

〔二次出版〕

高齢者の作業記憶と有酸素能力の関連における神経基盤： fNIRS を用いた検討 —Imaging Neuroscience に掲載された 英語論文の日本語による二次出版—

兵頭和樹¹⁾、檀一平太²⁾、神藤隆志^{1,3)}、新岡陽光^{2,4)}、長縄 尚²⁾、
向山絢子²⁾、征矢英昭^{5,6)}、荒尾 孝¹⁾

SUMMARY

近年、多くの研究により、有酸素能力が高齢者の作業記憶(working memory: WM)パフォーマンスと関連していることが明らかになってきた。しかし、この関連性をつなぐ脳内メカニズムについては、いまだ議論が続いている。先行研究では、加齢に伴い認知課題中の前頭前野(prefrontal cortex: PFC)の活動が増加し、それが代償的な役割を果たすことで課題成績と関連する可能性が示唆されている。そこで本研究では、高齢者における有酸素能力と WM パフォーマンスの関連にかかわる前頭前野の活動パターンを、加齢に伴う前頭前野の代償的活動に着目して明らかにすることを目的とした。

本研究には、65~74歳の高齢者47人(女性29人)および18~24歳の若年成人49人(女性23人)が参加し、0-back, 1-back, 2-back 条件を含む言語および空間性 n-back 課題を実施した。課題パフォーマンスの指標として、反応時間(reaction time: RT)と正答率(accuracy: ACC)を測定した。実験課題中の前頭前野の活動は、機能的近赤外分光法(functional near-infrared spectroscopy: fNIRS)を用いて計測し、Adaptive GLM 法により解析を行った。年齢群間の課題成績および前頭前野の活動パターンを比較し、加齢に伴う前頭前野の活動パターンを明らかにした。また、高齢者に対しては、有酸素能力の指標として換気閾値(ventilatory threshold: VT)を測定する漸増運動負荷試験(graded exercise test: GXT)を実施し、n-back 課題の成績および前頭前野の活動との関連を、共変量を調整した相関分析および媒介分析により検討した。

年齢群間の課題成績を比較した結果、高齢者は若年成人に比べ、特に WM 負荷の高い2-back 条件において、RT が遅く、ACC が低いことが示された。前頭前野の活動の群間比較では、高齢者は若年成人に比べ、言語および空間性2-back 条件において、腹外側前頭前野(ventrolateral PFC: VLPFC)および前頭極(front polar area: FPA)を中心に、広い範囲、またはより強い活動を示した。相関分析の結果、

- | | |
|---|---|
| 1) 公益財団法人 明治安田厚生事業団 体力医学研究所 | Physical Fitness Research Institute, Meiji Yasuda Life Foundation of Health and Welfare, Tokyo, Japan. |
| 2) 中央大学 理工学部 人間総合理工学応用認知脳科学研究室 | Applied Cognitive Neuroscience Lab., Research and Development Initiatives, Chuo University, Tokyo, Japan. |
| 3) 大阪教育大学 表現活動教育系 | Division of Art, Music, and Physical Education, Osaka Kyoiku University, Osaka, Japan. |
| 4) 人間環境大学 総合心理学部 | Department of Physiological Science, The University of Human Environments, Ehime, Japan. |
| 5) 筑波大学 体育系 運動生化学研究室 | Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan. |
| 6) 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) | Sport Neuroscience Division, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan. |

本論文は以下の論文を忠実に日本語翻訳した二次出版です。引用を行う場合には原典を確認のうえ、下記を引用してください。

Hyodo K, Dan I, Jindo T, Niioka K, Naganawa S, Mukoyama A, Soya H, Arao T. Neural mechanisms of the relationship between aerobic fitness and working memory in older adults: an fNIRS study. *Imaging Neuroscience*. 2024; 2: 1-19.

高齢者において、高い VT は言語性2-back 条件での短い RT、および言語・空間性2-back 条件での両側 FPA および右 VLPFC の強い活動と関連していた。更に、媒介分析の結果、VT と言語性2-back 条件の RT との関係において、前頭前野の活動が媒介効果をもつ可能性が示された。

以上の結果から、高い有酸素能力を有する高齢者は、高いパフォーマンスを発揮するために広範な前頭前野領域を代償的に動員している可能性が示唆される。本研究は、高齢者における有酸素能力と認知機能の関係を支える脳内機構の解明に貢献するものである。

Key words: 有酸素能力, 加齢, ワーキングメモリ, n-back 課題, 前頭前野, 機能的近赤外分光法

緒 言

正常な加齢に伴い、長期記憶、処理速度、問題解決能力など、複数の認知機能の低下がみられる。そのなかでも、前頭前野(PFC)と主に関連する高次の認知制御プロセスである実行機能は、加齢の影響を特に受けやすい¹⁻³⁾。実行機能には作業記憶(WM)、抑制、切り替えの3つの主要な構成要素がある⁴⁾。実行機能は日常生活において重要な役割を果たすため、加齢に伴う低下を防ぐことは、高齢者の生活の質(QOL)の維持に寄与すると考えられる。

実行機能の加齢による低下には個人差が大きいことが報告されており⁵⁾、この差異に影響を及ぼす要因の1つとして身体活動が注目されている。多くの研究が、身体活動や運動が、高齢期における実行機能の維持・向上に有益であることを示している^{6,7)}。最近のメタ分析では、運動介入が実行機能の3つの主要構成要素に対して肯定的な影響をもたらすことが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。これは、運動が神経栄養因子の増加、シナプス可塑性の促進、灰白質および白質の体積増加といった脳の分子・細胞・構造レベルの変化を引き起こすという先行研究の知見とも一致する¹¹⁾。また、横断研究では、有酸素能力が実行機能とその神経基盤と関連していることが示されており、特に抑制機能に焦点を当てた研究が多い¹²⁻¹⁸⁾。一方で、実行機能の一要素である WM と有酸素能力の関連については、いくつか報告があるものの¹⁷⁻²⁰⁾、この関係の脳内機構は不明である。

このメカニズムを解明するためには、WM 課題中の脳活動パターンの加齢変化を理解することが重要である。脳機能イメージング研究によると、

WM には前頭前野を中心として、後頭頂皮質、島皮質、帯状皮質などいくつかの脳領域が関与している²¹⁻²⁴⁾。WM は、言語情報を処理する音韻ループと、空間・視覚情報を処理する視空間スケッチパッドという2つのサブプロセスからなり²⁵⁾、言語性 WM 課題では主に左前頭前野が、空間性 WM 課題では主に右前頭前野または両側前頭前野が活動することが報告されている^{23,26,27)}。

興味深いことに、加齢に伴う WM 課題中の脳活動変化を調べた研究では、高齢者はしばしば両側前頭前野を含むより広範な脳領域を動員することが報告されている。これは過活動(overactivation)と呼ばれ、一部の研究では神経効率の低下を反映するものと考えられている^{28,29)}。しかし、多くの研究では、この過活動が課題成績と正の関連をし、代償的な役割を果たしている可能性が示唆されており、さまざまな理論モデルで説明されている^{30,31)}。例えば HAROLD(Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults)モデル^{32,33)}は、若年者では前頭前野の活動に半球優位性がみられるが、高齢者では両側の前頭前野で同様に活動が増大することを示している。PASA(Posterior-Anterior Shift in Aging)モデルは、加齢に伴い、後部脳領域の活動が減少し、前頭領域の活動が増加することを表している。CRUNCH(Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis)モデル^{34,35)}は、高齢者は若年者よりも広範な脳領域を動員するが、タスク負荷が限界に達すると、代償的な活動が機能しなくなることを提唱している。先行研究では高齢者が WM 課題中に若者に比べて多くの前頭前野の領域を動員し、それが高い WM パフォーマンスと関連することが報告されている^{36,37)}。このことから、加齢に伴うタスク関

連脳領域の追加的な活動は、代償的役割をもつ可能性が高い。

最近、自然な環境下で脳活動の測定が可能な機能的近赤外分光法 (fNIRS) を使用して (方法の「fNIRS 装置」を参照)、有酸素能力の高い高齢者は、有酸素能力の低い高齢者に比べて、認知負荷の高い言語性 WM 課題における正答率 (ACC) が高く、両側前頭前野の活動が大きいことが報告された³⁸⁾。これらの知見は、有酸素能力の高い高齢者は、WM 関連の課題遂行時に脳の代償的な活動がより高まることで、WM のパフォーマンスが向上することを示唆している。しかし、有酸素運動能力と抑制課題中の脳の活動の関係を調べた過去の研究では、有酸素運動能力の高い高齢者は、より若年層に近い活動パターンを示すことが報告されている^{12,14,17)}。したがって、高齢者の有酸素能力と WM のパフォーマンスに関連する前頭前野の活動 (若年層のような課題特異的な活動または加齢に伴う過活動) について結論を下すことはできない。したがって、本研究では、fNIRS 神経画像法を用いた言語および空間性 n-back 課題により、この問題を検証した。前頭前野の活動パターンは、言語性 WM 課題と空間性 WM 課題で異なることが報告されているため^{23,26,27)}、2つの異なる課題を使用することで、高齢者の有酸素能力と WM 課題におけるパフォーマンスを媒介する前頭前野の活動パターンをより包括的に明らかにできると仮定した。まず、若年成人と高齢者の n-back 課題遂行中の前頭前野の活動を比較した。特に、若年成人で想定される言語性 WM 課題の優位性が消失するのか、あるいは高齢者では新たな皮質領域が関与するのかを検討した。次に、有酸素能力と関連する n-back 課題遂行能力を特定し、両者に関連する前頭前野の活動を明らかにした。これらの結果を総合すると、高齢者の有酸素運動能力と WM 課題遂行能力の関係の脳内機構が明らかになる。

方 法

A. 参加者

本研究では、高齢者61人および若年成人51人をリクルートした。高齢者は地域の雑誌広告を通じて、若年成人は中央大学の学内メール広告を通じて募集した。参加基準は、(a) 高齢者は65～74歳、若年成人は18～24歳であること、(b) 右利きであること、(c) 視力が正常または矯正視力が正常範囲であること、(d) 神経精神疾患、神経疾患、脳梗塞の既往歴がないこと、(e) 運動によって悪化する可能性のある身体的障害がないこととした。

属性および臨床情報は、自己申告による質問票を用いて取得した。スクリーニング質問票および実験過程を通じて、14人の高齢者および2人の若年成人が除外された。除外の理由は、喫煙歴があること (高齢者1人)、睡眠薬を服用していること (高齢者1人)、中枢神経系に影響を及ぼす可能性のある薬を服用していること (高齢者4人)、脳梗塞の既往歴があること (高齢者1人)、抑うつ傾向があること (老年期うつ尺度 (GDS) スコア7点超の高齢者2人、Kessler 心理的苦痛尺度 (K6) スコア12点超の若年成人2人)、自転車エルゴメータ運動の実施が困難であったこと (高齢者1人)、n-back 課題の ACC がチャンスレベル以下 (50% 未満) であったこと (高齢者4人) であった。

最終的に、47人の高齢者と49人の若年成人のデータを解析対象とした。参加者の基本特性は表1に示している。すべての参加者から実験前に書面による同意を取得した。本研究は、明治安田厚生事業団および中央大学の倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言のガイドラインに準拠して実施された。

サンプルサイズの決定のため、G*Power ソフトウェアを用いて相関分析のための検出力分析を実施した。先行研究¹⁴⁾に基づき、効果量 (r) を0.4と設定し、 α 水準0.05、検出力0.8の条件下で最低必要サンプル数は44人と算出された。

B. 実験手順

高齢者は東京都内の体力医学研究所で、若年成

表 1. 参加者特性

	高齢者 (n = 47)				若年成人 (n = 49)			
	女性 (n = 29)		男性 (n = 18)		女性 (n = 23)		男性 (n = 26)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
年齢[年]	69	3.0	70	2.2	22	1.2	22	1.3
身長[cm]	153	5.8	165	6.0	158	5.4	173	5.9
体重[kg]	50	7.0	61	7.0	52	8.8	61	8.8
教育年数[年]	13	1.8	14	2.2	15	1.0	15	1.4
GDS[スコア]	1.5	1.4	1.3	1.4				
K6[スコア]					4.9	3.5	4.2	3.1
VT[ml/kg/min]	12	1.9	13	3.0				

GDS：Geriatric Depression Scale(老年期うつ尺度)，K6：Kessler Psychological Distress Scale(Kessler 心理的苦痛尺度)，VT：ventilatory threshold(換気閾値)

人は東京都内の中央大学の研究室で実験を実施した。研究室到着後、まず属性および臨床情報に関する質問票に回答した。その後、言語および空間性 n-back 課題を実施し、高齢者のみ n-back 課題終了後に漸増運動負荷試験(GXT)を実施した。若年成人は、n-back 課題中の高齢者特異的な前頭前野の活動パターンを確認するための対照群として参加していたため、GXT は実施しなかった。実験は2017年1月から2018年5月にかけて実施された。

C. 漸増運動負荷試験 (GXT)

高齢者の換気閾値(VT)を測定するために、直立型サイクルエルゴメータ(Corival cpet, Lode, オランダ)を用いた GXT を実施した。試験は、3 分間のウォームアップ(負荷 0 W)から開始し、その後 6 秒ごとに 1 W ずつ負荷を増加させた。参加者は、ペダル回転数を55回転/分(rpm)に維持するように指示され、メトロノーム(55 bpm)と同期させた。回転数が50 rpm 未満または60 rpm 超になった場合は、指示により調整した。心拍数(heart rate: HR)および主観的運動強度(rate of perceived exertion: RPE)³⁹⁾を1分ごとに記録した。最大運動負荷は RPE 17(非常にきつい)に到達するまでとし、最大負荷到達後は1分間のクールダウンを行い、負荷を徐々に減少させた。酸素摂取量($\dot{V}_{O_2}$)および二酸化炭素排出量($\dot{V}_{CO_2}$)は、呼吸ごと(breath-by-breath)に測定され、10秒ごとの平均

値を算出した⁴⁰⁾。VT は V-slope 法⁴¹⁾を用いて、 $\dot{V}_{CO_2}$ と負荷の関係が直線から非線形に変化する点として決定した。

D. n-back 課題

参加者は、言語性 n-back 課題および空間性 n-back 課題をランダムな順序で実施した。n-back 課題は、0-back(WM 負荷なし)、1-back(低 WM 負荷)、2-back(高 WM 負荷)の3条件で構成され、各条件は昇順(0 → 1 → 2-back)で提示された。それぞれ2ブロック(各20試行、うち5試行はターゲット)で構成された。各刺激の提示時間は2500 ミリ秒、刺激間間隔としての十字マークは500 ミリ秒で、各ブロックの長さは60秒であった。ブロック間間隔は30秒であり、その内訳は、空白画面が15秒、次ブロックの指示が10秒、十字マーク画面が5秒であった。参加者は、ターゲットが提示されたら、右手の人差し指でキーボードを押すよう指示された。課題成績の指標として、反応時間(RT)および ACC を測定した。言語性 n-back 課題では、単一のひらがな文字が疑似ランダム順で提示された。0-back 条件ではターゲット文字は「あ」とし、1-back および2-back 条件では、それぞれ1つ前または2つ前の試行と同じ文字がターゲットとなった。空間性 n-back 課題では、円形に配置された8つの四角のうち、1つが赤(ターゲット)、残りが黒で表示された。0-back 条件では、赤の四角が円の上部に出現したときがター

