

〔優 秀 賞〕

一過性の有酸素運動が脳・認知機能に与える効果と 加齢・性差の及ぼす影響

浅 原 亮 太* 樽 味 孝*

EFFECTS OF ACUTE AEROBIC EXERCISE ON THE NEURAL CORRELATES OF EXECUTIVE FUNCTION IN YOUNG AND OLDER ADULTS: A CROSSOVER fMRI STUDY

Ryota Asahara and Takashi Tarumi

Key words: acute aerobic exercise, brain activity, aging, sex, executive function,
randomized crossover study.

緒 言

日常生活において大筋群を用いた有酸素運動（歩行や自転車運動など）は、脳の健康維持に有益であると考えられている。近年のメタ解析では、一過性の有酸素運動が認知パフォーマンスを一時的に向上させ、その効果は、特に高齢者や運動介入前（ベースライン）の認知パフォーマンスが低い個人で大きいことが報告^{8,10)}されている。一方で、運動介入による認知パフォーマンス向上の効果の大きさや再現性には研究間でばらつきがあることも報告されており、運動と脳・認知機能の関係には個人差が存在する可能性が示唆されている。個人差を生む要因や神経基盤を明らかにすることは、だれもが脳・認知機能の向上を期待できる効果的な運動方法の開発につながると考えられる。

神経基盤を検討する手法の 1 つとして、課題遂行中の血中酸素濃度依存（blood oxygenation level-dependent; BOLD）信号を測定可能な機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging;

fMRI）がある。fMRI を用いた先行研究により、一過性の有酸素運動が認知課題遂行に関連する脳活動を調節する可能性が報告⁷⁾されている。例えば、一過性の有酸素運動後には、実行機能を要する課題遂行中に、上・下前頭回や海馬における神経活動に伴う血流量増加が増強され、一方、前帯状皮質や背外側前頭前野では血流量減少が顕在化することが報告されている。これらの変化は、運動が実行機能を支える神経基盤に影響を与える可能性を示唆している。しかし、一過性運動により引き起こされる BOLD 信号変化が、加齢や性差、脳活動の構造的基盤となる灰白質や白質の健康状態によってどのように修飾されるのかについては、いまだ十分に明らかにされていない。

加齢は、認知課題の遂行に関連する脳活動様式を変化させる可能性が報告³⁾されており、高齢者では若年者と比較して、より高い、あるいはより広範な BOLD 信号変化が観察されている。一方、性差についても、実行機能に関与する神経ネットワークや課題遂行時の神経戦略が男女で異なる可

* 国立研究開発法人産業技術総合研究所 セルフケア実装研究センター Integrated Research Center for Self-Care Technology, National Institute Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Ibaraki, Japan.

能性が報告⁵⁾されている。これらの知見は、一過性運動が認知課題に関連する脳活動に及ぼす影響が、年齢や性別によって異なる可能性を示すものであり、同一実験条件下でこれらの要因を直接比較・検討する研究の必要性を示唆している。

これまでの fMRI 研究では、介入後のみの測定に基づいて一過性運動の効果が検討されてきた。しかし、介入前のベースライン測定が行われていないため、日内変動や測定日間のばらつきによる認知パフォーマンスや脳活動の変動を十分に統制できないという問題点がある。この問題を克服し、加齢や性差を含む個人差要因を適切に考慮したうえで一過性運動の神経基盤を検討するためには、介入前後の測定を含む実験デザインが必須である。

そこで本研究では、ランダム化クロスオーバーデザインを用いて、脳・認知機能に与える一過性の有酸素運動の効果が、加齢、性差、更に脳萎縮および白質病変の個人差によりどのように異なるのかを、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) を用いて検討することを目的とする。

方 法

A. 被験者

健康な若年者17名（女性8名）と中高齢者19名（女性10名）とした。除外条件は、循環・呼吸器の既往歴、高血圧、肥満、糖尿病、不整脈、喫煙歴、認知症などの精神疾患、脳震盪などの頭部外傷、トレッドミル運動および MRI 計測を行えない者とした。本研究は、国立研究開発法人産業技

術総合研究所におけるヒトを対象とした研究に関する研究内容審査委員会の承認を受けた（承認番号：HF2023-873）。被験者には口頭および書面にて研究の趣旨、測定内容、実験に伴うリスクを十分に説明したうえで、書面にて研究協力への同意を得た。

B. 実験プロトコル

ランダム化クロスオーバーデザイン法により、認知パフォーマンスと脳活動に対する運動条件と安静条件の影響を比較した（図1）。日内変動の影響を統制するため、被験者には同時刻に2回研究室へ訪問してもらい（安静条件と運動条件）、各条件での計測を実施した。各条件の間には、48時間以上のウォッシュアウト期間を設けた（平均 12.4 ± 10.8 日）。また、測定2時間前の飲食、測定24時間前以内のカフェイン摂取、飲酒、激しい身体活動を控えるよう指示し、測定は室温 $23 \sim 25^\circ\text{C}$ に調整された実験室と MRI 室で実施した。

