考察し、with コロナ時代においてより一層

* 岡山大学学術研究院医歯薬学域 Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama, Japan.

ネットやゲーム環境が身近となる子どもたちの疾病予防に資する知見を提供する。

方 法

A. 高校生のeスポーツ（オンラインゲーム）利用実態調査

研究課題Aでは、全国高校対抗eスポーツ大会など連続出場の実績をもつeスポーツ部を有するA高校の全校生徒を対象に、日常的なeスポーツ（あるいはオンラインゲーム）利用の状況や生活習慣などを質問紙調査によって明らかにすることを目的とした。調査は2023年7～9月にかけて実施された。質問紙は担任教員からクラス単位で配布され、他者に回答がわからないように密封のうえ回収された。調査対象者は留学生や未回収者を除いた計138名（男性62.3%）であった。質問紙は、性別や年齢、部活動などの基本属性のほか、1) eスポーツ（あるいはオンラインゲーム）の利用に関する項目と2) 生活習慣やメンタルヘルスに関する項目で構成された。1) では、1日のゲーム利用時間（登校日・休日）、ゲーム障害尺度（The 10-item Internet Gaming disorder test; IGDT-10）、ゲームによる問題行動（例：課金・成績低下・遅刻・居眠りの有無、ゲームによる自覚的な身体部位の疲労や痛み）などが含まれた。2) では、アテネ不眠尺度（Athens Insomnia Scale; AIS）や不安障害や抑うつを測定するための Kessler 6 scale (K-6)、国際標準化身体活動質問票（International Physical Activity Questionnaire; IPAQ）短縮版が含まれた。AIS および K-6 のスコアを算出し、AIS スコア 4 点以上を「不眠症の疑いあり」、K-6 スコア 5 点以上を「精神的な問題を抱えている疑いあり」に区分した。IPAQ はガイドラインを参考に1週間当たりの総身体活動量（Mets・分）を算出したのち、身体活動を「低度」、「中等度」、「高度」の3区分に分類した。

調査協力者は、所属する部活動から「eスポーツ部」群、「運動部」群、「文化部・部活動なし」群の3群に分けられた。各質問項目は記述統計を行った後に、部活動との関連を明らかにするために χ^2 検定やクラスカル-ウォリス検定、一元配置分散分析（ANOVA）が実施された。部活動間の

多重比較検定には、Bonferroni 法を用いた。すべての統計解析は Stata 18.0（Stata Corp LCC）を使用した。なお、本調査では各質問項目に一部欠損値が含まれていたが、利用可能なデータを基に分析を実施した。

B. 男子高校生eスポーツアスリートの身体活動量・身体機能評価

本研究課題Bは、研究課題Aと同様A高校に通う全校生徒を対象に身体測定会を実施し、体格や身体機能の客観的評価を行うことを目的に実施された。身体測定会は、調査期間中、研究者および補助スタッフがA高校を複数回訪問し、高校内の多目的教室にて測定機材を用いて実施された。調査対象は、本研究に同意し、調査期間内に身体測定会に参加可能な生徒であった。測定項目は、身長、体重、握力（左右）、下肢筋力、体組成であった。握力は、デジタル握力計（T.K.K.5401 GRIP-D, 竹井機器工業株式会社）を用いて左右交互に2回ずつ実施された。握力値は、左右それぞれの最大値を代表値とした。下肢筋力は、脚筋力測定台（T.K.K.5710m, 竹井機器工業株式会社）とデジタル背筋力計（T.K.K.5402 BACK-D, 竹井機器工業株式会社）を用いて測定された。調査協力者は、脚筋力台に座位を取り、膝関節角度が90°となるように調整された座席に着席し、計2回測定された。測定値はいずれかの最大値を用いた。体組成は、インピーダンス法を採用した体成分分析装置（InBody 470, InBody Co. Ltd）を用いて測定した。体重（kg）、体脂肪量（kg）、体脂肪率（%）、骨格筋量（kg）が抽出された。身長と体重の測定値からBMI、身長と骨格筋量の測定値から筋肉量指数（kg/m²）が算出された。eスポーツ部に所属する女性部員が数名しかいなかったため、男子生徒のみを分析対象とした。部活動と各身体指標との関連を検討するために、研究課題Aと同様に統計解析を行った。

C. 倫理的配慮

これらの研究課題は、岡山大学臨床研究倫理審査会にて承認を得て実施された（申請番号：2103-050, 承認日：2021年3月21日）。

結 果

A. 高校生のeスポーツ（オンラインゲーム）
利用とゲーム障害および諸症状

表1に研究課題AあるいはBに協力した高校

生の基本属性を部活動別で示した。部活動間に年齢（学年）差はみられなかったが、eスポーツ部に所属する生徒は男性が多かった（ $\chi^2(2) = 31.7$, $P = < .001$ ）。1日に5時間以上ゲームを利用すると回答した生徒は、登校日で135名中23名（17%）、

表1. 参加者の基本属性
Table 1. Participant characteristics and gaming disorder factors by club activity.

	eSports club		Sports club		Non-sports club		P
Grade, n, %							.404
10th grade	22	42.3	11	29.0	34	43.0	
11th grade	13	25.0	13	34.2	26	32.9	
12th grade	17	32.7	14	36.8	19	24.1	
Gender, n, %							< .001
Male	45	86.5	27	71.1	28	38.4	
Female	7	13.5	11	28.9	45	61.6	
Gaming disorder: yes, n, %	0	0.0	1	2.7	1	1.9	.733
Time spent on gaming activity (h), mean, SD [#]							
Schoolday	3.6	1.7	2.1	1.7	1.8	2.1	< .001
Day off	7.2	3.8	3.8	3.1	3.1	4.2	< .001
Psychological distress: yes, n, %	15	34.1	10	27.0	16	30.8	.689
Insomnia: yes, n, %	29	63.1	24	64.8	33	62.3	.778

Some variables contain missing data. The analyses were conducted using available data without imputation.

#: Kruskal-Wallis test. The Chi-square test (or Fisher's exact test) was conducted for the other items.

表2. 部活動ごとの男子高校生の身体活動および身体機能
Table 2. Physical activity and physical function among male high school students by club activity.

	eSports club (n = 45)		Sports club (n = 27)		Non-sports club (n = 28)		P
Body mass index, mean, SD [§]	20.4	4.0	21.3	3.1	20.0	3.7	.430
BMI categories, n, % [‡]							.520
Underweight	16	36.4	6	22.2	10	37.0	
Normal	23	52.3	17	63.0	16	59.3	
Overweight・obesity	5	11.4	4	14.8	1	3.7	
Body fat mass (kg), mean, SD [§]	27.8	17.5	21.9	18.5	31.6	18.1	.139
Body fat percentage (%), mean, SD [§]	18.7	7.6	15.1	6.8	17.6	6.9	.144
Total physical activity (mets・mins), mean, SD [§]	2413.2	4317.0	9753.6	4925.7	3430.6	4834.6	< .001
Physical activity level, n, % [‡]							< .001
Low	23	56.1	2	7.4	6	35.3	
Moderate	8	19.5	0	0.0	4	23.5	
High	10	24.4	25	92.6	7	41.2	
Grip strength (kg), mean, SD [§]							
Right	34.4	5.3	41.4	9.2	36.6	6.7	.001
Left	33.0	5.3	38.7	10.1	34.1	5.7	.001
Leg strength (Kg), mean, SD [§]	81.1	21.7	108.8	33.8	89.2	35.2	.004
Skeletal muscle mass (kg), mean, SD [§]	26.8	4.2	29.9	4.6	26.7	4.4	< .001
Skeletal muscle index (kg/m ²), mean, SD [§]	7.1	0.9	7.8	0.7	7.1	0.9	< .001

Some variables contain missing data. The analyses were conducted using available data without imputation.

§: One-way analysis of variance (ANOVA), ‡: Fisher's exact test.

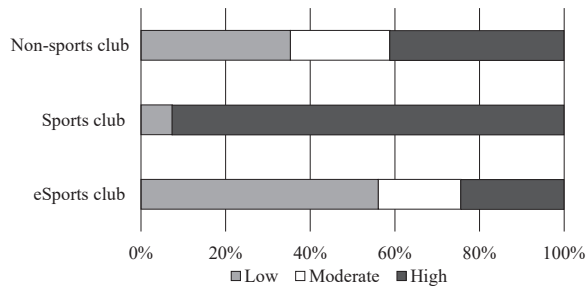


図1. 部活動別の身体活動区分の割合
Fig.1. Distribution of physical activity levels by club activities.

休日で54名（40％）だった。更に、休日に10時間以上ゲームを行う生徒は25名（19％）存在した。部活動がオンラインゲームの利用時間（登校日・休日）に与える影響を調べるためにクラスカル・ウォリス検定を実施した結果、部活動間に有意な差があることが示された（ $\chi^2(2) = 25.9, P < .001$, $\chi^2(2) = 28.7, P < .001$ ）。多重比較定の結果、eスポーツ部群は登校日、休日ともにその他の群よりも、長時間ゲームを使用していた（ $P < .001$ ）。ただし、IGDT-10によってゲーム障害ありと判定された生徒は138名中2名（1.4％）しかおらず、いずれもeスポーツ部員ではなかった。ゲーム障害のリスク要因である精神状態や不眠症についても、部活動間で有意な差はみられなかった。ゲームを起因とする問題行動を経験したことがあると回答した生徒は138名中71名（51％）であり、最も多い回答が「授業中の居眠り（44名）」であった。次いで「成績低下（38名）」、「遅刻（17名）」の順で回答数が多かった。ゲームによる身体部位の疲労や痛みについては、137名中85名（62％）が何らかの疲労や痛みを経験していた。最も多く回答された部位は「目（41名）」であり、次いで「尻（35名）」、「腰（34名）」、「背中（30名）」の順に挙げられた。

B. 男子高校生eスポーツアスリートの身体活動量・身体機能評価

表1にて部活動の所属に性差がみられたため、男子高校生のみを対象に身体活動量や身体機能指標を分析した。調査協力者は計100名（内訳：eスポーツ部群（45名、45.0％）、運動部群（27名、27.0％）、文化部・部活動なし群（28名、28％）であった（表2）。BMIの平均値（SD）は、それぞれ20.4（4.0）、21.3（3.1）、20.0（3.7）であり、

BMI区分とともに部活動間に有意な差はみられなかった。しかしIPAQにおける総身体活動量や身体活動区分では、部活動間に有意な差が示された（ $F(2, 82) = 22.05, P < .001$ ）。運動部群は他の部活動に比べ、身体活動量が多かった。図1は部活動別の身体活動区分を示した。運動部群では高度の身体区分に偏っているが、他の群では中等度の身体活動区分が最も少なかった。また、eスポーツ部群では、身体活動が「低度」の生徒割合が高かった。

握力（左右）、下肢筋力、骨格筋量、筋力量指数では、部活動間で有意な差がみられた（それぞれ $P = .001, .001, .004, < .001, < .001$ ）。多重比較検定の結果、握力（左右）や下肢筋力では、eスポーツ部群が運動部群に比べて筋力が低かった（ $P = .001$ ）。骨格筋量では、運動部群がeスポーツ部群や文化部・部活動なし群よりも筋肉量が大きく（ $P = .014, .025$ ）、筋肉量指数も高かった（ $P = .002$ ）。eスポーツ部群と文化部・部活動なし群の間に有意な差は示されなかったが、eスポーツ部群の身体活動および筋力の平均値は最も低く、筋肉量は文化部・部活動なし群と同程度の値が示された。

考 察

A. オンラインゲームの利用とそれに起因する課題

本研究では、A高校の生徒を対象にオンラインゲームの利用状況やゲーム障害の有無、ゲーム障害に関連する要因について調査を実施し、所属部活動間の比較を実施した。結果として、eスポーツ部はゲームを長時間利用しているが、ゲーム障害と判定される者はいなかった。また、ゲーム障害の関連因子である不眠症や精神症状なども部活動間に有意な差はみられなかった。部活動としてのeスポーツは、ゲーム利用が長時間になるにもかかわらず、ゲーム依存やゲーム障害を発症しない可能性が示唆された。しかし、調査協力者の半数がオンラインゲームに起因する問題行動を経験していた。また、ゲームによる目の疲労や痛みを訴える生徒が最も多かった。青年期を対象とした調査では、インターネットの過剰使用と眼精疲労

とに関連がみられている¹⁾。ゲーム障害や依存に限らず、心身に影響を与えない範囲で適切にオンラインゲームを利用することの重要性が示唆された。

B. 男子高校生 e スポーツアスリートの身体活動および身体機能の特徴

IPAQ を用いて総身体活動量を比較したところ、e スポーツ部群は運動部群よりも身体活動量が低いことがわかった。また、身体活動区分においても e スポーツ部群の半数以上は「低度」に位置しており、「中等度」「高度」な運動を習慣的に実施する生徒の割合は低かった。e スポーツ部群では、長時間のオンラインゲーム練習を行うが、その大半を座位姿勢で過ごすため、日常的な身体活動量が低くなってしまふことは推測できる。本研究では、e スポーツ部群の筋力や筋肉量が、運動部群だけでなく、文化部・部活動なし群よりも低いことを明らかにした。先行研究は、e スポーツアスリートの日常的な身体活動量が低い²⁾だけでなく、握力値も低い⁴⁾ことを報告している。

また、e スポーツは微細運動を主としたスポーツであり、粗大運動を中心としたフィジカルスポーツとは異なる。例えば、e スポーツプレイ中、平均で 1 秒間に 10 回、1 分間で 500～600 回のキーボードやマウスを使用した反復運動が行われるといわれているが、ゲーム中に消費される平均カロリーは 61.8 kcal/h 程度であり、座位行動による平均消費カロリーと同程度とされている³⁾。ゲーム練習は、長時間の座位行動だけでなく、従来のスポーツに比べて筋肉への負荷が少ないことが想定され、筋力や筋肉量の更なる減退を招く恐れがある。本研究の示唆として、将来的な疾病予防や健康増進を目指すためにも、e スポーツ部活動における運動習慣の導入が不可欠であると考えられた。

しかし、本研究の結果は、対象校 1 校のみの測定データに基づいて分析されており、知見の一般化には留意する必要がある。本研究で得られた知見をより深く検討することが今後の課題である。

総 括

e スポーツ部は、部活動含め長時間にわたりオンラインゲームを使用しているが、ゲーム障害の

有病者はいなかった。一方で、男子 e スポーツ部員は習慣的な身体活動が低く、筋力や筋肉量も低いことが明らかになった。長時間の座位行動は生活習慣病などの死亡、疾病リスクを増大させることが知られている。青年期の発達および健康増進のために、部活動内でのエクササイズ導入の重要性が示唆された。

謝 辞

本研究課題を実施するにあたり多大なるご協力をいただきました A 高校の教員および生徒の皆様に感謝申し上げます。また、研究をご指導いただきました岡山大学医歯薬学域公衆衛生学の神田秀幸教授を始め、講座スタッフの皆様にも深く御礼申し上げます。最後に、本研究課題をご支援くださいました公益財団法人明治安田厚生事業団に深謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Aykutlu HC, et al. (2024): Association between problematic internet use, digital game addiction, and digital eye strain among adolescents: a cross-sectional clinical study. *Neuropsychiatr Invest*, **62**, 122-127.
- 2) DiFrancisco-Donoghue J, et al. (2022): Esports players, got muscle? Competitive video game players' physical activity, body fat, bone mineral content, and muscle mass in comparison to matched controls. *J Sport Health Sci*, **11**, 725-730.
- 3) Emara AK, et al. (2020): Gamer's Health Guide: optimizing performance, recognizing hazards, and promoting wellness in esports. *Curr Sports Med Rep*, **19**, 537-545.
- 4) Kurniawan AA, et al. (2024): Comparing health risks and musculoskeletal issues between professional and casual mobile esports players: a cross-sectional descriptive study in Jakarta. *Front Sports Act Living*, **6**, 1372979.
- 5) Lam W-K, et al. (2022): Health risks and musculoskeletal problems of elite mobile esports players: a cross-sectional descriptive study. *Sports Med Open*, **8**, 65.
- 6) Mihara S, et al. (2017): Cross-sectional and longitudinal epidemiological studies of Internet gaming disorder: a systematic review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*, **71**, 425-444.
- 7) Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2018): Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. US Department of Health and Human Services.
- 8) Zimmer RT, et al. (2022): Acute effects of esports on the cardiovascular system and energy expenditure in amateur esports players. *Front Sports Act Living*, **4**, 824006.

運動練習効果の臨界点を超えるためのトレーニング方法の開発 —運動イメージと運動練習を併用した運動学習効果の検討—

福 本 悠 樹* 東 藤 真理奈* 鈴 木 俊 明*

CHANGES IN SPINAL MOTONEURON EXCITABILITY DURING THE IMPROVEMENT OF FINGERTIP DEXTERITY BY ACTUAL EXECUTION COMBINED WITH MOTOR IMAGERY PRACTICE

Yuki Fukumoto, Marina Todo, and Toshiaki Suzuki

Key words: motor learning, motor imagery, F-wave, fingertip dexterity.

緒 言

何らかの疾病により運動技能が失われた場合、運動の実行 (actual execution; AE) を繰り返し、適切な運動の再学習を図っていく必要がある。運動技能を高めるためには、一般に AE を反復実施することが必要となり、AE 終了時から次の AE 開始時までの試行間間隔が重要になることも知られている。この試行間間隔には、直前に行った運動遂行時の記憶から誤差を考慮して、運動プログラムの修正が行われているとされている。運動遂行時の記憶を再生するという点は、運動イメージ (motor imagery; MI) の定義と共通しており、MI はワーキングメモリー機能を利用した認知過程であり、運動に関連する記憶の再生と定義される¹⁾。したがって、試行間間隔に実施する MI 練習 (MI practice; MIP) は、運動プログラムの修正を補強する可能性が高く、実際に AE と MIP の併用が有用であるとした報告も多数見受けられる。

AE と MIP の併用が有用とされる機序としては、高次レベルの回路の同時強化がもたらされるため

と考えられているが、AE と MIP の併用が特別な効果を有さないとした報告も散見されており、このような結果の不一致は、MIP の実施方法の取り決めが明確に指定されていなかったことに起因すると指摘されている⁸⁾。つまり、AE と MIP の併用が真に有用であるかについては、その実施方法の側面でいまだ解決していない問題となる。

MIP により器質的变化として筋肥大などが生じる訳ではないため、運動技能変化の考察は、神経生理学的な背景とともに議論されるべきである。MIP 中に補足運動野を中心として AE に関与する中枢脳領域の活性化が認められることは既に一定のコンセンサスが得られている。更に、近年では補足運動野を中心とした中枢脳領域が脊髄レベルの興奮性に影響することも示されている^{4,5)}。脊髄運動ニューロンは、運動発現に直接関係する運動指令の最終的な共通経路であり、ここが精密なピンチ力制御スキルの低下を説明する要因の 1 つ⁷⁾ になり得るが、上肢を対象とした MIP 中の脊髄レベルの変調に焦点を当てた報告はごく稀である。加えて、脊髄レベルの興奮性が増大する、あるいは

* 関西医療大学大学院保健医療学研究科 Graduate School of Health Sciences, Graduate School of Kansai University of Health Sciences, Osaka, Japan.

