

安光達雄

PCY, Ltd.

## 要旨

本研究の目的は、認知機能の向上を目的として行う介入研究を開始する前段階において、介入研究時に使用するプログラムの選択及びプログラム内容の効率を検証することであった。超小型脳活動センサー(XB-01)を参加者に装着してもらった状態で背外側前頭前野(DLPFC)におけるリアルタイムの皮質血行動態を確認し、介入研究時に導入するプログラムの検証を行った。参加者は、20代から50代の健康な女性2名と男性2名の合計4名が研究に参加した。実験中、参加者はXB-01を着用し、BluetoothでiPhoneに接続してデータを収集した。プログラム中の脳活動(血流)を示すXB-01のデータは、接続されたiPhoneでリアルタイムに色の変化によって示され、100点満点で結果を評価した。脳活動を増加させると報告されているものを含め、合計21のプログラムを検証した。脳活動の比較をするために検出した上下位4つのプログラムそれぞれについて分散分析を行い、その結果プログラムの主効果が認められた( $F(7,21)=4.35, p<.05$ )。大きな四肢の動きを伴うデュアルタスクを含む運動プログラムは、DLPFCの脳活動を増加させるのに非常に効果的であった。さらに、参加者に適した考えるスピードやテンポ及び難易度がより効果的であることが窺えた。DLPFCの脳活動は、プログラム中だけでなく、プログラム直後も活性化されていることが示唆された。これらの結果は、認知機能の予防と改善に役立つプログラムの開発に貢献できることが窺えた。今回の検証で明らかになったDLPFCの活性度が高まる可能性が高いこれらのプログラムを導入したり作成して介入することで効率よくDLPFCを活性化できることが示唆された。

キーワード： 認知症, 身体運動, デュアルタスク, 事象関連電位, 皮質血行動態, エクササイズプログラム

## 緒言

世界保健機関(WHO)[1]は、2020年9月に世界で約5,000万人の認知症の症例を報告し、毎年約1,000万人が新たに発症するなど増加傾向にあると発表した。認知症の世界的な推定費用(医療に対する直接的及び間接的な財政的負担)は8180億ドルであり、2030年までに2兆ドルに増加すると予想されている。そのため、WHOは認知症の予防と治療を公衆衛生の優先事項と宣言した。シミュレーション研究[2,3]では、発病を2年遅らせるだけでも、公衆衛生、経済、社会に大きな利益をもたらすことを示唆している。

認知機能の低下は、とりわけ血管因子やうつ病性障害に関連している[4]。LADIS(白血病と障害)[5]及びRotterdam[6]の研究を含む複数の長期追跡調査により、身体活動と認知症の関係が調査されている。朝田[7]は、認知症予防法として最もエビデンスがあるのは運動をあげ、次にWebなどを媒介とする認知トレーニングが続くと報告している。Plassmanら[8]は、172件の観察研究と22件のランダム化比較試験(RCT)を分析し、運動と認知トレーニングの効果を評価した。ウォーキングは、22のRCTの中で最も使用された運動介入の方法であった。いくつかのコホート研究では、認知機能の低下に対する晩年の運動の予防効果が報告されている。台湾の高齢者に関する研究[9]は、運動と認知機能の関係を調査し、運動セッションが認知機能低下のリスクを軽減することを報告した。川島[10]は、認知機能の加齢制御に着目し、前頭前野機能の直線的な低下により、加齢に伴い認知機能の低下が起こる可能性に注目した。健忘性軽度認知障害(aMCI)及び前頭葉実行機能障害のある患者は予後が不良であり、aMCIの患者の間で介入療法の優先度を高くする必要がある[11]。Funahashiら[12]は、実行機能は複数の神経系の協調動作の産物であり、前頭前野は実行機能の実行の重要な構造であることが知られていると説明している。また実行機能は、誘惑に抵抗し、抑制や干渉制御、作業記憶、認知的柔軟性などのアイデアで遊ぶことを精神的に可能にするのに役立つと報告されている[13]。軽度認知障害の可能性のある高齢者の記憶に対する運動の影響に関するRCTの二次的結果の研究は、運動が認知機能にプラスの影響を与える可能性があり、認知機能低下を経験し始めた人の記憶を改善するための効果的な作戦かもしれないという一般的な概念を支持している[14]。脳由来神経栄養因子(BDNF)に関する研究では、エストロゲン、身体活動、海馬BDNFの相互作用が、特に女性の脳の健康や可塑性などを維持するために重要であることが示唆された[15]。さらに、運動は炎症性サイトカインの減少とBDNF末梢レベルの改善に効果的であり、認知にプラスの効果をもたらした[16]。