初回実験日に、身長および体重を測定し、自動血圧計により、座位での安静時血圧および心拍数を測定した。各実験日において、被験者は、座位で約10分間、MRI 内で行う認知課題の練習を行った。その後、介入前の fMRI 測定を行い、30分間の運動介入、もしくは安静介入、介入約15分後（post 1：平均 14.8 ± 4.2 分）、および介入約45分後（post 2：平均 47.3 ± 4.3 分）に fMRI 測定を行った（各被験者に計6回の fMRI 測定を実施）。

運動条件では、トレッドミル装置を使用し、約5分間のウォームアップを行った後、年齢予測最大心拍数 $(208 - 0.7 \times \text{年齢})$ の60～70%でウォー

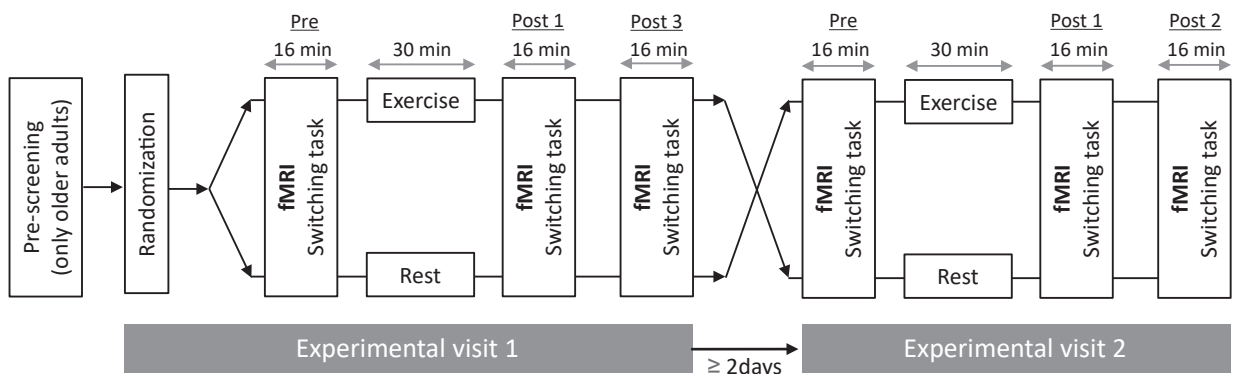


図1. 実験プロトコル

Fig.1. Experimental protocol illustrating the randomized crossover, pre- and post-intervention design. fMRI; functional magnetic resonance imaging.

キング運動を行ってもらった。運動中は心拍数をモニターし、運動後に質問紙を用いて自覚的運動強度を測定した。安静条件では、椅子に座った状態で30分間安静を保ってもらった。

C. 認知課題

実行機能の中核要素である認知的柔軟性を評価するタスクスイッチング課題⁹⁾を用いた。課題は、単一ルール A (Non-switch 課題)・単一ルール B (Non-switch 課題)・ルール A&B 混在 (Switch 課題) の 3 条件によって構成された。単一ルール A は、「かたち」の識別で、画面に「かたち」という手がかりが与えられた後、被験者は、刺激が「円」または「四角」かを判断した。単一ルール B は、「いろ」の識別で、画面に「いろ」という手がかりが与えられた後、被験者は、刺激が「赤色」または「青色」かを判断した。ルール A&B 混在は、画面に「かたち」または「いろ」どちらかの手がかりが与えられた後、被験者は、手がかりに沿って、刺激を判断した。被験者には、できるだけ速く、かつ正確な判断を求めた。Non-switch 課題・Switch 課題それぞれで反応時間 (reaction time) と正答率 (error rate) を取得し、Switch 課題と Non-switch 課題の反応時間と正答率の差を算出した。

D. MRI データ収集

3 テスラ MRI 装置 (Ingenia, Philips Medical Systems 社) を使用し、エコープラナー画像法により fMRI の撮像を行った。また、高解像度脳構造画像として、T1 強調画像を、脳白質病変の評価として FLAIR 画像を取得した。それぞれの撮像には、下記のパラメータを使用した。

fMRI 画像：有効視野 (FOV) = 230 × 230 mm、スライス数 = 50 枚、ボクセルサイズ = 3 × 3 × 3 mm、繰り返し時間 (TR) = 2000 ms、エコー時間 (TE) = 35 ms、フリップ角度 = 90°、撮像時間 = 16 分

T1 強調画像：FOV = 240 × 240 mm、スライス数 = 170 枚、ボクセルサイズ = 1 × 1 × 1 mm、TR = 8 ms、TE = 3.7 ms、フリップ角度 = 8°、撮像時間 = 5 分38秒