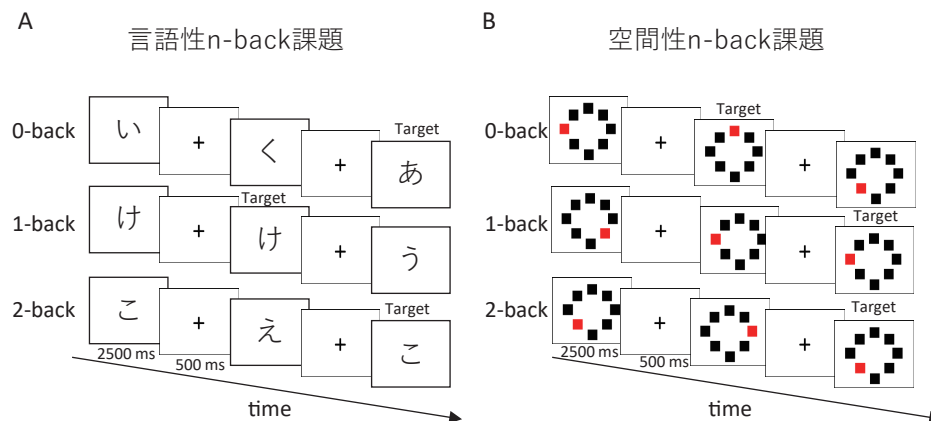


図1. 2つの n-back 課題の概略図

(A) 言語性 n-back 課題。刺激は2500ミリ秒間提示され、十字マークによる刺激間隔は500ミリ秒間提示された。0-back 条件のターゲット刺激は「あ」であった。(B) 空間性 n-back 課題。タイミングは (A) と同じ。0-back 条件のターゲット刺激は、円の上の赤い正方形であった。

ゲットであり、1-back および2-back 条件では、それぞれ1つ前または2つ前の試行と同じ位置に赤い四角が出現したときがターゲットとされた。すべての参加者は、課題実施前に練習版のタスクを、各条件1セットずつ行った。

E. fNIRS

1. fNIRS 装置

本研究では、WMに関連する前頭前野の活動を測定するためにfNIRSを使用した。fNIRSは、近赤外光が組織を通過する際の吸収の変化を測定することで、酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)および脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の脳血流動態を非侵襲的にモニタリングする光学的手法である^{42,43)}。fNIRSは、狭い空間に閉じ込められることなく課題を遂行できるため、より自然な環境下で測定を行うことが可能である。また、fMRIなどの他の脳機能イメージング手法と比較して、認知課題への外部的な影響を最小限に抑えることができる。先行研究では、n-back 課題において作業記憶負荷の増加に伴い前頭前野の活動が増加することがfNIRSを用いた測定で確認されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。更に、高齢者における作業記憶課題を含むさまざまな認知課題中の前頭前野の加齢変化がfNIRSによって観察されている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。

本研究では、高齢者にはFOIRE-3000(島津製作所、京都、日本)、若年成人にはOMM-2000(島

津製作所)の2つのマルチチャンネルfNIRSシステムを使用した。これらの装置は、いずれも780 nm, 805 nm, 830 nmの3波長の近赤外光を用いているため、両装置のデータは同等であり、2群間の比較が可能である。

2. fNIRS プローブの配置

fNIRS プローブは、先行研究^{14,48,50,51)}に基づき、前頭前野を覆うように装着した(図2A)。左側のプローブホルダーは、プローブ5(CH4とCH11の間)がFT7上に配置されるように固定し、プローブ列の内側端が正中線に平行となるように調整した。右側のプローブホルダーも対称的に配置した。その後、仮想レジストレーション⁵²⁾を用いて、fNIRS データをモントリオール神経研究所(MNI)の標準脳空間に登録した^{53,54)}。この手法では、MRI データベース内の参照脳に対してプローブとチャンネルの位置を登録することで、仮想的にスカルプ上のプローブホルダーを再現することができる^{55,56)}。その後、MNI 座標値に基づく統計解析を行い、各チャンネルの推定位置およびその空間的変動を求めた⁵⁷⁾。最後に、得られた推定位置をマクロ解剖学的脳アトラス⁵⁸⁾を用いて解剖学的にラベル付けした。計測した48チャンネルのうち、前頭前野外に位置するチャンネル(CH1, 4, 28, 31)は解析から除外した。また、不十分な光信号による高周波ノイズが多発したチャンネルや、

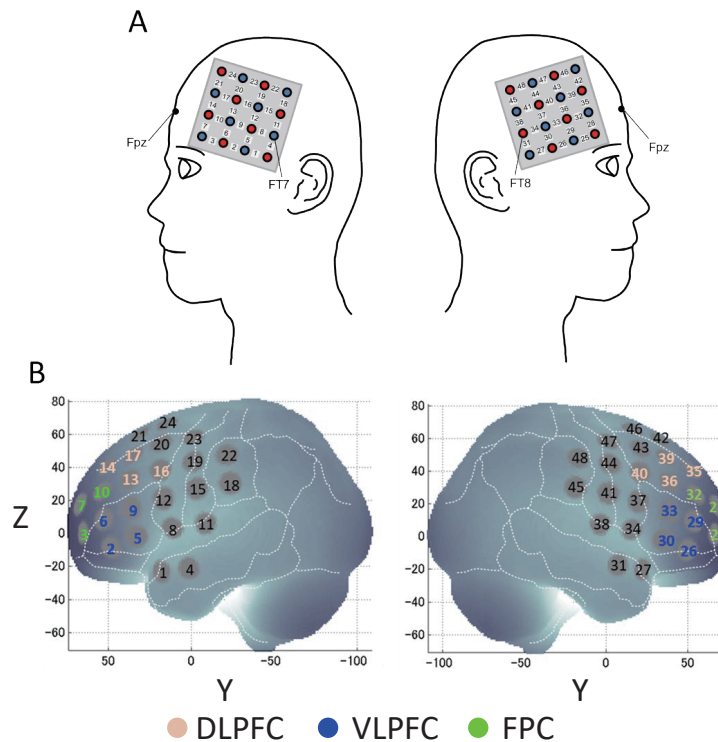


図2. fNIRS チャンネルの空間プロファイル

(A) プローブ配置の側面図。国際標準10-10 EEG 電極位置の FT7および FT8とチャンネル番号は、対応する位置の上に示されている。(B) 仮想レジストレーションにより推定されたチャンネルの位置を、モントリオール神経研究所 (MNI) 空間で示した。ページュ、青、緑で示されたチャンネル番号は、それぞれ左または右の背外側前頭前野 (DLPFC)、腹外側前頭前野 (VLPFC)、および前頭極皮質 (FPC) に位置していた。これらはデータ分析に使用された。

身体運動による急激な信号変動が観察されたチャンネル (CH 5, 8, 11, 18, 21, 24, 29, 32, 35, 42, 45, 48) も解析対象から除外し、最終的に22チャンネルを解析対象とした(図2B)。

3. fNIRS データ解析

光学データは、修正版 Beer-Lambert Law⁵⁹⁾に基づき解析を行った⁶⁰⁾。この方法により、oxy-Hb, deoxy-Hb, および総ヘモグロビン (total-Hb) の濃度変化をマイクロモル・ミリメートル ($\mu\text{M}\cdot\text{mm}$) 単位で算出することができる。サンプリングレートは10 Hz とした。

まず、測定全体で oxy-Hb または deoxy-Hb の変動が10%以下であったチャンネルを不良測定とみなし、解析対象から除外した。次に、呼吸や心拍などのノイズを除去するために、Wavelet 最小記述長 (Wavelet-MDL) 法を適用した⁶¹⁾。次に、各参加者の各チャンネルにおける前処理済みの oxy-Hb の時系列データを、Matlab 2007b(The

MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) を用いて解析した。解析には adaptive GLM のツール⁶²⁾を使用し、説明変数 (すなわち、回帰変数および誤差項) の線形結合による回帰分析を行った。GLM 解析に用いる基底関数は、Equation 1 に示すヘモダイナミック応答関数 (HRF)⁶³⁾ をボックスカー関数 $N(\tau_p, t)$ と畳み込む (Equation 2) ことで作成した。

$$h(\tau_p, t) = \frac{t^{\tau_p} e^{-t}}{(\tau_p)!} - \frac{t^{\tau_p + \tau_d} e^{-t}}{A(\tau_p + \tau_d)!} \quad (1)$$

ここで、 t は時系列データ上の時間点を表し、 τ_p は最初のピーク遅延 (first peak delay), τ_d は第二ピーク遅延 (second peak delay) を表す。 A は第一ピークと第二ピークの振幅比を示し、典型的な fMRI 研究と同様に 6 に設定した。 τ_p は、後述する adaptive GLM⁶²⁾ に基づいて調整され、 τ_d は通常の fMRI 研究と同様に τ_p の10秒後に設定した。基底関数 $f(\tau_p, t)$ は、HRF $h(\tau_p, t)$ をボックスカー関数 $u(t)$ と畳み込むことで生成された。

$$f(\tau_p, t) = h(\tau_p, t) \otimes u(t) \quad (2)$$

ここで、記号 $\otimes$ は畳み込み積分を表す。これらの基底関数は、以下に示すように、各回帰変数 (regressor) を構成するために使用された。

最初のピーク遅延 τ_p は、最適な HRF を得るために 6 秒から 60 秒の間で変化する変数として設定された。すべての被験者とすべての分析チャンネルにおける平均 β 値 (タスク関連振幅) は、若年成人と高齢者の各 n-back 条件で計算され、各条件における平均 β 値の最大値が、それぞれの最適な τ_p として決定された。個々のデータのノイズの影響を排除するために、1 次および 2 次の導関数が含まれた。回帰には、各条件 (0-/1-/2-back) における 60 秒のタスク期間が含まれた。言語および空間性 n-back 課題の両方におけるデザイン行列 X の例は、補足図 1 に示されている。 β 値は、oxy-Hb および deoxy-Hb 信号の HRF 予測値として使用された。言語および空間性 n-back 課題それぞれについて、合計 3 つの β 値が算出された ($\beta_{0\text{-back}}$, $\beta_{1\text{-back}}$, $\beta_{2\text{-back}}$)。 $\beta_{0\text{-back}}$ は 0-back 条件の課題期間における β 値, $\beta_{1\text{-back}}$ は 1-back 条件, $\beta_{2\text{-back}}$ は 2-back 条件における β 値である。

F. 統計処理

まず、年齢群間の RT および脳活動を比較する際に調整する変数を決定するため、また、有酸素能力 (VT), 課題成績 (RT および ACC), および脳活動の関係を評価する際の交絡因子を特定するために、相関分析を実施した。先行研究では、年齢、性別、教育年数が潜在的な交絡因子として指摘されている^{14,18,64,65})。本研究では、多くの相関係数が小さいながらも効果量 ($r > 0.1$) をもっていたため、これらをすべての統計解析の共変量として用いることにした (補足表 1)。

年齢群間の n-back 課題成績に対する年齢の影響を明らかにするため、2 要因共分散分析 (ANCOVA) を実施した。年齢群 (若年/高齢) を被験者間要因、作業記憶負荷 (0-/1-/2-back) を被験者内要因とし、共変量として性別および教育年数を調整した。RT および ACC を従属変数として用

いた。それぞれの ANCOVA の後、交互作用効果がありであった場合には事後検定を行った。事後検定では、年齢群ごとの 3 つの n-back 条件間の比較、および 3 つの n-back 条件における年齢群間の比較を行い、それぞれ 9 つの比較が行われた。多重比較の補正には Holm 法を適用した。更に、本実験において速度-正確性のトレードオフが発生しているかどうかを検証するため、各 n-back 条件における RT と ACC の相関分析を実施した。

次に、n-back 課題中の前頭前野活動パターンを明らかにするため、adaptive GLM 解析によって算出された各チャンネルの oxy-Hb および deoxy-Hb 値について、それぞれ 1 標本 t 検定 (片側検定) を実施し、各条件ごとに 0 との差を検定した。更に、言語および空間性 n-back 課題のそれぞれに対し、各チャンネルの oxy-Hb および deoxy-Hb 値を従属変数とし、年齢群 (若年/高齢) を被験者間要因、作業記憶負荷 (0-/1-/2-back) を被験者内要因とした 2 要因 ANCOVA を実施した。共変量として性別および教育年数を調整し、多重比較補正には Holm 法⁶⁶) を適用した。更に、過去の研究と同様に、言語および空間 WM 課題における前頭前野の活動の左右差を確認するため、有意な活動を示したチャンネルを左半球および右半球で平均し、年齢群ごとに左右半球の活動を比較する対応のある t 検定を実施した。

その後、高齢者における VT, 課題成績, および前頭前野の活動の関係を検討するため、更なる解析を実施した。

まず、VT と課題成績 (RT および ACC) との関係を調べるため、性別、年齢、教育年数を調整したピアソン偏相関分析を実施した。n-back 課題のいずれかの条件において RT または ACC が VT と関連している場合、その課題条件における oxy-Hb および deoxy-Hb の値, VT, および課題成績の関係について、ピアソン偏相関分析を用いて検討した。

更に、oxy-Hb または deoxy-Hb の値が VT と課題成績の両方と関連していた場合、R mediation package を用いた因果媒介分析 (causal mediation

analysis)を実施し、VTと課題成績の関係における前頭前野活動の媒介効果を検討した。

媒介効果の推定には、Bias corrected accelerated bootstrap法(5000回のリサンプリング)を適用し、95%信頼区間(CI)を算出した。推定された指標には、平均因果媒介効果(Average Causal Mediation Effect: ACME)、平均直接効果(Average Direct Effect: ADE)、および平均総効果(Average Total Effect: ATE)が含まれる。ACMEは、媒介変数であるoxy-Hbまたはdeoxy-Hbの値を介したVTの課題成績への間接的な影響を表す。一方、ADEは、媒介変数を固定した際のVTの課題成績に対する直接的な影響を示す。ATEは、ACMEとADEの合計を示す。

統計解析は、R 4.0.2(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて実施した⁶⁷⁾。

結果

A. n-back 課題成績

各n-back課題の成績に関するヒストグラムは補足図2に示されている。図3は各群のn-back課題の成績およびANCOVAの結果を示し、補足表2は事後検定の結果を示している。2要因ANCOVAの結果、言語および空間性n-back課題のACCにおいて年齢群および記憶負荷の主効果が有意であり、年齢群と記憶負荷の交互作用も有意であった。また、言語性n-back課題のRTにおいても年齢群と記憶負荷の交互作用が有意であった。言語および空間性n-back課題のACCおよび言語性n-back課題のRTに関して、各課題条件における年齢群間の比較および各年齢群内での記憶負荷条件間の比較を行うため、事後検定を実施した。年齢群間の比較において、すべての条件で若年成人のRTは高齢者よりも短かった。また、若

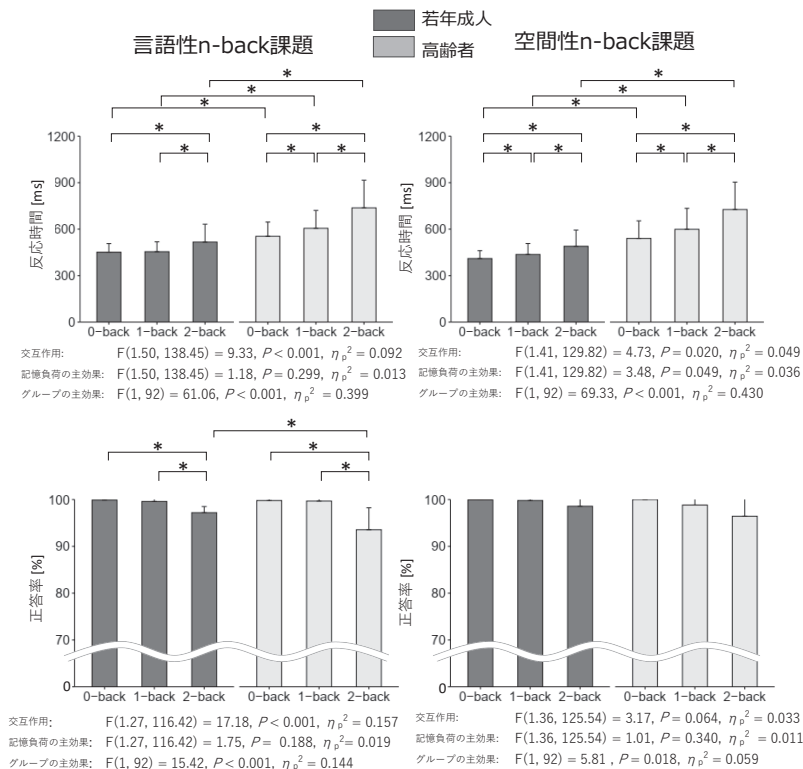


図3. 若年成人と高齢者の n-back 課題の成績

左と右の図は、それぞれ言語および空間性 n-back 課題の反応時間と正確さの平均値と標準偏差を示している。年齢(若年/高齢)と記憶負荷(0-/1-/2-back)の2要因ANCOVAの結果は、教育年数と性別で調整され、各図の下に示されている*はANCOVA事後分析における $P < 0.05$ を示す。