認知神経科学への主要な脳機能イメージングモダリティの適用性は、コンピューター上で認知タスクを実行し、磁気共鳴画像法(MRI)をキー押下応答などのパフォーマンスを調べる方法と組み合わせることによって確認されている[17]。ただし、動作制限、ノイズが入る、専門的知識が必要などMRIに関連する問題があった。さらに、上記の問題のために、プログラムをリアルタイムで検証することは困難であった。これらの要因は、認知症の治療だけでなく、脳科学の進歩を遅らせている。しかし、東北大学と日立ハイテクが共同で立ち上げた脳科学カンパニーである株式会社NeUから超小型脳機能計測装置「XB-01」(以下、XB-01、長さ80mm、幅40mm、厚さ13mm、重さ30g; Figure 1)が2018年に発売されたことにより日常に近い環境で脳活動の変化を計測できることが可能になった。この装置は、微弱な近赤外光を用いて酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度の変化を測定することにより脳の活動状態を可視化して、皮質血行動態変化、脈拍数、及び加速度が計測できる。そしてこの装置は、近赤外分光法を使用する。近赤外分光法は、活動中の脳領域に近赤外光を照射し、脳内を循環する血液中のヘモグロビンレベルの変化の代用として、戻ってくる近赤外光を検出して、血液の酸素化と脳血液の変化を評価する。Heroldら[18]もこのニューロイメージングモダリティは特定の利点を提供し、運動中の脳活動の代用として皮質血行動態を監視するのに非常に適しているため、機能的近赤外分光法(fNIRS)のアプリケーションに焦点を当てている。またこの装置は、使用者が測定周波数や使用波長などの準備をする必要がなく簡単に使用できるように設定されている。従来の装置とは異なりコード等がないためノイズなどが入りにくくアーチファクトの影響も少ない。即ちこの装置を着用しながらリアルタイムでの計測が可能であり、どのようなプログラムが脳活動を高めるうえで有効か把握でき、効率的な介入プログラムを開発することが可能になる。この装置を使用した脳活動に関する研究で

は、画面を使用した数値の記憶や計算問題などが行われているが、身体の運動に焦点を当てた研究はほとんどなく、XB-01を使用したリアルタイムの脳活動を報告した神経学的研究は少ない。



Figure 1. 超小型脳活動センサー "XB-01". Copyright by 株式会社 NeU

本研究では、脳の活性が認められたとして報告されたプログラム及び脳活動を高めるといわれているプログラムは、XB-01により評価した DLPFC における脳活動のスコアにおいて上位と下位に有意な差はないと仮説を立てた。また、検証するプログラムの中で XB-01 により評価した DLPFC における脳活動のスコアが最も高いのはウォーキングであると仮説を立てた。本研究の目的は、認知機能の向上を目的として行う介入研究を開始する前段階において、介入研究時に使用するプログラムの選択及びプログラム内容の効率を検証することであった。超小型脳活動センサーを参加者に装着してもらった状態で DLPFC におけるリアルタイムの皮質血行動態を確認し、介入研究時に導入するプログラムの検証を行った。