FLAIR 画像：FOV = 240 × 240 mm、スライス数 = 48 枚、ボクセルサイズ = 1 × 1 × 1 mm、TR =

11000 ms、TE = 125 ms、撮像時間 = 6 分36秒

E. MRI データ解析

fMRI データの前処理および解析には、Statistical Parametric Mapping (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience) を用いた。前処理として、スライスタイミング補正、頭部位置補正、Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳テンプレートへの標準化、空間平滑化を行い、ハイパスフィルタにて低周波成分を除去した。fMRI データの個人レベルの解析では、一般線形モデルを用い、各課題ブロックを回帰項としてモデル化した。具体的には、Non-switch 課題16ブロック、Switch 課題8ブロックを設定した。各被験者について、① Switch 課題 > Non-switch 課題、② Switch 課題 > 注視点、③ Non-switch 課題 > 注視点、の 3 種類のコントラストを作成した。本研究のグループ解析では、Switch 課題 > Non-switch 課題のコントラストに着目した。

関心領域 (region of interest; ROI) 解析では、先行研究⁶⁾を参考に、左半球の前補足運動野、背外側前頭前野、および楔前部を対象とした。各 ROI は、MNI 座標に基づき半径 5 mm の球体として定義し、運動条件、安静条件において、pre、post 1、post 2 の BOLD 信号変化率を抽出した²⁾。

T1 強調画像は、FreeSurfer を用いて全脳容積を算出し、頭部サイズの影響を補正するため、頭蓋内容積に対する割合として正規化した。FLAIR 画像は、LST software を用いて、白質病変の体積算出を行った。

F. 統計解析

認知課題の成績および、事前に設定した ROI の認知課題中の BOLD 信号変化について、線型混合モデル (linear mixed model; LMM) を使用し、条件の影響 (条件 × 時間)、更に条件と年齢、性別の影響 (条件 × 時間 × 年齢差、条件 × 時間 × 性差) を検証した。介入前の課題成績、ROI の BOLD 信号変化、頭蓋内容積で補正した全脳容積、白質病変の体積を共変量として統制した。また、介入前 (pre) の値を共変量に含めることによる多重共線性の影響について、pre の値を含めない LMM を用いて検証した。多重比較 (事後検定) は Bonferroni 法により補正した。ROI 解析に加え

て、SPM の flexible factorial design を用いて、全脳ボクセル単位での探索的解析を行った。最後に、認知課題中の BOLD 信号変化と課題成績の関連について、反復測定相関分析を用いて解析を行った。被験者特性は平均値 $\pm$ 標準偏差、LMM の結果は推定周辺平均と 95% 信頼区間によりデータを示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。統計解析には SPSS29 (IBM Corporation)、R v4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing) を用いた。

結 果

A. 被験者の特性

表 1 に被験者特性を示す。若年者と高齢者の BMI (body mass index) に有意な差はなかった。全脳容積は高齢者で有意に小さかった。安静時血圧および心拍数には差はなかった。トレッドミル歩行速度は若年者で有意に速かったが、傾斜角度は両群で同程度であった。運動時心拍数は、両群とも年齢予測最大心拍数の 60~70% で差はなかつ

た。運動後の自覚的運動強度は両群で有意な差はなかった。

B. 運動と加齢の影響

表 2 に事前に設定した ROI の認知課題中の信号変化に対する運動と加齢の影響を示す。条件 $\times$ 時間、または条件 $\times$ 時間 $\times$ 年齢差の有意な交互作用は認められなかった。条件、年齢にかかわらず、時間経過に伴い、BOLD 信号値は有意に低下した。全脳ボクセル解析では、条件 $\times$ 時間の有意な交互作用、年齢の有意な主効果が認められた。条件 $\times$ 時間の有意な交互作用を認めた領域は、両側上頭頂小葉および右中心後回であった (図 2)。同領域では、運動介入前と比較して、post 1 および post 2 の両時点で BOLD 信号値が維持されていることが確認された。一方で、安静条件では、BOLD 信号値は有意に低下していた。運動の影響は、全脳容積、白質病変の体積で補正しても同様に認められた。年齢の有意な主効果は、両側上前頭回、両側中側頭回、右角回、ならびに左楔前部、

表 1. 被験者特性
Table 1. Characteristics of young and older groups.

	Young (n = 17)	Older (n = 19)	P-values
Women (n, %)	8 (47%)	10 (53%)	0.738
Age (years)	25 $\pm$ 2	62 $\pm$ 5	< 0.001
Height (cm)	168 $\pm$ 10	162 $\pm$ 7	0.046
Body mass (kg)	63 $\pm$ 11	56 $\pm$ 10	0.030
Body mass index (kg/m ²)	22 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3	0.139
<i>Brain structure</i>			
Total brain volume (mL)	1135 $\pm$ 101	1025 $\pm$ 89	0.002
Total brain volume (%ICV)	75.3 $\pm$ 5.9	68.6 $\pm$ 5.2	0.001
Intracranial volume (mL)	1517 $\pm$ 183	1504 $\pm$ 175	0.826
<i>Blood pressure and heart rate</i>			
Systolic blood pressure at rest (mmHg)	120 $\pm$ 13	122 $\pm$ 12	0.655
Diastolic blood pressure at rest (mmHg)	78 $\pm$ 9	80 $\pm$ 9	0.490
Heart rate at rest (bpm)	69 $\pm$ 13	72 $\pm$ 8	0.356
Age-predicted maximal heart rate (bpm)	191 $\pm$ 1	165 $\pm$ 3	< 0.001
Absolute heart rate during exercise (bpm)	127 $\pm$ 9	112 $\pm$ 9	< 0.001
Relative heart rate during exercise (%HRmax)	67 $\pm$ 5	68 $\pm$ 5	0.479
<i>Treadmill settings and perceived exertion</i>			
Speed (km/h)	5.9 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.8	< 0.001
Grade (%)	5.2 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 2.3	0.666
Post-exercise rating of perceived exertion	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 2	0.568