は不変であるとした矛盾する結果も示されている。これについて MIP 中の脊髄運動ニューロンの興奮性変化は、実行される MIP の質的側面（難度や明瞭性）に影響されている可能性があり、明瞭な MIP が実行された場合、MIP 中の脊髄運動ニューロンの興奮性は増大を認めるものの、過度な高まりは認めないことが示されている²⁾。したがって、MIP の実施方法の不透明さが、実行される MIP の明瞭性を変動させ、AE と MIP の併用効果に一貫性のない結果をもたらしていた可能性がある。逆の言い方をすれば、厳格な MIP 実施規定を設けたうえで AE と MIP の併用は、MIP 中に脊髄運動ニューロンの過度な興奮性増大を防ぎつつ、結果的に AE 単独実施の場合よりも高い運動技能水準を獲得させるに至るのではないかと仮説を立てた。本研究の目的は、厳格な MIP 実施規定を設けたうえで AE との併用効果を検討することであり、脊髄運動ニューロンの興奮性変化を踏まえた運動技能変化を追跡した。

方 法

A. 対象者

G*power (version 3.1.9.4) を用いた適正サンプルサイズに基づき、単純無作為抽出法によって右利きの健常者25名を対象とした（男性13名、女性12名、平均年齢 23.8 ± 6.1 歳）。対象者は、介入条件と対照条件の双方を実施することとし、クロスオーバーデザインにて比較検討した。本研究の対象者には、ヘルシンキ宣言に基づいて、本研究の意義・目的などを十分に説明し、文書で同意を得たうえで計測を実施した（関西医療大学研究倫理審査委員会倫理番号：22-04）。

B. プロトコル

まず、Pre Base line Performance (Pre-BP) として、左母指と示指によるつまみ動作課題において手指巧緻性を評価した。次に30秒間の安静背臥位中の脊髄運動ニューロンの興奮性変化を計測した (Rest)。AE と MIP を併用する場合には、AE 後の試行間隔に MIP を挿入するほうが効果を得やすいとされていることから、実施順序として、まず30秒間の AE を設け、AE 中の手指巧緻性を評価、続けて30秒間の MIP 練習³⁾を実施した（介

入条件）。MIP では直前の AE の記憶を再生するわけであるが、そのイメージ戦略として「ピンチ動作時の母指球の筋収縮をイメージする」ことと「ピンチメータに表示されるピンチ力が数値的に増減する様子をイメージする（＝間接的に筋感覚を連想させるような想起内容）」ことを交互に想起するよう指示し、筋感覚的 MI の実施難易度の調整を行った⁶⁾。そして、厳格な MIP 実施とするためには、上記をどれだけ具体的に口頭指示できるかということになる。この点は先行研究⁶⁾を参考に、「つまむ動作による筋収縮の感覚を、ピンチメータに表示される数字が増減する様子とともに交互に想像してください」とした。対照条件では、MIP は実施させず、再度の安静状態を30秒間とらせた (Without MIP)。MIP と Without MIP 中は脊髄運動ニューロンの興奮性変化を計測した。また各30秒間の AE と MIP（あるいは Without MIP）の実施を1セットとし、AE 単独では天井効果を迎えるとされる6セットを反復実施した。6セットの反復実施後、改めて母指と示指によるつまみ動作課題において手指巧緻性を評価した (Post-BP)。

C. 手指巧緻性の評価

運動課題は50% maximum voluntary contraction (MVC) と10% MVC へ2秒間隔でピンチ力調整を行う交互力量調整課題を採用し、ピンチメータ Digital indicator F340A (Unipulse Inc.) にリアルタイムに表示されるピンチ力を視覚的に確認させるなかで課題を実施させた。発揮ピンチ力切り替えのタイミングは、メトロノームを用いた2秒間隔の聴覚刺激音によって管理した。手指巧緻性の指標は、規定値からの絶対誤差 (kgf) とし、対象者の発揮ピンチ力から規定値として設定している50% MVC（または10% MVC）値を引くことで算出される誤差の値を絶対値に変換し、更に30秒間の運動課題中の絶対誤差を平均化することで算出した。手指巧緻性は Pre と Post-BP、各 AE 課題中に筋電図収録ソフト Vital Recorder2 (KISSEI COMTEC Inc.) にて計測し、多用途生体解析システム BIMUTAS-Video (KISSEI COMTEC Inc.) を用いて解析した。

D. 脊髄運動ニューロンの興奮性評価

脊髄運動ニューロンの興奮性変化の評価指標にはF波を用いた。F波とは、末梢の混合神経線維に最大上の電気刺激を与えることで発生した逆行性のインパルスが軸索を上行し、脊髄前角細胞にて再発火した結果、順行性のインパルスとして軸索を下行し、対応する筋にて記録される複合筋活動電位とされる。F波の記録には、誘発筋電計 Viking Quest Ver 9.0 (Natus Medical Inc.) を用いた。F波記録条件は、刺激電極を左手関節部で正中神経上に、探索電極を左母指球上の筋群に、基準電極を左第1中手骨頭背側に、接地電極を左前腕掌側中央部に貼付した。刺激条件は、刺激強度を最大上刺激とし、持続時間0.2 ms にて1 Hzの頻度で30回刺激した。F波分析項目は、脊髄前角細胞で再発火する筋線維数の増加を反映する振幅F/M比を用いた。F波は、安静時に加えて各MIP(あるいはWithout MIP)中に計測し、各試行時の振幅F/M比を算出した。

E. MIP実施状況の内省調査

50% MVC または10% MVC へ調整するイメージ中に意識していたことを自由記述形式で回答させた。

F. 統計学的検討

絶対誤差について、Pre-BP と Post-BP における条件内2群比較を、ウィルコクソンの符号順位検定にて行った。また、各条件における経時的な変化の追跡を目的に、AE 1 回目から6回目までの絶対誤差を、一般化線形混合モデルを用いた二元配置反復測定分散分析にて検討した。最後に、Post-BP での成績から Pre-BP での成績を差し引いた絶対誤差の変化量を用いて、条件間比較をウィルコクソンの符号順位検定にて行った。

脊髄運動ニューロンの興奮性変化について、Rest を対照として、MIP (または Without MIP) 1 回目から6回目の振幅F/M比をSteel検定にて多重比較した。更に、各AEでの手指巧緻性の変化(絶対誤差)と、Restを基準とした各MIP中(またはWithout MIP中)の脊髄運動ニューロンの興奮性変化(振幅F/M比変化量)の関係性をスピアマンの順位相関係数にて検討した。

有意水準はいずれも5%未満とし、Z value に

表1. 運動技能と脊髄運動ニューロンの興奮性の経時的な変化
Table 1. Changes in motor skills and spinal motoneuron excitability over time.

Cndition	Absolute error (kgf)						F/M amplitude ratio (%)					
	Pre-BP	AE1	AE2	AE3	AE4	AE5	AE6	Post-BP	Rest	MIP		
Intervention	0.55 (0.44-0.60)	0.53 (0.38-0.63)	0.49 (0.37-0.56)	0.48 (0.38-0.56)	0.48 (0.30-0.65)	0.48 (0.35-0.55)	0.47 (0.30-0.53)	0.46 (0.33-0.52)		MIP1 (Without MIP1)	MIP2 (Without MIP2)	MIP3 (Without MIP3)
Control	0.53 (0.38-0.62)	0.49 (0.39-0.71)	0.44 (0.34-0.55)	0.47 (0.32-0.57)	0.43 (0.36-0.62)	0.45 (0.34-0.56)	0.47 (0.37-0.53)	0.48 (0.35-0.54)		MIP4 (Without MIP4)	MIP5 (Without MIP5)	MIP6 (Without MIP6)
Intervention	0.84 (0.58-1.19)	1.01 (0.75-1.43)	0.93 (0.56-1.39)	0.92 (0.69-1.14)	1.01 (0.92-1.24)	0.97 (0.59-1.17)	1.08 (0.62-1.33)					
Control	0.91 (0.55-1.28)	0.98 (0.66-1.28)	0.88 (0.70-1.29)	0.85 (0.50-1.18)	0.94 (0.60-1.26)	0.90 (0.55-1.38)	0.93 (0.57-1.21)					

BP; baseline performance, AE; actual execution, MIP; motor imagery practice. Median (first quartile – third quartile).

基づいて Effect size (r) の算出を行い、統計学的解析ソフトには SPSS ver.26.0 (IBM, Inc.) とオープンソースソフトウェア R (4.1.0) を用いた。

結 果

A. 手指巧緻性の結果

介入条件では、Pre-BP と比較した Post-BP において絶対誤差が減少した ($P < 0.001, r = 0.84$)。対照条件でも、Pre-BP と比較した Post-BP において絶対誤差が減少した ($P = 0.003, r = 0.59$)。AE 1 回目から 6 回目までの絶対誤差の変化について、両条件間で交互作用は認められなかったが ($F(5,264) = 0.535, P = 0.749$)、Pre-BP を基準とした Post-BP での絶対誤差変化量において、対照条件と比較した介入条件において絶対誤差変化量が更に減少した ($P = 0.019, r = 0.47$) (図 1, 表 1)。

B. 脊髄運動ニューロンの興奮性変化の結果

介入条件の振幅 F/M 比は、Rest を対照とした各 MIP 間に差は認めなかった (vs MIP1: $P = 0.344$, vs MIP2: $P = 0.892$, vs MIP3: $P = 0.968$, vs MIP4: $P = 0.379$, vs MIP5: $P = 0.984$, vs MIP6: $P = 0.887$)。また各 AE での絶対誤差と Rest を基準とした各 MIP 中の振幅 F/M 比変化量の間に有意な相関は認めなかった ($r_s = -0.130, P = 0.114$)。対照条件の振幅 F/M 比は、Rest を対照とした各 Without MIP 間に差は認めなかった (vs Without MIP1: $P = 0.983$, vs Without MIP2: $P = 0.994$, vs Without MIP3: $P = 1.000$, vs Without MIP4: $P = 0.999$, vs Without MIP5: $P = 0.996$, vs Without MIP6: $P = 0.994$)。また、各 AE での絶対誤差と Rest を基準とした各 Without MIP 中の振幅 F/M 比変化量の間に有意な相関は認めなかった ($r_s = -0.191, P = 0.019$) (図 2, 表 1)。

C. MIP 実施状況の内省調査の結果

自由記述形式で実施した内省調査の結果は表 2 のとおりである。

考 察

手指巧緻性の指標である絶対誤差は、AE を重ねるごとに直線的に漸減するわけではなく、増大や減少あるいは不変といった AE 間での変動を繰り返しながら最終的に運動技能向上へと至ってい

た。ただし、AE に MIP を組み合わせることで、より高い運動技能水準に到達していた。これは MIP が何らかの影響を及ぼしたと考えられるが、安静を対照とした各 MIP 中に統計学的な振幅 F/M 比の増大を認めるには至らず、絶対誤差との有意な相関も認められなかった。

通常、運動の学習は、AE を反復するなかで推し進められるが、運動技能は直線的に向上するわけではない。AE を反復するなかでは、ある程度の探索が生じているとされており、変動 (= 探索) を繰り返しながら向上していくことが一般である。探索は即時的な技能改善には有用とされており、成功報酬情報のみを提示する場合、あるいは誤差情報も提示する場合の双方においてタスク関連の変動が高いほど速い学習率を認めたとされている。更に、試行錯誤のプロセスとして、意図的に運動出力に変動を発生させることで (計画ノイズ)、パフォーマンスを向上させ、コストを削減する運動活動の新しい運動制御方針が生み出されるともされている。したがって、探索や計画ノイズなどの影響で、両条件ともに各 AE 間で差を認めないながらも、最終的な運動技能となる Post-BP の段階では運動技能水準が高まるに至り、Pre-BP よりも手指巧緻性が向上したのだと示唆された。

ただし介入条件では、より高い運動技能水準へと至っているため、MIP が運動学習効果を高めていた可能性がある。これについて、近年では、MIP 単独であっても運動学習が進むことが示されており、MIP 単独の効果として運動技能水準を高めていた可能性がある。更に、MIP は直前の運動記憶の再生であることから、試行間間隔に挿入された MIP が運動プログラムの修正も適正化していた可能性がある。したがって、AE 後に MIP を挿入するという実施順序においては、MIP 単独の効果あるいは AE 効果を増幅させる形で、より高い運動技能水準の獲得へかかわったと示唆された。

一方で、このような運動技能変化に、MIP 中の脊髄運動ニューロンの興奮性変化は相関していなかった。そもそも、本研究においては、MIP 中に脊髄運動ニューロンの興奮性増大も認めていなかった訳であるが、MIP 中の脊髄運動ニューロンの興奮性変化は、直後の運動実行に備えた脊髄の

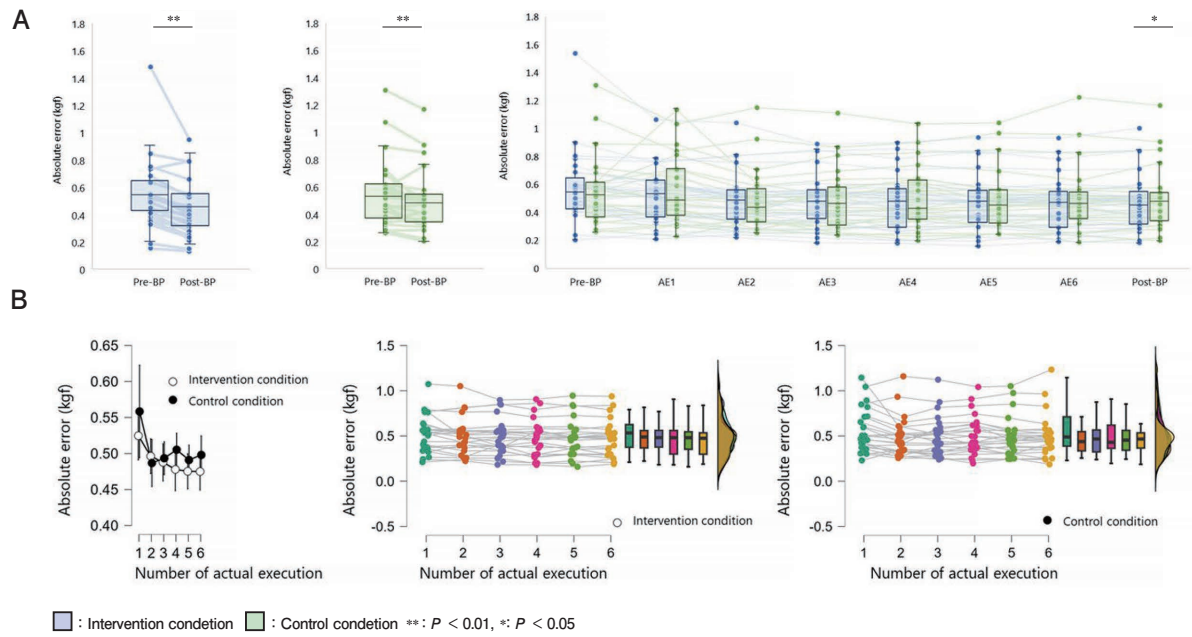


図1. 運動技能の変化

Fig.1. Motor skill changes.

(A) Blue and green boxes indicate the intervention and control conditions, respectively. Motor skills improved after repetition in both conditions. Furthermore, motor skills after repetition of actual execution and motor imagery were at a higher skill level than after repetition of actual execution alone. (B) The insertion effect of motor imagery practice seemed to emerge after a series of actual execution was accomplished, and no change was observed during motor practice.

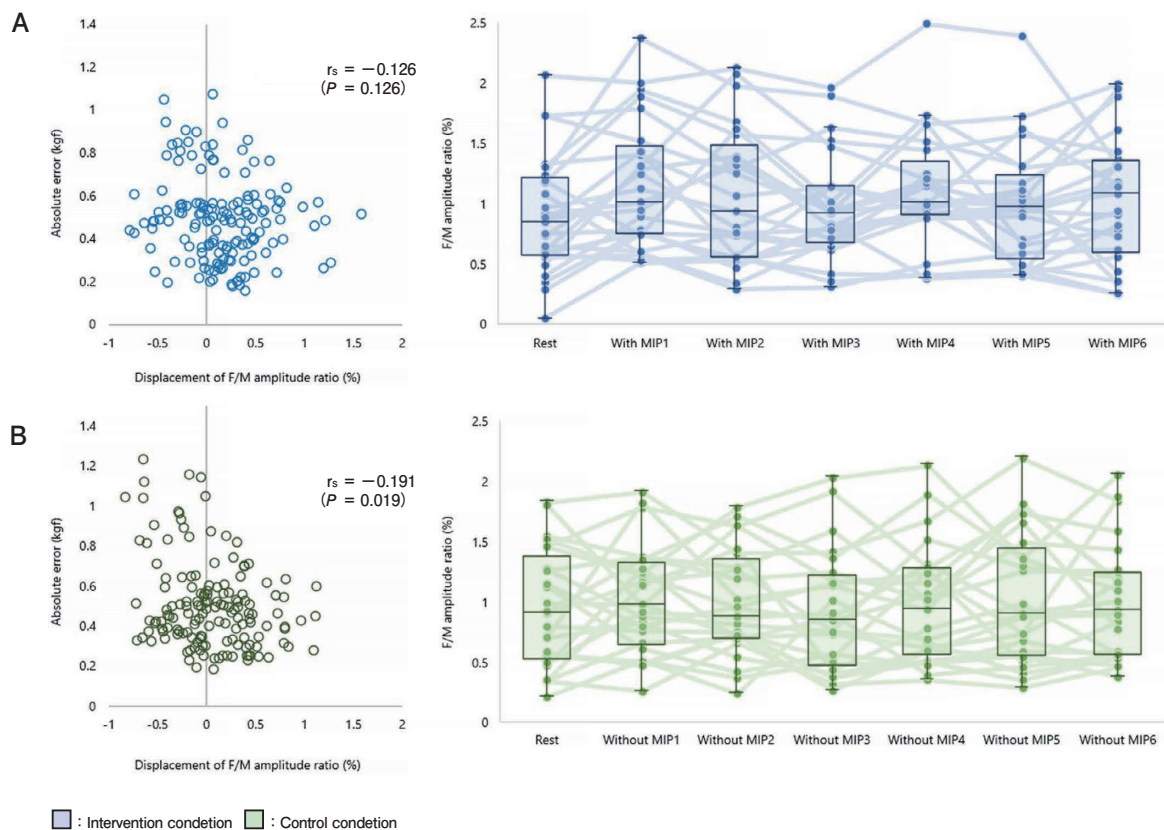


図2. 脊髄運動ニューロンの興奮性変化

Fig.2. Excitability changes in spinal motoneurons.

(A) Intervention condition. There was no difference in the F/M amplitude ratio during each motor imagery session compared to rest. (B) Control condition. There was no difference in the F/M amplitude ratio during each motor imagery session compared to rest. In addition, the relationship between motor skills during each actual execution session and the F/M amplitude ratio during no motor imagery showed no correlation (Spearman's rank correlation coefficient).

表 2. 内省調査の結果
Table 2. Results of the internal survey.