## 方法

参加者は、重度のうつ病、認知障害、心血管疾患などのある個人及びプログラムへの参加を心配している人達を除外して、健康な 20 代から 50 代の女性 2 名(年齢:26, 52 歳)、男性 2 名(年齢:34, 52 歳)の計 4 名に決定した。調査は 2019 年の新型コロナウイルスのパンデミック中に実施されたため、参加者の安全を優先するために少人数を対象に実施した。この参加者は認知症とは関係がなかったが、認知症予防プログラムの研究を支援していた。プログラムは 2020 年 6 月 7 日から 7 月 4 日まで行った。研究の予備的な性質を考慮して、対照群は設定しなかった。同様の研究が他のグループでも行われている。実験の前に、本研究の目的と方法が参加者に十分に説明され、実験に参加するための書面によるインフォームドコンセントが得られた。実験は、PCY, Ltd.による研究倫理委員会の承認を得て実施された(承認番号 20-2)。実験は、室温(20°C)で運動できる部屋で行った。実験中、参加者は額の左眉の少し上にヘッドバンドが付いた事前に充電された XB-01 を着用し(Figure 2)、データ収集に Bluetooth を使用して iPhone に接続した。iPhone 用の Active Brain CLUB アプリ(以下、ABCa, 株式会社 NeU, 東京, 日本)をダウンロードし、Brain Meter という機能を使用して、XB-01 とペアリングした。XB-01 からの

データは、プログラム中の脳活動(血流量)が接続した iPhone の画面上に色の変化でリアルタイムに表示され、脳活動が高ければ赤、低ければ青と変化する(Figure 3)、その脳活動の結果が 100 点満点で評価された(Figure 4)。この Brain Meter のスコアは、東北大学と日立ハイテクとによってあらかじめ設定されており、脳の活性度状態により点数化され、ABCa によって自動的に表示された。21 のプログラムを 3 日間に分けて、参加者 1 人あたり 1 日 1 時間実施してデータを収集した。参加者は、プログラムごとに筋肉痛などが出ているか確認された。さらに、指導者は、運動中に狭心症などの症状がないか参加者を監視した。脳の活性が認められたとして報告されたプログラムをはじめ、脳活動を高めるといわれているプログラムなどをそれぞれ検証した[7,19]。



Figure 2. 左眉の少し上に事前にチャージした XB-01 をヘッドバンドで着用 Copyright by 株式会社 NeU



Figure 3. XB-01 からのデータは、接続された iPhone の画面の色の変化により、運動プログラム中のリアルタイムの脳活動(血流量)を示す。脳の活動が高い場合は赤に、脳の活動が低い場合は青に変化した。