Values are means and standard deviations (SD). Exercise heart rate represents a 30-minute average. P-values are calculated from independent t-test for continuous variables and chi-square test for categorical variables. ICV; intracranial volume.

表 2. 認知課題時の BOLD 信号変化に対する運動と加齢の影響

Table 2. Task-related brain activity of the predefined regions-of-interest in young and older groups.

		Young (n = 17)			Older (n = 19)			P-values (LMM)		
		Rest		Exercise	Rest		Exercise			
Left preSMA (%)	Pre	0.212	(0.129, 0.295)	0.181	(0.097, 0.264)	0.202	(0.128, 0.275)	0.228	(0.147, 0.309)	C = 0.547 C*T = 0.491
	Post 1	0.195	(0.109, 0.281)	0.154	(0.068, 0.240)	0.200	(0.125, 0.276)	0.229	(0.148, 0.309)	T = 0.024 A*C*T = 0.703
	Post 2	0.056	(-0.030, 0.141)	0.119	(0.033, 0.205)	0.155	(0.079, 0.230)	0.200	(0.120, 0.281)	A = 0.054
Left DLPFC (%)	Pre	0.370	(0.245, 0.495)	0.349	(0.224, 0.474)	0.326	(0.214, 0.437)	0.368	(0.247, 0.490)	C = 0.867 C*T = 0.585
	Post 1	0.358	(0.229, 0.488)	0.279	(0.149, 0.408)	0.368	(0.253, 0.483)	0.371	(0.250, 0.492)	T = 0.015 A*C*T = 0.447
	Post 2	0.129	(-0.001, 0.258)	0.254	(0.125, 0.384)	0.311	(0.197, 0.426)	0.280	(0.159, 0.402)	A = 0.243
Left precuneus (%)	Pre	0.322	(0.219, 0.425)	0.313	(0.211, 0.416)	0.297	(0.205, 0.388)	0.331	(0.232, 0.431)	C = 0.655 C*T = 0.632
	Post 1	0.315	(0.209, 0.421)	0.312	(0.205, 0.418)	0.337	(0.243, 0.431)	0.307	(0.208, 0.407)	T = 0.236 A*C*T = 0.967
	Post 2	0.244	(0.138, 0.351)	0.320	(0.214, 0.426)	0.241	(0.147, 0.335)	0.262	(0.162, 0.362)	A = 0.798

Values are estimated marginal means, 95% confidence intervals, and P-values calculated from the linear mixed model (LMM). The model was adjusted for pre-intervention values of the corresponding exercise or rest condition. A; age, C; condition, DLPFC; dorsolateral prefrontal cortex, preSMA; pre-supplementary motor area, T; time.

表 3. 認知課題の成績に対する運動と加齢の影響

Table 3. Behavioral performance in young and older groups.

		Young (n = 17)			Older (n = 19)			P-values (LMM)		
		Rest		Exercise	Rest		Exercise			
Reaction time(ms)	Pre	107.6	(87.3, 127.9)	108.5	(88.2, 128.9)	105.6	(87.6, 123.7)	113.2	(93.5, 133.0)	C = 0.326 C*T = 0.945
	Post 1	91.6	(70.7, 112.6)	94.5	(73.5, 115.5)	94.9	(76.4, 113.4)	108.8	(89.1, 128.6)	T = 0.147 A*C*T = 0.577
	Post 2	105.7	(84.7, 126.7)	100.9	(79.9, 121.8)	82.9	(64.4, 101.5)	102.8	(83.0, 122.5)	A = 0.989
Error rate(%)	Pre	1.8	(0.2, 3.4)	2.0	(0.4, 3.6)	2.6	(1.1, 4.0)	2.9	(1.3, 4.4)	C = 0.910 C*T = 0.365
	Post 1	1.2	(-0.5, 2.8)	1.1	(-0.5, 2.8)	1.7	(0.2, 3.1)	2.8	(1.2, 4.3)	T = 0.303 A*C*T = 0.879
	Post 2	1.6	(0.0, 3.3)	1.2	(-0.4, 2.9)	2.3	(0.8, 3.8)	0.8	(-0.7, 2.4)	A = 0.159

Values are estimated marginal means, 95% confidence intervals, and P-values calculated from the linear mixed model (LMM). The model was adjusted for pre-intervention values of the corresponding exercise or rest condition. A; age, C; condition, T; time.