	What did you consciously imagine in the process of having the force adjusted to 50%MVC?	What did you consciously imagine in the process of having the force adjusted to 10%MVC?
N1	Gradually exerted force and aimed at 50% value	Gradually relaxing, I aimed for a value of 10%
N2	To apply force more strongly	To pinch lightly
N3	How to apply force to the thumb	Than 50%, while relaxing the thumb while putting more force into it
N4	Remembering the amount of force when you actually worked on it	Remembering the amount of force when you actually worked on it
N5	Image of mother and index finger strongly together	Imagine slowly releasing the thumb and index finger
N6	Numbers	Numbers
N7	Muscle contraction and the number	Numbers
N8	Do not relax too much	Image as if you hold it lightly
N9	The number	The number
N10	Image of muscle contraction	Imagine that the muscles relax
N11	So that the nails turn white	How much force can be weakened
N12	Image of gradual contraction of the ball of the thumb	Image of gradually relaxing the thumb ball
N13	Grip stronger than you think	Grip the pinch meter just enough not to drop it
N14	The amount of force	How much you can weaken the force
N15	Muscle contraction during actual adjustment	Sense of relaxing the whole body
N16	Image of applying force	Image of relaxing
N17	Muscle contraction	Relaxation of muscles
N18	Muscle contraction	Imaged to bring the strength to 10%MVC while relaxing
N19	Image of exerting force strongly	Image of 10% strength softly
N20	Contraction of the muscle	Do not relax too much
N21	Put in about 60% of the force	Put in about 15% strength
N22	Putting in the force	I was able to do it well from the beginning, so I need to be able to keep it up
N23	Do not overdo it	It's like being in a sauna to get in shape
N24	Imagine pinching something delicate	I'm going to put some strength in my fingertips
N25	Try to grip it a little tighter	Let's relax the hands a little bit

利得条件の調整の結果である。そのため、その後
に実施される運動課題の遂行予測に基づいて脊髄
運動ニューロンの興奮性増大が必要であるか否か
が重要となる。運動の習熟に伴う脊髄レベルの興
奮性変化について、上肢の順序立った運動学習後
の橈側手根屈筋の H 反射振幅が低下したことや、
比較的实施難易度の高い運動課題であっても技能
習熟とともに振幅 F/M 比が低下を認めると報告
されている。加えて、巧緻な運動課題では皮質か
らの制御を強く受けるため脊髄レベルの興奮性が
増大しないことも報告されている。したがって、
本研究での運動課題が手指巧緻動作であったこと
と、反復した AE に伴う運動技能向上が認められ
ていたことから、直後の運動遂行予測に基づいて
MIP 中の脊髄運動ニューロンの興奮性は増大を示
す必要がなかったものと考えられる。加えて、明

瞭な MIP が実行された場合、脊髄運動ニューロ
ンの過度な興奮性増大は抑えられるため、MIP 中
の脊髄運動ニューロンの興奮性増大の程度が大き
いほどに、MIP 後の運動技能向上も大きい訳では
ない。これら要素がかかわり合い、運動技能変化
と MIP 中の脊髄運動ニューロンの興奮性変化に
有意な相関を認めなかった可能性がある。

総 括

MIP の実施方法を厳格に規定した場合、単純な
AE の反復に伴う運動技能向上よりも、高い技能
レベルを獲得させる可能性がある。また MIP 中
には、直後の運動実行に備えた脊髄の利得条件の
調整が求められるため、手指巧緻性を運動課題と
して用いた本研究では、必ずしも脊髄運動ニュー
ロンの興奮性が増大する必要がなかったものと示

唆された。

謝 辞

本研究は、英雑誌 Heliyon へ掲載されました(Fukumoto Y, Todo M, Suzuki M, Kimura D, Suzuki T. (2024): Changes in spinal motoneuron excitability during the improvement of fingertip dexterity by actual execution combined with motor imagery practice. Heliyon, 10(9): e30016.)。研究の遂行から論文掲載に至るまで、多大なる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) Farah MJ(1989): The neural basis of mental imagery. Trends Neurosci, **12**, 395-399.
- 2) 福本悠樹ら(2019)：練習時間の違いによって運動イメージが運動の正確さと脊髄前角細胞の興奮性に与える影響は異なる。臨床神経生理学, **47**, 82-92.
- 3) Fukumoto Y, et al.(2017): Effect of motor imagery after motor learning for 30 sec on excitability of spinal neural

function and its impact on accurate control of muscle force. J Nov Physiother, **7**, 339.

- 4) Fukumoto Y, et al.(2021): Precision pinch force control via brain and spinal motor neuron excitability during motor imagery. Neurosci Lett, **754**, 135843.
- 5) Fukumoto Y, et al.(2022): Causal relationships between brain and spinal motor neuron excitability during motor imagery: using NIRS and evoked electromyogram study. Neuroimage Rep, **2**, 100083.
- 6) Fukumoto Y, et al.(2022): Differences in motor imagery strategy change behavioral outcome. Sci Rep, **12**, 13868.
- 7) Fukumoto Y, et al.(2023): Decreased nerve conduction velocity may be a predictor of fingertip dexterity and subjective complaints. Exp Brain Res, **241**, 661-675.
- 8) Schuster C, et al.(2011): Best practice for motor imagery: a systematic literature review on motor imagery training elements in five different disciplines. BMC Med, **9**, 75.

運動方法に特異的なマイオカイン分泌過程の 可視化を通じた分子メカニズムの解明

麓 佳 月* 及 川 司* 高 田 真 吾**

ELUCIDATION OF MOLECULAR MECHANISMS THROUGH VISUALIZATION OF MYOKINE SECRETION PROCESS SPECIFIC TO VARIOUS EXERCISE METHODS

Yoshizuki Fumoto, Tsukasa Oikawa, and Shingo Takada

Key words: myokine secretion, BDNF, live imaging, Hibit, myogenic differentiation.

緒 言

病態生理の文脈内で、多くの臓器は治療標的として登場する。心臓は心不全の治療標的であり、膵臓は糖尿病の治療標的である。臓器自身が治療に従事することはめったにない。骨格筋も他の臓器と同様に治療を受ける対象として位置付けられてきた。ところが骨格筋で産生・分泌される生理活性物質、マイオカインの発見は、骨格筋の臓器内の立ち位置を一変させた。運動に応答して骨格筋から分泌されるマイオカインは、骨格筋自身だけでなく、血管から全身循環に乗ることで遠隔臓器や特定の病態生理への治療効果も期待されている¹⁰⁾。マイオカインを分泌させる骨格筋に対する介入は、運動やストレッチ、介助者とともに行うリハビリテーションなど、他の臓器と比べて物理的な容易さが際立つ。バリエーションに富むこれらの介入方法は重篤な副作用を伴いにくい点で薬剤を中心とした治療とも差別化を図ることができる。

もしマイオカインによる治療効果を期待した運

動処方を目指すのであれば、狙って特定のマイオカインを多く分泌させることのできるプログラムの作成は必須である。そのような運動プログラムを作成するにはマイオカインごとの分泌メカニズムの解明が必要となる。一方、これまでのマイオカイン研究は、どの分子がマイオカインか、そのマイオカインはどのような生理活性をもつのかを明らかにすることに注力しており、マイオカインがどのように運動に呼応して分泌されているのか、その分子メカニズムは未解明である。また運動方法ごとに分泌されるマイオカインが異なるという知見も存在し⁹⁾、マイオカインの分泌経路には骨格筋の刺激タイプに応じた多様なメカニズムが想定される。

これまで我々は、カフェインの添加、電気刺激による運動模倣刺激によって培養 C2C12 筋管細胞が分泌するマイオカイン（培養液中）をプロテオーム解析により定量を行ってきた。特にカフェイン（運動模倣）刺激後培養液のプロテオーム解析から、骨格筋由来の BDNF（脳由来神経栄養因子）をマイオカインとして同定した。我々はこの

* 北海道大学医学院分子生物学教室

Department of Molecular Biology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan.

** 北翔大学生涯スポーツ学部スポーツ教育学科

Department of Lifelong Sport, School of Sports Education, Hokusho University, Hokkaido, Japan.

骨格筋由来 BDNF の心不全に対する改善効果についてこれまで研究を進めており^{1,2,6,7)}、これらの研究結果を実臨床に応用するにはマイオカインとしての BDNF 分泌を駆動するメカニズムを同定する必要があった。また血中の BDNF と運動強度の関係を示した先行研究も存在することから⁵⁾、運動種特異的なマイオカイン分泌経路の全体像へ切り込むきっかけにもなると考えた。本研究では、マイオカイン分泌を発光として簡便に定量評価可能な実験系や、細胞に対する介入の筋分化への影響を可視化する実験系を作成し、マイオカインの分泌に関与するメカニズムを厳密に評価する基盤技術の開発を行った。

方 法

A. 筋芽細胞株 C2C12を用いた運動模倣刺激実験系の確立

我々は、骨格筋からの分泌を解析するために、マウス骨格筋由来の筋芽細胞株である C2C12 (ATCC) を使用した。1 週間の分化誘導により骨格筋に分化させた C2C12 に対しカフェインによる運動模倣刺激を行った。カフェインによる運動模倣は電気刺激に比べコストが低く、細かいタイムスケールの実験や、さまざまな条件を検討しても安く済むメリットがある。また先行研究から、分泌の最終段階で輸送小胞が細胞膜と融合する際に、細胞膜付近のカルシウムイオン濃度が重要であると報告されており¹⁰⁾、細胞内のカルシウムイオン濃度を容量依存的に変化させるカフェイン刺激が本研究に適していると考えた。

B. C2C12の分化度を考慮した BDNF 可視化 C2C12の作成

C2C12細胞株を用いて BDNF の動態を解析するには、蛍光タンパクを融合した BDNF を強制発現し、可視化を可能にする必要がある。しかし先行研究から、BDNF は筋分化阻害的に働くことが示唆されており⁸⁾、単純な蛍光タンパク付き BDNF の強制発現は厳密なマイオカイン解析へのオフターゲット効果が想定された。そこで我々は蛍光タンパク付き BDNF 発現量が適切な範囲でありかつ、筋分化を行うことのできる C2C12株クローンを樹立した。

C. 時間分解能と定量性を担保する、断片化発光タンパクを用いた BDNF 分泌度解析システムの開発

一般的なマイオカインの解析サンプルは、運動模倣刺激後の細胞培養液の濃縮を行うことで回収されてきた。この回収方法は煩雑な操作と長時間の遠心分離を必要とし、細かいタイムコースの解析を行うには 1 度の回収に要する時間が長すぎる。また分子メカニズムに対する介入実験を組み合わせることを考えると、より簡便でハイスループット性の高いマイオカイン解析法を開発する必要がある。我々は BDNF に断片化発光タンパクである Hibit (Promega) を融合し、Hibit と複合体を形成する Lgbit と基質であるフリマジンを追加することで細胞外に分泌された BDNF を発光により検出するシステムを実現した。

D. 介入実験による筋分化への悪影響を定量的に解析する、分化度可視化システムの開発

マイオカインの分泌メカニズムを解析するには、分泌に関連する可能性のある分子をノックイン、ノックダウンすることで、分泌と注目分子の因果関係を解析する必要がある。しかしこのノックインやノックダウンは筋芽細胞の筋分化に影響を及ぼすこともあり、分泌に対する影響がその分子によるものなのか、それとも分化不全に起因するものなのかを区別する必要がある。そこで我々は筋分化に関連する *Myogenin* プロモーター領域を活用し、分化度を定量的に可視化するシステムを開発し、各種介入の筋分化に対する影響を解析する基盤を構築した。

結 果

A. 筋芽細胞株 C2C12を用いた運動模倣刺激実験系の確立

10 cm ディッシュ内で C2C12細胞を10%ウシ胎児血清入りの Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 培地のもと培養し、細胞がコンフルエントになった段階で 2%ウマ血清入りの DMEM 培地に培地交換し分化誘導を行った。1日1度の培地交換を行い1週間分化誘導した後、カフェインによる運動模倣刺激実験を行った。運動模倣刺激実験は血清未添加の DMEM 培地を用いてプレ

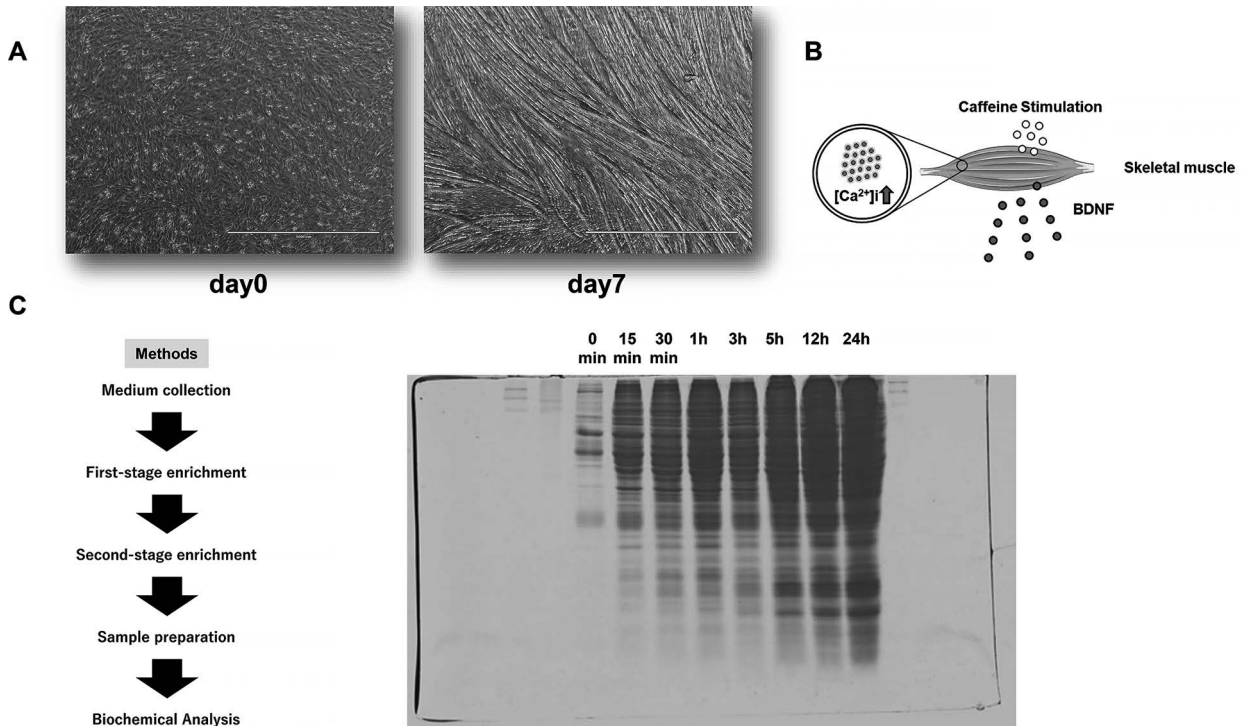


図 1. 筋芽細胞株 C2C12を用いた運動模倣刺激実験系の確立

Fig.1. Establishment of an experimental system for exercise-mimetic stimulation using the myoblast cell line C2C12.

- (A) Phase contrast image of C2C12 before differentiation and 7 days after induction of differentiation. The scale bar indicates 1 mm.
- (B) The schematic image of the experimental system for exercise mimetic stimulation.
- (C) The caffeine-stimulated exercise-mimicking experimental protocol and CBB-stained images of electrophoresed gels of collected media concentrates.

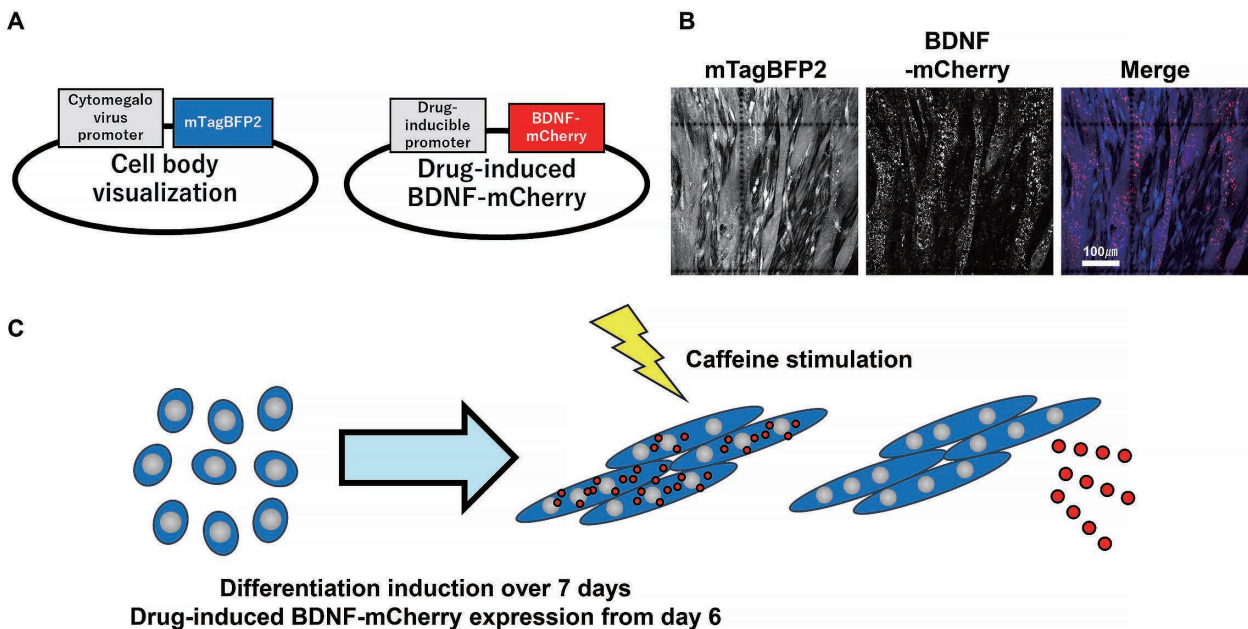


図 2. C2C12の分化度への影響をおさえた BDNF 可視化システムの作成

Fig.2. Development of a BDNF visualization system with minimal impact on C2C12 differentiation.

- (A) The schematic image of the vector utilized to visualize BDNF.
- (B) Representative images of BDNF-mCherry-expressing C2C12 after 7 days of differentiation induction.

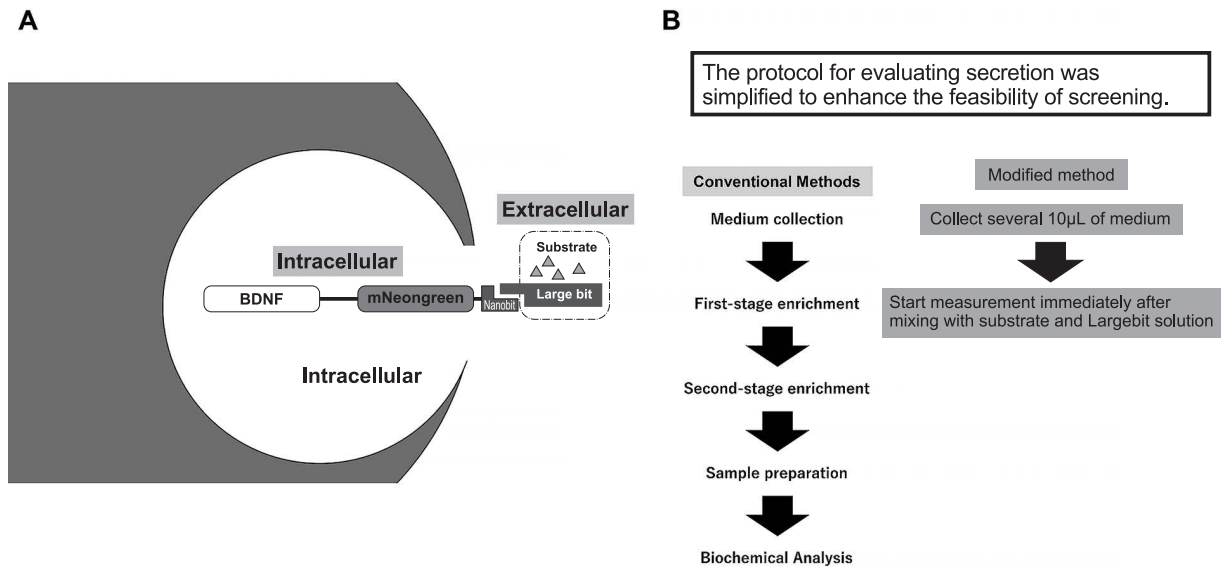


図3. 断片化発光タンパクを用いた BDNF 分泌度解析システムの開発

Fig.3. The Development of a BDNF secretion analysis system utilizing fragmented luminescent protein.

- (A) The schematic image of the fragmented luminescent protein-based BDNF secretion analysis system.
 (B) The schematic image of comparison with previous myokine secretion analysis.