Copyright by 株式会社 NeU

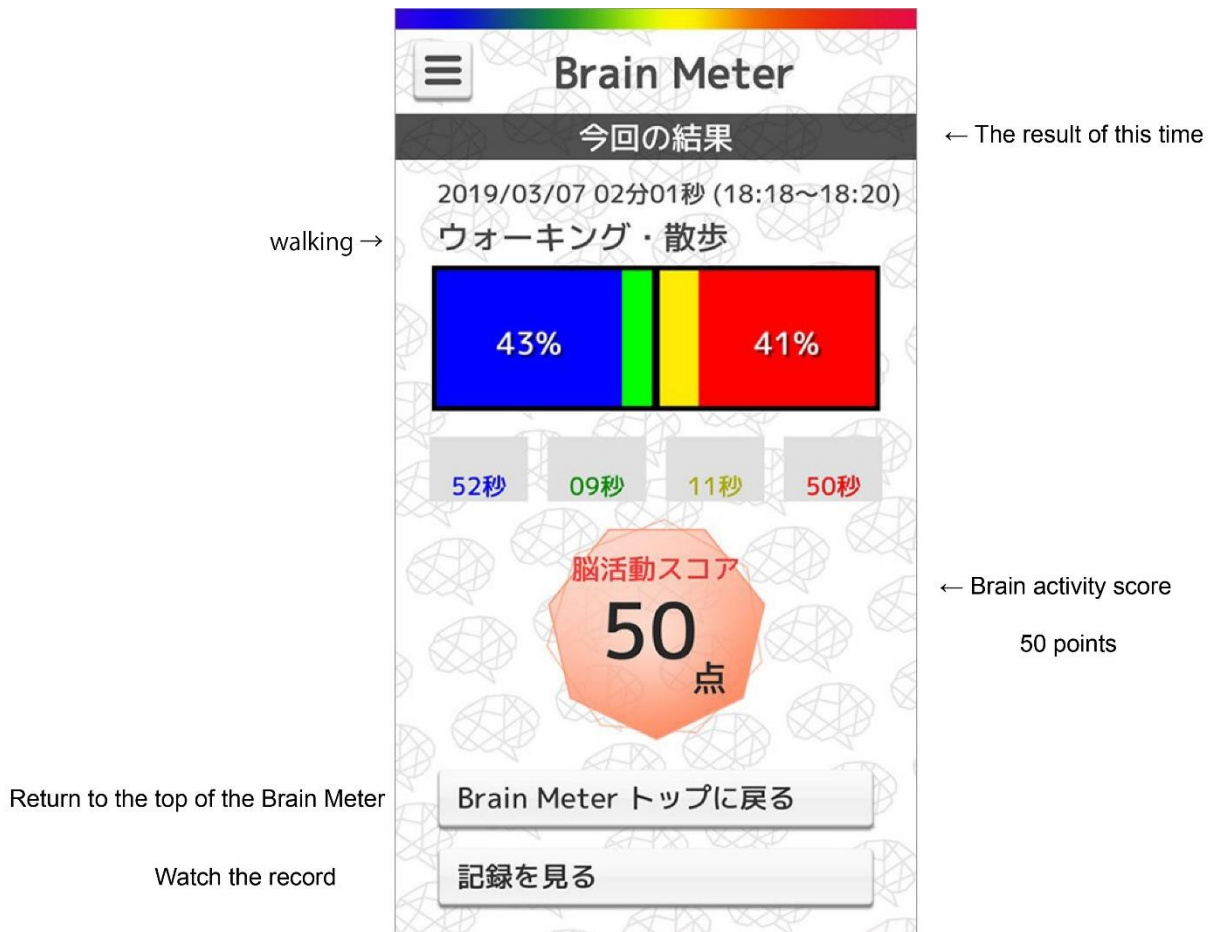


Figure 4. 脳活動結果を 100 点満点で評価した Copyright by 株式会社 NeU

[著者によって部分的に改訂]

- A ウォーキング : テッドミルを使用して, 6 km / h で歩幅を広く腕をしっかりと振って 3 分間歩行した.
- B ももあげ : その場で左右交互に腰の高さまで 30 回行った.
- C 自重筋カトレーニング[20] : PC で動画を見ながら約 2 分間動作を行った.  
 まず, 手を胸の前でクロスさせ, 膝とつま先を外側に向けた状態から足を肩幅の 2 倍以上開く.  
 その姿勢からゆっくりと腰を落とし, お尻に全神経を集中しながら 20 回上下した.  
 その後, 足を肩幅の 2 倍以上開き, 腰を落とし肘を膝の内側にあてがう.  
 膝をカいっばい閉じる動きと肘で開こうとする動きを同時に 10 秒間行った.
- D シナプソロジー[21] : PC で動画を見ながら約 3 分間動作を行った. 上半身のみ行うプログラム.  
 シナプソロジーとは, 株式会社ルネサンスが独自で開発した普段慣れない動きで脳に適度な刺激を与え活性化を図るプログラムである.  
 まずは数字で 3 つの動作を覚えた. 指導者が 1 といったら右手を頭, 左手を腰に当てた.  
 2 といったら左手を頭, 右手を腰に当てた. 3 といったら両手を肩に当てた.  
 次に指導者が指示を出す数字を色に変えて行った. 1・2・3 の代わりに赤・黄・青と色で指示を出した.  
 最後に指導者が指示を出す色を目から入る刺激に変えた.  
 指導者が赤・黄・青のボールを見せたので動作をしながら同時にその色を声に出して言った.

- E 認知症予防に脳トレ体操 web 版 : PC で画面を見ながら約 4 分間行った. 記憶を鍛えるトレーニング.  
一枚ずつ写真を覚えてその後に動画を見てから課題が出た(Table 1).

Table 1. 認知症予防に脳トレ体操 web 版 (課題)

---

5月5日は何の日ですか?

---

今何時何分ですか?