表 4. 認知課題時の BOLD 信号変化に対する運動と性別の影響
Table 4. Task-related brain activity of the predefined regions-of-interest in males and females.

Male (n = 18)			Female (n = 18)			P-values (LMM)		
	Rest	Exercise	Rest	Exercise				
Left preSMA (%)	Pre	0.223 (0.144, 0.303)	0.216 (0.134, 0.298)	0.189 (0.110, 0.269)	0.194 (0.109, 0.278)	C = 0.565	C*T = 0.548	
	Post 1	0.197 (0.115, 0.279)	0.202 (0.120, 0.283)	0.199 (0.117, 0.281)	0.184 (0.097, 0.272)	T = 0.038	S*C*T = 0.986	
	Post 2	0.131 (0.049, 0.213)	0.155 (0.074, 0.237)	0.092 (0.010, 0.173)	0.169 (0.082, 0.257)	S = 0.538		
Left DLPFC (%)	Pre	0.361 (0.242, 0.480)	0.370 (0.248, 0.493)	0.328 (0.209, 0.448)	0.348 (0.222, 0.474)	C = 0.882	C*T = 0.672	
	Post 1	0.387 (0.265, 0.510)	0.328 (0.205, 0.450)	0.339 (0.216, 0.461)	0.329 (0.198, 0.459)	T = 0.028	S*C*T = 0.926	
	Post 2	0.283 (0.160, 0.405)	0.250 (0.127, 0.372)	0.180 (0.058, 0.302)	0.290 (0.159, 0.421)	S = 0.500		
Left precuneus (%)	Pre	0.319 (0.222, 0.415)	0.332 (0.232, 0.431)	0.297 (0.200, 0.394)	0.313 (0.210, 0.416)	C = 0.654	C*T = 0.645	
	Post 1	0.334 (0.234, 0.433)	0.291 (0.192, 0.391)	0.321 (0.221, 0.420)	0.330 (0.224, 0.436)	T = 0.214	S*C*T = 0.970	
	Post 2	0.270 (0.170, 0.369)	0.288 (0.188, 0.388)	0.215 (0.115, 0.314)	0.290 (0.184, 0.396)	S = 0.734		

Values are estimated marginal means, 95% confidence intervals, and P-values calculated from the linear mixed model (LMM). The model was adjusted for pre-intervention values of corresponding exercise or rest condition. C; condition, DLPFC; dorsolateral prefrontal cortex, preSMA; pre-supplementary motor area, S; sex, T; time.

表 5. 認知課題の成績に対する運動と性差の影響
Table 5. Behavioral performance in males and females.

Male (n = 18)			Female (n = 18)			P-values (LMM)		
	Rest	Exercise	Rest	Exercise				
Reaction time (ms)	Pre	101.5 (82.2, 120.7)	102.7 (82.9, 122.5)	111.6 (92.5, 130.7)	119.7 (99.0, 140.4)	C = 0.304	C*T = 0.943	
	Post 1	92.6 (72.8, 112.4)	109.8 (90.1, 129.6)	94.7 (75.1, 114.4)	93.2 (71.9, 114.5)	T = 0.121	S*C*T = 0.466	
	Post 2	97.9 (78.1, 117.7)	102.2 (82.4, 122.0)	87.9 (68.3, 107.6)	101.3 (79.8, 122.7)	S = 0.969		
Error rate (%)	Pre	2.2 (0.8, 3.7)	1.7 (0.2, 3.2)	2.2 (0.7, 3.6)	3.3 (1.7, 4.8)	C = 0.791	C*T = 0.297	
	Post 1	0.4 (-1.1, 1.9)	3.0 (1.5, 4.5)	2.5 (1.0, 4.0)	0.8 (-0.8, 2.4)	T = 0.234	S*C*T = 0.013	
	Post 2	0.9 (-0.6, 2.4)	1.8 (0.3, 3.3)	3.1 (1.6, 4.6)	0.1 (-1.5, 1.7)	S = 0.507		

Values are estimated marginal means, 95% confidence intervals, and P-values calculated from the linear mixed model (LMM). The model was adjusted for pre-intervention values of the corresponding exercise or rest condition. C; condition, S; sex, T; time.