年成人の ACC は言語性2-back 条件のみで高齢者よりも高かった。記憶負荷条件間の比較において、若年成人では言語性2-back 条件の RT が0-back および1-back 条件よりも長かった。空間性 n-back 課題においては、若年成人の RT は2-back 条件が0-back および1-back 条件よりも長く、また1-back 条件が0-back 条件よりも長かった。この傾向は、高齢者の言語および空間性 n-back 課題の RT においても同様であった。更に、ACC に関しては、言語性2-back 条件の ACC が若年成人および高齢者のいずれにおいても0-back および1-back 条件よりも低かった。空間性 n-back 課題の ACC に関しては、記憶負荷の主効果のみが有意であった。記憶負荷の主効果に関する事後検定の結果、言語性2-back 条件の ACC は0-back 条件よりも低かった。RT と ACC の相関分析の結果、RT - ACC のトレードオフ関係は認められなかった(補足図3)。

B. fNIRS の結果

1. Adaptive GLM

n-back 課題中の oxy-Hb および deoxy-Hb の変化を最も適切に表現する適応型 HRF の探索結果を補足図4に示す。Oxy-Hb において、最適な τ_p は、言語性 n-back 課題の0-back, 1-back, 2-back 条件において、若年成人ではそれぞれ6秒, 6秒, 6秒, 高齢者では6秒, 6秒, 16秒であった。空間性 n-back 課題の0-back, 1-back, 2-back 条件では、若年成人では6秒, 6秒, 7秒, 高齢者では6秒, 6秒, 15秒であった。Deoxy-Hb において、言語性 n-back 課題の0-back, 1-back, 2-back 条件の最適な τ_p は、若年成人では6秒, 7秒, 28秒, 高齢者では30秒, 8秒, 18秒であった。空間性 n-back 課題の0-back, 1-back, 2-back 条件では、若年成人では6秒, 8秒, 21秒, 高齢者では6秒, 6秒, 19秒であった。

したがって、これらの最適な τ_p を用いて adaptive GLM を実施した。全参加者および全チャンネルで平均した oxy-Hb および deoxy-Hb のタイムラインデータ、および若年群および高齢群の言語および空間性 n-back 課題における最適化された HRF を補足図5に示す。

2. 各年齢層における n-back 課題中の前頭前野の活動パターン

t 検定による群ごとの oxy-Hb および deoxy-Hb 活動マップのサンプルを図4および補足図6に、統計結果を補足表3および4に示す。Oxy-Hb 活動マップについて、言語性 n-back 課題では、若年成人では、2-back 条件でのみ左前頭前野の7チャンネルと右前頭前野の5チャンネルに有意な活動がみられた。同様に、高齢者では、言語性2-back 条件のみが、左前頭前野の10チャンネルと右前頭前野の12チャンネルに有意な活動を示した。空間性 n-back 課題では、若年成人では、1-back 条件では右前頭前野の4チャンネルに、2-back 条件では左前頭前野の4チャンネルと右前頭前野の5チャンネルに有意な活動がみられた。高齢者では、1-back 条件は右前頭前野の1チャンネルに有意な活動を生じ、2-back 条件は左前頭前野の8チャンネルと右前頭前野の8チャンネルが活動した。

Deoxy-Hb 活動マップに関して、若年成人は、言語性2-back 条件では左前頭前野の2チャンネル、空間性2-back 条件では右前頭前野の2チャンネルで有意な活動を示した。高齢者では、言語性 n-back 課題では、0-back 条件では左前頭前野の1チャンネルに、2-back 条件では右前頭前野の5チャンネルと左前頭前野の1チャンネルに有意な活動がみられた。空間性 n-back 課題では、1-back 条件では左前頭前野の3チャンネル、2-back 条件では右前頭前野の5チャンネルと左前頭前野の3チャンネルが活動した。

これらの結果は、高齢者は若年者よりも、特に言語および空間性2-back 条件下で、前頭前野、特に両側腹外側前頭前野(VLPFC)と前頭極皮質(FPC)をより多く動員していることを示唆している。

側性化された活動パターンを確認するために、言語性2-back 条件と空間性2-back 条件の両方で有意な oxy-Hb 活動を示したチャンネルを、それぞれ左半球と右半球について平均した。半球間の活動を比較したところ、若年成人の言語性2-back 条

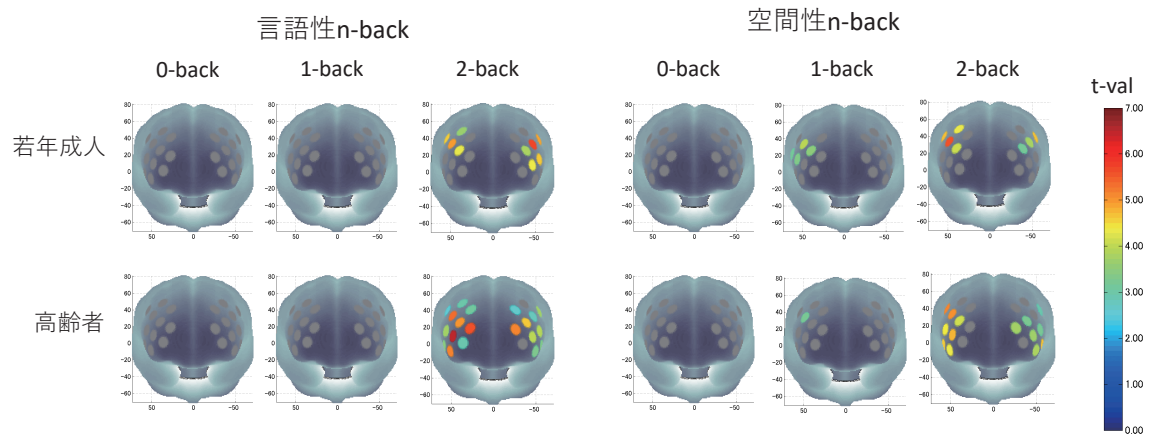


図4. 若年成人（上段）と高齢者（下段）における各 n-back 課題条件（言語および空間性）中の大脳皮質の活動パターン

有意な活動があったチャンネルは、右の t 値スケールに従って色分けされている。

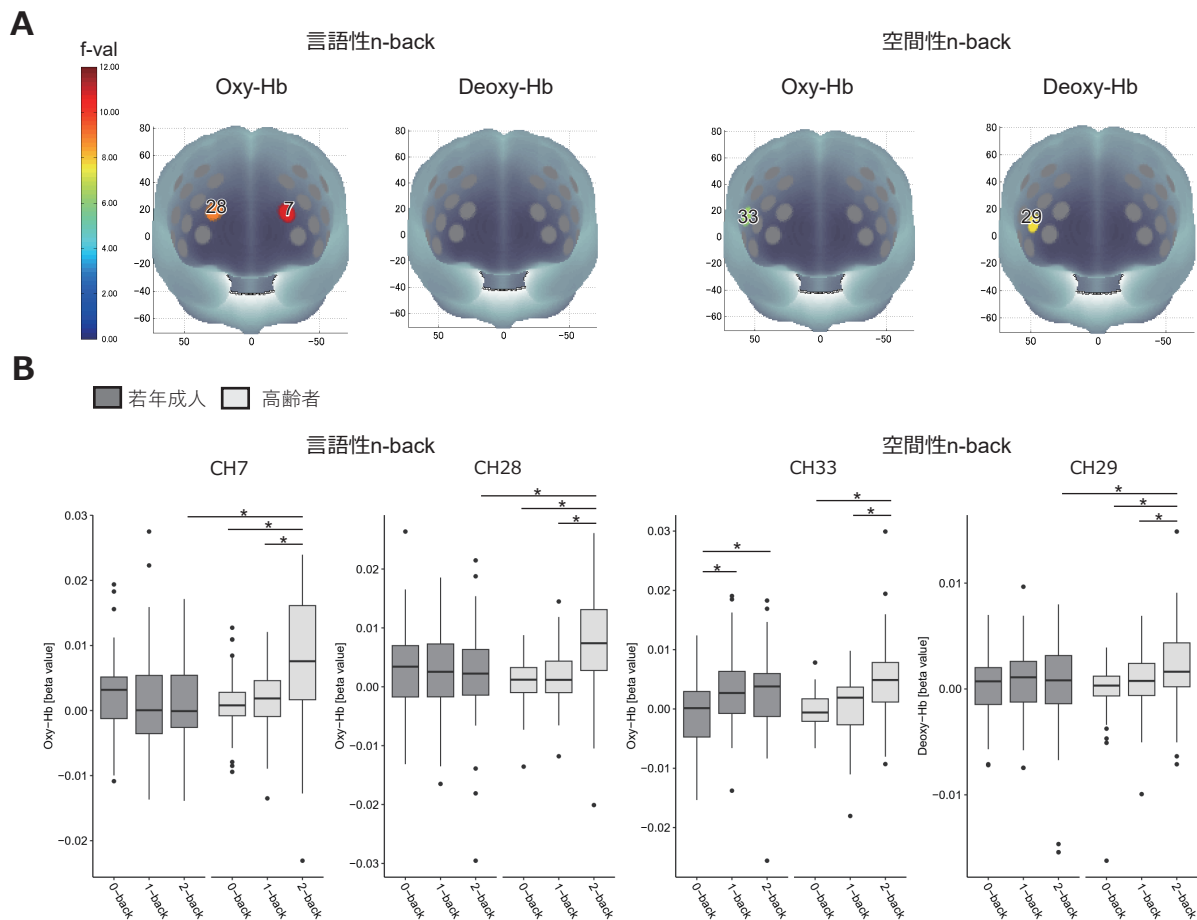


図5. (A) グループ（若年/高齢）*と記憶負荷（0-/1-/2-back）の有意な交互作用を反映した、oxy-Hb および deoxy-Hb の F-マップ, (B) 交互作用がみられたチャンネルにおける、各グループの各条件中の oxy-Hb および deoxy-Hb の値（2 要因 ANCOVA）

* $P < 0.05$.

表 2. 高齢者における VT と n-back 課題成績の相関

高齢者 (n = 47)		反応時間						正答率					
		言語性 n-back			空間性 n-back			言語性 n-back			空間性 n-back		
		0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back
VT	r	-0.16	-0.144	-0.32	-0.224	-0.112	-0.007	-0.143	0.177	0.121	-	-0.257	0.051
	P	0.302	0.352	0.034*	0.144	0.471	0.965	0.353	0.251	0.435	-	0.092	0.744

VT : ventilatory threshold (換気閾値)

件では、左前頭前野の oxy-Hb 変化量が右側の活動よりも有意に高かった ($t(48) = 2.06$, $P = 0.045$, $d = 0.29$)。しかし、若年成人の空間性 2-back 条件 ($t(48) = -0.24$, $P = 0.813$, $d = -0.03$)、高齢者の言語性 2-back 条件 ($t(46) = 0.90$, $P = 0.373$, $d = 0.13$)、高齢者の空間性 2-back 条件 ($t(46) = 1.11$, $P = 0.274$, $d = 0.16$) では、左右半球間の oxy-Hb に有意差はみられなかった (補足図 7)。

3. 前頭前野の活動の年齢比較

年齢層間の前頭前野の活動パターンを直接比較するために、言語および空間性 n-back 課題における各チャンネルの oxy-Hb および deoxy-Hb について、性別および教育年数を調整した 2 要因混合 ANCOVA を実施した。ANCOVA の統計結果は補足表 5 に示されている。ANCOVA の結果、ホルム補正後の言語性 n-back 課題中の CH 7 および 28 の oxy-Hb、および空間性 n-back 課題中の CH33 の oxy-Hb と CH29 の deoxy-Hb に、有意な交互作用が認められた (図 5)。グループまたは記憶負荷による有意な主効果は認められなかった。事後解析の結果は図 5 および補足表 6 に示されている。年齢別比較では、言語性 2-back 条件における CHs7 および 28 の oxy-Hb、および空間性 2-back 条件における CH29 の deoxy-Hb は、高齢者のほうが若年成人よりも有意に高かった。グループごとに負荷で比較すると、高齢者では、2-back 条件における oxy-Hb は、すべてのチャンネル (CH 7, 28, 29, 33) において、1-back および 0-back 条件よりも高かった。若年成人では、空間性 1-back および 2-back 条件における CH33 の oxy-Hb は、0-back 条件よりも高かった。

C. VT, 課題成績, 前頭前野の活動の関係

1. 相関分析

高齢者における性別、年齢、教育年数を調整した、VT と n-back 課題の成績の間の偏相関分析では、言語性 2-back 条件における VT と RT の間には有意な負の相関があった (表 2, 補足図 8)。

次に、言語性 2-back 課題中の VT と oxy-Hb および deoxy-Hb との間の偏相関分析を行った。Oxy-Hb については、左前頭前野 (CH7, 10, 14, 17) および右前頭前野 (CH28, 29, 36, 39) の各チャンネルにおける oxy-Hb 信号値と VT との間には有意な正の相関がみられた (図 6)。更に、言語性 2-back 課題の RT は、左前頭前野 (CH7, 13, 16, 17) および右前頭前野 (CH26, 28, 29) の oxy-Hb 信号値と有意な負の相関を示した (図 5)。Deoxy-Hb に関しては、空間性 2-back 条件における RT は、左前頭前野 (CH10, 14) の 2 つのチャンネルの deoxy-Hb と正の相関関係にあり、言語性 2-back 条件における RT は、左前頭前野 (CH 3, 13) の 2 つのチャンネルの deoxy-Hb と負の相関関係にあることがわかった。これらの相関分析のまとめとして、左 FPC (CH 7)、右 FPC (CH28)、および右 VLPFC (CH29) に位置する 3 つのチャンネルにおける oxy-Hb の増加は、言語性 2-back 条件におけるより高い VT とより短い RT の両方に関連していた。偏相関分析の統計結果は補足表 7 に示されている。

2. 媒介分析

チャンネル 7, 28, 29 における言語性 2-back 条件の oxy-Hb 信号値については、課題成績 (2-back RT) と VT の両方と相関関係にあったため、年齢、性別、教育年数を調整した媒介分析が実施された。

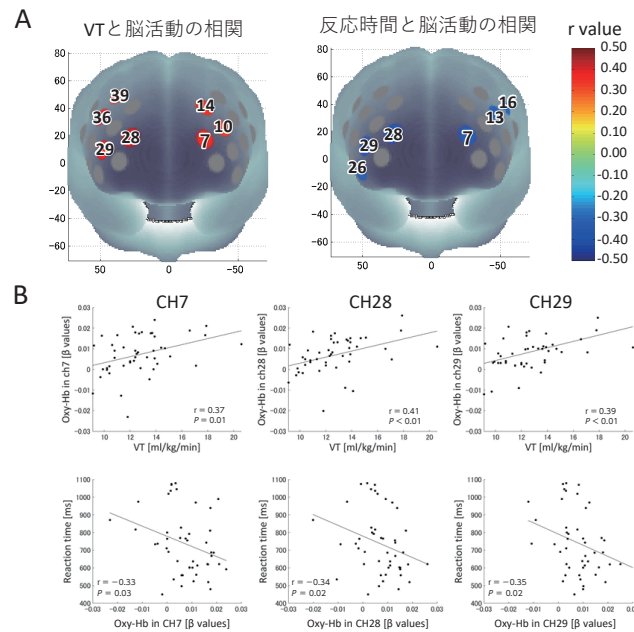


図6. 言語性2-back条件におけるoxy-Hb活動と換気閾値(VT)および言語性2-back条件における反応時間(RT)との相関(A) VT(左)およびRT(右)と有意な相関関係にあるチャンネルは、r値カラー・スケールに従って色分けされている。CH7, CH28, およびCH29は、VTおよびRTの両方と有意な相関関係にある。(B) CH7, CH28, およびCH29のoxy-HbとVT(上段)およびRT(下段)の関係。