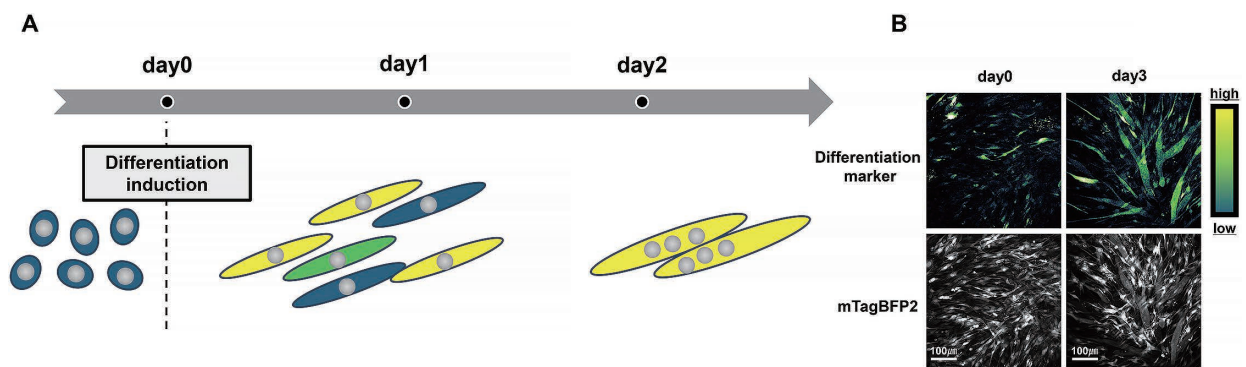


図4. 筋分化度可視化システムのイメージ図

Fig.4. The schematic image of the myogenic differentiation visualization system.

- (A) The schematic image of the dynamics of the differentiation visualization system after induction of differentiation.
 (B) Representative image of C2C12 with myogenic differentiation visualization system.

ウォッシュを行い⁴⁾、その後 5 mM 濃度のカフェイン入り DMEM 培地と培地を交換することで実行した。刺激後の培地を回収し、遠心による濃縮を行い、濃縮した培地をウェスタンブロットにより解析した。カフェイン刺激後の培地中の BDNF は刺激なしの培地に比べより多くの BDNF が検出された (図 1)。

B. C2C12の分化度を考慮した BDNF 可視化 C2C12の作成

BDNF に蛍光タンパク mCherry を融合した分子を C2C12 へ過剰発現させる際に、薬剤誘導性ベクターに分子を載せつつ、mTagBFP2 を過剰発現するベクターを混ぜた状態で C2C12 にトランス

フェクションし、ゲノムへの挿入を競合させることで、分化に影響を及ぼしづらい適切な BDNF の発現量を実現した。カフェイン刺激後の BDNF-mCherry を共焦点顕微鏡によるライブイメージングで観察した。BDNF-mCherry の蛍光が分泌現象を示唆する挙動を示す画像の取得はできたが、安定した再現性は現在担保できていない (図 2)。

C. 時間分解能と定量性を担保する、断片化発光タンパクを用いた BDNF 分泌度解析システムの開発

BDNF に Hibt を融合した分子を C2C12 に発現させ、分化誘導後にカフェイン刺激実験を行った。

実験系は培地を濃縮する実験系が数時間要するのに対し、この実験系は数分で完了することができた。カフェイン刺激後の発光度の変化は、ウェスタンブロットで確認した BDNF の挙動と一致していた (図 3)。

D. 介入実験による筋分化への悪影響を定量的に解析する、分化度可視化システムの開発

Myogenin プロモーター最小領域は C2C12 のゲノムから PCR により伸長した。*Myogenin* プロモーター最小領域下流に蛍光タンパク *tdTomato* をコードする配列を挿入し、同一ベクターに *mTagBFP2* を強制発現するユニットを導入することで分化度とそのベクター導入量を定量することを可能にした。このシステムの開発により、C2C12 に対する介入の筋分化度に対する影響を定量的に評価することが可能になった³⁾ (図 4)。

考 察

本研究により、培養細胞系 C2C12 とカフェインを用いた BDNF の分泌解析とその可視化を中心に、分泌解析のハイスループット化による実験の時間解像度の改善、分泌に対する介入実験が筋分化に影響しているか否かを解析する実験系の開発を行うことで、マイオカインを研究するための基盤となる実験系の開発ができた。今後このハイスループット性を生かしたマイオカイン分泌に対する大規模スクリーニングを行うことで、特定のマイオカイン分泌を促進する刺激方法の樹立を行う礎となる実験を行い、運動方法に特異的なマイオカイン分泌をより詳細に解析することが可能となった。このような実験が実現できれば、運動処方箋に対象者ごとの具体的な運動方法を記載するためのエビデンスを与える、特定の投薬に頼らない本来の身体活動に根差した個別化医療を実現させうると考える。本研究では電気刺激よりもむしろカフェイン刺激に依存して分泌が観察された BDNF を中心に解析を行ったが、電気刺激特異的に分泌されるタンパクは、今後引き続き探索と解析を行う予定である。またマイオカイン特異的な細胞内輸送および分泌機構の解析は、BDNF-*mCherry* と同時にさまざまな輸送や分泌関連タンパクとともに発現させることで共局在スクリーニ

ングを現在行っている。現在選定された候補分子のノックダウン系の条件検討を行っている。ノックダウンには shRNA といった基本的なシステムだけでなく、短い時間スケールで機能阻害を実現しうるドミナントネガティブを用いた古典的な機能阻害法も検討している。

総 括

マイオカインのなかには加齢や病態に改善効果をもたらすマイオカインもある。運動刺激から分泌に至るメカニズムが明らかになれば、副作用が懸念される外部からの投薬に依存せず、分泌のメカニズムに依拠して運動方法を選択し、身体活動に根差して狙ったマイオカインを分泌させる方法論が確立できる。また、健康増進の目的で運動を処方する場合においても、対象者ごとの健康状態に基づき運動を選択するための具体的な基準は必要である。マイオカインを中心とした新たな基準があれば、現在多様に進化を遂げている運動方法やトレーニング方法を対象者個別に効果的に運用することが可能となり、対象者に恩恵があるだけでなく、マイオカイン分泌に特化した新たな運動方法研究の需要を生み出すことで、運動生理学研究の更なる活性化も期待できると考える。どのようなメカニズムが分泌に関与するのかを解明するには、筋分化など分泌経路以外への影響を排除し、分泌経路に対する影響のみを厳密に評価できる基盤実験系が必要である。本研究で作成した実験システムはこの目的に合致するものだと考えられる。

謝 辞

本研究の実施にあたり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を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Fukushima A, et al. (2013): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol*, **168**, e142-144.
- 2) Fukushima A, et al. (2015): Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*, **21**, 300-306.
- 3) Fumoto Y, et al. (2024): Development of a *Myogenin* minimal promoter-based system for visualizing the degree of myogenic differentiation. *Biochem Biophys Res*

- Commun, **741**, 151091.
- 4) Furuichi Y, et al. (2018): Evidence for acute contraction-induced myokine secretion by C2C12 myotubes. *PLoS One*, **13**, e0206146.
 - 5) Hotting K, et al. (2016): The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plast*, **2016**, 6860573.
 - 6) Matsumoto J, et al. (2021): Brain-derived neurotrophic factor improves impaired fatty acid oxidation via the activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase- α - proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α signaling in skeletal muscle of mice with heart failure. *Circ Heart Fail*, **14**, e005890.
 - 7) Matsumoto J, et al. (2018): Brain-derived neurotrophic factor improves limited exercise capacity in mice with heart failure. *Circulation*, **138**, 2064-2066.
 - 8) Mousavi K, et al. (2006): BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. *J Neurosci*, **26**, 5739-5749.
 - 9) Piccirillo R (2019): Exercise-induced myokines with therapeutic potential for muscle wasting. *Front Physiol*, **10**, 287.
 - 10) Takada S, et al. (2022): Ergogenic effects of caffeine are mediated by myokines. *Front Sports Act Living*, **4**, 969623.

高齢者の認知・運動機能を向上するための VR 複合ゲームの開発

李 曉 旋* 任 向 実** 権 藤 恭 之*
鈴木 慎 一*** 春日 彩 花****

DESIGNING MULTISENSORY VR GAMES FOR ENHANCING THE HEALTHY OF OLDER ADULTS

Xiaoxuan Li, Xiangshi Ren, Yasuyuki Gondo,
Xin Suzuki, and Ayaka Kasuga

Key words: virtual reality, cognitive function, older adults, dynamic visual acuity, health intervention.

緒 言

高齢者では、視覚機能（例：動体視力）、認知機能（例：認知コントロールやマルチタスク能力）、身体機能（例：バランス能力）などが同時に低下することが、加齢の主要な症状として知られている。動体視力は、動いている物体を明確かつ正確に認識・識別する能力を指し、歩行や運転、スポーツ、バランス維持などの場面において重要な役割を果たす。更に、動体視力、認知機能、身体機能は相互に密接に関連しており、これらの能力を総合的に維持・向上させることは、高齢者の日常生活の自立性維持にとって重要である^{2,3,8)}。

近年、高齢者の認知および身体を健康を維持・向上させる手段として、従来の認知トレーニング、身体トレーニング、ビデオゲームやエクササイズゲーム、更には VR（バーチャルリアリティ）を活用したトレーニングなどが提案されている。しかし、これらの介入の多くは、特定の認知機能や身体機能に注目したものであり、動体視力の向上

や、動体視力・認知機能・身体機能の相互作用を包括的に考慮したゲーム設計は少ない（詳細については筆者らのサーベイ論文⁵⁾を参照）。

没入型 VR は、強いプレゼンス（存在感）をもたらすことで、ユーザーの高いエンゲイジメントを誘発し、長期的なトレーニング介入を継続しやすい手段として注目を集めている。また、実生活で想定される危険な状況も、安全にシミュレートできる点で大きな利点がある。そこで本研究では、動体視力、認知機能、身体機能を統合的に刺激するマルチセンサリー VR ゲームを開発し、高齢者への適用可能性（受容性）と、その健康効果を検証することを目的とした。

本研究ではまず、マルチセンサリーアプローチに基づく VR ゲームシステムを開発し、次の 2 つの実験を行った。1) 高齢者と大学生における VR ゲームの受容性評価。本研究では高齢者を対象とした VR ゲームの設計に焦点を当てているが、大学生と高齢者の比較により、VR ゲームの受容性をより多角的かつ包括的に理解することが可能

* 大阪大学人間科学研究科

** 高知工科大学 Human-Engaged Computing 研究センター

*** GONENGO LLC

**** 立命館大学総合心理学部

Graduate School of Human Sciences, Osaka University, Osaka, Japan.

Center for Human-Engaged Computing (CHEC), Kochi University of Technology, Kochi, Japan.
GONENGO LLC, Osaka, Japan.

College of Comprehensive Psychology, Ritsumeikan University, Osaka, Japan.

となる。2) VR ゲームが高齢者の動体視力、認知機能、および身体機能に与える影響の検証である。

方 法

A. ゲーム設計と開発

本研究で開発した VR ゲームは、高齢者の視覚機能、認知機能、身体機能を同時に刺激するように設計した。プレイヤーは座位または立位の姿勢で、画面上に出現する目標を視認し、素早く反応しながら身体を動かす必要がある。具体的には、「Go」刺激の場合は手足を使って目標を打つ、「No-Go」刺激の場合は身体を動かして目標を回避する、といった一連の動作を求めることで、視覚・認知・身体機能を総合的に活性化する。

本ゲームは以下の3つの主要要素で構成される(図1)。

1. 動体視力トレーニング

水平方向・垂直方向・前後方向など、さまざまな方向に動く標的を視認し、眼球運動(動体視力)を促進する。これにより、注意力・判断力・情報処理力を活性化する。

2. 認知トレーニング

マルチタスクパラダイム¹⁾や Go/No-Go 課題⁴⁾を組み込み、実行機能や抑制制御を鍛える。

3. 身体運動

腕や足を使った全身運動を取り入れ、バランス能力や下肢・上肢筋力などの身体機能を向上させる。

B. VR ゲームの受容性の評価 (実験1)^{6,7)}

1. 参加者

地域コミュニティから的高齢者14名(男性7名、女性7名、平均年齢67.86歳、SD = 2.54、平均教育年数14.5年、SD = 2.03)および大学構内の掲示板で募集した大学生14名(男性7名、女性7名、平均年齢25.64歳、SD = 2.34、平均教育年数17.36年、SD = 0.93)を募集した。すべての参加者は身体的・精神的な障害がなく、自由に移動可能であり、同様の実験への参加経験がないことを確認した。高齢者の参加者全員はゲーム未経験者であった。VR技術の未使用経験者は、高齢者11名、大学生9名であった。

2. 実験デザイン

本実験では、VRゲームの受容性を評価するためにクロスオーバーデザインを採用し、参加者全員がVRゲームとPCタスクの両方を実施した。PCタスクは座位条件で行った。VRゲームは座位条件と立位条件の両方で行った。

3. 受容性の指標の評価

Simulator Sickness Questionnaire (SSQ) を使用してサイバーシックネスを評価する、National Aeronautics and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX) を使用して作業負荷を評価する、Intrinsic Motivation Inventory (IMI) を使用して内発的動機づけを評価する。

C. VR ゲームが高齢者の動体視力、認知能力、および身体機能を改善する効果の評価 (実験2)

1. 参加者

大阪地域から募集した健康な高齢者14名(男性4名、女性10名、平均年齢75.93歳、SD = 5.37)を対象とし、以下の2群にランダムに分けた。実

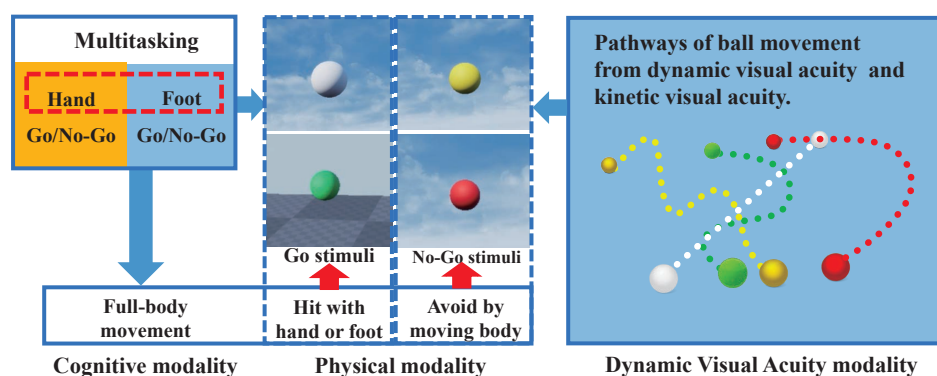


図1. 多感覚 VR ゲームの設計メカニズム

Fig.1. The design mechanism of the multisensory VR game.

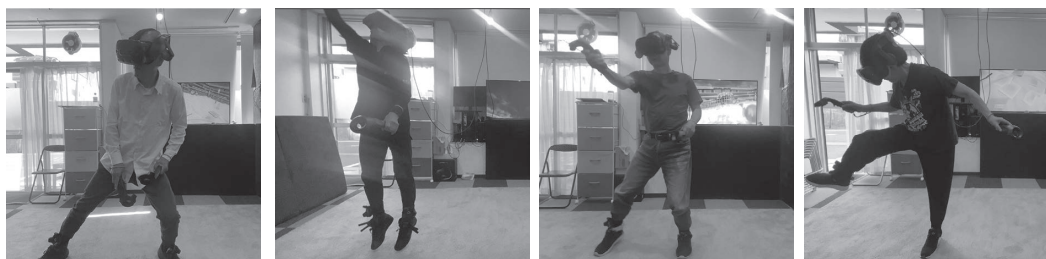


図 2. VR ゲームをプレイする参加者
Fig.2. Older participants were playing this VR game.

験 2 の被験者を募集するにあたり、複数の高齢者クラブと連携し、同時に募集を行った。当初は合計46名の参加者を募集する計画であった。しかし、高齢者は日常生活においてさまざまな活動を行っており、特定の曜日や時間に継続的に実験へ参加することが難しかった。そのため、時間的制約を考慮し、まずは募集できた14名の被験者（2群、各群7名）を対象に実験を実施した。今後も研究資金を獲得し、追加の被験者を募集し、同様の実験を継続する予定である。

- 1) VR ゲーム群（7名：男性3名、女性4名、平均年齢76.00歳、SD = 4.69）：VR ゲームのトレーニングを実施し、視力、認知機能、身体機能テストを受検。
- 2) コントロール群（7名：男性1名、女性6名、平均年齢75.86歳、SD = 6.36）：VR ゲームのトレーニングは行わず、視力、認知機能、身体機能テストを受検。高齢参加者のスクリーニングには、Mini-Mental State Examination (MMSE) と Geriatric Depression Scale-Short Version Japanese (GDS-S-J) を用い、MMSE スコアが24未満または GDS-S-J スコアが6以上の者を除外した。すべての参加者について、身体的・精神的に健康で自由に移動でき、VR ゲームの使用経験がないことを確認した。

2. 実験デザイン

VR ゲームトレーニングは8週間にわたり実施し、参加者は週3回、1回当たり1時間プレイし、その間に適宜休憩を挟んだ。評価は、VR ゲーム開始前、開始1か月後、開始2か月後の3時点で、認知機能・身体機能・動体視力に対して行った（図2）。

3. 評価項目

- 1) 認知機能は以下のような項目で評価した。

① Go/No-Go 課題による反応抑制、② ストループ課題による抑制制御、③ コルシ・ブロックタッピング課題（順唱）による視空間的短期記憶、④ 注意ネットワークテストによる注意機能、⑤ トレイルメイキングテスト（TMT）による認知柔軟性。

- 2) 身体機能は以下のような項目で評価した。

① 片足立ちテストによる静的バランス、② 8フィート・アップ&ゴーテストによる敏捷性・動的バランス、③ バック・スクラッチテストによる上肢柔軟性、④ ファンクショナルリーチテスト（FRT）による下肢柔軟性、⑤ SPPB-5 回椅子立ち上がりテストによる下肢筋力。

- 3) 動体視力は動体視力課題を使用して評価した。移動するランドルト環（2，3，4度/秒）を左右10度の位置から提示し、隙間の方向を回答する課題。練習試行後に反応時間と正答率を本試行として記録した。

統 計

A. 実験 1

サイバーシックネス（SSQ）のデータ分析には、Repeated-measures ANOVA を用いた。条件（VR 前 vs VR 後（座位）vs VR 後（立位））および群（大学生 vs 高齢者）の比較を行った。NASA-TLX および IMI の分析には、mixed ANOVA を使用し、課題の種類（PC タスク vs VR ゲーム）および群（大学生 vs 高齢者）の比較を行った。

B. 実験 2

実験 2 のデータ分析には、mixed ANOVA を用いた。群（VR ゲーム群 vs コントロール群）および測定時点（介入前 vs 1か月後 vs 2か月後）の分析を行った。

結 果

本研究の実験2では有効的な結果が得られたが、わずか14名（各群7名）の被験者のみが参加した。事後的な検定力分析（post hoc power analysis）を行った結果、認知機能、身体機能、および動体視力の向上に関連する効果量を考慮した場合、得られた統計的検定力（ $1 - \beta$ ）は0.47であり、一般的に推奨される0.80の閾値を下回っていた。この低い検定力により、第Ⅱ種の過誤（偽陰性）のリスクが高まり、実際には存在する可能性のある交互作用が統計的に検出されない可能性がある。通常、交互作用が有意でない場合、事後検定は実施しない。しかし、本研究では統計的検定力の不足を考慮し、認知機能、身体機能、および動体視力の改善に関する効果量を踏まえたうえで、交互作用の有無にかかわらず Bonferroni 補正を適用した事後検定を実施した。ただし、一部の条件において交互作用が有意ではなかったため、これらの結果を慎重に解釈する必要がある。中程度の効果量を検出するために必要な統計的検定力を確保するには、合計28名（各群14名）の被験者が必要で