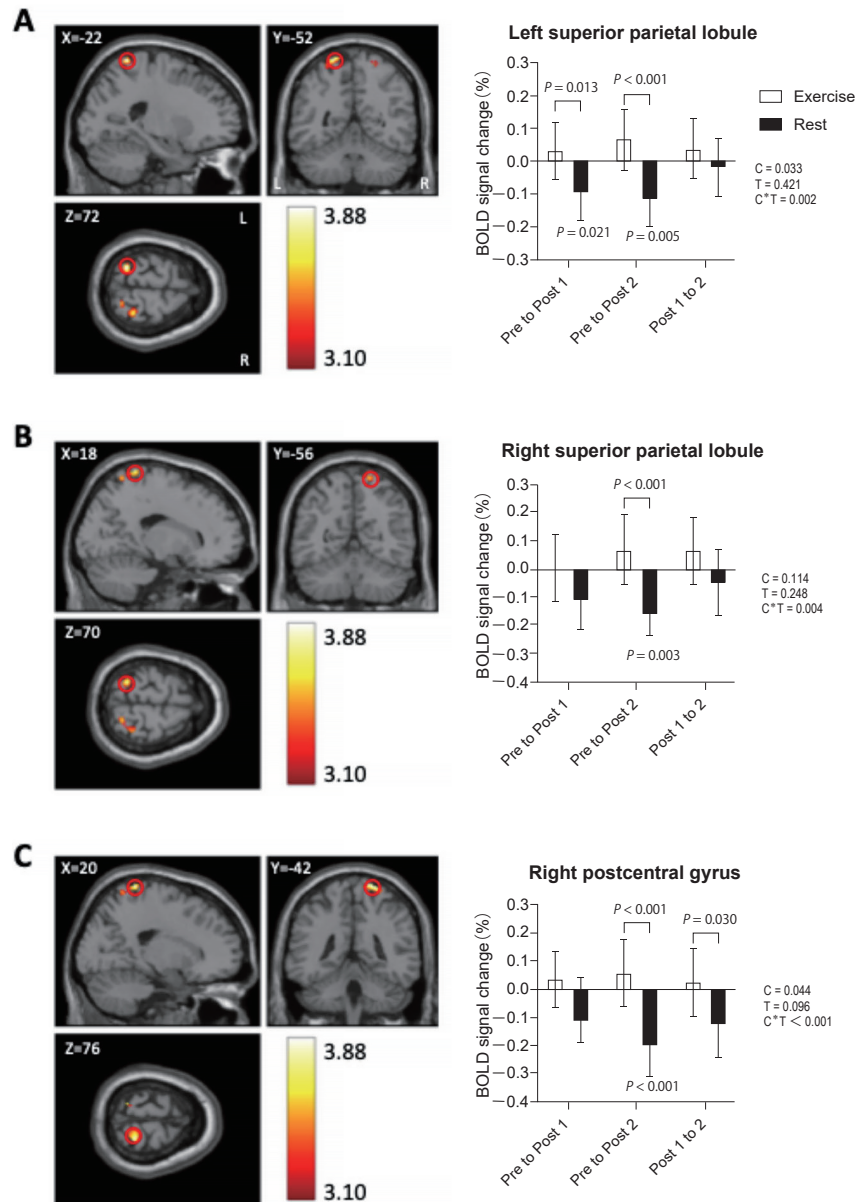


図2. 運動条件と安静条件の認知課題中における脳血行動態の比較

Fig.2. Brain maps showing significant clusters where blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal changes differed between the exercise and rest conditions.

Adjacent bar graphs illustrate differences in BOLD signal changes between conditions. Panels (A), (B), and (C) correspond to the left and right superior parietal lobules and the right postcentral gyrus, respectively. Change scores represent estimated marginal means (with 95% confidence intervals) from linear mixed models for post 1 minus pre, post 2 minus pre, and post 2 minus post 1. Models were adjusted for pre-intervention values in each condition. *P*-values above brackets indicate between-condition differences; *p*-values below error bars in the rest condition indicate within-condition time effects. C; condition. T; time.

側頭極、中心前回などで認められ、若年者と比較して高齢者で BOLD 信号値が高かった。若年者で高齢者より高い活性を示す領域は認められなかった。全脳ボクセル解析では、条件×時間×年齢差の有意な交互作用は認められなかった。なお、pre の値を含めない追加解析も、主要解析と同様の結果を得た。

表3に認知課題の成績に対する運動と加齢の影響を示す。reaction time、error rate とともに、条件

×時間、および条件×時間×年齢差の有意な交互作用は認められなかった。Pre の値を含めない追加解析も、主要解析と同様の結果を得た。

C. 運動と性差の影響

事前に設定した ROI の認知課題中の BOLD 信号変化に対する運動と性差の影響について、条件×時間×性差の有意な交互作用は認められなかった(表4)。全脳ボクセル解析では、条件×時間×性差の有意な交互作用はなかったが、性別の有