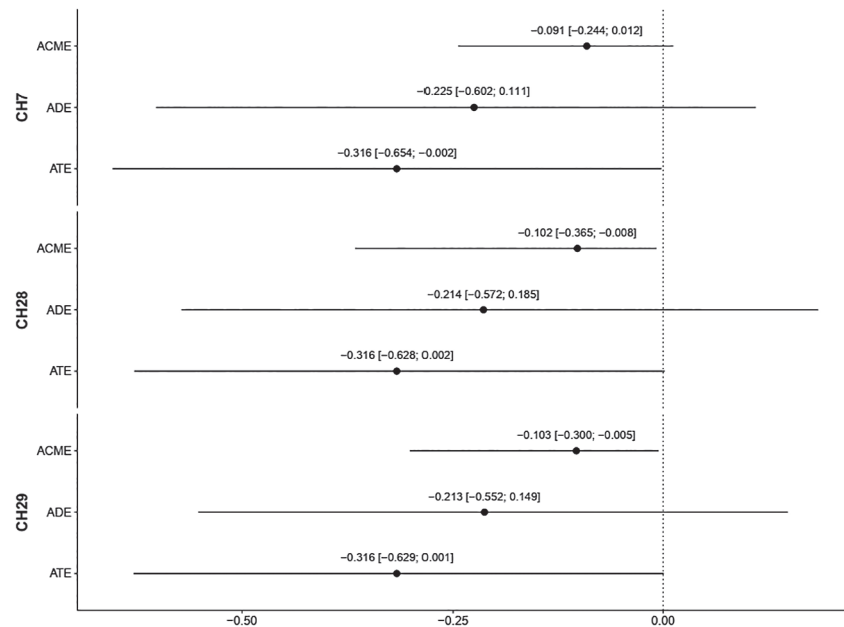


図7. 媒介分析の結果

点線と実線は、標準化効果の点推定値と95%信頼区間(CI)を表す。点推定値と95%CIの値は、各線の上に示されている。ACME: Average Causal Mediation Effect (平均因果媒介効果), ADE: Average Direct Effect (平均直接効果), ATE: Average Total Effect (平均総効果)

図7は、媒介分析の結果を示している。CH28(-0.365~-0.008)およびCH29(-0.300~-0.005)のoxy-Hb信号値のACMEの95%CIはゼロを含んでいなかった。これらの結果は、右FPA

(CH28)および右VLPFC(CH29)のoxy-Hb活動が、言語性2-back RTにおけるVTとRTの関係を媒介していることを示唆している。

考 察

本研究では、高齢者の有酸素運動能力と WM の関係に関連する前頭前野の活動パターンを、加齢による代償的な脳活動に焦点を当てて明らかにすることを目的とした。加齢による n-back 課題の成績の低下と、言語および空間性 2-back 課題条件下におけるより多くの前頭前野領域の活動を、若年成人との比較により確認した。更に、高齢者の言語性 2-back 課題において、右 FPC および VLPFC の追加的な活動は、VT と RT の関係に媒介効果を示した。これらの知見は、有酸素運動能力の高い高齢者における WM のパフォーマンス向上を支える脳内メカニズムの 1 つとして、代償的な前頭前野の活動が考えられることを示唆している。

A. 課題成績と前頭前野の活動における年齢差

本研究では、若年成人と比較して、高齢者の n-back 課題における成績が低いことが確認された。これは、RT の遅延と ACC の減少によって確認された。特に、より高い記憶負荷を必要とする 2-back 条件で顕著であり、その結果、より多くの前頭前野領域、特に左右の VLPFC および FPC に位置するチャンネルの動員を伴う 2-back 条件において顕著である。この研究で観察された年齢に伴う n-back 課題成績の低下は、n-back 課題における n の値が 2 を超えると、年齢による大きな有意差が観察されるという最近のメタ分析の結果と一致している⁶⁸⁾。

言語性 WM 課題では主に左半球が活動し、空間性 WM 課題では両側が活動するという、若年成人を対象とした先行研究^{23,26,27)}と同様に、我々は、若年成人の言語性 2-back 条件では左前頭前野の優位な活動、空間性 2-back 条件では両側の活動を見いだした。更に、高齢者では、2-back 条件における言語処理時の優位半球の活動が消失した。これは、HAROLD モデル³²⁾と一致する。更に、若年成人と比較して、高齢者の場合は、WM 負荷の高い 2-back 課題において、主に VLPFC と FPC で追加またはより大きな活動がみられた。こ

の加齢に伴う過活動は、主に、信号強度の高い oxy-Hb に基づいて検討されたが⁶⁹⁾、全体的な傾向は deoxy-Hb でも確認された。過去の研究では、2-back 条件と同様の認知課題において、加齢に伴う前頭前野の活性化が示されている^{32,33,37)}。Saliasi ら³⁷⁾は、若年成人と比較して、n が 2 以上の n-back 課題において、高齢者の両 VLPFC の神経活動がより活発であることを発見した。一方、本研究の結果とは異なり、WM 負荷が高い課題中の前頭前野の活動は、高齢者では若年成人と比較して低下することが報告されている³⁴⁾。しかし、この場合、CRUNCH モデルを考慮する必要がある³⁵⁾。CRUNCH モデルは、脳活動が課題の認知負荷とともに、あらゆる年齢で増加することを示している。高齢者は、神経の非効率性を補うために、低負荷または中程度の負荷では若年成人よりも多くの神経資源を動員するが、WM 負荷が WM 容量を超えると、代償メカニズムは効果的に機能できなくなり、活動が低下する。この観点から、高齢者の 1-back 条件における前頭前野の活動が若年成人と比較して大きくないことは、この研究における高齢者の 1-back 条件の WM 負荷が、高齢者の前頭前野の活動を増大させるほど大きくなかったことを示している可能性がある。更に、この研究における 2-back 条件では、前頭前野における活動領域の拡大と活動の増加が見られたことは、2-back 条件が若い被験者にとってはまだ容易であり、高齢の被験者にとっても WM 容量の範囲内であったためである可能性がある。

B. 高齢者の有酸素能力と課題成績の関連性

高齢者において有酸素能力と課題成績を媒介する脳活動パターンを明らかにするため、まず有酸素能力に関連する課題成績を検証した。相関分析の結果、高齢者における言語性 2-back 課題では、RT と VT に負の相関があることが示された。これは、認知負荷の高い条件下において有酸素能力が認知機能と関連しているという過去の研究結果^{16,18)}と一致している。しかし、本研究における n-back 課題では、VT と ACC の間には有意な関係は認められなかった。この結果の理由の 1 つと

して、参加した高齢者の85%以上においてACCが90%以上であり、ACCに天井効果が認められたことが考えられる。もう1つの理由は、有酸素能力がRT(WMから情報を取り出す速度)に関連するWM処理と関係している可能性である⁷⁰⁾。n-back課題のRTはIQと関係していることが報告されていることから^{71,72)}、本研究の結果は、全体的な知能が有酸素能力と関係していることを反映している可能性がある。

言語性n-back課題とは異なり、VTと空間性n-back課題成績の間には有意な関係は認められなかった。これは、空間性WM課題中の $\dot{V}_{O2peak}$ とRTまたはACCの間に正の関係があることを報告した過去の研究^{18-20,64)}と一致しない。空間性WM課題の種類による違いが、過去の研究と我々の研究との間にみられる違いを説明できる可能性がある。過去の研究で使用された空間性WM課題は、参加者が保存された情報を操作して更新する必要のない短期記憶課題であった。これらの短期空間記憶課題は、海馬体積と関連していることが報告されている^{20,64)}。高齢者では、運動が海馬の構造と機能的結合にプラスの効果をもたらすことがわかっているため^{73,74)}、海馬に依存する空間性WM課題は、有酸素能力とより密接に関連している可能性がある。最近の研究では、有酸素能力は高齢者のobject n-back課題の成績⁷⁵⁾や、forward digit span-backward digit span, letter-number sequencing課題の複合スコア⁷⁶⁾とは関連性がないことが報告されている。有酸素能力とWMの包括的な関係を解明するには、さまざまなWM課題を用いた更なる研究が必要である。

C. 高齢者における前頭前野の活動と有酸素能力および課題成績との関連

言語性2-back条件において、VTとRTの間に相関関係が認められたため、高齢者の言語性2-back条件における前頭前野の活動とRTおよびVTとの関係について考察する。言語性2-back条件では、左右のFPCおよび右VLPFCに位置するチャンネルの脳活動が、高齢者のVTおよびRTと相関した。更に、媒介分析により、これらの脳

活動は、VTとRTの関係性を媒介する効果がある可能性が示された。これらのチャンネルは、若年成人では有意な活動を示さず、高齢者でのみ活動がみられた。これらの結果は、有酸素運動能力の高い高齢者は、有酸素運動能力の低い高齢者よりも代償的な前頭前野領域をより多く動員し、それが高いWM課題成績につながることを示唆している。本研究でみられた加齢に伴う前頭前野の追加的な動員とWM能力との間の正の関係は、先行研究とも一致している。Sala-Llonchら³⁶⁾は、言語性3-back条件におけるACCが高い高齢者は、成績が低い高齢者よりも右の下前頭回(VLPFCに相当)の活動が大きいことを発見した。Saliasiら³⁷⁾も、言語性n-back課題のACCはVLPFCの活動と関連しており、高齢者は若年成人よりも活動が大きいことを報告している。我々の結果は、言語性3-back条件において、有酸素能力が高い高齢者は、有酸素能力が低い高齢者よりも両側でより大きな活動がみられることを報告したAgbanglaら³⁸⁾の結果とも一致している。本研究では、Agbanglaら³⁸⁾の知見に加え、多チャンネルfNIRSデータの解析により脳内機構を更に検討し、高齢者の有酸素能力とWM課題成績の関わりにVLPFCとFPCが関与している可能性を見いだした。VLPFCとFPCはWM処理において重要な役割を果たしている。VLPFCはWM課題中に言語情報を維持していることが確認されており^{23,33)}、FPAは複雑なマルチタスク処理に関連していることが確認されている⁷⁷⁾。したがって、これらの知見は、有酸素能力の高い高齢者は、n-back課題中にマルチタスクの神経プロセスをより効率的に維持し適用することで、WM課題をより短いRTで処理したという仮説を裏付けるものである。

有酸素能力と脳活動の関係には、脳の構造と分子レベルのメカニズムが関与していると考えられる。動物実験では、定期的な運動により、脳由来神経栄養因子やインスリン様成長因子1などの神経成長因子の産生を通じて、神経新生や血管新生を含む神経およびシナプスの可塑性が向上することが明らかになっている⁷⁸⁻⁸¹⁾。また、ヒトを対象

とした研究でも、有酸素能力と脳の構造、特に高齢者の灰白質および白質の容積^{18,82)}や白質統合性^{19,83)}との間に正の関係があることが報告されている。神経資源の高い高齢者は、認知能力の要求を満たすのに十分な脳活動を動員できる可能性がある⁸⁴⁾。したがって、有酸素能力の高い高齢者は、神経資源が高いことから、より高い認知能力を必要とする WM 課題を実行するために、より多くの前頭前野領域を動員する能力が高い可能性がある。

リミテーション

本研究にはいくつかの限界がある。まず、横断的デザインであるため、有酸素能力、脳活動、WM 課題成績の間の因果関係は依然として不明である。したがって、更なる研究のためには、運動介入によって向上した有酸素能力が、代償的な脳の活動の増加と認知課題成績の向上につながるかどうかを調べる必要がある。この点については、運動介入が脳内ネットワークの神経効率を改善し、その結果、代償的な前頭前野の活動の必要性が低下する可能性も考慮すべきである⁸⁵⁾。第2に、異なる fNIRS 装置を使用して、若年成人と高齢者の前頭前野の活動を測定した。これらの装置は、oxy-Hb と deoxy-Hb のデータを算出する際に同じ原理を利用しており、比較可能だが、わずかな違いが検出に影響を及ぼし、その結果、グループ間の前頭前野の活動の比較に影響を及ぼす可能性がある。第3に、これらの fNIRS 装置には短距離のチャンネルがなかった。Wavelet-MDL などの事前処理によって、いくつかの全身性効果(呼吸や心拍など)は低減されたが、皮膚血流は fNIRS データに影響を及ぼす可能性がある。しかし、若年成人における言語性2-back 条件中に、左右非対称の活性化パターンが観察された(補足図7)。全身性の影響があれば、チャンネル間で均一な活動が示されると予想されるが⁸⁶⁾、課題関連の皮質活性が検出されたと考えられる。第4に、高齢者と若年成人ではリクルート方法が異なっていたため、サンプリングバイアスが生じ、グループ間の比較

可能性が制限された可能性がある。第5に、本研究のサンプルサイズは限られており、特に、決定的な媒介分析を行うには十分な大きさではなかった可能性がある⁸⁷⁾。結果の頑健性と一般性を高めるためには、より大規模なサンプルを用いた更なる研究が必要である。第6に、認知課題は疲労を考慮して設計されたが、n-back 課題の試行回数が限られていたため(各条件につき10回のターゲット試行)、課題成績の信頼性に問題が生じる可能性がある。第7に、n-back 課題は、混乱を避け、特に高齢者の切り替えコストを低減するために、ランダムな順序ではなく昇順(0-back→1-back→2-back)で提示された⁸⁸⁾。したがって、セッションが進行し、WM 負荷が増加するにつれて、疲労や慣れによる影響が生じ、課題遂行と前頭前野の活動に影響を与えた可能性がある。最後に、高齢者の有酸素能力と WM のパフォーマンスには、前頭前野以外の脳領域が関連している可能性がある。過去の研究では、前頭前野と頭頂葉皮質の結合が WM パフォーマンスにとって重要であることが報告されている²²⁾。また、n-back 課題中には、この結合における加齢に伴う増加が観察されている³⁶⁾。興味深いことに、若年成人を対象とした最近の研究では、有酸素能力が前頭頭頂ネットワークと関連していることが示されている⁸⁹⁾。神経メカニズムのより深い理解を得るためには、前頭前野と頭頂葉皮質間の機能的結合に焦点を当てた更なる研究が必要である。

結 論

本研究では、先行研究と同様に、作業記憶(WM)課題成績の加齢に伴う低下と、言語および空間性 n-back 課題における高い WM 負荷条件での両側性の前頭前野の広範な動員を確認した。更に、有酸素能力が高齢者の言語性2-back 条件における反応時間(RT)と関連し、この関係が右前頭極(FPA)および下前頭回(VLPFC)の加齢に伴う追加的な活動によって媒介されることを明らかにした。これらの結果は、有酸素能力と WM 能力の関連が WM 課題の種類によって異なることを示

唆しており、有酸素能力が高い高齢者は、前頭前野の代償的な活性化をより多く動員できることで、言語性 WM の成績が向上する可能性を示している。本研究は、有酸素能力と WM の関係についての脳内機構の理解を深める知見を提供するものである。

謝 辞

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費助成(16H07483 & 19K20138 :K.H., 22H00681 :I.D., 18H04081 & 21H04858 :H.S.), 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「意志動力学」(17H06065: K.H. & H.S.)の助成を受けて実施されました。本論文の英文校正は ELCS English Language Consultation Services のメリッサ・ノグチ氏に依頼しました。