あると推定される。したがって、今後の研究ではサンプルサイズを増加させるとともに、より堅牢な統計手法を適用し、検定力を向上させることが望ましい。

A. 実験1^{6,7)}

1. サイバーシックネス（SSQ）（図3）

SSQの総スコアについて、群の主効果が有意であった（ $F(1,26) = 4.82, P < 0.05, \eta^2 = 0.16$ ）。条件にかかわらず、若者群のSSQのスコアは高齢者群よりも全体的に高かった。一方、条件の主効果および群×条件の交互作用は有意ではなかった。

吐き気（Nausea）について、群×条件の交互作用が有意であった（ $F(1,26) = 6.03, P < 0.05, \eta^2 = 0.19$ ）。一方、条件および群の主効果は有意ではなかった。高齢者においては、VR後（座位）とVR後（立位）の間に有意な差はみられなかった。しかし、若者においては、VR後（立位）の悪心スコア（ $M = 1.43, SD = 1.87$ ）は、VR後（座位）（ $M = 0.93, SD = 1.14$ ）と比較して有意に高かった（ $P < 0.05$ ）。

方向感覚障害（Disorientation）について、群×条件の交互作用（ $F(1,37) = 3.84, P < 0.05, \eta^2 = 0.13$ ）

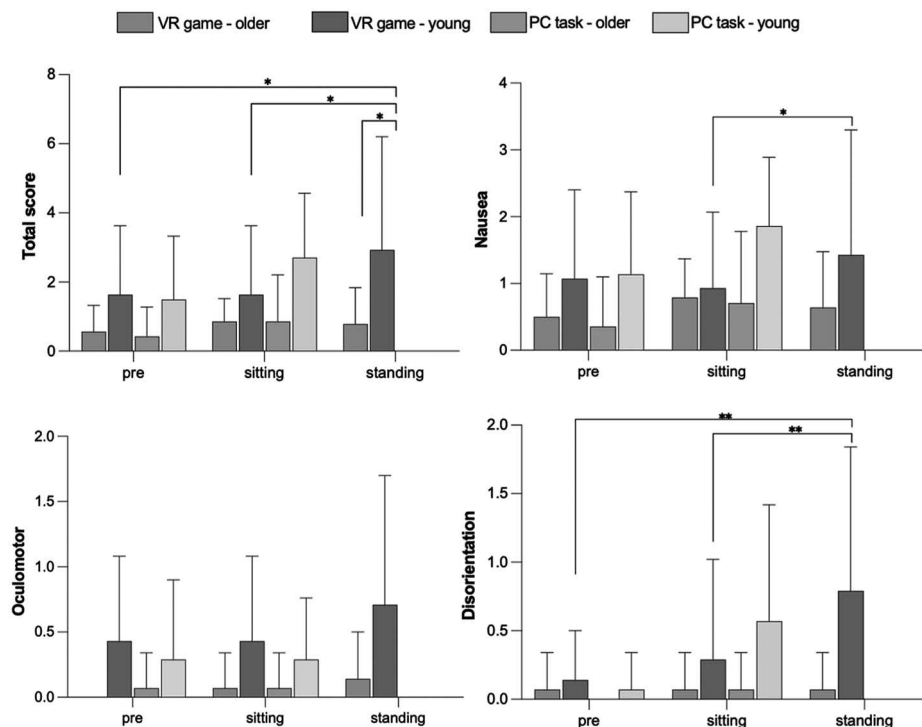


図3. SSQ スコア

Fig.3. The SSQ scores.

SSQ; Simulator Sickness Questionnaire. The error bars indicate $\pm$ SE. The asterisks (*) and (**) indicate a significant difference at a 95% and 99% confidence interval respectively.

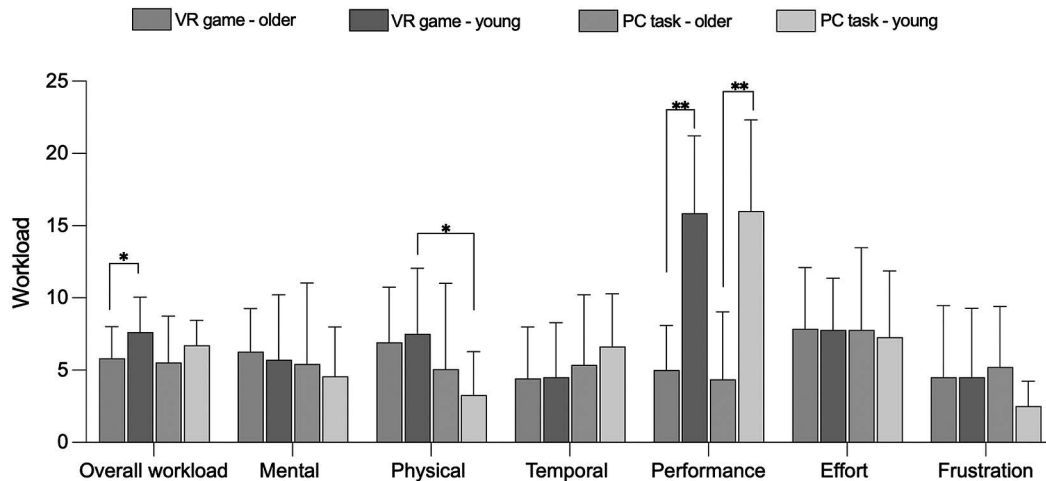


図4. NASA-TLX スコア

Fig.4. The NASA-TLX scores.

NASA-TLX; National Aeronautics and Space Administration Task Load Index. The error bars indicate $\pm$ SE. The asterisks (*) and (**) indicate a significant difference at a 95% and 99% confidence interval respectively.

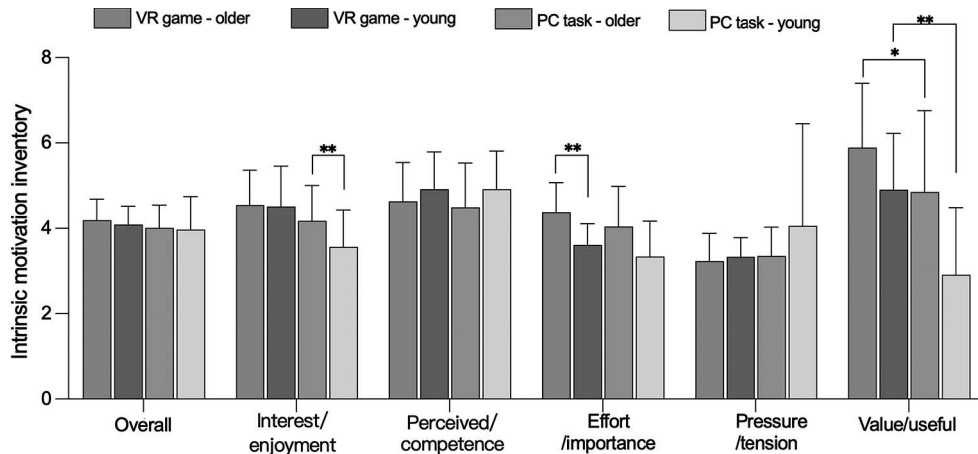


図5. IMI スコア

Fig.5. The IMI scores.

IMI; Intrinsic Motivation Inventory. The error bars indicate $\pm$ SE. The asterisks (*) and (**) indicate a significant difference at a 95% and 99% confidence interval respectively.

および条件の主効果 ($F(1,37) = 3.84, P < 0.05, \eta^2 = 0.13$) が有意であったが、群の主効果は有意ではなかった。高齢者においては、VR ゲーム前、VR 後 (座位)、VR 後 (立位) の間に有意な差はみられなかった。しかし、若者においては、VR 後 (立位) の方向感覚障害スコア ($M = 0.79, SD = 1.05$) は、VR 後 (座位) ($M = 0.29, SD = 0.73$) および VR ゲーム前 ($M = 0.14, SD = 0.36$) と比較して有意に高かった ($P < 0.01$)。

2. Mental workload (NASA-TLX) (図4)

全体の作業負荷スコアについて、群の主効果が有意であった ($F(1,26) = 4.48, P < 0.05, \eta^2 = 0.15$)。課題の種類にかかわらず、若者群の作業負荷は高

齢者群よりも高いことが明らかとなった。一方、課題の種類および課題の種類 $\times$ 群の交互作用は有意ではなかった。

パフォーマンス (Performance) については、群の主効果が有意であった ($F(1,26) = 48.99, P < 0.001, \eta^2 = 0.65$)。課題の種類にかかわらず、若者群のスコアは、高齢者群よりも有意に高かった。一方、課題の種類および課題の種類 $\times$ 群の交互作用は有意ではなかった。

3. Intrinsic Motivation Inventory (IMI) (図5)

興味/楽しさ (Interest/enjoyment) については、課題の種類の主効果が有意であった ($F(1,26) = 13.24, P < 0.005, \eta^2 = 0.34$)。群にかかわらず、VR

ゲームはPCタスクよりも有意に楽しさの評価が高かった。一方、群の主効果および課題の種類×群の交互作用は有意ではなかった。

努力/重要性 (Effort/importance) については、群の主効果が有意であった ($F(1,26)=9.55, P<0.01, \eta^2=0.27$)。課題の種類にかかわらず、高齢者群は若者群よりも高い努力スコアを示した。一方、課題の種類および課題の種類×群の交互作用は有意ではなかった。

価値/有用性 (Value/usefulness) については、群の主効果 ($F(1,26)=8.84, P<0.01, \eta^2=0.25$) および課題の種類の主効果 ($F(1,26)=19.20, P<0.001, \eta^2=0.43$) が有意であったが、課題の種類×群の交互作用は有意ではなかった。課題の種類にかかわらず、高齢者群は若者群よりも有意に高く、群にかかわらず、VRゲームはPCタスクよりも有意に高かった。

B. 実験2

1. 認知機能

Go/No-Go 課題の結果 (図6) : Go/No-Go 課題のGo条件における反応時間について、時間の主効果 ($F(1,24)=6.95, P<0.005, \eta^2=0.37$) および群の主効果 ($F(1,24)=4.80, P<0.05, \eta^2=0.29$) が有意であったが、時間×群の交互作用は有意ではなかった。まず、群にかかわらず、全体的に介入前よりも介入後 (1か月後および2か月後) の反応時間が有意に短縮されていた。これは、VRゲーム群とコントロール群の両群において、時間の経過とともに一定の改善がみられたことを示している。また、時間にかかわらず、VRゲーム群はコントロール群に比べて全体的に反応時間が短かった。特に、1か月後および2か月後の時点では、VRゲーム群のほうがコントロール群よりも有意に短い反応時間を示していた (それぞれ $P=0.05, P<0.05$)。VRゲーム群では、介入前、1か月後、2か月後の間に有意な差が認められたが、1か月後と2か月後の間には有意差はみられなかった。具体的には、Go条件の反応時間は、1か月後 ($M=0.41, SD=0.04$) は介入前 ($M=0.45, SD=0.05$) と比較して有意に短縮していた ($P<0.005$)。また、2か月後 ($M=0.40, SD=0.03$) も介入前より有意に短縮していた ($P<0.05$)。一方、コン

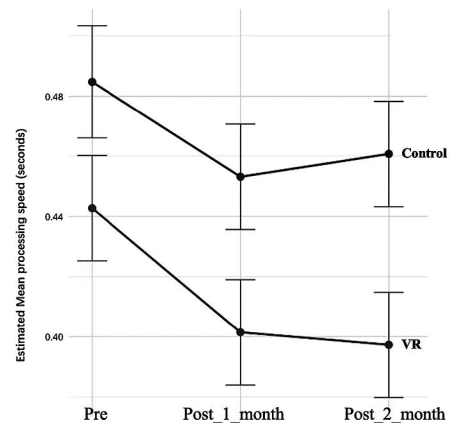


図6. Go/No-Go 課題のGo条件における測定時点 (介入前、1か月後、2か月後) の処理速度 (秒)

Fig.6. The processing speed (seconds) in the Go condition of the Go/No-Go task at the pre, post_1_month test, and post_2_month tests.

Error bars represent standard errors.

トロール群では、介入前と1か月後の間に有意な差が認められたが、介入前と2か月後、または1か月後と2か月後の間には有意差はみられなかった。具体的には、1か月後 ($M=0.46, SD=0.05$) の反応時間は介入前 ($M=0.48, SD=0.06$) より有意に短縮していた ($P<0.05$)。しかし、2か月後 ($M=0.47, SD=0.05$) は介入前および1か月後と比較して有意差は認められなかった。更に、介入前の時点ではVRゲーム群とコントロール群の間に有意差はみられなかったが、1か月後および2か月後では両群の間に有意な差が認められた。1か月後の時点では、VRゲーム群 ($M=0.41, SD=0.04$) の反応時間はコントロール群 ($M=0.46, SD=0.05$) より有意に短縮していた ($P=0.05$)。また、2か月後の時点では、VRゲーム群 ($M=0.40, SD=0.03$) はコントロール群 ($M=0.47, SD=0.05$) より有意に短縮していた ($P<0.05$)。これらの結果は、VRゲーム群が1か月後および2か月後の時点で一貫してコントロール群よりも短い反応時間を示したことを示唆している。

2. 身体機能

脚立ちテスト (目を開けた状態) の結果 (図7) : 開眼条件でのバランス維持時間について、時間の主効果が有意であった ($F(1,24)=4.38, P<0.05, \eta^2=0.27$)。これは、群にかかわらず、時間の経過によってバランス維持時間が全体的に延長したことを示している。一方、群の主効果および時間

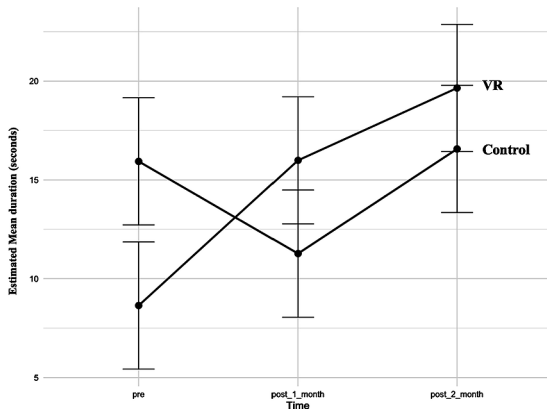


図7. 片脚立位テスト(開眼条件)における測定時点(介入前, 1か月後, 2か月後)の持続時間

Fig.7. The results of duration at pre, post_1_month test, and post_2_month test in the open eyes condition of one-leg balance test.

Error bars represent standard errors.

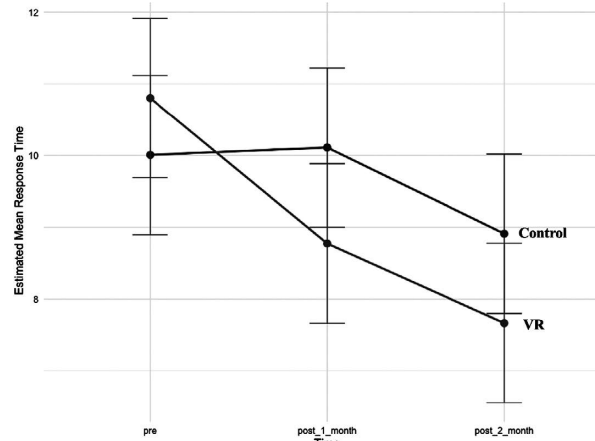
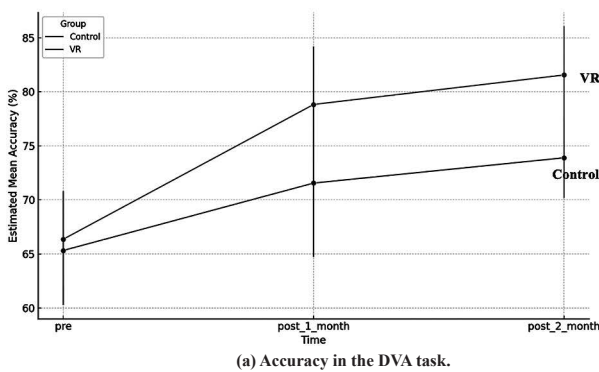


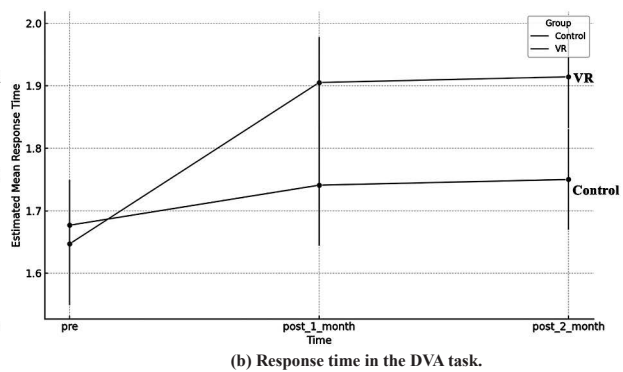
図8. 5回椅子立ち上がりテスト測定時点(介入前, 1か月後, 2か月後)の速度

Fig.8. The speed of 5 times chair stand test at pre, post_1_month, and post_2_month for VR and Control Groups in the 5 times chair stand test.

Error bars represent standard errors.



(a) Accuracy in the DVA task.



(b) Response time in the DVA task.

図9. DVA課題の(a)正答率および(b)反応時間の結果

Fig.9. The results of (a) accuracy and (b) response time in the DVA task.

DVA; dynamic visual acuity.

×群の交互作用は有意ではなかった。VRゲーム群では、介入前と2か月後の間に有意な差が認められた。具体的には、2か月後のバランス維持時間 ($M = 19.65$, $SD = 10.96$) は介入前 ($M = 8.65$, $SD = 6.20$) と比較して有意に延長していた ($P < 0.05$)。一方、コントロール群では、介入前、1か月後、2か月後の間に有意な差はみられなかった。

5回椅子立ち上がりテストの結果(図8): 立ち上がり速度について、時間の主効果 ($F(1,24) = 11.08$, $P < 0.005$, $\eta^2 = 0.48$) および時間×群の交互作用 ($F(1,24) = 3.57$, $P < 0.05$, $\eta^2 = 0.23$) が有意であったが、群の主効果は有意ではなかった。VRゲーム群では、介入前と1か月後、および介入前と2か月後の間に有意な差が認められた。具体的には、1か月後の立ち上がり速度 ($M = 8.77$, SD

$= 3.56$) は介入前 ($M = 10.80$, $SD = 4.58$) より有意に速くなっていた ($P = 0.05$)。また、2か月後の立ち上がり速度 ($M = 7.67$, $SD = 2.33$) も介入前 ($M = 10.80$, $SD = 4.58$) より有意に速くなっていた ($P = 0.05$)。一方、コントロール群では、介入前と1か月後、および介入前と2か月後の間に有意な差はみられなかった。しかし、1か月後と2か月後の間に有意な差が認められた。具体的には、2か月後の立ち上がり速度 ($M = 8.91$, $SD = 1.28$) は1か月後 ($M = 10.11$, $SD = 1.28$) より有意に速くなっていた ($P = 0.05$)。

3. 動体視力(図9)

ANOVAの結果、正答率については時間の主効果が有意であった ($F(1,24) = 7.98$, $P < 0.05$, $\eta^2 = 0.40$) が、群の主効果および時間×群の交互作用

表 1. 結果の概要
Table 1. The summary results.