---

$27 \times 8 = ?$

---

この中で, 以前に見た写真はどれですか?

---

- F ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウトのプログラム 2 種類で合計 10 プログラムを各 1 分ずつ行った.

ドラウタビリティは, 安光博士によって考案された「能力を延ばす」コーディネーション・プログラムに由来する [22].

そのプログラムの中で, 画面を見ながら行うプログラムがヴィジョン・ドラウトである.

- F 1 ドラウト・クロス(形状がクロスになっているトレーニング用具)を使用して行ったプログラム

自分の前の床にクロスを置いて立ち, 机の上にある PC の動画を見ながら 4 プログラムを行った.

- F 1-1 画面に丸が出たら右足をクロスはその位置に移動して片足で立つ, 三角が出たら左足をクロスはその位置に移動した.

- F 1-2 画面に丸が出たらしゃがんでクロスはその位置に右手をタッチして立つ, 三角が出たら左手で同じように行った.

- F 1-3 スタートは F 1-1 で行ったように動作して, 途中で青いクロスが画面に出たら F 1-2 の動作を行った.

再び青いクロスが画面に出たら F 1-1 の動作を行い, さらに青いクロスが出たら F 1-2 の動作と交互に行った.

- F 1-4 1-3 で行ったプログラムを手と足を入れ替えて(丸が左足・左手と三角が右足・右手)行った.

- F 2 うごくとまるアップダウンのプログラム

PC で画面を見ながら a・b 双方とも初めに練習用プログラムを行ってから開始した.

- a 画面に表示された「うごく」の時は, その場で手足を大きく振って足踏みした.

「とまれ」の時は, ピタリと止まり直立した.

「アップ」の時は, 軽くジャンプしてアップといいながら頭の上で手を1回たたいた.

「ダウン」の時は, しゃがんでダウンといいながら床に手をついてすぐに立ち上がった.

3 段階のスピードで合計 3 プログラム行った.

- F 2-a-1 slow

- F 2-a-2 normal

- F 2-a-3 fast

- b 画面に表示された緑色の「うごく」の時は, その場で手足を大きく振って足踏みした.

赤色の「うごく」の時は, ピタリと止まり直立した.

緑色の「とまれ」の時は, ピタリと止まり直立した.

赤色の「とまれ」の時は, その場で手足を大きく振って足踏みした.

緑色の「アップ」の時は、軽くジャンプしてアップといいながら頭の上で手を1回たたいた。  
赤色の「アップ」の時は、しゃがんでダウンといいながら床に手をつけてすぐに立ち上がった。  
緑色の「ダウン」の時は、しゃがんでダウンといいながら床に手をつけてすぐに立ち上がった。  
赤色の「ダウン」の時は、軽くジャンプしてアップといいながら頭の上で手を1回たたいた。  
3段階のスピードで合計3プログラム行った。

F 2-b-1 slow

F 2-b-2 normal

F 2-b-3 fast

G まちがいさがし[23] : 脳力を鍛えるまちがいさがしの p92-93 を使用した。

着席して2枚の用紙を使用して1分間行った。

H クロスワード[24] : クロスワードメイト 2020年3月号の p20-21 を使用した。

着席して2枚の用紙を使用して1分間行った。

I ラジオ体操第一 : PCで動画を見ながら約3.5分間動作を行った。

日本人なら誰もが知っている体操で子どもの頃から導入されている。

J キックボクシング : PCで動画を見ながら説明とインターバルを含めて約3分間行った。

ミドルキックを前足で行い、次は後ろ足で行った。各60秒行った。

K 太極拳 : PCで動画を見ながら約3分間動作を行った。

初心者のための太極拳「入門太極拳」の動作を行った。

L ボクササイズ[25] : PCで動画を見ながら説明とインターバルを含めて約4分間行った。

まずはワン・ツーを行い、次にウェービングをして、続いてワン・ツー・ウェービングを行った。

すべてのプログラムを行うにあたり、始める前に15秒間深呼吸をしてから開始した。また、プログラムが終了しても合図を出すまでそのまま静止してもらった。iPhoneの画面上の脳活動の色が青くなってから5秒間変わらなくなった時に終了の合図を出した。各算出項目における群間の平均値の差を検定するために統計処理ソフト(IBM SPSS Statistics 24)を用いて、検出された上下位それぞれ4プログラムに対して1要因被験者内分散分析を行った。F値が有意であった項目については、Bonferroni法により多重比較を行なった。有意水準は5%に設定した。