参 考 文 献

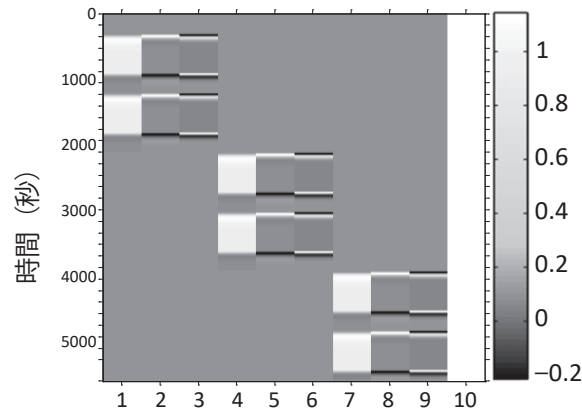
- 1) Idowu MI, Szameitat AJ. Executive function abilities in cognitively healthy young and older adults - a cross-sectional study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023; 15: 976915.
- 2) Kumar N, Priyadarshi B. Differential effect of aging on verbal and visuo-spatial working memory. *Aging and Disease*. 2013; 4: 170-7.
- 3) Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*. 2002; 17: 299-320.
- 4) Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex 'Frontal Lobe' tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*. 2000; 41: 49-100.
- 5) Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*. 2008; 68: 92-9.
- 6) Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews, Neuroscience*. 2008; 9: 58-65.
- 7) Kramer AF, Colcombe S. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study-revisited. *Perspectives on Psychological Science: a Journal of the Association for Psychological Science*. 2018; 13: 213-7.
- 8) Chen FT, Etnier JL, Chan KH, Chiu PK, Hung TM, Chang YK. Effects of exercise training interventions on executive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2020; 50: 1451-67.
- 9) Hoffmann CM, Petrov ME, Lee RE. Aerobic physical activity to improve memory and executive function in sedentary adults without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine Reports*. 2021; 23: 101496.
- 10) Zhidong C, Wang X, Yin J, Song D, Chen Z. Effects of physical exercise on working memory in older adults: a systematic and meta-analytic review. *European Review of Aging and Physical Activity: Official Journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity*. 2021; 18: 18.
- 11) El-Sayes J, Harasym D, Turco CV, Locke MB, Nelson AJ. Exercise-induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. *The Neuroscientist: a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*. 2019; 25: 65-85.
- 12) Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101: 3316-21.
- 13) Goenarjo R, Dupuy O, Fraser S, Berryman N, Perrochon A, Bosquet L. Cardiorespiratory fitness and prefrontal cortex oxygenation during Stroop task in older males. *Physiology & Behavior*. 2021; 242: 113621.
- 14) Hyodo K, Dan I, Kyutoku Y, Suwabe K, Byun K, Ochi G, Kato M, Soya H. The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *NeuroImage*. 2016; 125: 291-300.
- 15) Mekari S, Dupuy O, Martins R, Evans K, Kimmerly DS, Fraser S, Neyedli HF. The effects of cardiorespiratory fitness on executive function and prefrontal oxygenation in older adults. *GeroScience*. 2019; 41: 681-90.
- 16) Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Lewis JM, Chaddock L, Malkowski E, Alves H, Kim J, Szabo A, White SM, Wojcicki TR, Klamm EL, McAuley E, Kramer AF. Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2011; 4: 229.
- 17) Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM. Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. *The European Journal of Neuroscience*. 2010; 31: 167-76.
- 18) Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, Chaddock L, Szabo A, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, McAuley E, Kramer AF, Erickson KI. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012; 26: 811-9.
- 19) Oberlin LE, Verstynen TD, Burzynska AZ, Voss MW,

- Prakash RS, Chaddock-Heyman L, Wong C, Fanning J, Awick E, Gothe N, Phillips SM, Mailey E, Ehlers D, Olson E, Wojcicki T, McAuley E, Kramer AF, Erickson KI. White matter microstructure mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and spatial working memory in older adults. *NeuroImage*. 2016; 131: 91-101.
- 20) Szabo AN, McAuley E, Erickson KI, Voss M, Prakash RS, Mailey EL, Wójcicki TR, White SM, Gothe N, Olson EA, Kramer AF. Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. *Neuropsychology*. 2011; 25: 545-53.
- 21) Carlson S, Martinkauppi S, Rämä P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ. Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*. 1998; 8: 743-52.
- 22) Nagel IE, Preuschhof C, Li SC, Nyberg L, Bäckman L, Lindenberger U, Heekeren HR. Load modulation of BOLD response and connectivity predicts working memory performance in younger and older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011; 23: 2030-45.
- 23) Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*. 2005; 25: 46-59.
- 24) Yaple ZA, Stevens WD, Arsalidou M. Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. *NeuroImage*. 2019; 196: 16-31.
- 25) Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*. 2012; 63: 1-29.
- 26) Cona G, Scarpazza C. Where is the “where” in the brain? A meta-analysis of neuroimaging studies on spatial cognition. *Human Brain Mapping*. 2019; 40: 1867-86.
- 27) Thomason ME, Race E, Burrows B, Whitfield-Gabrieli S, Glover GH, Gabrieli JD. Development of spatial and verbal working memory capacity in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2009; 21: 316-32.
- 28) Dennis NA, Cabeza R. Age-related dedifferentiation of learning systems: an fMRI study of implicit and explicit learning. *Neurobiology of Aging*. 2011; 32: 2318.e17-30.
- 29) Park J, Carp J, Hebrank A, Park DC, Polk TA. Neural specificity predicts fluid processing ability in older adults. *The Journal of Neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience*. 2010; 30: 9253-9.
- 30) Festini SB, Zahodne L, Reuter-Lorenz PA. Theoretical perspectives on age differences in brain activation: HAR-OLD, PASA, CRUNCH - how do they STAC up? *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*, Oxford University Press, Oxford. 2018.
- 31) Reuter-Lorenz PA, Festini SB, Jantz TK. Executive functions and neurocognitive aging. *Handbook of the Psychology of Aging*, ninth edition, Academic Press, New York, 2021; 67-81.
- 32) Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*. 2002; 17: 85-100.
- 33) Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, Koeppel RA. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2000; 12: 174-87.
- 34) Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Berman KF, Das S, Meyer-Lindenberg A, Goldberg TE, Callicott JH, Weinberger DR. Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*. 2006; 392: 32-7.
- 35) Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*. 2008; 17: 177-82.
- 36) Sala-Llloch R, Arenaza-Urquijo EM, Valls-Pedret C, Vidal-Piñeiro D, Bargalló N, Junqué C, Bartrés-Faz D. Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2012; 6: 152.
- 37) Saliassi E, Geerligs L, Lorist MM, Maurits NM. Neural correlates associated with successful working memory performance in older adults as revealed by spatial ICA. *PloS One*. 2014; 9: e99250.
- 38) Agbangla NF, Audiffren M, Pylouster J, Albinet CT. Working memory, cognitive load and cardiorespiratory fitness: testing the CRUNCH model with near-infrared spectroscopy. *Brain Sciences*. 2019; 9: 38.
- 39) Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*. 1970; 2: 92-8.
- 40) Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nickle GA, Nelson WB, Hanson P, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1998; 85: 609-18.
- 41) Itoh K, Osada N, Inoue K, Samejima H, Seki A, Omiya K, Miyake F. Relationship between exercise intolerance and levels of neurohormonal factors and proinflammatory cytokines in patients with stable chronic heart failure.

- International Heart Journal. 2005; 46: 1049-59.
- 42) Koizumi H, Yamamoto T, Maki A, Yamashita Y, Sato H, Kawaguchi H, Ichikawa N. Optical topography: practical problems and new applications. *Applied Optics*. 2003; 42: 3054-62.
- 43) Obrig H, Villringer A. Beyond the visible - imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2003; 23: 1-18.
- 44) Herff C, Heger D, Fortmann O, Hennrich J, Putze F, Schultz T. Mental workload during n-back task-quantified in the prefrontal cortex using fNIRS. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014; 7: 935.
- 45) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: a possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. *Frontiers in Psychiatry*. 2013; 4: 145.
- 46) Vermeij A, van Beek AHEA, Reijs BLR, Claassen JAHR, Kessels RPC. An exploratory study of the effects of spatial working-memory load on prefrontal activation in low- and high-performing elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014; 6: 303.
- 47) Heinzel S, Metzger FG, Ehli AC, Korell R, Alboji A, Haeussinger FB, Hagen K, Maetzler W, Eschweiler GW, Berg D, Fallgatter AJ, TREND Study Consortium. Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of Aging*. 2013; 34: 439-50.
- 48) Hyodo K, Dan I, Suwabe K, Kyutoku Y, Yamada Y, Akahori M, Byun K, Kato M, Soya H. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiology of Aging*. 2012; 33: 2621-32.
- 49) Tsujii T, Okada M, Watanabe S. Effects of aging on hemispheric asymmetry in inferior frontal cortex activity during belief-bias syllogistic reasoning: a near-infrared spectroscopy study. *Behavioural Brain Research*. 2010; 210: 178-83.
- 50) Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; 98: 336-45.
- 51) Suwabe K, Hyodo K, Fukuie T, Ochi G, Inagaki K, Sakairi Y, Soya H. Positive mood while exercising influences beneficial effects of exercise with music on prefrontal executive function: a functional NIRS study. *Neuroscience*. 2021; 454: 61-71.
- 52) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *NeuroImage*. 2007; 34: 1506-18.
- 53) Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2002; 3: 243-9.
- 54) Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85: 92-103.
- 55) Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, Takeo K, Shimizu K, Kohno S, Oda I, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage*. 2004; 21: 99-111.
- 56) Okamoto M, Dan I. Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage*. 2005; 26: 18-28.
- 57) Singh AK, Okamoto M, Dan H, Jurcak V, Dan I. Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *NeuroImage*. 2005; 27: 842-51.
- 58) Shattuck DW, Mirza M, Adisetiyo V, Hojatkashani C, Salamon G, Narr KL, Poldrack RA, Bilder RM, Toga AW. Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *NeuroImage*. 2008; 39: 1064-80.
- 59) Cope M, Delpy DT, Reynolds EO, Wray S, Wyatt J, van der Zee P. Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1988; 222: 183-9.
- 60) Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, Koizumi H. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Medical Physics*. 1995; 22: 1997-2005.
- 61) Jang KE, Tak S, Jung J, Jang J, Jeong Y, Ye JC. Wavelet minimum description length detrending for near-infrared spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*. 2009; 14: 034004.
- 62) Uga M, Dan I, Sano T, Dan H, Watanabe E. Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach. *Neurophotonics*. 2014; 1: 015004.
- 63) Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *NeuroImage*. 1998; 7: 30-40.
- 64) Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*. 2009; 19: 1030-9.
- 65) Pliatsikas C, Verissimo J, Babcock L, Pullman MY, Gleib

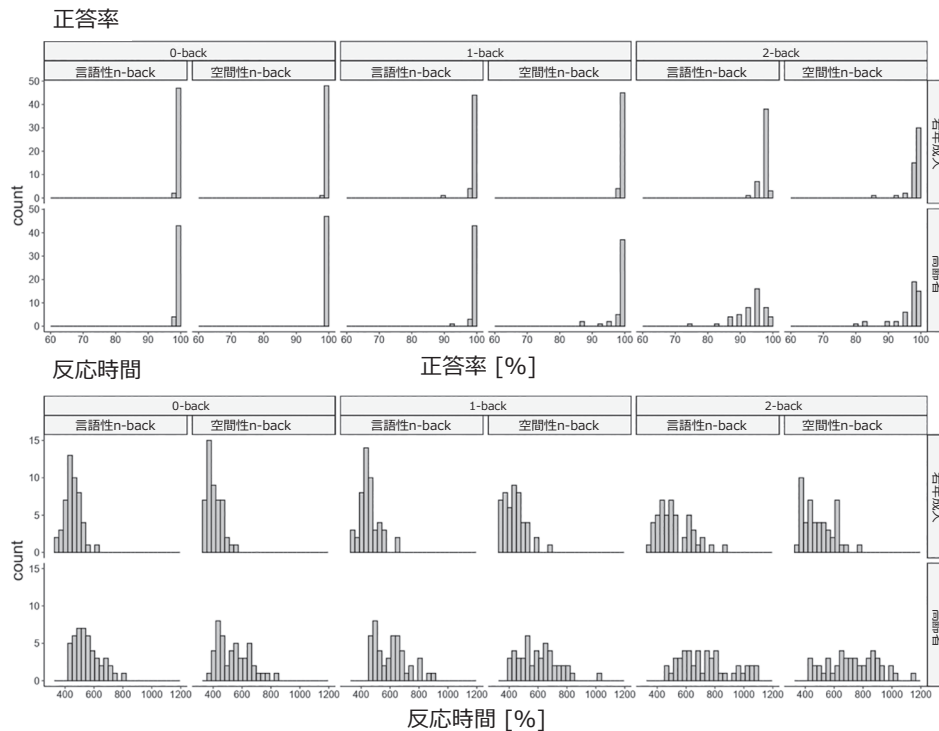
- DA, Weinstein M, Goldman N, Ullman MT. Working memory in older adults declines with age, but is modulated by sex and education. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2019; 72: 1308-27.
- 66) Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979; 6: 65-70.
- 67) Team RC. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2020.
- 68) Bopp KL, Verhaeghen P. Aging and n-back performance: a meta-analysis. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*. 2020; 75: 229-40.
- 69) Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological Psychiatry*. 2002; 52: 679-93.
- 70) Jensen AR. Why is reaction time correlated with psychometric g? *Current Directions in Psychological Science*. 1993; 2: 53-6.
- 71) Gevins A, Smith ME. Neurophysiological measures of working memory and individual differences in cognitive ability and cognitive style. *Cerebral Cortex*. 2000; 10: 829-39.
- 72) Hockey A, Geffen G. The concurrent validity and test-retest reliability of a visuospatial working memory task. *Intelligence*. 2004; 32: 591-605.
- 73) Wilckens KA, Stillman CM, Waiwood AM, Kang C, Leckie RL, Peven JC, Foust JE, Fraundorf SH, Erickson KI. Exercise interventions preserve hippocampal volume: a meta-analysis. *Hippocampus*. 2021; 31: 335-47.
- 74) Won J, Callow DD, Pena GS, Jordan LS, Arnold-Nedimala NA, Nielson KA, Smith JC. Hippocampal functional connectivity and memory performance after exercise intervention in older adults with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021; 82: 1015-31.
- 75) Predovan D, Berryman N, Lussier M, Comte F, Vu TTM, Villalpando JM, Bherer L. Assessment of the relationship between executive function and cardiorespiratory fitness in healthy older adults. *Frontiers in Psychology*. 2021; 12: 742184.
- 76) España-Irla G, Gomes-Osman J, Cattaneo G, Albu S, Cabello-Toscano M, Solana-Sánchez J, Redondo-Camós M, Delgado-Gallén S, Alvarez-Schulze V, Pachón-García C, Tormos JM, Bartrés-Faz D, Morris TP, Pascual-Leone Á. Associations between cardiorespiratory fitness, cardiovascular risk, and cognition are mediated by structural brain health in midlife. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10: e020688.
- 77) Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*. 1999; 399: 148-51.
- 78) Ding YH, Li J, Zhou Y, Rafols JA, Clark JC, Ding Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Current Neurovascular Research*. 2006; 3: 15-23.
- 79) Inoue K, Hanaoka Y, Nishijima T, Okamoto M, Chang H, Saito T, Soya H. Long-term mild exercise training enhances hippocampus-dependent memory in rats. *International Journal of Sports Medicine*. 2015; 36: 280-5.
- 80) Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen BS, Soya H. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109: 13100-5.
- 81) van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999; 96: 13427-31.
- 82) Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006; 61: 1166-70.
- 83) Johnson NF, Kim C, Clasey JL, Bailey A, Gold BT. Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *NeuroImage*. 2012; 59: 1514-23.
- 84) Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, Lindenberger U, Nyberg L, Park DC, Reuter-Lorenz PA, Rugg MD, Steffener J, Rajah MN. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2018; 19: 701-10.
- 85) Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, Ha MS, Damrongthai C, Kuwamizu R, Koizumi H, Yassa MA, Soya H. Mild exercise improves executive function with increasing neural efficiency in the prefrontal cortex of older adults. *GeroScience*. 2024; 46: 309-25.
- 86) Noah JA, Zhang X, Dravida S, DiCocco C, Suzuki T, Aslin RN, Tachtsidis I, Hirsch J. Comparison of short-channel separation and spatial domain filtering for removal of non-neural components in functional near-infrared spectroscopy signals. *Neurophotonics*. 2021; 8: 015004.

- 87) Fritz MS, Mackinnon DP. Required sample size to detect the mediated effect. Psychological Science. 2007; 18: 233-9.
- 88) Kray J, Lindenberger U. Adult age differences in task switching. Psychology and Aging. 2000; 15: 126-47.
- 89) Ishihara T, Miyazaki A, Tanaka H, Matsuda T. Identification of the brain networks that contribute to the interaction between physical function and working memory: an fMRI investigation with over 1,000 healthy adults. NeuroImage. 2020; 221: 117152.