Measures	VR game (n = 7)			Control (n = 7)		
	Pre	Post_1_month	Post_2_month	Pre	Post_1_month	Post_2_month
<i>Cognitive assessment</i>						
Go/No-Go task						
Response time (s)	0.45 ± 0.05	0.41 ± 0.04 ^{†**}	0.4 ± 0.03 ^{*†}	0.48 ± 0.06	0.46 ± 0.05*	0.47 ± 0.05
Discriminability index	6.78 ± 0.82	6.72 ± 0.92	7 ± 0.75	6.24 ± 1.22	6.48 ± 0.92	6.67 ± 0.96
Stroop task						
Response time (s)	1.71 ± 1.09	1.54 ± 1.18	1.16 ± 3.82	2.10 ± 12.62	1.99 ± 1.72	1.33 ± 6.03
Accuracy	0.91 ± 0.08	0.91 ± 0.08	0.90 ± 0.14	0.82 ± 0.16	0.80 ± 0.18	0.87 ± 0.09
Corsi block tapping task						
Block span	6.00 ± 1.16	5.57 ± 0.98	5.57 ± 0.98	4.86 ± 0.90	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
Trail making test						
Combined errors	6.00 ± 2.58	3.00 ± 2.45	2.86 ± 3.08	7.14 ± 7.20	3.14 ± 1.86	3.86 ± 5.08
Response time (s)	218.99 ± 94.63	184.71 ± 80.85	177.00 ± 70.56	264.08 ± 76.73	209.64 ± 56.28	219.72 ± 109.14
Attention network test						
Accuracy	0.98 ± 0.02	0.99 ± 0.01	0.94 ± 0.11	0.96 ± 0.04	0.97 ± 0.02	0.97 ± 0.02
Response time (ms)	667.61 ± 62.15	628.62 ± 50.55	607.93 ± 40.72	674.2 ± 109.23	622.08 ± 74.03	602.09 ± 56.71
<i>Dynamic visual acuity assessment</i>						
Dynamic visual acuity task						
Accuracy	66.36 ± 11.84	78.83 ± 14.17	81.56 ± 11.92*	65.32 ± 13.34	71.56 ± 18.09	73.9 ± 9.84
Response time (s)	1.65 ± 0.26	1.91 ± 0.19*	1.91 ± 0.22*	1.68 ± 0.19	1.74 ± 0.26	1.75 ± 0.21
<i>Physical assessment</i>						
Static balance test						
Open eyes	8.65 ± 6.2	15.99 ± 9.5	19.65 ± 10.96*	15.94 ± 7.1	11.27 ± 5.37	16.57 ± 10.32
Closed eyes	3.04 ± 2.4	3.13 ± 1.43	3.57 ± 1.52	3.1 ± 0.71	2.81 ± 2.1	3.95 ± 3.07
8 foot up-and-go test						
Safe condition	7.53 ± 1.62	6.89 ± 1.90	6.23 ± 1.18	8.35 ± 1.85	6.92 ± 1.15	7.56 ± 1.52
Quick condition	5.11 ± 1.66	4.91 ± 1.34	4.92 ± 1.35	5.66 ± 1.19	5.56 ± 1.11	5.77 ± 0.99
Back scratch test (cm)	-14.95 ± 15.84	-18.29 ± 13.88	-16.0 ± 15.34	-13.46 ± 12.09	-14.5 ± 15.13	-13.96 ± 12.76
Functional reach test (cm)	32.68 ± 5.46	35.51 ± 7.07	31.81 ± 5.51	31.75 ± 6.86	30.53 ± 3.94	28.68 ± 5.09
5 times chair stand test (s)	10.8 ± 4.58	8.77 ± 3.56*	7.67 ± 2.33*	10.11 ± 2.44	10.11 ± 2.28	8.91 ± 1.28 [#]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: Statistically significant difference within the group between the pre and post-test.

[†]: Statistically significant difference ($P < 0.05$) between the VR exergame and control groups in the post-test.

[#]: Statistically significant difference ($P < 0.05$) between the post_1_month and post_2_month in the control group.

は有意ではなかった。この結果は、群にかかわらず全体として正答率が時間とともに有意に向上したことを示している。Post hoc の検定として Bonferroni 検定を実施した結果、VR ゲーム群では、介入前と 2 か月後の間に有意な差が認められた。具体的には、2 か月後の正答率 ($M = 81.56$, $SD = 11.92$) は、介入前 ($M = 66.36$, $SD = 11.84$) と比較して有意に向上していた ($P < 0.05$)。一方、コントロール群では、介入前、1 か月後、2 か月後の間に有意な差はみられなかった。また、反応時間についても時間の主効果が有意であった (F

(1,24) = 5.82, $P < 0.05$, $\eta^2 = 0.33$) が、群の主効果および時間×群の交互作用は有意ではなかった。この結果は、群にかかわらず反応時間が時間の経過とともに変化したことを意味している。VR ゲーム群では、介入前と 1 か月後、および介入前と 2 か月後の間に有意な差が認められた。具体的には、1 か月後の反応時間 ($M = 1.91$, $SD = 0.19$) は介入前 ($M = 1.65$, $SD = 0.26$) と比較して有意に延長していた ($P < 0.05$)。更に、2 か月後の反応時間 ($M = 1.91$, $SD = 0.22$) も介入前 ($M = 1.65$, $SD = 0.26$) と比較して有意に延長していた ($P <$

0.05)。一方、コントロール群では、介入前、1 か月後、2 か月後の間に有意な差はみられなかった。実験2の結果は表1にまとめる。

考 察

本研究は、高齢者集団を対象に、多感覚要素を統合したVRゲームの受容性と健康増進への有効性を検討するために2つの実験を行った。

A. VRゲームの受容性(実験1)

高齢者に対し、本VRゲームがサイバーシックスネスを引き起こしにくいこと、既存のPCタスクと比較して作業負荷が有意に増加しないこと、更に高齢者のモチベーションやエンゲイジメントが向上し得ることを示唆する結果が得られた。特に、高齢者はVR環境における存在感や自律感を強く感じており、今後更なるゲーミフィケーション要素や難易度設定を導入することで、長期的な継続意欲を高められる可能性がある。作業負荷の結果について、インタビュー結果によると、若者はVRゲームをプレイする際、立位よりも座位を選択する傾向が強かった。その主な理由として、立位でのプレイは身体運動の負担が大きく、若者の多くは運動への意欲が低いため、できるだけ身体的負担の少ない座位を好んだことが挙げられる。一方、高齢者はVRゲームを通じた身体活動の向上を重視し、立位でのプレイを好む傾向があった。そのため、若者においては、立位でのVRゲームが身体的負荷を伴うことで課題負荷スコアが高くなった可能性がある。

B. 高齢者へのVRゲームの効果評価(実験2)

マルチセンサリーVRゲームトレーニングを8週間実施した結果、動体視力、抑制制御能力、静的バランス、下肢筋力において有益な効果が確認された。動体視力の結果について、VRゲーム群において動体視力タスクの正答率が向上したが、反応時間の延長も確認された。これは「速さ-正確さのトレードオフ(speed-accuracy trade-off)」の影響によるものであり、トレーニング後、被験者が正確性を優先する方法を採用した可能性が示唆される。このような方法変更は、加齢による認知・視覚機能の変化を反映している可能性があり、今後の研究では、トレードオフの影響を定量的に

評価し、動体視力の改善が実生活にどのような影響を及ぼすのかを検討する必要がある。

本研究のサンプルサイズは小さく($n=14$)、統計検定の検出力(power)が低い可能性がある。そのため、統計的有意性だけでなく、効果量(η^2)を考慮して結果を解釈することが重要である。Go/No-Go課題の反応時間に関して、群間差(VR群 vs コントロール群)は中程度から大きな効果($\eta^2=0.40$)を示し、VRトレーニングが課題パフォーマンスの向上に寄与した可能性が示唆された。身体機能に関しては、片脚立ちテスト(開眼条件)の効果量($\eta^2=0.27$)が中程度の影響を示し、VRゲームを用いたトレーニングが時間の経過とともにバランス能力に一定の影響を与えた可能性がある。更に、5回椅子立ち上がりテストの結果では、時間の主効果に対する効果量($\eta^2=0.48$)が大きな効果を示し、交互作用効果($\eta^2=0.23$)も中程度であった。これらの結果から、VRゲームが速度向上に及ぼす影響は統計的に有意であるだけでなく、実践的にも意味のあることが示唆された。しかし、サンプルサイズの小ささによる第II種の過誤(偽陰性)のリスクを考慮すると、今後の研究ではより大規模なサンプルサイズを用いた実験を行い、結果の一般化可能性を検証する必要がある。動体視力の結果については、サンプルサイズが小さいものの、効果量(η^2)に基づく分析により、VRトレーニングが正答率および反応時間に中程度から大きな影響を与えていることが示唆された。正答率に関して、時間の主効果は有意であり($\eta^2=0.40$)、時間要因が全体の40%の分散を説明している。この結果は、VRトレーニングが正答率の向上に対して比較的大きな影響を与える可能性を示している。群間効果は有意ではなかったものの、VR群では2か月後に正答率が有意に向上した一方で、コントロール群には有意な変化がみられなかった。これにより、VRトレーニングの有効性が一定程度支持されたと考えられる。反応時間に関しても、時間の主効果が有意であり($\eta^2=0.33$)、中程度の効果量が確認された。この結果は、VRトレーニングが反応時間の変化に寄与した可能性を示唆する。ただし、群間効果が有意ではなかったため、この変化がVRトレ

ニングの直接的な効果かどうかについては慎重に解釈する必要がある。以上の結果から、VR トレーニングは認知および身体機能のパフォーマンス向上に一定の影響を及ぼす可能性が示唆された。特に、正答率の向上においては比較的大きな効果($\eta^2 = 0.40$)が確認され、運動機能の向上に関しても一定の効果が示された。一方で、本研究のサンプルサイズが小さいため、統計的検定力が不足している点には注意が必要である。今後の研究では、より大規模なサンプルを用いることで、VR トレーニングの効果を更に詳細に検証し、その一般化可能性を高めることが求められる。

総 括

本研究では、多感覚を統合した VR ゲームを開発し、高齢者を対象にしてその有効性を検証した。本ゲームは、高齢者の動体視力、認知機能、身体機能を同時に向上させる可能性を秘めている。実験の結果、高齢者にとって受け入れやすく、積極的な参加意欲を引き出すことが示唆された。また、動体視力を含む認知機能および身体機能の改善に対して大きな潜在力があることも明らかにした。以上より、多感覚統合 VR ゲームは、高齢者の健康維持・増進を目的とした有望な介入方法として期待される。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なる助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団ならびに事務局の皆様に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Anguera JA, et al. (2013): Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, **501**, 97-101.
- 2) Cheong A, et al. (2013): Relationship between dynamic vision and balance in older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **54**, 1526.
- 3) Fan J, et al. (2002): Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*, **14**, 340-347.
- 4) Fillmore MT, et al. (2006): Acute effects of cocaine in two models of inhibitory control: implications of non-linear dose effects. *Addiction*, **101**, 1323-1332.
- 5) Li X, et al. (2025): The design of visual, cognitive, and physical modalities in VR games for older adults: a systematic review. *Int J Hum Comput Interact*, 1-26.
- 6) Li X, et al. (2024): Designing a multisensory VR game prototype for older adults - the acceptability and design implications. *Proceedings of the 2024 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI '24)*. Association for Computing Machinery, Article **20**, 1-18.
- 7) Li X, et al. (2023): The acceptability of a multisensory VR game for older adults. *2023 IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality Adjunct (ISMAR-Adjunct)*, 712-713.
- 8) Zhang C, et al. (2008): Visual function declines during normal aging. *Curr Sci*, **95**, 1544-1550.

AI と健康情報等のビッグデータを活用した生活習慣病の重症化予防 モデル作成と特定保健指導に有効な健康指数の開発に関する研究

坂 本 幸 平* 上 里 彰 仁* 坂 本 優 一**
針 生 和 弥**

RESEARCH ON THE CREATION OF MODELS FOR THE PREVENTION OF SERIOUS LIFESTYLE-RELATED DISEASES AND THE DEVELOPMENT OF HEALTH INDICES EFFECTIVE FOR SPECIFIC HEALTH GUIDANCE, ETC., UTILIZING AI AND BIG DATA SUCH AS HEALTH INFORMATION

Kohei Sakamoto, Akihito Uezato, Yuichi Sakamoto, and Kazuya Hariu

Key words: lifestyle-related diseases, metabolic syndrome, machine learning.

緒 言

近年、各自治体や医療保険者による生活習慣病の効果的な疾病管理の重要性が高まっている。栃木県の2018年の報告によると、特定健康診査受診者は約45万人、メタボリックシンドローム該当者が約7万人、メタボリックシンドローム予備群が約5万人、特定保健指導の終了者は約2万人であった。特定健康診査実施率は全国平均を下回り、また、特に人口の多い市町国保における特定保健指導の実施率が伸び悩む傾向がある。

研究実施に際して文献調査を行った公衆衛生分野での先行研究⁴⁾では、メタボリックシンドローム該当者の影響要因を示したが、脳・心血管系の関連要因を質問票から抽出することができなかった。数理モデルなどを活用した探索的研究³⁾では、ビッグデータを数理モデルで解析することにより

複雑な事象を定量化する手法の可能性が示された。生活習慣質問票データを使用した研究¹⁾では、生活習慣と運動量との関係を明らかにしている。

そこで、生活習慣病の早期予防に資する環境整備が必要であり特定保健指導に役立つツールが必要と考えた。このツールは、事業主および健康保険加入者への健康意識の啓発と並行し、受診者自身へ健康リスクを具体的に知らせるもので、より強力に動機づけを行い自律的で継続的な健康増進活動に移行できるよう支援することを意図したものである。

本研究では、健康情報などのビッグデータをAIなどの機械学習手法を用いることで、メタボリックシンドローム重症化因子の解明や合併症発症予測ツールを作成し、重症化予防に資する手法を検討することを目的とした。

* 国際医療福祉大学医療福祉・マネジメント学科

Department of Social Services and Healthcare Management, International University of Health and Welfare, Tochigi, Japan.

** 全国健康保険協会栃木支部企画総務部企画総務グループ

Planning and General Affairs Group, Planning and General Affairs Department, Tochigi Branch, Japan Health Insurance Association, Utsunomiya, Japan.

方 法

A. 研究対象データ

全国健康保険協会（協会けんぽ）栃木支部保有の生活習慣病予防健診データ（40歳未満含む）、特定健康診査データ、レセプトデータ（2019～2021年度分）を使用した。

分析に使用した項目は、年齢、性別、身体組成（体重、body mass index; BMI、腹囲など）、血圧、血液検査値（コレステロールや血糖値など）、メタボリックシンドロームの医師判定レベル、尿検査値、心電図所見、服薬状況、飲酒・喫煙状況、特定保健指導歴、その他生活習慣に関連する質問票データ（運動習慣・食習慣・睡眠状況など）である。

B. メタボリックシンドロームの重症度分類や合併症

本研究では、生活習慣病予防健診データ（40歳未満含む）と特定健康診査データから重症度を以下の4つに区分した。

①重症リスク群（心筋梗塞、脳卒中、慢性腎臓病に既往歴）、②中等度リスク群（メタボリックシンドローム該当者（心筋梗塞、脳卒中、慢性腎臓病に既往歴がある者を除く））、③軽度リスク群（心筋梗塞、脳卒中、慢性腎臓病に既往歴がある者を除くメタボリックシンドローム予備群）、④リスクなし群（生活習慣病にかかわる疾患の既往歴や治療歴がなく、検査数値異常が認められない）。

また、以下の疾患がレセプトデータ中に確認できた症例を合併症ありとし、識別はICD-10コードを使用して行った。高脂血症（E78, H350）、高血圧（I10～I15, I27）、糖尿病（E10～E14）、肥満（E66）、心筋梗塞（I21～I25）、狭心症（I20）、脳梗塞（I63, I69）、出血（I61, I69）、末梢動脈硬化症（I7020, I7021）、腎臓病（N119, N18）、心不全（I110, I500）、認知症（F03, G30～G31）、失明（H531, H54）、糖尿病性網膜症（E103, E113）、糖尿病性腎症（E112）に該当するコードを使用した。

C. 分析手法

表3の分析については、オリジナルリスク判定

となるメタボリックシンドローム重症度判定4区分（以下、オリジナルリスク判定4分類）を目的変数に設定し、規定要因を検証した。分析には機械学習の1つであるランダムフォレスト法（学習回数10000回）を使用し、目的変数に対する特徴量重要度を求めた。モデルの予測値算出には深層学習（deep learning 法：学習回数10000回、3層構造）を使用した。

表4のアソシエーション分析では、メタボリックシンドローム該当者における健診質問項目間の関係性を検証した。アソシエーションルールの長さは、分析が複雑になることを避けるため、2に設定し1つの項目に対して1つの項目が該当するように設定した。

表5のクラスター分析では、k-means法（距離計算方法はユークリッド距離による4クラスター）を用いて、患者属性や数値で表現できる検査数値を中心に分析をした。

表8のメタボリックシンドロームトリアージは、合併症を保有するリスク計算の意味で実施した。具体的には、健診およびレセプトデータを統合し、各疾患で治療を受けたことが推定できるものとみなし分析した。目的変数を各合併症の治療の有無とし、予測率は深層学習を使用することで算出した。

D. 分析ソフト

NTTデータ数理システム社の「Visual Mining Studio（データマイニングツール：オンプレミス型）」、ディープラーニングの予測モデル構築ツールとして、「Deep Learner（オンプレミス型）」を使用した。

E. 倫理面への配慮

本研究を実施するにあたり、国際医療福祉大学倫理委員会の承認を得た（承認番号：22-10-32）。

結 果

A. 生活習慣病予防健診データ（40歳未満含む）、特定健康診査データの概要

本研究で使用したデータを表1に示す。大きな傾向として2021年度と前年度比較として、生活習慣病予防健診受診者が前年度の約110%、特定健康診査受診者が123%増となった。

表 1. 調査データの概要
Table 1. Summary of research data.

	Health clinic attendees	Questionnaire	Specific health clinic attendees
2019	172750	204984	30377
2020	175975	210523	32905
2021	193225	235575	40385

Original risk determination	
1	16682
2	67239
3	60692
4	291182
total	435795

B. 年度別メタボリックシンドローム判定率の 推移と生活習慣病合併症の保有率

扶養家族を除く被保険者のみのデータを表 2 に示した。2021年度は特定健康診査受診者の増加と比例し、2019年と2020年の比較では、メタボリックシンドローム該当率は増加傾向であった。また、受診者が健診受診年度に医療へアクセスしているかを検証するため、同年度のレセプトデータを参照し、追跡ができた傷病名を集計した。

概要として、糖尿病、高血圧、脂質異常症、悪性新生物の治療について、それぞれの状況が明らかとなった。

表 2. メタボリックシンドローム保有率と合併症発生率
Table 2. Rates of metabolic syndrome and complications.