## 結果

本研究では、12種目21プログラムの脳活性度レベルを検証した。Table 2では、それらの脳活性度のスコアと得点の順位を比較している。脳活性度を比較するために検出されたランキングにおける上下位それぞれ4プログラムに対して1要因被験者内分散分析を行なった。その結果、プログラムの主効果が認められた( $F(7,21)=4.35$ ,  $p<.05$ )。データは正規分布だった。スコアが最も高かったのはデュアルタスクを用いた運動プログラムであった。

Table 2. 脳活動スコアとランキング

順位	プログラム名	得点
1	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト うごたまUD B-1. slow	64.5±8.5
2	キックボクシング	64.3±5.3
3	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト ドラウト・クロスを使用して行ったプログラム C	61.8±15.2
4	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト うごたまUD A-1. slow	61.3±9.6
5	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト うごたまUD A-3. fast	59.0±13.8
6	ボクササイズ	58.5±5.5
7	クロスワード	58.3±10.3
8	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト うごたまUD A-2. normal	58±15.3
9	まちがいさがし	58±6.3
10	ラジオ体操第一	57.8±1.5
11	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト うごたまUD B-2. normal	57.5±19.6
12	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト ドラウト・クロスを使用して行ったプログラム B	57.3±5.9
13	ももあげ	56.5±10.9
14	シナプソロジー	56±7.9
15	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト ドラウト・クロスを使用して行ったプログラム D	55.3±11.6
16	認知症予防に脳トレ体操 web版	55±11.2
17	ウォーキング	54±9.3
18	太極拳	52.8±5.5
19	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト うごたまUD B-3. fast	52.3±6.0
20	本山式筋カトレニング	46.3±11.3
21	ドラウタビリティ : ヴィジョン・ドラウト ドラウト・クロスを使用して行ったプログラム A	43.8±4.0

## 考察

本研究の結果, 脳の活性が認められたとして報告されたプログラム及び脳活動を高めるといわれているプログラムは, XB-01 により評価した DLPFC における脳活動のスコアにおいて上位と下位に有意な差はないという仮説は支持されなかった. また, 検証するプログラムの中で XB-01 により評価した DLPFC における脳活動のスコアが最も高いのはウォーキングであるという仮説も支持されなかった.

認知症に関する多くの先行研究[26]では, 運動介入手法としてウォーキングが用いられていたにもかかわらず, 本研究ではウォーキングの得点は中程度であった. トレッドミル運動は, 年齢及びリジンを依存して海馬のヒストンアセチル化プロファイルに影響を与える可能性があり[27], 長時間の運動が毛細血管予備能を増加させることを示唆している. 毛細血管の成長は, 長期の運動活動への強力な適応として大脳皮質の運動野で発生する[28]. しかしライフランダム化試験では, 認知障害のリスクがある 1,635 人を対象に実施されたが, 座りがちな高齢者の間では, 健康教育プログラムと比較して中強度の身体活動プログラムは, 認知機能の改善をもたらさなかった[29]. ゆっくりとした動きで行う自重での筋カトレニングや太極拳は, 得点が高くならなかった. 先行研究[30]では, ゆっく