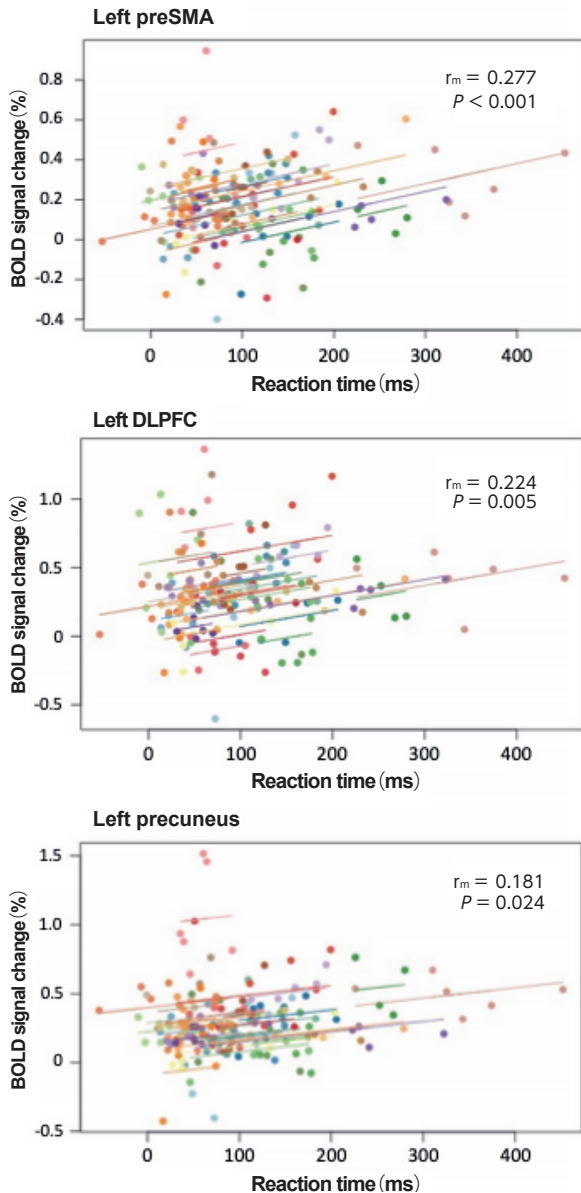


図3. 認知課題中の BOLD 信号変化と課題成績の関連
Fig.3. Repeated-measures correlations between reaction time and blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal changes extracted from the predefined region of interest [left pre-supplementary motor area (preSMA), dorsolateral pre-frontal cortex (DLPFC), and precuneus].

意な主効果が認められた。女性と比較して男性では、両側中前頭回、補足運動野、中側頭回、左角回、楔前部、鳥距溝皮質、ならびに右縁上回および前部島皮質において BOLD 信号値が高かった。表5に認知課題の成績に対する運動と性差の影響を示す。reaction time に、条件×時間×性差の有意な交互作用は認められなかったが、error rate に、条件×時間×性差の有意な交互作用を認めた。女性では、運動条件において、介入前と比べて post 2の時点で、error rate が有意に改善した。

D. 認知課題中の BOLD 信号変化と課題成績の関連

事前に設定した ROI における認知課題中の BOLD 信号変化と課題成績の関連を図3に示す。いずれの ROI においても、BOLD 信号値と reaction time の間に、有意な正の相関関係を認めた。つまり、課題の反復実施に伴って BOLD 信号値が低下する一方で、reaction time は改善した。一方で、error rate については、左半球の前補足運動野においてのみ、有意な正の相関関係が認められた。

考 察

本研究の主な結果は次のとおりである。1) 認知課題中の両側上頭頂小葉および右中心後回における BOLD 信号値は、安静座位後には低下したが、運動後には低下せず維持された。運動の認知課題中の BOLD 信号への影響と、全脳容積、白質病変の体積には関連はなかった。また、認知課題の成績は運動による有意な変化は認められなかった。2) 運動の影響に年齢差は認められなかったが、高齢者は若年者と比較して、認知課題成績がやや低下しているにもかかわらず、認知課題中に広範囲、かつ高い BOLD 信号変化が認められた。3) 運動の影響に性差は認められなかったが、男性は女性と比較して、認知課題中に高い BOLD 信号変化が認められた。4) 課題の反復実施により、認知課題中の BOLD 信号変化は減少し、関連して課題成績は改善した。本研究の結果により、一過性の有酸素運動は、加齢、性差、更に脳萎縮および白質病変の個人差にかかわらず、実行機能を賦活する課題実施中の局所的な BOLD 信号変化を維持することが示された。

本研究では、ランダム化クロスオーバーデザインを用い、介入前の脳活動の個人差を統計的に補正したうえで、一過性有酸素運動が実行機能に關係する脳活動に及ぼす影響を検討した。先行研究に基づき ROI に設定した、左半球の前補足運動野、背外側前頭前野、および楔前部では、有意な運動の影響は認められなかった。これは、運動条件および安静条件のいずれにおいても、課題の反復実施に伴い脳活動が経時的に低下したため、運動効

果がマスクされた可能性が考えられる。

一方で全脳ボクセル解析では、両側上頭頂小葉および右中心後回といった頭頂葉領域において、運動後に BOLD 信号値が低下せず、維持されることが明らかとなった。これらの領域は、課題ルール間の注意の切り替えに関与することが報告⁴⁾されており、一過性有酸素運動が実行機能の神経基盤に影響を与える可能性を示している。更に、年齢による差が認められなかったことから、一過性運動による脳活動への影響は、加齢の影響を大きく受けない可能性が示唆される。