Results for 2021		
Health clinic patients 102572	The person 17973	Appropriate rate 17.5%
Major complications	Number of cases	Percentage
Diabetes mellitus	12727	4.8%
Hypertension	13387	5.1%
Dyslipidemia	13111	5.0%
Cardiovascular disease	6717	2.5%
Cerebrovascular disease	1507	0.6%
Malignant neoplasms	8840	3.3%
Other	208002	78.7%
Results for 2020		
Health clinic patients 149170	The person 26915	Appropriate rate 18.0%
Major complications	Number of cases	Percentage
Diabetes mellitus	11133	4.8%
Hypertension	14139	6.1%
Dyslipidemia	14139	6.1%
Cardiovascular disease	5784	2.5%
Cerebrovascular disease	1246	0.5%
Malignant neoplasms	7645	3.3%
Other	176126	76.5%
Results for 2019		
Health clinic patients 184053	The person 30459	Appropriate rate 16.5%
Major complications	Number of cases	Percentage
Diabetes mellitus	10535	4.6%
Hypertension	11134	4.9%
Dyslipidemia	13111	5.7%
Cardiovascular disease	5524	2.4%
Cerebrovascular disease	1326	0.6%
Malignant neoplasms	7372	3.2%
Other	180316	78.6%

C. メタボリックシンドローム重症度判定への 関連要因分析

オリジナルリスク判定4分類後、3か年の生活習慣病予防健診データ（40歳未満含む）、特定健康診査データを統合した435795件のデータセットを解析し、関連因子抽出のため機械学習を用いて解析できた結果を表3に示す。

特徴量重要度の高い変数には、腹囲リスクや血圧リスク、空腹時血糖、特定保健指導の実施の有無が関連していることが判明した。

オリジナルリスク判定4分類の deep learning による予測結果（area under curve; AUC）は、0.983であった。

D. クラスター分析およびアソシエーション分 析結果

表4のアソシエーション分析では、質問票の項目を検証し52410のルールを得た。Support 値および Lift 値が高い順に並び換え上位10項目を確認した。概要として、20歳からの体重変化がある場合は30分程度の運動習慣がない、20歳からの体重変

化がない場合は喫煙や飲酒の習慣がない、特定保健指導の希望がない場合は30分以上の運動習慣と20歳からの体重変化がないと回答するケースが多いことが確認できた。

表5では、分析データにおける項目間の関係性を検証した。個別データから似ているデータ同士をグルーピングする分析手法であるクラスター分析結果では、本研究の重症度判定分類数と等しく4つのグルーピング数を設定した。グループ1は、構成数が最も多く腹囲やBMI、その他検査数値が低い結果であった。グループ2は、腹囲が低く拡張期血圧やその他の検査数値がグループ内で2番目に低いものであった。グループ3は、検査数値が概ね2番目に高かった。グループ4は、年齢が最も若く、検査数値が概ねグループ内で最も高かった。

E. 特定保健指導を受け健康改善につながる要 因の分析

分析対象データのメタボリックシンドロームリスクの医師判定項目を活用し、3年間の生活習慣病予防健診および特定健康診査結果を個別かつ時系列に検証し、2回以上健診を受けた症例の変化を観測するため4群（改善群、維持群、悪化群、判定不能（1回のみ受診））に分類し概要を確認した。また、特定保健指導歴が確認できたグループを特定保健指導あり群とし、特定保健指導の有無に関係する要因を機械学習で抽出した（表6）。

特定保健指導実施に関連する因子は、メタボリックシンドローム予備群であること、HbA1cの数値、収縮期血圧、年齢などが抽出された。また、特定保健指導歴があるグループの判定改善の有無に関連する要因分析では、質問票より確認できた特定保健指導効果として、睡眠、食べ方（間食）、飲酒、生活習慣の改善、飲酒量に違いがあると結果が得られた。

また、特定保健指導歴があるグループの判定改善の有無に関連する要因分析（表7）では、食べ方（間食）、飲酒、生活習慣の改善、飲酒量の項目が判定改善因子として関連していることがわかった。

表3. 機械学習による解析結果

Table 3. Machine learning analysis results.

VariableName	Importance
Abdominal risk	44.3
Neutral fat	31.2
Fasting blood glucose	25.5
Health guidance	22.0
Abdominal circumference	16.8
Blood pressure risk	12.2
Systolic blood pressure_First	7.6
Diastolic blood pressure_First	6.6
Diastolic blood pressure_Other	4.7
HDL	4.4
Body weight	4.2
Systolic blood pressure_Other	2.3
HbA1c	2.3
Gamma GTP	2.2
Gender	2.2
Body mass index	1.8
Subject of health guidance	1.8
Diastolic blood pressure_Second	1.2
Total cholesterol	1.1
GPT	0.9

Factor analysis of original risk determination.

表4. アソシエーション分析結果
Table 4. Association analysis results.

Support:top10	Antecedents	Consequents	Confidence	Support	Lift	Conviction	n_pairs	n_antecedents	n_consequents
	Questionnaire anemia-No	Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	80	69.6	1.0	1	52410	65890	58500
	Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	Questionnaire anemia-No	90	69.6	1.0	1	52410	58500	65890
	Questionnaire anemia-No	Questionnaire eating habits-No	74	65.1	1.0	1	49081	65890	55042
	Questionnaire eating habits-No	Questionnaire anemia-No	89	65.1	1.0	1	49081	55042	65890
	Questionnaire anemia-No	Questionnaire Weight change since age 20- Yes	74	64.3	1.0	1	48462	65890	53814
	Questionnaire Weight change since age 20- Yes	Questionnaire anemia-No	90	64.3	1.0	1	48462	53814	65890
	Questionnaire Health Guidance Desired-No	Questionnaire anemia-No	90	60.3	1.0	1	45453	50379	65890
	Questionnaire anemia-No	Questionnaire Health Guidance Desired-No	69	60.3	1.0	1	45453	65890	50379
	Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	Questionnaire Weight change since age 20-Yes	75	58.0	1.0	1	43717	58500	53814
	Questionnaire Weight change since age 20- Yes	Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	81	58.0	1.0	1	43717	53814	58500
Lifestyle-related disease prevention medical checkup data. n = 75347.									
Lift:top10	Antecedents	Consequents	Confidence	Support	Lift	Conviction	n_pairs	n_antecedents	n_consequents
	Questionnaire chewing- Yes+Questionnaire Weight change since age 20-No	Questionnaire smoking-No+Questionnaire anemia-No+Questionnaire drinking alcohol-No	68	1.1	45.5	3	839	1227	1132
	Questionnaire smoking-No+Questionnaire anemia-No+Questionnaire drinking alcohol-No	Questionnaire chewing-Yes+Questionnaire Weight change since age 20-No	74	1.1	45.5	4	839	1132	1227
	Questionnaire chewing- Yes+Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	Questionnaire smoking-No+Questionnaire anemia-No+Questionnaire drinking alcohol-No	68	1.1	45.3	3	839	1232	1132
	Questionnaire smoking-No+Questionnaire anemia-No+Questionnaire drinking alcohol-No	Questionnaire chewing-Yes+Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	74	1.1	45.3	4	839	1132	1232
	Questionnaire chewing- Yes+Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	Questionnaire smoking-No+Questionnaire Health Guidance Desired-No+Questionnaire drinking alcohol-No	69	1.1	45.1	3	844	1232	1145
	Questionnaire smoking-No+Questionnaire Health Guidance Desired-No+Questionnaire drinking alcohol-No	Questionnaire chewing-Yes+Questionnaire Exercise habits of at least 30 minutes-No	74	1.1	45.1	4	844	1145	1232
	Questionnaire smoking-No+Questionnaire anemia-No+Questionnaire drinking alcohol-No	Questionnaire chewing-Yes+Questionnaire how to eat Yes_eating quickly, etc.-No	74	1.1	45.0	4	839	1132	1241
	Questionnaire chewing- Yes+Questionnaire how to eat Yes_eating quickly, etc.-No	Questionnaire smoking-No+Questionnaire anemia-No+Questionnaire drinking alcohol-No	68	1.1	45.0	3	839	1241	1132
	Questionnaire chewing- Yes+Questionnaire Weight change since age 20-No	Questionnaire smoking-No+Questionnaire Health Guidance Desired-No+Questionnaire drinking alcohol-No	68	1.1	45.0	3	839	1227	1145
	Questionnaire smoking-No+Questionnaire Health Guidance Desired-No+Questionnaire drinking alcohol-No	Questionnaire chewing-Yes+Questionnaire Weight change since age 20-No	73	1.1	45.0	4	839	1145	1227

Lifestyle-related disease prevention medical checkup data. n = 75347.

表 5. クラスター分析
Table 5. Cluster analysis.

Id	1	2	3	4
Size	243640	63055	88162	40938
Age	51.2	51.1	51.7	50.9
Weight	64.6	65.5	65.9	74.4
Body mass index	23.6	23.8	24.0	26.1
Abdominal circumference	83.0	83.3	83.7	90.3
Diastolic blood pressure_First time	76.0	66.6	68.0	79.8
Diastolic blood pressure_Second time	5.2	34.3	35.9	16.5
Diastolic blood pressure_Other	0.2	79.0	79.7	20.1
Total cholesterol	206.2	206.2	209.1	228.2
Neutral fat	92.4	100.0	101.6	306.3
HDL	64.2	64.0	64.1	48.6
LDL	123.6	124.2	125.1	128.8
GOT	23.0	23.5	24.0	31.1
GPT	23.9	24.9	25.9	40.3
Gamma GTP	35.0	37.8	38.8	89.5
Fasting blood glucose	86.2	87.1	87.8	87.5
HbA1c	0.9	0.3	3.4	1.5
Urinary glucose	1.1	1.1	1.2	1.3
Uric acid	5.4	5.4	5.5	6.4
Serum creatinine	0.8	0.8	0.8	0.8
Urinary protein	1.2	1.1	1.1	1.3
Urinary occult blood	1.2	1.1	1.1	1.2
eGFR	78.2	78.5	77.2	77.7
Residual	21431642.1	8285654.9	11652561.8	7465626.1

表 6. 特定保健指導の実施状況の分析結果
Table 6. Results of analysis of health guidance implementation.

VariableName	Importance
Health guidance targets	34.0
Pre-metabolic group	24.6
HbA1c	15.3
Medication_Blood pressure	13.0
Systolic blood pressure_Other	9.9
Age	6.2
Diastolic blood pressure_Other	4.1
Abdominal risk	3.3
Unmedicated flag	2.7
Fasting blood glucose	1.9
Abdominal circumference	1.5
Diastolic blood pressure_First time	1.3
Systolic blood pressure (other)	1.2
Questionnaire Sleep	1.1
Questionnaire Alcohol consumption	1.0
Medication_Lipids	1.0
Questionnaire Anemia	1.0

AUC (area under curve) = 0.866984.

表 7. 特定保健指導あり群 (n = 25616) における判定改善の有無に関連する要因分析

Table 7. Factor analysis related to the presence or absence of judgment improvement in the group with health guidance (n = 25616).

VariableName	Importance
Questionnaire Sleep	4.5
Questionnaire Eating3_Snacking	3.9
Questionnaire Anemia	3.4
Questionnaire Drinking	1.6
Questionnaire Lifestyle modification	1.3
Questionnaire Chewing	1.0
Questionnaire Health guidance desired	1.0
Questionnaire Eating style 1_Eating quickly, etc.	0.9
Questionnaire Walking or physical activity	0.8
Questionnaire Eating habits	0.7
Questionnaire Weight change since age 20	0.7
Questionnaire Smoking	0.6
Questionnaire Eating style 2_Before bedtime	0.4
Questionnaire Exercise habits for more than 30 minutes	0.2
Questionnaire Walking speed	0.1

表 8. メタボリックシンドローム トリアージ

Table 8. Metabolic syndrome triage.

Health risk I		No abnormalities of note			
Health risk II	Diabetes	High blood pressure	Hyperlipidemia	Chronic kidney disease	Fatsuma
Metabolic syndrome	66.1%	78.7%	50.0%	60.6%	73.9%
Health risk III	Diabetic nephropathy	Diabetic retinopathy	Peripheral arteriosclerosis	Angina pectoris	
	92.9%	50.0%	100.0%	62.0%	
Health risk IV	Cerebral infarction	Myocardial infarction	Cerebral hemorrhage	Heart failure	Dementia
	66.7%	67.9%	57.5%	78.7%	61.3%

F. メタボリックシンドロームトリアージの試作

先行研究²⁾を参考に本研究結果(表2, 3)を更に発展させ、以下のマトリックス表を試作した。重症化することで合併する可能性があるとして、いる疾患を分類し、それぞれの疾患の有無を目的変数にし、保有リスク確率を深層学習で算出した(n = 284301)。

合併症保有リスク確率が高い順に、末梢動脈硬化症、糖尿病性腎症、高血圧、心不全が顕著であることが判明した。

本研究で試作したツールの検証については、新型コロナウイルス感染症の流行により、現場での使用を通しての検証が困難となった。データ提供機関所属の保健師からは、通院していない健診受

診者の特定保健指導が大半であるが、検査数値が適正値を外れる特定保健指導対象者への動機づけなどに使用できる可能性がある旨、コメントを得た。

考 察

新型コロナウイルス感染症の流行は、公衆衛生に関する市民の危機意識を高める一方、医療機関受診を控える動きを誘発したことは周知のとおりである。その動きに付随して健診の受診自体が減少する可能性も考えた。しかし、表1の結果より、2019年度と2021年度を比較すると、健診の受診は増加したが、メタボリックシンドローム該当率も増加したことは、健康増進の点でネガティブなことである。年度を経ることで更に特定健康診査の

受診者およびメタボリックシンドローム該当者が増加することは、本来健診を受け必要に応じて特定保健指導を受けてしかるべき対象者の増加につながる。特定保健指導を受ければ最終的には、県内の中小企業労働者の健康を維持することに寄与し、企業価値向上につながるものと考えた。

特定健康診査受診者のうち、医療へのアクセスがあり、生活習慣病由来と考えられている疾患の合併症例を検証できた範囲において、状況が明らかとなった。今後、メタボリックシンドローム該当者の合併症保有状況を明らかにすることでヘルスケアマネジメントの効果を検証することができると考えた。

特定保健指導実施に関連する要因分析では、年齢などの背景要因、血圧リスク、代謝リスク、メタボリックシンドローム予備群であることが抽出された。血圧や代謝リスクはメタボリックシンドローム判定の診断ロジックに活用されているため、結果の妥当性は担保されていると考えた。

予備群が要因として選択された背景には、健康リスクの積み重ねの結果、重症化しメタボリックシンドローム該当者として判定されている状況を理解した。したがって、健康リスクを1つでも確認した段階（予備群）での介入があれば、メタボリックシンドローム該当者の数自体をマネジメントできる余地もあると考えた。

特定保健指導の実施歴があるメタボリックシンドローム該当者の医師判定結果を時系列に確認し、改善の有無を検証した分析では、食べ方（間食）、飲酒、生活習慣の改善、飲酒量の項目が改善するか否かと関連していることがわかった。これは、保健師などの特定保健指導効果として、動機づけによる行動変容の成果が確認できたと考える。また、重症化予防因子としても当該項目が関連していることも示唆された。

メタボリックシンドローム重症度判定への関連要因として、腹囲リスクや代謝リスクのほかに、特定保健指導の実施の有無が関連している結果が得られた。特定保健指導の効果として、重症化に関連するリスクの低減に資する行動変容が健康増進へ寄与している可能性が考えられた。

特定健康診査や特定保健指導の受診率を高める

ことは至上命題であるが、未受診者の大半が健康に対して無関心層であることは周知のとおりである。保健師や管理栄養士により、献身的な特定保健指導を実施するも行動変容に至らないケースや特定保健指導自体を受けない事例は公衆衛生上の問題である。そこで、特定保健指導などで活用できるツールの開発を検討した。

メタボリックシンドロームトリアージ作成のため、3年分の健診データをもとに解析したところ合併症保有リスク確率の上位は、末梢動脈硬化症や高血圧、糖尿病性腎症や心不全であった。この点は、リスクが積み重なり大きな合併症を引き起こす概念である、メタボリックドミノの理論を支持する内容であると考えた。とりわけ、生活習慣の乱れが及ぼすといわれている疾患に対して早期受診勧奨のかたちで介入できるなら、心筋梗塞や脳梗塞などの医療費高騰や生活の質を低下させる重篤な状況を回避できる可能性がある。

本研究で試作したツールを特定保健指導時に活用することで、健診受診者が自身の合併症発症リスクを確認し、健康増進への行動変容を引き出せる可能性がある。一方、健康診断や特定健康診査を受けていない無関心層へのハイリスクアプローチも課題が残されている。

最後に、ICT（information and communication technology）の可能性を最大化し蓄積したデータを健康福祉に利用することができれば、多くの人の幸福度向上にも寄与すると考える。

総 括

本研究では、健康情報やレシピなどのビッグデータから機械学習を活用することで、メタボリックシンドローム該当者の背景を探索し、重症化予防に貢献する特定保健指導に有効なツールの開発を目標に実施した。重症度別に区分し関連因子を検討した結果、腹囲や心血管の既往が認められる特徴を得た。また、特定保健指導の成果につながる可能性のある分析結果を得ることができたため、今後、重症化予防の観点では、当ツールを使用した特定保健指導により、伴走的支援を実施することが必要と考えた。更に、メタボリックシンドローム該当者数を抑えるためには、リスクの

増加を抑制しメタボリックシンドローム予備群への介入により重症化および合併症保有を阻止するマネジメントが必要と考える。

参 考 文 献

- 1) 橋本紀彦(2021)：生活習慣質問票データによる特定健診でのメタボリック症候群の特徴分析．日本感性工学会論文誌, **20**, 9-17.
- 2) 伊藤 裕(2018)：メタボリックドミノと先制医療．日本内科学会雑誌, **107**, 1913-1920.
- 3) 大山飛鳥(2022)：ビッグデータのデータサイエンス～ニューノーマル時代のビッグデータ～：招待論文：2．大阪府の特定健康診査データの因果探索．情報処理, **63**, 19-47.
- 4) 蔦谷裕美(2017)：特定健康診査における標準的な質問票の生活習慣項目とメタボリックシンドローム、高血圧発症との関連：5年間の追跡調査．日本公衆衛生雑誌, **64**, 258-269.

COVID-19回復後患者における運動・生活行動障害とメンタルヘルス低下の実態と将来的支援内容の考察

松 石 雄二郎* 大久保 暢 子*

CONDITION OF DAILY LIFE ACTIVITY DISORDERS IN PATIENTS AFTER RECOVERY FROM COVID-19 AND CONSIDERATION OF FUTURE SUPPORT CONTENT: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Yujiro Matsuishi and Nobuko Okubo

Key words: COVID-19, daily life activity disorders, aftereffects of COVID-19.