りとしたリラックスした動きは DLPFC を活性化しないことを報告している。デュアルタスクを用いた運動プログラムでは、簡単すぎる内容では得点が低くなり、考えるスピードやテンポが速くなると得点が上昇した。しかし、難易度が高すぎたり速くなりすぎると得点が低くなった。川島[30]は、思考は最も崇高な活動であり、多くの脳の領域の働きを必要とすると思われたが、左の前頭前野の一部を使うのみであったと沈黙考している時の脳活動が低いことを報告している。プログラム中の動作において、屈伸や蹴伸びの運動など四肢を大きく動かすと得点が高くなった。ラジオ体操などの無意識でできる身についた動きや慣れている動き等は得点が高くならなかった。膝の屈伸時やその他の動作中に身体の部分に痛みが生じたり、文字が小さくて見づらいなどのマイナス要因があると得点が低くなった。中高年に多く視られる認知症の場合、これらを考慮したプログラムを開発・導入する必要性が窺える。認知トレーニング中に喚起されるネガティブな感情は、トレーニングによる認知機能の向上を妨害することが指摘されている [31]。また、運動中の前向きな気分が前頭前野の活性化に影響を与えると報告されている[32]。これまでの認知神経科学研究を総括した報告[33]では、高齢者の認知機能を改善するために、75%以上の HRR で 30~40 分間、週に 3 回、3~6 か月にわたって有酸素運動を行うことを推奨しているが本研究から鑑みると高齢者が行いやすいもっと軽い負荷で短時間でも毎日継続することで DLPFC の活性化度を高めることにより認知機能に影響を与えられることが窺えた。Tachibana らもまた、fNIRS を使用して、ダンスビデオゲームが 30 秒の活動と 30 秒の休息を交互に繰り返すブロックデザインで、実際の運動課題中の皮質血行動態を検証し、その効果を報告した[34]。

事象関連電位(ERP)は、外的あるいは内的な事象に時間的に関連して生じる脳の一過性の電位変動であり、ERP 振幅の個人差は非常に大きい。血流量は、上昇したり下降したりを繰り返すことが多いが上昇したまま長時間継続することも確認された。プログラム中に上昇することが多く確認できたが、興味深いことにプログラム中は上昇せずにプログラム終了後に上昇して高得点になる事例も多く確認されたことからプログラム直後も脳が活性化されていることが窺えた。この結果は、中程度の強度のサイクリングを 20 分間取り組んだ後、皮質の酸素化が少なくとも 15 分間持続し、有酸素運動が神経可塑性を促進する可能性があることを報告した先行研究[35]と同様である。

Colcombe ら [36]は、認知課題遂行中の神経活動(脳血流動態)を機能的 MRI (fMRI)により観察することによって、課題に関連した脳の賦活領域や神経活動の動態を確認することが可能であると報告しているが、本研究で用いた XB-01 により fMRI などではリアルタイムに確認できなかった DLPFC の脳活性化度や ERP が確認できたことが示唆された。fNIRS を用いて前頭前野の皮質血行動態と運動の影響を報告した研究[37-41]は数多く行われている。しかし fNIRS の方法、データの分析と報告は研究によって大きく異なり、研究の複製、調査結果の解釈、および研究間の比較を制限する可能性がある[42]。さらに、fNIRS は皮質層に限定されており、全身の生理学的アーチファクトの影響を強く受ける。Vitorio らは、歩行中に fNIRS 研究を実施することにはかなりの技術的及び方法論的課題があり、研究結果に矛盾が生じる可能性がある[43]と運動中の fNIRS 測定の難しさを報告している。しかし本研究で使用した超小型脳活動センサーは測定範囲が限定されるが他の fNIRS と同じように DLPFC の皮質血行動態を簡単に計測できることが示唆され、本研究により事前に導入するプログラムの選択が可能になった。これは、新しい機器をテストするための実現可能性調査である。本研究で高得点であったプログラムのような内容で事前にプログラムを作成して導入すれば効率よく DLPFC の活性を高めることが可能である。脳の活性を促すプログラムを事前に選択して導入できる事は認知機能の向上を促す上でとても有益である。将来的には、脳活動に対する各運動プログラムの効果を検出するために、より大きなサンプルサイズが必要になる。サンプル数が少ないこと、参加者が 20~50 歳の年齢層のみであったこと、DLPFC の血流変化のみが検証されたことなど、本研究には限界がある。今後は、参加者数を増やして研究の精度を高め、50 歳以上の参加者の結果を検証し、認知症の予防と改善におけるこれらの運動プログラムの有効性を検討したいと考えている。本研究の短所は、検証したプログラムが身体をある程度動かすことが可能な人達を対象としており、動作制限があったり、身体を自由に動かすことができない人達には導入しにくいということである。今後は、高得点のプログラムを検討し、高齢者介護施設やナーシングホームで実施して有効性の高い認知症予防対策プログラムを追究していく。