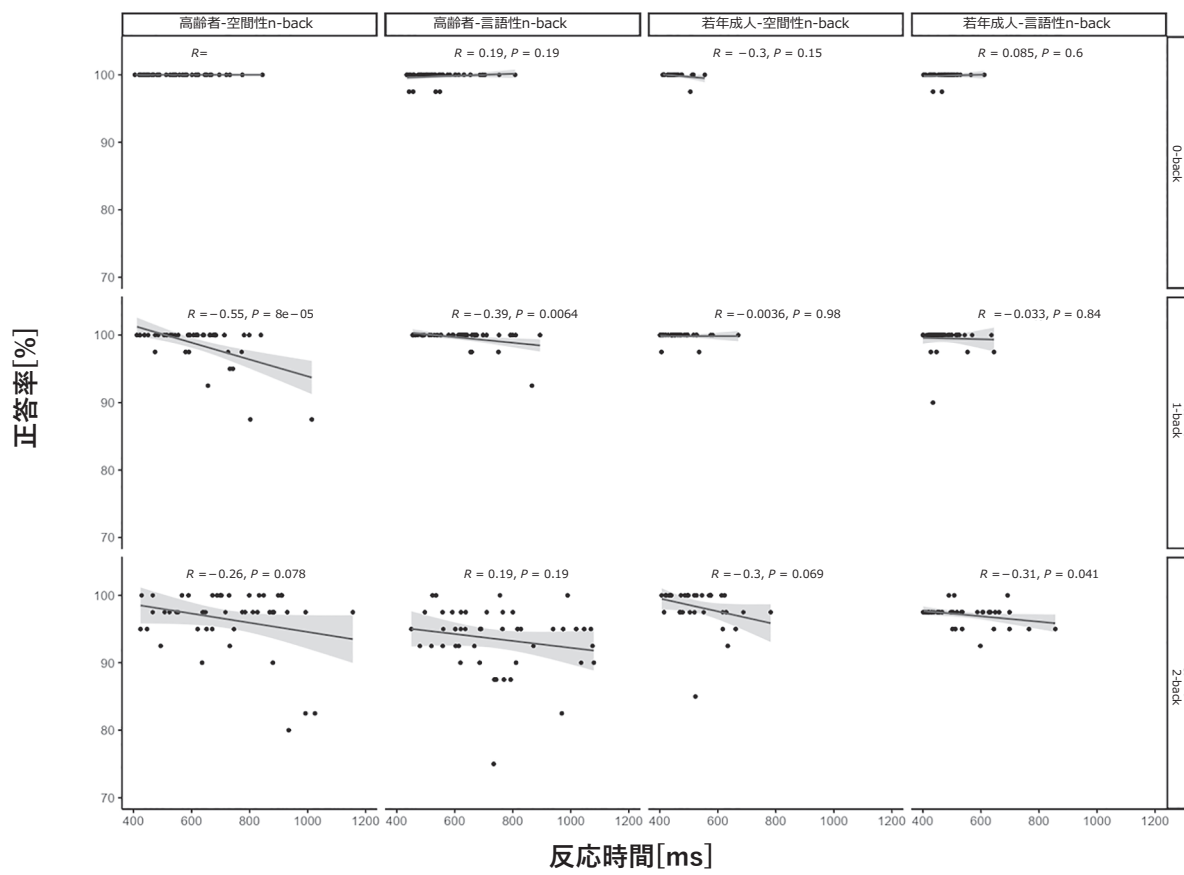


補足図1. デザイン行列 X の例

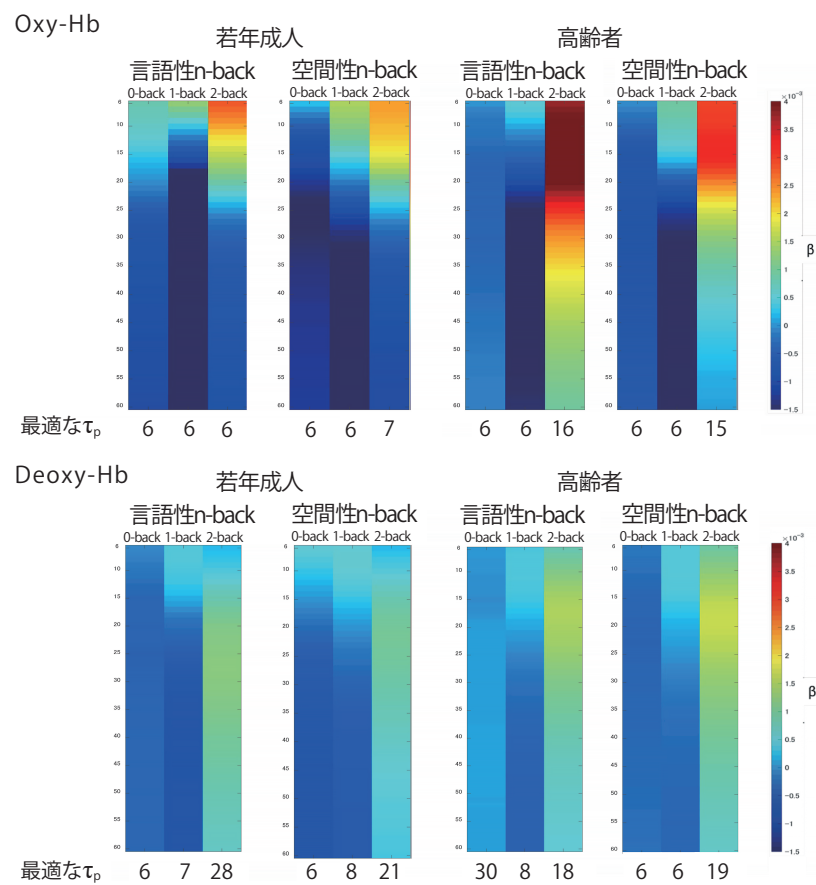
「fNIRS データ解析」で述べたように、ピーク遅延は $\tau_p = 6$ s に設定した。行番号は時間 (秒) を表す。列 1, 2, 3 はそれぞれ、0-back 条件におけるタスク期間の HRF と、一次および二次微分を表す。列 4, 5, 6 はそれぞれ、1-back 条件のタスク期間の HRF と、1 次および 2 次微分を表す。列 7, 8, 9 はそれぞれ、2-back 条件のタスク期間の HRF と、1 次および 2 次微分を表す。列 10 は定数を表す。



補足図2. 若年成人と高齢者の n-back 課題成績のヒストグラム

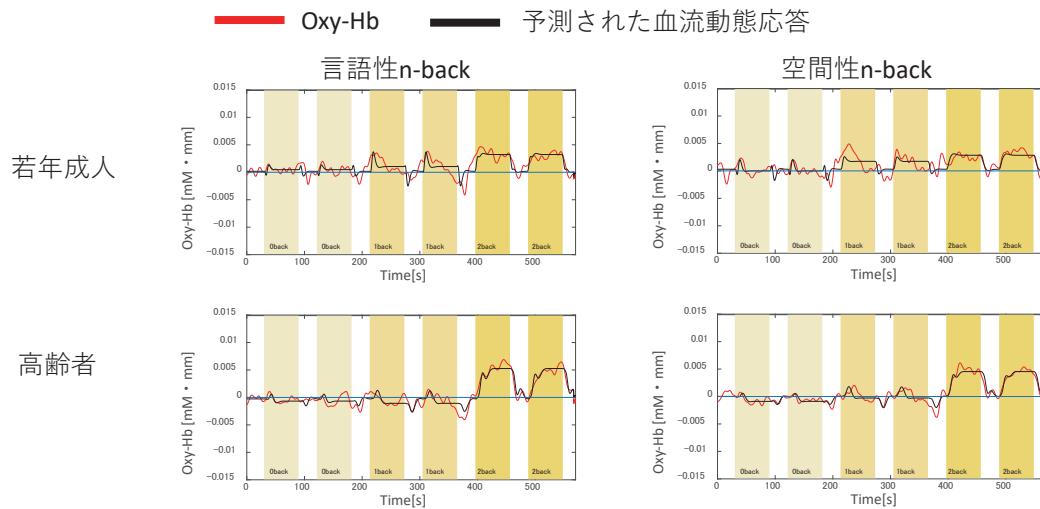


補足図3. 若年成人と高齢者の各 n-back 課題条件における反応時間と正答率の関係
各図には、ピアソンの相関係数と P 値が示されている。

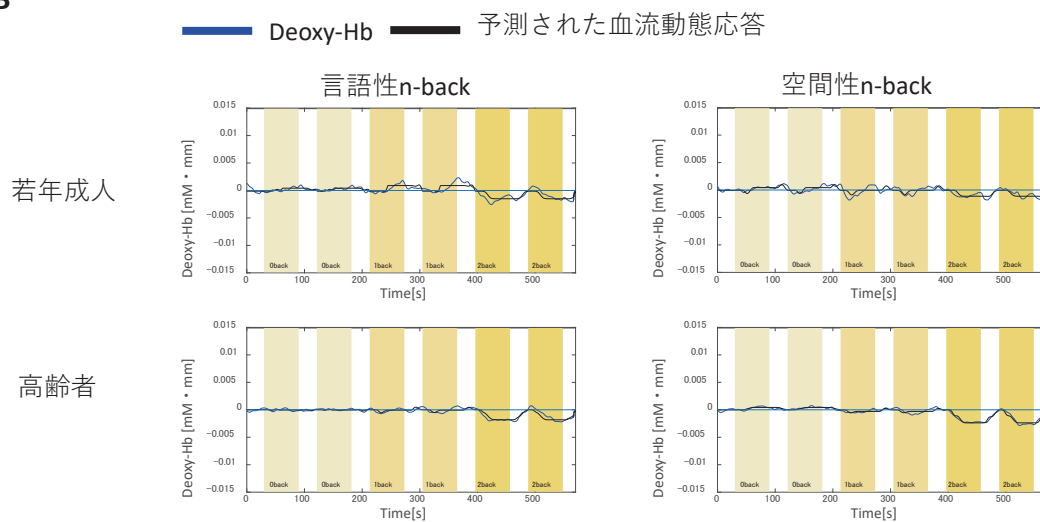


補足図 4. 若年成人および高齢者の言語および空間性 n-back 課題の各条件について、さまざまな τ_p 値に対して計算した、すべての参加者およびチャンネルの平均 β 値
 β 値の大きさは色調で示されている。最大の β 値を示した最適な τ_p 値は、各列の下に示されている。

A

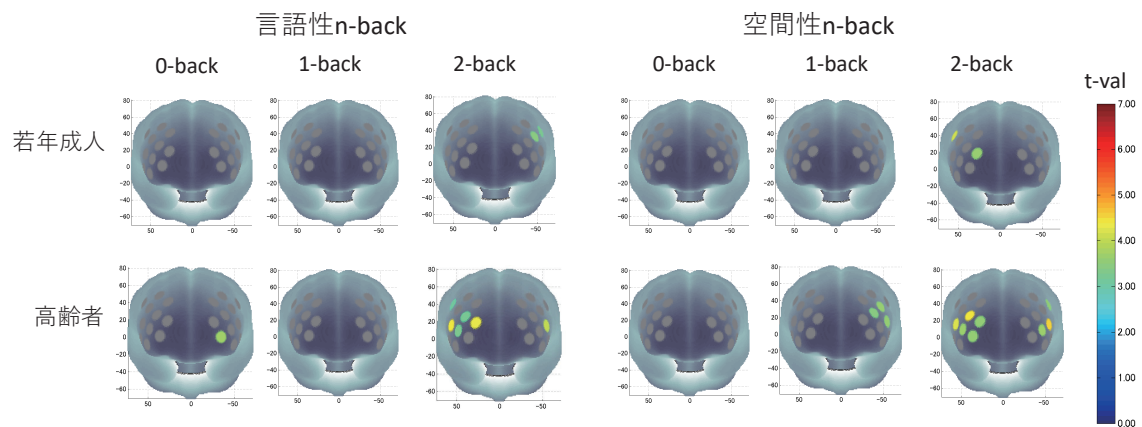


B

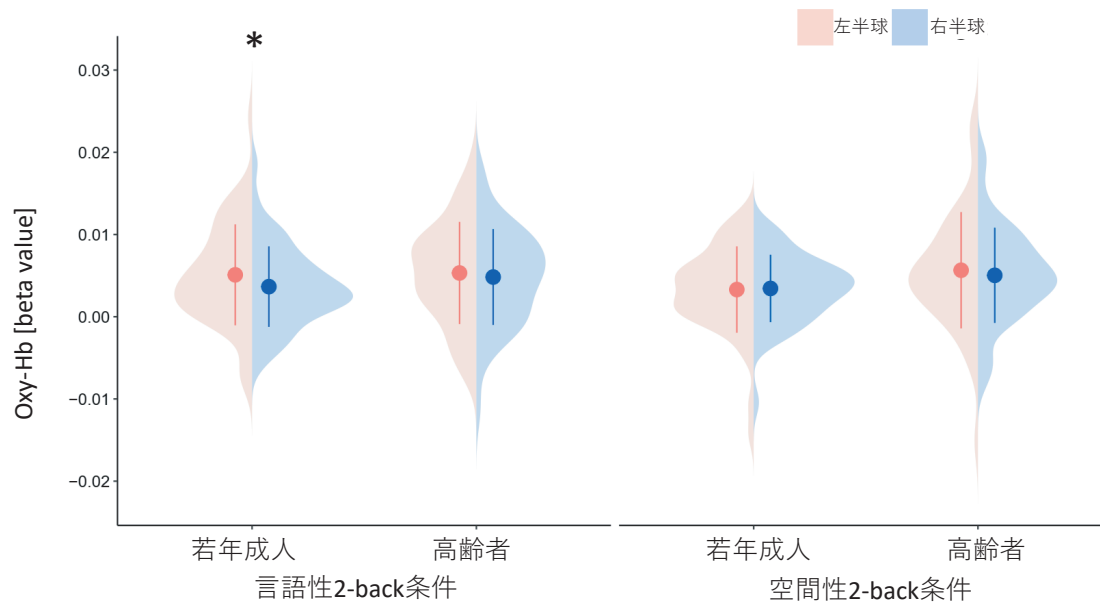


補足図 5. 両グループにおける 2 つの n-back 課題の (A) oxy-Hb および (B) deoxy-Hb 信号の観測されたタイムラインデータと、最適化された回帰変数により予測された血流動態応答

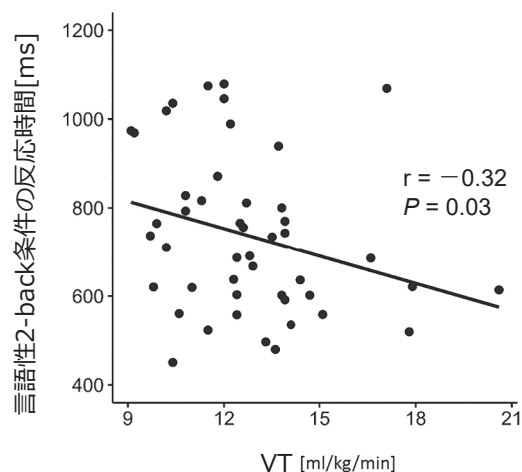
赤線と青線は oxy-Hb 信号の観測されたタイムラインを示し、黒線は 2-back 条件における最適な τ_p 値を用いて計算された、最適化された回帰変数による予測応答を示す。観測されたタイムラインデータは、すべての参加者および ROI チャンネルの平均データ。



補足図6. 若年成人（上段）と高齢者（下段）における言語および空間性 n-back 課題の各条件における deoxy-Hb 活性化パターン
有意に活性化されたチャンネルは、右の t 値スケールに従って色分けされている。



補足図7. 言語および空間性2-back 条件における左半球と右半球のオキシヘモグロビン活性化パターン
有意な活性化が認められたチャンネルのみを半球ごとに平均化した。ハーフバイオリンプロットは、両半球の脳活性化分布を示す（赤：左側，青：右側）。円とエラーバーはそれぞれ，平均値と標準誤差を示す。* $P < 0.05$.