緒 言

COVID-19は感染症であるものの、脳血管への合併症や脳に影響を与えることが多く報告されている。合併症としては脳での血栓形成が報告されており^{1,5)}、脳卒中などを併発するリスクが指摘されているとともに、先行研究では、重症者の約33%が脳神経系の合併症を併発し、軽症であった患者も brain fog（ブレインフォグ）と呼ばれる思考能力の低下などが指摘されている³⁾。疾患に起因した思考・記憶・言語・注意などの脳機能の一部に障害が起きた状態は、高次脳機能障害と定義されている。高次脳機能障害を抱える患者への生活支援は、日本脳卒中学会でも重要視されており、支援の拡充が必要とされている。特に、2022年度から脳卒中相談窓口は保険点数が得られることとなったが、いまだ支援内容に関して定まっておらず、脳卒中相談窓口での対応や、退院後のサポート体制構築のためのニューロサイエンス看護に関するエビデンスが必要とされている。

先行研究では³⁾、COVID-19罹患後に、高次脳機能障害を含む後遺症が報告されているが、これらは入院患者を対象とした研究であるとともに、対象者の平均年齢は60歳代前後と高い。しかし、高次脳機能障害のような症状は、社会で仕事を遂行する際に影響が出ることが多く、壮年期においても高次脳機能障害のような認知機能の低下などが後遺症として生じているかを調査することは重要であると考えられる。

よって本研究においては、20～40歳の COVID-19 罹患経験者の回復後における高次脳機能障害と生活行動障害に関する実態調査を行い、回復後の生活支援を考察する。

方 法

A. 対象者

アンケート当時、20～40歳の市民を対象に、デルタ株流行中（2021年8月～2022年1月）に COVID-19陽性になった群（罹患経験者群）、一度も COVID-19陽性と判断されなかった群（非罹

* 聖路加国際大学大学院看護学研究科 Neuroscience Nursing, Graduate School of Nursing Sciences, St. Luke's International University, Tokyo, Japan.
ニューロサイエンス看護学

患経験者群)の生活行動障害の程度を観察した。それぞれの群、ともに2021年8月以降COVID-19陽性以外の原因で他の疾患により入院した者は除外とした。

B. 対象者属性データの収集

本研究はオンライン調査によって行った。リクルート方法としては株式会社アスマーク社よりアンケートの対象者に合致するモニターへアンケートの回答依頼を行った。対象者の属性データとして、アンケート調査では生活行動障害に影響を及ぼすと考ええる年齢、性別、既往歴、職種を調査した。また、罹患経験者群のみに37.5度以上の発熱が続いた日数、罹患時の最大の体温、入院した場合は入院日数、ICU入室の有無の回答を依頼した。

C. 生活行動障害の測定方法

対象者の生活行動障害を日本語版Healthy Aging Brain Care Monitor-Self Report (HABCM-SR)を用いて、認知機能、身体機能、行動と気分の3つの領域で評価を行った。

HABCM-SRは2008年に開発され、認知的、機能的、心理的症状に関して多面的にアセスメントできるツールとしてプライマリ・ケアの現場で使用する目的で開発された。その後、ICU退室後に生じる認知的、機能的、心理的な後遺症に関して、有効に測定できることが示されており、日本語版においても信頼性・妥当性が高いことが報告されている⁴⁾。なお、Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items (DASC-21)を使用することによる認知機能の評価を追加的に行う予定であったが、筆者らは2023年にHABCM-SRとDASC-21による認知機能評価に高い相関性があることを明らかにした。そのため、重複したアンケートによって参加者への負担が増加すること、評価内容が重複することからHABCM-SRのみを使用することとした。

D. 統計解析

属性データに関する統計解析として、罹患経験者群、非罹患経験者群の2群間での患者属性データに関してt検定またはカイ二乗検定を用いて評価した。また、HABCM-SRを用いた認知機能、身体機能、行動と気分の3つの領域の重症度に関して、①非罹患経験者、②罹患経験者で入院を要

さなかった者、③罹患経験者で入院を要した者の3群間でKruskal-Wallis検定を用いて評価した。HABCM-SRを用いた認知機能、身体機能、行動と気分の3つの領域の重症度と関連する因子を、MM推定にてロバスト回帰推定を用いて多変量解析を行い評価した。投入する共変量は、性別、生活習慣病(糖尿病、高血圧、脂質異常症)、脳血管疾患、心疾患、心療内科への通院歴とした。また同様の共変量で、MM推定にてロバスト回帰推定を用いて多変量解析を行い、罹患経験者の群のみで、認知機能、身体機能、行動と気分の3領域へ影響を与える罹患時の情報(入院日数、発熱日数、発熱時の最大体温、ICU入室の有無)を評価した。また、発生率を観測する予定であったが、日本人におけるカットオフ値に関して妥当な研究報告がなかったため、発生率の測定は行わないこととした。すべての統計はSPSS29(IBM社)で解析を行った。

E. サンプルサイズ計算

2021年の研究ではCOVID-19罹患後患者の11%に認知機能の低下が12週間後に認められていた³⁾。対照群での認知機能低下の発生率を0%と仮定し、実験群の認知機能低下が11%に発生すると考え、 $\alpha = 0.01$ 、Power = 0.99で算出した結果、各群で195名の対象者が必要と算出された。

F. 倫理審査

本研究は聖路加国際大学倫理委員会より承認を得て実施された(承認番号:2023-544)。

結 果

A. 属性データ

400名から回答を得た。男女比は均等であり(非罹患経験者群:女性50%,男性50%,罹患経験者群:女性50%,男性50%)、年齢の平均値はそれぞれの群で30歳であり、2群間で男女比、年齢の有意差は認められなかった(表1)。

また、HABCM-SRを用いた認知機能、身体機能、行動と気分の3領域の重症度は、認知機能、行動と気分は、非罹患経験者、罹患経験者で入院を要さなかった者、罹患経験者で入院を要した者の順に有意に重症度が高くなっていた(表2)。認知機能の領域の中央値(四分位範囲)は、非罹患経

表 1. 属性データ
Table 1. Demographic data.

Item	COVID-19 patients		Non-patients		P-value
Age, mean (SD)	30.64 (5.937)		30.73 (5.816)		0.88
Female, mean (SD)	100	(50)	100	(50)	1.0
Past medical history, n (%)					0.89
Diabetes mellitus	7	(3.5)	1	(0.5)	
Hypertension	8	(4.0)	2	(1.0)	
Dyslipidemia	4	(2.0)	2	(1.0)	
Cerebrovascular disease	0		0		
Heart disease	0		0		
Psychiatric clinic visits	11	(5.5)	12	(6.0)	
Occupations, n (%)					0.97
Food manufacturing, wholesale, and retail	10	(5.0)	8	(4.0)	
Beverage Manufacturing, wholesale, and retail	2	(1.0)	0		
Household goods manufacturing, wholesale, and retail	0		0		
Automotive manufacturing, wholesale, and retail	8	(4.0)	6	(3.0)	
Apparel & footwear manufacturing, wholesale, and retail	1	(0.5)	5	(2.5)	
Retail	3	(1.5)	8	(4.0)	
Pharmaceuticals manufacturing & wholesale	5	(2.5)	0		
Cosmetics manufacturing & wholesale	0		3	(1.5)	
Electronics manufacturing & wholesale	3	(1.5)	2	(1.0)	
Other manufacturing & wholesale	26	(13.0)	25	(12.5)	
Banking, securities, insurance, other finance	9	(4.5)	9	(4.5)	
Real estate	3	(1.5)	2	(1.0)	
Construction & civil engineering	9	(4.5)	7	(3.5)	
Transport	10	(5.0)	15	(7.5)	
IT & telecommunications	16	(8.0)	31	(15.5)	
Media related	0		0		
Advertising agency, publishing & printing	0		0		
Market research company & think tank	0		0		
Other services	21	(10.5)	25	(12.5)	
Medical & welfare services	26	(13.0)	22	(11.0)	
School & education industry	11	(5.5)	11	(5.5)	
Government, Municipalities, public corporations	11	(5.5)	9	(4.5)	
Industries not listed above	58	(29.0)	50	(25.0)	
HABCM-SR, mean (SD)					
Cognitive function	9.40 (4.01)		7.90 (2.868)		< 0.001
Physical function	20.61 (10.19)		16.91 (8.36)		< 0.001
Behavior and mood	13.49 (4.81)		11.74 (3.36)		< 0.001

SD; standard deviation.

HABCM-SR; Healthy Aging Brain Care Monitor-Self Report.

験者で 6 点 (6~10点)、罹患経験者で入院を要
さなかった者で 7 点 (6~12点)、罹患経験者で
入院を要した者で 12 点 (6~15点)であった (そ
れぞれの群間で $P < 0.05$)。また、行動と気分の
領域では非罹患経験者で 10 点 (10~12点)、罹患
経験者で入院を要さなかった者で 11 点 (10~14点)、

罹患経験者で入院を要したもので 18 点 (11~27点)
であった (それぞれの群間で $P < 0.05$)。身体機
能に関しては、非罹患経験者と罹患経験者で入院
を要した者の間のみで有意差が認められた。〔身
体機能の領域の中央値：非罹患経験者で 11 点 (四
分位範囲 11~24点)、罹患経験者で入院を要さな

表 2. 3 群間での比較データ
Table 2. Comparative data between the three groups.

Item	Non-patients	COVID-19 patients: Non-Hospitalized	COVID-19 patients: Hospitalized
Cognitive function	6 (6,10) ^{†, ‡‡}	7 (6,12) ^{※, ‡‡}	12 (6,15) ^{※※, ††}
Physical function	11 (11,24) ^{‡‡}	15 (11,29)	19 (11,25) ^{※※}
Behavior and mood	10 (10,12) ^{††, ‡‡}	11 (10,14) ^{※※, ‡‡}	18 (11,27) ^{※※, ††}

Values represent the median (interquartile range).

* Compared to non-patients: $P < 0.05$, ** Compared to non-patients: $P < 0.01$, † Compared to COVID-19 patients who were not hospitalized: $P < 0.05$, †† Compared to COVID-19 patients who were not hospitalized: $P < 0.01$, ‡ Compared to hospitalized COVID-19 patients: $P < 0.05$, ‡‡ Compared to hospitalized COVID-19 patients: $P < 0.01$.

表 3. 多変量解析：認知機能、身体機能、行動と気分の3領域への COVID-19の影響

Table 3. Multivariate analysis: effects of COVID-19 on three domains: cognitive function, physical function, and behaviour and mood.

Item	Cognitive function		Physical function		Behavior and mood	
	Standardized regression coefficient (95%CI)	P-value	Standardized regression coefficient (95%CI)	P-value	Standardized regression coefficient (95%CI)	P-value
COVID-19	1.48 (0.79-2.16)	< 0.001	3.79 (1.95-5.62)	< 0.001	2.91 (1.36-4.46)	< 0.001
Psychiatric	0.63 (-0.69-1.97)	0.34	-0.95 (-4.32-2.41)	0.58	2.53 (-2.10-7.17)	0.285
Diabetes	0.06 (-2.5-2.70)	0.96	-6.65 (-10.28--3.03)	< 0.001	3.79 (-0.26-7.85)	0.067
Hypertension	0.93 (-1.37-3.23)	0.42	4.20 (-0.38-0.88)	0.07	-2.53 (-6.21-1.14)	0.176
Dyslipidemia	-0.30 (-4.10-3.48)	0.87	-0.79 (-9.11-7.51)	0.85	-0.61 (-1.40-0.17)	0.128
Gender	-0.13 (-0.81-0.55)	0.7	0.17 (-1.65-1.99)	0.85	-0.67 (-0.13--0.003)	0.041
Age	0.01 (-0.04-0.07)	0.61	0.15 (-0.003-0.31)	0.05	1.71 (0.93-2.50)	< 0.001

For COVID-19, the presence or absence of infection was included as a factor. Psychiatry, diabetes, hypertension, and For COVID-19, the presence or absence of infection was included as a factor. Psychiatry, diabetes, hypertension, and dyslipidemia indicate the history of visits for each condition. The history of visits for cerebrovascular diseases was excluded from the analysis as there were no applicable cases.

CI; confidence interval.

表 4. 多変量解析：要因解析 3つの側面
Table 4. Multivariate analysis: factor analysis three aspects.

Item	Cognitive function		Physical function		Behavior and mood	
	Standardized regression coefficient (95%CI)	P-value	Standardized regression coefficient (95%CI)	P-value	Standardized regression coefficient (95%CI)	P-value
Fever duration	0.44 (0.09-0.80)	0.01	0.69 (-0.16-1.56)	0.11	0.61 (0.22-1.01)	0.002
Max temperature	0.20 (-0.43-0.83)	0.53	-0.12 (-1.73-1.49)	0.88	0.63 (-0.13-1.39)	0.1
Hospitalization days	0.33 (-0.07-0.74)	0.11	-0.10 (-0.93-0.72)	0.80	0.87 (0.45-1.30)	< 0.001
ICU admission	3.55 (0.96-6.15)	0.007	2.88 (-3.63-9.40)	0.38	5.14 (1.91-8.36)	0.002

Gender, lifestyle-related diseases (diabetes, hypertension, dyslipidemia), cerebrovascular diseases, heart diseases, and the history of visits to psychiatric clinics were included and adjusted as covariates in the analysis.

CI; confidence interval.

かった者で15点（四分位範囲11～29点）、罹患経験者で入院を要した者で19点（四分位範囲11～25点）、それぞれの群間で $P < 0.05$ ）。

B. 認知機能、身体機能、行動と気分の3領域への COVID-19の影響

多変量解析を用いて、認知機能、身体機能、行動と気分の3領域へ COVID-19への罹患歴が影響

を与えているか評価を行った。結果、認知機能 [β : 1.48 (0.79-2.16), $P < 0.001$]、身体機能 [β : 3.79 (1.95-5.62), $P < 0.001$]、行動と気分 [β : 2.91 (1.36-4.46), $P < 0.001$] の3つすべての領域で、COVID-19への罹患歴が有意に重症化の要因となっていた（表3）。

C. 生活行動障害と関連する COVID-19罹患中の特徴や要因の検討

多変量解析を用いて、罹患経験者のなかで、認知機能、身体機能、行動と気分の3領域へ影響を与える罹患に関する情報を評価した。結果、認知機能は発熱日数 [β : 0.44(0.09-0.80), $P = 0.01$]、ICU 入室経験 [β : 3.55(0.96-6.15), $P = 0.007$] と関連した。一方で、発熱日数などの罹患中の特徴が身体機能と関連するという強いエビデンスは得られなかった。そして行動と気分に関しては、発熱日数 [β : 0.61(0.22-1.01), $P = 0.002$]、入院日数 [β : 0.87(0.45-1.30), $P < 0.001$]、ICU 入室経験 [β : 5.14(1.91-8.36), $P = 0.002$] 発熱日数が有意に重症化の要因となっていた(表4)。

考 察

本研究では、20~40歳の400名の市民を対象に、デルタ株流行中の COVID-19の罹患と、現在の認知機能、身体機能、行動と気分の3領域の状態を調査した。その結果、COVID-19の罹患が認知機能、身体機能、行動と気分の3領域において、1年半経過後においても、有意な影響を及ぼしていることが明らかになった。これまでの報告において、COVID-19罹患後患者の11%に認知機能の低下が生じていたことが報告されているが³⁾、この先行研究においては入院患者を対象として調査が行われていた。本研究においては、入院に至らなかった感染者もより広く対象としているが、1年半経過後も先行研究同様、認知機能低下が認められたうえに、身体機能、行動と気分の領域においても影響を及ぼしていることを明らかにした。

特に、認知機能、行動と気分の領域では、非罹患経験者、罹患経験者で入院を要さなかった者、罹患経験者で入院を要した者の順で重症度が高くなることが確認された。このことから COVID-19の重症度が高く、入院が必要となった患者のほうが発症が生じていると考えられるとともに、入院に至らなかった患者であっても、長期的に軽微な後遺症は生じていることが考えられる。従来のコホート研究の多くは、COVID-19による入院患者のみを対象として、後遺症の報告を行っている。しかしながら、本研究により、入院を要しなかつ

た患者群においても後遺症が観察されることが明らかになった。この新たな知見は、COVID-19の後遺症に対する支援策を検討するうえで、非入院患者も考慮すべき重要なエビデンスとしてとらえられる。

更に、生活行動障害に関連する COVID-19罹患中の特徴や要因の検討により、認知機能に対しては発熱日数と ICU 入室経験が、行動と気分に対しては発熱日数、入院日数、ICU 入室経験が有意な影響を与えていることが明らかになった。これらの結果から、ICU 入室が必要となるような体内の細胞が一時的に強い傷害を与えられた場合や、発熱の遷延や、入院日数の長期化など、体内の細胞がウイルスに曝露している日数の増加とその後の後遺症の関連が強いことが示唆される。また、一般的に発熱時の体温の高さが重症度を示すと考えられることもあるが、本研究においては後遺症との関連は認められなかった。これには、敗血症時においても、低体温である患者群のほうで死亡率が高いことが報告されているように²⁾、発熱という現象は免疫反応としての生体防御機構であり、適切な発熱が行われている群は後遺症を予防している可能性も示唆される。これらの知見から、COVID-19罹患経験者への支援を行う際に、後遺症に繋がりうる重要な情報は COVID-19の罹患日数や ICU 入室経験の有無であると考えられる。

上記の知見を得られたものの、本研究の限界として、横断研究であること、質問紙調査であるため詳細な症状は観察できていないことが挙げられる。横断研究であることから、因果関係の推論を行うことは難しく、今回は関連性を示しているに過ぎない点に結果の解釈に注意が必要である。また、質問紙調査であったため、一人一人の症状の詳細な調査が行えず、具体的な症状を観察することはできていない。しかし、これらの限界はありつつも、入院を経験をしなかった市民も対象とし、COVID-19罹患経験者の回復後における生活行動障害の実態を明らかにしたことは、将来において、支援内容を考察するうえでの一助になると考える。

今後の研究においては、これらの後遺症を抱える市民が具体的にどのような支援を必要としているかを明らかにすることが必要になってくると考

えられる。罹患経験のある市民の詳細な症状の聞き取りと、それを元にしたケアプログラムの開発が行われることで、COVID-19の後遺症に対するより効果的な支援体制の構築が期待される。

総 括

本研究により、COVID-19罹患経験者は、1年半以上経過後も、非罹患経験者と比較して、認知機能、身体機能、行動と気分に関して有意に低下が認められた。更に、生活行動障害に関連するCOVID-19罹患中の特徴や要因の検討により、認知機能に対しては発熱日数とICU入室経験が、行動と気分に対しては発熱日数、入院日数、ICU入室経験が有意な影響を与えていることが明らかになった。今後の研究においては、これらの特徴を踏まえたうえで、具体的な症状を明らかにし、それを元にしたケアプログラムの開発が行われることが期待される。

謝 辞

本研究へ助成くださいました公益財団法人明治安田厚生事業団に御礼申し上げます。また、本研究にご協力いただきました市民の皆様に厚く御礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Escher R, et al. (2020): Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*, **190**, 62.
- 2) Inghammar M, et al. (2020): Prognostic significance of body temperature in the emergency department vs the ICU in Patients with severe sepsis or septic shock: a nationwide cohort study. *PLoS One*, **15**(12), e0243990.
- 3) Leth S, et al. (2021): Persistent symptoms in patients recovering from COVID-19 in Denmark. *Open Forum Infect Dis*, **8**(4), ofab042.
- 4) Matsuishi Y, et al. (2023): Verifying the Japanese version of the Healthy Aging Brain Care Monitor self-report tool for evaluating post-intensive care syndrome. *Aust Crit Care*, **36**(6), 989-996.
- 5) Oxley TJ, et al. (2020): Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*, **382**(20): e60.

Contents

Outstanding Research Award

General Theme

The effects of exercise and sports on children's social development and their neural basis: An fNIRS hyperscanning study.

Toru Ishihara, et al. 1

Designated Theme

An implementation study of an app for physical activity promotion using a deep learning model to monitor depression and anxiety among workers: A controlled trial with existing workplace program.

Kazuhiro Watanabe, et al. 8

General Theme

Development and effectiveness evaluation of a home-based mental health promotion program for community-dwelling older adults.

Shunji An, et al. 14

Effects of a mobile health app on step count and mental health in frail older adults: A randomized controlled trial.

Takahisa Ohta, et al. 22

The effect of physical activity intervention "+10 (Plus Ten)" on physical fitness of preschoolers: A longitudinal study using isothermal substitution model.

Yoshinori Komeno, et al. 34

The potential contribution of exosomal miR-486a-3p secretion with light-intensity exercise intervention on enhancing empathic behavior in mice.

Takeru Shima 42

Advancing remote monitoring platforms with integrated exercise support programs.

Yasuyuki Shiraishi, et al. 48

Discovery of circulating gut microbial metabolites that contribute to human health.

Kazuma Sekiba, et al. 54

Real-time monitoring of hippocampal neuronal activity during light exercise and possible involvement of dopaminergic system: Using *in vivo* fiber photometry.

Taichi Hiraga, et al. 59

The relationship between physical activity and mental and physical health in senior high school eSports athletes.

Mari Fukuda, et al. 64

Changes in spinal motoneuron excitability during the improvement of fingertip dexterity by actual execution combined with motor imagery practice.	Yuki Fukumoto, et al.	69
Elucidation of molecular mechanisms through visualization of myokine secretion process specific to various exercise methods.	Yoshizuki Fumoto, et al.	76
Designing multisensory VR games for enhancing the healthy of older adults.	Xiaoxuan Li, et al.	82
37th General Theme		
Research on the creation of models for the prevention of serious lifestyle-related diseases and the development of health indices effective for specific health guidance, etc., utilizing AI and big data such as health information.	Kohei Sakamoto, et al.	92
Condition of daily life activity disorders in patients after recovery from COVID-19 and consideration of future support content: A cross-sectional study.	Yujiro Matsuishi, et al.	101

第38回 若手研究者のための 健康科学研究助成 成果報告書

発行日 2025 年 6 月 1 日
発行者 公益財団法人 明治安田厚生事業団
〒163-0630
東京都新宿区西新宿 1-25-1
電話(03)3349-2741
印 刷 編集室かわかみ



38th (2022) Research-Aid Report

Meiji Yasuda Life Foundation of Health and Welfare