BOLD 信号は神経活動に関連した血流動態反応を反映すると考えられているが、脳血流や酸素供給といった血管系要因の影響も受ける。有酸素運動中および運動後には、心拍出量や換気量の増加により酸素供給が高まり、これらの生理反応は運動後も一定時間持続する可能性がある。そのため、本研究で観察された運動後の BOLD 信号の変化は、神経活動と血管反応の双方の影響を含んでいる可能性があり、fMRI のみでは両者を分離することは困難である。また、行動成績の改善を伴わない BOLD 活性の増加は、運動後の神経効率の低下を反映している可能性も考えられる。今後は、神経活動および血管機能を補完的に評価する手法を用いた検討が必要である。

本研究では、一過性有酸素運動は、安静条件に比べて認知課題の成績を改善しなかった。これは、一過性有酸素運動が認知機能を向上させると報告した先行研究^{8,10)}とは一致しない。この相違の一因として、本研究では介入前（ベースライン）の認知課題成績を調整する解析手法を用い、個人差を厳密に統制した点が挙げられる。先行研究の多くはこの調整が行われていない。実際、一過性有酸素運動後の認知機能の改善には大きな個人差が存在することが報告されている。興味深いことに、本研究と同様に、屋内の歩行運動では認知機能の改善効果は認められなかったが、屋外歩行では効果が認められたとする報告¹⁾もあり、運動を行う環境が一過性有酸素運動の効果に影響する可能性も示唆される。これらの点から、一過性有酸素運動の効果を検出するには、厳密な介入デザインや環境因子の勘案が必要であると考えられる。

本研究の探索的解析では、男性は女性と比較して認知活動中の BOLD 信号変化が高く、異なる神経戦略を用いている可能性が示唆された。一方で、一過性有酸素運動が脳活動に及ぼす効果は性別によって影響を受けないことが示唆された。

本研究にはいくつかの限界点がある。1) 認知機能の評価に単一課題のみを用いた点、2) 介入が中強度有酸素運動に限定されている点、3) 課題時間が16分と比較的長く、学習効果が強く生じた可能性がある点、4) サンプルサイズが小さく、統計的検出力が限定的であった点である。

総 括

本研究では、健常若年者および高齢者を対象に、一過性の中強度有酸素運動が実行機能課題中の脳活動に及ぼす影響を検討した。その結果、課題遂行に関与する両側頭頂葉および右中心後回において、運動後に BOLD 信号値が維持されることが示され、一過性有酸素運動が課題反復に伴う BOLD 信号低下を抑制する可能性が示唆された。特に、実行機能を支える頭頂葉領域においてその傾向が顕著であった。これらの BOLD 信号の変化は、運動による神経血管連関の調節、脳血流の増加、あるいは認知課題遂行時の神経効率の変化を反映している可能性が考えられる。一方で、認知課題の成績については運動後に有意な改善は認められなかったが、課題の繰り返しに伴う学習効果が、運動による微細な効果をマスクした可能性がある。このように、脳活動の変化と課題成績との間に乖離が認められたことは、一過性の有酸素運動が、まず神経基盤レベルに作用し、その効果が行動指標として顕在化するには追加的な条件や時間を要する可能性を示している。

以上より、本研究は、一過性有酸素運動が認知課題遂行中の脳活動を調節しうること、特に認知課題の反復による神経活動低下を抑制する可能性を示した点で意義がある。今後は、年齢差や性差を考慮した研究デザインの重要性を踏まえつつ、一過性運動によって生じる一時的な神経変化が、反復的な運動介入を通じて蓄積し、長期的な脳機能の維持・向上につながるのかを検討する必要がある。これらの知見は、加齢に伴う認知機能低下

の予防や、個人特性に応じた運動処方最適化に資する基盤的知見を提供するものと考えられる。

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) Boere K, et al. (2023): Exercising is good for the brain but exercising outside is potentially better. *Sci Rep*, **13**, 1140.
- 2) Brett M, et al. (2002): Region of interest analysis using an SPM toolbox. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002. Sendai, Japan. *Neuroimage*, **13**(2), 210-217.
- 3) Cabeza R, et al. (1997): Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, **17**, 391-400.
- 4) Esterman M, et al. (2009): Decoding cognitive control in human parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106**, 17974-17979.
- 5) Gaillard A, et al. (2021): Sex differences in executive control: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Eur J Neurosci*, **53**, 2592-2611.
- 6) Gold BT, et al. (2013): Lifelong bilingualism maintains neural efficiency for cognitive control in aging. *J Neurosci*, **33**, 387-396.
- 7) Herold F, et al. (2020): The contribution of functional magnetic resonance imaging to the understanding of the effects of acute physical exercise on cognition. *Brain Sci*, **10**, 175.
- 8) Ishihara T, et al. (2021): The effects of acute aerobic exercise on executive function: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Neurosci Biobehav Rev*, **128**, 258-269.
- 9) Monsell S (2003): Task switching. *Trends Cogn Sci*, **7**, 134-140.
- 10) Pontifex MB, et al. (2019): A primer on investigating the after effects of acute bouts of physical activity on cognition. *Psychol Sport Exerc*, **40**, 1 -22.