補足図 8. 高齢者 (n = 47) における言語性2-back 条件での換気閾値 (VT) と反応時間 (RT) の散布図

補足表 1. 高齢者における VT と n-back 課題の成績と、考えられる共変量の関係

n = 47	共変量	VT	言語性						空間性					
			正答率			反応時間			正答率			反応時間		
			0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back
年齢		0.12	0.19	0.01	-0.42	0.00	0.18	0.26	-	-0.17	-0.39	0.02	0.22	0.41
性別		0.22	0.08	0.03	-0.11	0.13	0.11	0.05	-	0.17	0.06	0.00	-0.10	0.12
教育年数		-0.07	0.02	0.22	0.02	0.07	0.16	0.10	-	0.26	-0.02	0.15	0.00	-0.05

値はピアソンの相関分析から得られた相関係数である。

VT: ventilatory threshold (換気閾値)

補足表 2. n-back 課題成績に対する ANCOVA 後の事後比較

記憶負荷 (0 -/ 1 -/2-back) の単純主効果

グループ	課題	変数	0-back - 1-back			0-back - 2-back			1-back - 2-back		
			t	<i>P</i> _{holm}	d	t	<i>P</i> _{holm}	d	t	<i>P</i> _{holm}	d
若年成人	言語性 n-back	正答率	1.669	0.394	0.238	5.181	< 0.001	0.740	4.014	0.001	0.573
		反応時間	-0.097	0.923	-0.014	-3.166	0.004	-0.452	-3.395	0.003	-0.485
	空間性 n-back	正答率	1.160	0.748	0.166	2.497	0.086	0.357	1.633	0.424	0.233
		反応時間	-2.652	0.009	-0.379	-3.869	0.001	-0.553	-2.698	0.017	-0.385
高齢者	言語性 n-back	正答率	0.088	0.930	0.013	11.386	< 0.001	1.661	10.290	< 0.001	1.501
		反応時間	-4.412	< 0.001	-0.644	-8.470	< 0.001	-1.235	-6.531	< 0.001	-0.953
	空間性 n-back	正答率	2.824	0.041	0.412	5.777	< 0.001	0.843	3.709	0.003	0.541
		反応時間	-4.288	< 0.001	-0.625	-7.417	< 0.001	-1.082	-5.604	< 0.001	-0.817

グループ (若年成人/高齢者) の単純主効果

課題	変数	若年成人 - 高齢者								
		0-back			1-back			2-back		
		t	<i>P</i> _{holm}	d	t	<i>P</i> _{holm}	d	t	<i>P</i> _{holm}	d
言語性 n-back	正答率	0.479	1.000	0.098	-0.954	1.000	-0.195	4.449	< 0.001	0.908
	反応時間	-5.950	< 0.001	-1.215	-7.290	< 0.001	-1.488	-6.330	< 0.001	-1.292
空間性 n-back	正答率	-0.891	0.375	-0.182	1.050	0.593	0.214	2.222	0.144	0.454
	反応時間	-6.729	< 0.001	-1.374	-6.347	< 0.001	-1.296	-6.640	< 0.001	-1.356

補足表 3. Oxy-Hb に関する 1 標本 t 検定

若年成人 (n = 49) を対象とした言語性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	0.407	1	0.058	-0.636	1	-0.091	0.373	1	0.053
3	0.694	1	0.099	0.493	0.624	0.07	0.788	1	0.113
5	-0.895	1	-0.128	-1.199	1	-0.171	0.921	1	0.132
6	2.192	0.566	0.313	2.083	0.724	0.298	4.41	0.001	0.63
7	2.71	0.205	0.387	0.982	1	0.14	1.142	1	0.163
9	0.558	1	0.08	1.475	1	0.211	4.672	< 0.001	0.667
10	2.263	0.508	0.323	3.132	0.065	0.447	3.862	0.005	0.552
13	0.569	1	0.081	1.978	0.752	0.283	5.751	0	0.822
14	2.346	0.462	0.335	2.916	0.113	0.417	1.577	0.968	0.225
16	-0.154	1	-0.022	2.142	0.671	0.306	4.942	0	0.706
17	1.24	1	0.177	1.739	1	0.248	2.524	0.195	0.361
25	-0.411	1	-0.059	-0.793	1	-0.113	0.343	1	0.049
26	-0.338	1	-0.048	-1.439	1	-0.206	-0.261	0.795	-0.037
28	2.384	0.443	0.341	2.567	0.268	0.367	1.82	0.75	0.26
29	0.247	1	0.035	1.507	1	0.215	2.335	0.262	0.334
30	-1.102	1	-0.157	-0.978	1	-0.14	0.726	1	0.104
32	2.317	0.471	0.331	2.494	0.306	0.356	4.355	0.001	0.622
33	-0.397	1	-0.057	1.46	1	0.209	1.678	0.898	0.24
35	1.59	1	0.227	1.581	1	0.226	2.405	0.241	0.344
36	0.448	1	0.064	1.98	0.801	0.283	5.004	0	0.715
39	0.121	1	0.017	2.001	0.818	0.286	3.71	0.008	0.53
40	-0.042	0.967	-0.006	1.862	0.893	0.266	4.63	0	0.661

若年成人 (n = 49) における空間性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	-1.605	1	-0.229	-0.331	1	-0.047	0.294	1	0.042
3	-0.872	1	-0.125	-0.166	1	-0.024	-0.114	0.909	-0.016
5	-1.291	1	-0.184	0.084	0.933	0.012	0.828	1	0.118
6	0.158	1	0.023	1.399	1	0.2	1.972	0.489	0.282
7	0.459	1	0.066	0.465	1	0.066	0.913	1	0.13
9	0.04	0.968	0.006	0.523	1	0.075	2.153	0.399	0.308
10	1.499	1	0.214	1.956	0.788	0.279	3.23	0.036	0.461
13	1.375	1	0.196	2.275	0.411	0.325	3.835	0.006	0.548
14	2.015	1	0.288	1.829	0.883	0.261	1.389	1	0.198
16	0.106	1	0.015	1.218	1	0.174	4.723	< 0.001	0.675
17	0.97	1	0.139	1.894	0.835	0.271	2.559	0.164	0.366
25	0.288	1	0.041	1.055	1	0.151	1.537	1	0.22
26	0.505	1	0.072	0.654	1	0.093	0.896	1	0.128
28	0.358	1	0.051	2.347	0.37	0.335	2.046	0.462	0.292
29	0.934	1	0.133	2.82	0.118	0.403	3.011	0.062	0.43
30	-1.105	1	-0.158	0.871	1	0.124	1.507	0.966	0.215
32	1.329	1	0.19	3.564	0.018	0.509	4.146	0.002	0.592
33	-0.898	1	-0.128	3.4	0.027	0.486	2.658	0.138	0.38
35	0.962	1	0.137	3.118	0.058	0.445	2.879	0.083	0.411
36	0.27	1	0.039	4.021	0.004	0.574	5.635	< 0.001	0.805
39	-0.15	1	-0.021	3.036	0.07	0.434	4.38	0.001	0.626
40	-0.144	1	-0.021	1.823	0.82	0.26	4.743	< 0.001	0.678

太字は統計的な有意差を示す。

(continued)

高齢者(n=47)における言語性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	0.893	1	0.13	0.229	1	0.033	3.337	0.015	0.487
3	-0.244	1	-0.036	-0.436	1	-0.064	2.024	0.098	0.295
5	0.093	1	0.014	0.558	1	0.081	3.378	0.015	0.493
6	0.48	1	0.07	2.761	0.182	0.403	4.015	0.003	0.586
7	1.479	1	0.216	2.176	0.625	0.317	5.191	< 0.001	0.757
9	-1.004	1	-0.146	-0.287	1	-0.042	3.955	0.004	0.577
10	-0.486	1	-0.071	1.494	1	0.218	4.663	< 0.001	0.68
13	-1.131	1	-0.165	-0.599	1	-0.087	2.846	0.033	0.415
14	-1.109	1	-0.162	-0.372	1	-0.054	2.702	0.038	0.394
16	-0.676	1	-0.099	-0.493	1	-0.072	3.796	0.005	0.554
17	-1.985	1	-0.29	-1.424	1	-0.208	1.53	0.133	0.223
25	-0.017	0.986	-0.003	0.47	1	0.068	2.988	0.027	0.436
26	-0.273	1	-0.04	1.351	1	0.197	5.219	< 0.001	0.761
28	1.47	1	0.214	2.583	0.262	0.377	5.644	< 0.001	0.823
29	2.278	0.603	0.332	2.511	0.296	0.366	6.496	< 0.001	0.948
30	-0.645	1	-0.094	1.119	1	0.163	3.497	0.012	0.51
32	0.612	1	0.089	2.17	0.598	0.317	5.052	0	0.737
33	-0.162	1	-0.024	0.933	1	0.136	3.803	0.005	0.555
35	-0.512	1	-0.075	0.279	1	0.041	3.158	0.022	0.461
36	1.362	1	0.199	2.603	0.26	0.38	5.399	0	0.788
39	-1.655	1	-0.241	0.185	1	0.027	3.038	0.027	0.443
40	-0.85	1	-0.124	-0.127	0.9	-0.018	2.613	0.036	0.381

高齢者(n=47)における空間性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	0.743	1	0.108	1.198	1	0.175	3.876	0.005	0.565
3	0.775	1	0.113	1.471	1	0.215	1.161	0.756	0.169
5	-0.77	1	-0.112	-0.114	1	-0.017	4.711	< 0.001	0.687
6	0.766	1	0.112	1.133	1	0.165	3.762	0.006	0.549
7	0.632	1	0.092	1.896	1	0.277	3.804	0.005	0.555
9	-2	0.927	-0.292	-0.367	1	-0.054	3.265	0.021	0.476
10	-0.109	1	-0.016	1.862	1	0.272	3.301	0.021	0.481
13	-2.54	0.29	-0.37	1.194	1	0.174	2.863	0.05	0.418
14	0.087	0.931	0.013	0.433	1	0.063	1.665	0.515	0.243
16	-2.801	0.164	-0.408	-0.173	1	-0.025	3.009	0.038	0.439
17	-2.659	0.225	-0.388	-0.016	0.987	-0.002	0.565	0.575	0.082
25	2.052	0.872	0.299	1.652	1	0.241	0.984	0.66	0.144
26	0.465	1	0.068	1.396	1	0.204	4.395	0.001	0.641
28	0.463	1	0.067	1.17	1	0.171	2.075	0.305	0.303
29	1.242	1	0.181	2.714	0.196	0.396	4.808	< 0.001	0.701
30	-0.202	1	-0.029	0.158	1	0.023	4.644	< 0.001	0.677
32	0.968	1	0.141	2.426	0.384	0.354	4.185	0.002	0.61
33	-0.554	1	-0.081	0.412	1	0.06	4.449	0.001	0.649
35	-0.257	1	-0.038	1.273	1	0.186	1.807	0.463	0.264
36	-0.359	1	-0.052	3.267	0.045	0.477	5.09	< 0.001	0.742
39	-0.461	1	-0.067	1.794	1	0.262	1.415	0.656	0.206
40	-0.375	1	-0.055	1.316	1	0.192	5.203	< 0.001	0.759

太字は統計的な有意差を示す。

補足表 4. Deoxy-Hb に関する1標本 t 検定
若年成人 (n = 49) における言語性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	0.406	1	0.058	-0.016	1	-0.002	1.21	1	0.173
3	0.903	1	0.129	-0.397	1	-0.057	0.217	1	0.031
5	0.287	1	0.041	-1.131	1	-0.162	0.886	1	0.127
6	-0.013	0.989	-0.002	0.181	1	0.026	2.589	0.254	0.37
7	-1.509	1	-0.216	0.139	1	0.02	0.63	1	0.09
9	-1.108	1	-0.158	-0.014	1	-0.002	2.155	0.615	0.308
10	0.515	1	0.074	0.548	1	0.078	1.949	0.857	0.278
13	1.271	1	0.182	1.902	1	0.272	3.494	0.023	0.499
14	-1.626	1	-0.232	-0.075	1	-0.011	0.192	0.848	0.027
16	1.226	1	0.175	2.403	0.404	0.343	3.316	0.036	0.474
17	-0.407	1	-0.058	0.833	1	0.119	1.037	1	0.148
25	-0.054	1	-0.008	0.594	1	0.085	0.567	1	0.081
26	-0.597	1	-0.085	-0.284	1	-0.041	0.437	1	0.062
28	-2.004	1	-0.286	0.758	1	0.108	1.155	1	0.165
29	1.023	1	0.146	0.857	1	0.122	2.004	0.811	0.286
30	-0.411	1	-0.059	-0.155	1	-0.022	0.328	1	0.047
32	1.007	1	0.144	2.659	0.223	0.38	1.813	1	0.259
33	0.045	1	0.006	-0.107	1	-0.015	0.772	1	0.11
35	-0.724	1	-0.103	0.747	1	0.107	1.085	1	0.155
36	0.798	1	0.114	2.697	0.212	0.385	2.289	0.477	0.327
39	-0.148	1	-0.021	2.188	0.638	0.313	0.79	1	0.113
40	2.132	0.84	0.305	0.012	0.99	0.002	2.542	0.272	0.363

若年成人 (n = 49) における空間性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	2.452	0.358	0.35	1.929	1	0.276	0.838	1	0.12
3	2.317	0.471	0.331	2.596	0.262	0.371	2.256	0.488	0.322
5	-0.153	1	-0.022	1.144	1	0.163	1.318	1	0.188
6	2.752	0.175	0.393	2.452	0.34	0.35	1.986	0.739	0.284
7	3.077	0.076	0.44	2.16	0.644	0.309	2.193	0.531	0.313
9	1.509	1	0.216	0.831	1	0.119	0.662	1	0.095
10	0.724	1	0.103	1.385	1	0.198	1.485	1	0.212
13	0.634	1	0.091	1.134	1	0.162	2.539	0.259	0.363
14	-0.423	1	-0.06	0.037	0.971	0.005	0.348	1	0.05
16	1.132	1	0.162	1.292	1	0.185	3.055	0.07	0.436
17	-0.018	0.986	-0.003	0.074	1	0.011	1.397	1	0.2
25	-0.425	1	-0.061	-1.232	1	-0.176	0.578	1	0.083
26	1.895	1	0.271	-1.831	1	-0.262	-0.036	0.971	-0.005
28	1.724	1	0.246	0.551	1	0.079	3.67	0.013	0.524
29	0.642	1	0.092	1.439	1	0.206	0.102	1	0.015
30	2.045	0.835	0.292	0.643	1	0.092	1.261	1	0.18
32	0.642	1	0.092	2.717	0.201	0.388	2.093	0.624	0.299
33	1.218	1	0.174	1.801	1	0.257	0.531	1	0.076
35	-0.701	1	-0.1	0.875	1	0.125	1.283	1	0.183
36	1.403	1	0.2	2.53	0.294	0.361	3.179	0.052	0.454
39	-1.14	1	-0.163	1.217	1	0.174	0.756	1	0.108
40	0.972	1	0.139	1.911	0.992	0.273	4.205	0.002	0.601

太字は統計的な有意差を示す。

(continued)

高齢者(n=47)における言語性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	2.18	0.619	0.318	1.074	1	0.157	1.52	0.945	0.222
3	3.764	0.01	0.549	2.659	0.214	0.388	1.565	1	0.228
5	0.424	1	0.062	-0.289	1	-0.042	1.357	0.905	0.198
6	0.845	1	0.123	1.742	1	0.254	2.444	0.239	0.357
7	0.823	1	0.12	-0.834	1	-0.122	1.819	0.755	0.265
9	2.8	0.156	0.408	0.926	1	0.135	4.091	0.003	0.597
10	-1.702	1	-0.248	0.723	1	0.105	1.585	1	0.231
13	-0.381	1	-0.056	-0.544	1	-0.079	1.25	0.872	0.182
14	-1.812	1	-0.264	-0.073	0.942	-0.011	0.76	0.902	0.111
16	-0.898	1	-0.131	-0.194	1	-0.028	1.928	0.661	0.281
17	-1.579	1	-0.23	-0.748	1	-0.109	-1.066	0.876	-0.156
25	2.538	0.292	0.37	1.45	1	0.212	2.909	0.089	0.424
26	0.199	1	0.029	1.318	1	0.192	1.47	0.888	0.214
28	0.85	1	0.124	1.524	1	0.222	4.355	0.002	0.635
29	0.38	1	0.055	2.71	0.198	0.395	3.329	0.033	0.486
30	0.91	1	0.133	-0.147	1	-0.021	2.414	0.238	0.352
32	0.159	0.875	0.023	3.085	0.076	0.45	3.269	0.037	0.477
33	2.473	0.325	0.361	2.583	0.247	0.377	4.458	0.001	0.65
35	-1.827	1	-0.267	-0.565	1	-0.082	0.643	0.524	0.094
36	-0.2	1	-0.029	1.886	1	0.275	2.853	0.097	0.416
39	-1.721	1	-0.251	1.035	1	0.151	2.631	0.161	0.384
40	0.544	1	0.079	2.358	0.409	0.344	3.187	0.044	0.465

高齢者(n=47)における空間性 n-back 課題

CH	0-back			1-back			2-back		
	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
2	0.996	1	0.145	0.221	1	0.032	2.615	0.132	0.381
3	-0.873	1	-0.127	-0.715	1	-0.104	2.869	0.081	0.418
5	0.649	1	0.095	0.766	1	0.112	2.913	0.077	0.425
6	-1.343	1	-0.196	0.483	1	0.07	3.728	0.01	0.544
7	-1.179	1	-0.172	0.229	1	0.033	1.466	0.75	0.214
9	0.965	1	0.141	3.642	0.014	0.531	4.602	0.001	0.671
10	-0.574	1	-0.084	3.48	0.022	0.508	2.166	0.285	0.316
13	-2.001	1	-0.292	3.656	0.015	0.533	1.846	0.428	0.269
14	-0.975	1	-0.142	0.098	0.923	0.014	-0.111	1	-0.016
16	-0.762	1	-0.111	3.263	0.04	0.476	3.609	0.011	0.526
17	-1.987	1	-0.29	1.497	1	0.218	-0.495	1	-0.072
25	-0.956	1	-0.139	0.928	1	0.135	3.627	0.012	0.529
26	0.594	1	0.087	-0.593	1	-0.087	1.981	0.375	0.289
28	1.222	1	0.178	1.858	1	0.271	3.62	0.012	0.528
29	-0.722	1	-0.105	1.27	1	0.185	3.713	0.01	0.542
30	0.445	1	0.065	0.418	1	0.061	2.664	0.127	0.389
32	1.437	1	0.21	2.102	0.697	0.307	4.48	0.001	0.654
33	-0.983	1	-0.143	2.517	0.277	0.367	4.268	0.002	0.623
35	0.159	0.875	0.023	-0.266	1	-0.039	0.042	0.966	0.006
36	-0.995	1	-0.145	1.814	1	0.265	2.481	0.151	0.362
39	-1.42	1	-0.207	1.353	1	0.197	0.359	1	0.052
40	-0.911	1	-0.133	2.046	0.744	0.298	2.594	0.127	0.378

太字は統計的な有意差を示す。

補足表 5. 各 n-back 課題中の各 CH の oxy-Hb および deoxy-Hb に関する 2 要因 ANCOVA の結果

Oxy-Hb

課題	CH	主効果						相互作用		
		グループ			記憶負荷			グループ×記憶負荷		
		F	P_{holm}	η_p^2	F	P_{holm}	η_p^2	F	P_{holm}	η_p^2
言語性 n-back	2	0.84	1	0.009	1.95	1	0.02	2.42	1	0.03
	3	0.01	0.92	< 0.001	1.58	1	0.02	3.23	0.775	0.03
	5	5.84	0.42	0.06	0.29	1	0.003	1.42	1	0.02
	6	0.11	1	< 0.001	0.14	1	0.002	1.88	1	0.02
	7	2.42	1	0.03	0.08	1	< 0.001	10.81	0.002	0.11
	9	0.12	1	< 0.001	0.07	1	< 0.001	2.09	1	0.02
	10	0.09	1	< 0.001	1.18	1	0.01	5.75	0.12	0.06
	13	2.09	1	0.02	0.15	1	0.002	0.28	1	0.003
	14	1.59	1	0.02	0.47	1	0.005	5.05	0.148	0.05
	16	0.12	1	< 0.001	0.49	1	0.005	1.18	1	0.01
	17	2.22	1	0.02	0.78	1	0.008	1.17	1	0.01
	25	2.96	1	0.03	0.45	1	0.005	3.12	0.775	0.03
	26	7.66	0.154	0.08	2.47	1	0.03	3.58	0.51	0.04
	28	0.59	1	0.006	0.11	1	< 0.001	8.98	0.011	0.09
	29	4.94	0.6	0.05	0.52	1	0.006	5.07	0.148	0.05
	30	3.44	1	0.04	0.34	1	0.004	0.44	1	0.005
	32	0.07	1	< 0.001	0.01	0.99	< 0.001	2.8	0.98	0.03
	33	0.91	1	0.01	0.1	1	< 0.001	1.79	1	0.02
	35	0.07	1	< 0.001	0.21	1	0.002	1.4	1	0.01
	36	1.09	1	0.01	0.45	1	0.005	1.59	1	0.02
	39	0.2	1	0.002	0.03	1	< 0.001	0.25	0.77	0.003
	40	0.72	1	0.008	0.78	1	0.008	0.46	1	0.005
空間性 n-back	2	2.32	1	0.02	1.37	1	0.01	2.57	1	0.03
	3	2.15	1	0.02	3.57	0.84	0.04	1.28	1	0.01
	5	1.85	1	0.02	0.29	1	0.003	5.86	0.105	0.06
	6	0.24	1	0.003	1.53	1	0.02	2.98	0.9	0.03
	7	2.65	1	0.03	1.33	1	0.01	4.25	0.39	0.04
	9	0.39	1	0.004	0.46	1	0.005	3.12	0.8	0.03
	10	0.07	1	< 0.001	1.6	1	0.02	1.66	1	0.02
	13	2.9	1	0.03	0.31	1	0.003	0.82	1	0.009
	14	1.01	1	0.01	0.1	1	< 0.001	0.64	1	0.007
	16	1.27	1	0.01	0.54	1	0.006	0.25	1	0.003
	17	5.43	0.44	0.06	0.8	1	0.009	0.05	0.94	< 0.001
	25	0.01	0.93	< 0.001	1.36	1	0.01	0.61	1	0.007
	26	0.33	1	0.004	0.1	1	< 0.001	4.19	0.39	0.04
	28	0.04	1	< 0.001	0.24	1	0.003	1.41	1	0.02
	29	0.08	1	< 0.001	0.26	1	0.003	3.7	0.525	0.04
	30	0.72	1	0.008	0.1	1	< 0.001	3.51	0.525	0.04
	32	0.13	1	< 0.001	0.79	1	0.009	1.39	1	0.01
	33	0.27	1	0.003	0.39	1	0.004	6.51	0.044	0.07
	35	0.49	1	0.005	1.54	1	0.02	0.76	1	0.008
	36	0.17	1	0.002	0.19	1	0.002	0.18	1	0.002
	39	1.55	1	0.02	3.58	0.66	0.04	1.58	1	0.02
	40	0.01	1	< 0.001	0.01	0.99	< 0.001	0.29	1	0.003

太字は統計的な有意差を示す。

(continued)

Deoxy-Hb

		主効果						相互作用		
課題	CH	グループ			記憶負荷			グループ×記憶負荷		
		F	P_{holm}	η_p^2	F	P_{holm}	η_p^2	F	P_{holm}	η_p^2
言語性 n-back	2	4.56	0.76	0.05	1.82	1	0.02	0.5	1	0.005
	3	5.69	0.44	0.06	3.05	1	0.03	2.33	1	0.02
	5	2.1	1	0.02	1.68	1	0.02	0.69	1	0.007
	6	1.65	1	0.02	1.04	1	0.01	0.32	1	0.003
	7	3.21	1	0.03	0.77	1	0.008	1.36	1	0.01
	9	4.64	0.615	0.05	1.31	1	0.01	1.64	1	0.02
	10	0.21	1	0.002	1.27	1	0.01	0.37	1	0.004
	13	1.71	1	0.02	0.41	1	0.004	0.58	1	0.006
	14	0.47	1	0.005	0.96	1	0.01	0.25	1	0.003
	16	1.03	1	0.01	1.07	1	0.01	0.36	1	0.004
	17	0.59	1	0.006	1.35	1	0.01	0.61	1	0.007
	25	3.1	1	0.03	0.07	0.93	< 0.001	1.24	1	0.01
	26	1.07	1	0.01	1.22	1	0.01	0.13	0.86	< 0.001
	28	5.05	0.615	0.05	2.01	1	0.02	2.27	1	0.02
	29	0.81	1	0.009	0.5	1	0.005	1.33	1	0.01
	30	1.17	1	0.01	0.13	1	< 0.001	0.2	1	0.002
	32	0.02	0.89	< 0.001	0.34	1	0.004	1.6	1	0.02
	33	4	0.9	0.04	1.12	1	0.01	1.52	1	0.02
	35	0.32	1	0.003	1.61	1	0.02	0.56	1	0.006
	36	0.04	1	< 0.001	1.6	1	0.02	1.97	1	0.02
	39	0.02	1	< 0.001	0.09	1	< 0.001	1.84	1	0.02
	40	1.54	1	0.02	3.31	0.88	0.03	3.65	0.66	0.04
空間性 n-back	2	0.08	1	< 0.001	0.5	1	0.005	3.13	1	0.03
	3	3.53	1	0.04	1.81	1	0.02	1.93	1	0.02
	5	0.33	1	0.004	0.02	0.97	< 0.001	1.06	1	0.01
	6	0.3	1	0.003	0.32	1	0.003	6.47	0.082	0.07
	7	4.44	0.86	0.05	0.51	1	0.005	1.73	1	0.02
	9	4.31	0.86	0.04	1.54	1	0.02	6.21	0.082	0.06
	10	0.15	1	0.002	0.35	1	0.004	0.32	1	0.003
	13	0.64	1	0.007	0.84	1	0.009	0.87	1	0.009
	14	0.02	1	< 0.001	0.97	1	0.01	0.21	0.78	0.002
	16	0.2	1	0.002	1.34	1	0.01	2.55	1	0.03
	17	0.38	1	0.004	2.33	1	0.02	0.42	1	0.005
	25	1.46	1	0.02	2.66	1	0.03	2.21	1	0.02
	26	0.47	1	0.005	0.8	1	0.009	1.74	1	0.02
	28	0	0.98	< 0.001	0.17	1	0.002	0.71	1	0.008
	29	0.84	1	0.009	2.58	1	0.03	7.75	0.015	0.08
	30	0.11	1	< 0.001	1.85	1	0.02	1.08	1	0.01
	32	0.09	1	< 0.001	0.82	1	0.009	2.69	1	0.03
	33	0.26	1	0.003	0.93	1	0.01	5.28	0.133	0.05
	35	0.03	1	< 0.001	0.43	1	0.005	0.33	1	0.004
	36	2.05	1	0.02	1.39	1	0.01	0.3	1	0.003
	39	0.2	1	0.002	3.53	0.88	0.04	0.98	1	0.01
	40	0.28	1	0.003	0.44	1	0.005	0.77	1	0.008

太字は統計的な有意差を示す。

補足表 6. Oxy-Hb および deoxy-Hb 活性化に関する ANCOVA 後の事後比較
単純な主効果の記憶負荷 (0-back/1-back/2-back)

グループ	課題	Oxy/Deoxy	CH	0-back vs 1-back			0-back vs 2-back			1-back vs 2-back		
				t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
若年成人	言語性	Oxy-Hb	7	1.507	0.135	0.222	1.295	0.199	0.184	0.274	0.785	0.044
			28	-0.465	0.643	-0.063	0.280	0.781	0.041	0.652	0.516	0.095
	空間性	Oxy-Hb	33	-4.186	0.000	-0.614	-2.889	0.005	-0.416	0.948	0.346	0.131
		Deoxy-Hb	29	-0.831	0.408	-0.119	0.981	0.329	0.143	1.670	0.098	0.245
高齢者	言語性	Oxy-Hb	7	-0.502	0.617	-0.073	-4.540	0.000	-0.667	-4.497	0.000	-0.662
			28	-0.671	0.504	-0.097	-4.460	0.000	-0.667	-4.506	0.000	-0.640
	空間性	Oxy-Hb	33	-0.297	0.767	-0.040	-4.561	0.000	-0.690	-3.923	0.000	-0.583
		Deoxy-Hb	29	-1.233	0.221	-0.194	-3.993	0.000	-0.625	-2.955	0.004	-0.458

グループの単純主効果 (若年成人 vs 高齢者)

課題	Oxy/Deoxy	CH	0-back			1-back			2-back		
			t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d	t	P_{holm}	d
言語性	Oxy-Hb	7	1.082	0.282	0.219	-0.288	0.774	-0.064	-3.535	0.001	-0.720
		28	0.989	0.325	0.204	0.806	0.422	0.175	-2.697	0.008	-0.551
空間性	Oxy-Hb	33	-1.095	0.277	-0.223	1.980	0.051	0.408	-1.961	0.053	-0.408
	Deoxy-Hb	29	1.099	0.275	0.233	0.639	0.525	0.128	-2.788	0.006	-0.538

太字は統計的な有意差を示す。

補足表 7. 言語性2-back 条件における oxy-Hb および deoxy-Hb 活性化の VT および RT との相関

	VT		反応時間		
	CH	r_p	P	r_p	P
Oxy-Hb					
	2	0.266	0.081	-0.101	0.515
	3	0.155	0.315	0.04	0.796
	5	0.087	0.576	-0.17	0.271
	6	0.164	0.287	-0.09	0.56
	7	0.368	0.014	-0.334	0.026
	9	0.268	0.078	-0.279	0.067
	10	0.339	0.024	-0.206	0.18
	13	0.248	0.105	-0.315	0.038
	14	0.356	0.018	-0.266	0.081
	16	0.136	0.38	-0.305	0.044
	17	0.328	0.03	-0.31	0.041
	25	0.23	0.134	-0.082	0.595
	26	0.241	0.115	-0.315	0.038
	28	0.408	0.006	-0.342	0.023
	29	0.39	0.009	-0.353	0.019
	30	0.08	0.604	-0.166	0.28
	32	0.152	0.325	-0.081	0.602
	33	0.132	0.395	-0.17	0.269
	35	0.276	0.069	-0.112	0.47
	36	0.387	0.009	-0.217	0.157
	39	0.363	0.015	-0.258	0.09
	40	0.275	0.071	-0.086	0.577
Deoxy-Hb					
	2	0.047	0.764	-0.298	0.05
	3	0.153	0.321	-0.356	0.018
	5	-0.073	0.637	0.091	0.555
	6	0.19	0.216	-0.215	0.162
	7	0.13	0.4	0.03	0.848
	9	0.062	0.689	0.061	0.695
	10	0.312	0.039	-0.278	0.067
	13	0.031	0.839	-0.299	0.049
	14	0.31	0.04	-0.088	0.57
	16	0.004	0.981	-0.052	0.737
	17	0.073	0.64	-0.328	0.03
	25	0.161	0.295	-0.22	0.152
	26	0.007	0.966	0.15	0.33
	28	0.209	0.173	-0.064	0.681
	29	0.092	0.555	0.082	0.597
	30	0.171	0.266	0.034	0.825
	32	0.144	0.351	-0.195	0.205
	33	0.236	0.124	-0.127	0.411
	35	0.158	0.305	0.012	0.939
	36	0.108	0.486	-0.13	0.4
	39	0.238	0.119	-0.179	0.244
	40	0.092	0.554	-0.008	0.958

年齢, 性別, 教育年数を調整したピアソン部分相関分析を実施した。太字は統計的な有意差を示す。

VT : ventilatory threshold (換気閾値)