## 結論

四肢を大きく動かすデュアルタスクを含む運動プログラムは、DLPFCの脳活動を活性化させるのに有効であった。さらに、参加者に適した考えるスピードやテンポ及び難易度がより効果的であると窺えた。DLPFCの脳活動は、プログラム中だけでなく、プログラム直後も活性化されていることが示唆された。これらの結果は、認知機能の予防と改善に役立つプログラムの開発に貢献できることが窺えた。今回の検証で明らかになったDLPFCの活性化が高まる可能性が高いこれらのプログラムを導入したり作成して介入することで効率よくDLPFCを活性化できることが示唆された。

## References

- [1] WHO (2021). Reports of dementia worldwide. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, 2021 (accessed 17 March 2021).
- [2] Brodaty, H., Breteler, M. M., DeKosky, S. T., Dorenlot, P., Fratiglioni, L., Hock, C., ... & De Strooper, B. (2011). The world of dementia beyond 2020. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(5), 923-927.
- [3] Norton, S., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2013). A commentary on studies presenting projections of the future prevalence of dementia. *BMC Public Health*, 13(1), 1-5.
- [4] Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future.
- [5] Verdelho, A., Madureira, S., Ferro, J. M., Baezner, H., Blahak, C., Poggesi, A., ... & Inzitari, D. (2012). Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke*, 43(12), 3331-3335.
- [6] de Bruijn, R. F., Schrijvers, E. M., de Groot, K. A., Witteman, J. C., Hofman, A., Franco, O. H., ... & Ikram, M. A. (2013). The association between physical activity and dementia in an elderly population: the Rotterdam Study. *European journal of epidemiology*, 28(3), 277-283.
- [7] 朝田隆. (2018). 高齢者(認知症の予防). *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*, 55(3), 224-226.
- [8] Plassman, B. L., Williams Jr, J. W., Burke, J. R., Holsinger, T., & Benjamin, S. (2010). Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Annals of internal medicine*, 153(3), 182-193.
- [9] Chu, D. C., Fox, K. R., Chen, L. J., & Ku, P. W. (2015). Components of late-life exercise and cognitive function: an 8-year longitudinal study. *Prevention Science*, 16(4), 568-577.
- [10] 川島隆太. (2008). 脳科学と社会. *東北医誌* 120, 165-168.
- [11] Jung, Y. H., Park, S., Jang, H., Cho, S. H., Kim, S. J., Kim, J. P., ... & Kim, H. J. (2020). Frontal-executive dysfunction affects dementia conversion in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Scientific reports*, 10(1), 1-8. doi:10.1038/s41598-020-57525-6.
- [12] Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 471-482. doi:10.1016/j.jphysparis.2013.05.001.
- [13] Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750.
- [14] Nagamatsu, L. S., Chan, A., Davis, J. C., Beattie, B. L., Graf, P., Voss, M. W., ... & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of aging research*, 2013.
- [15] Berchtold, N. C., Kesslak, J. P., Pike, C. J., Adlard, P. A., & Cotman, C. W. (2001). Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 14(12), 1992-2002.

- [16] Manuela Crispim Nascimento, C., Rodrigues Pereira, J., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Leme Talib, L., Vicente Forlenza, O., ... & Stella, F. (2014). Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Current Alzheimer Research*, 11(8), 799-805.
- [17] Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., ... & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 2, 32.
- [18] Herold, F., Gronwald, T., Scholkmann, F., Zohdi, H., Wyser, D., Müller, N. G., & Hamacher, D. (2020). New directions in exercise prescription: is there a role for brain-derived parameters obtained by functional near-infrared spectroscopy?. *Brain Sciences*, 10(6), 342. doi:10.3390/brainsci10060342.
- [19] Groot, C., Hooghiemstra, A. M., Raijmakers, P. G., van Berckel, B. N., Scheltens, P., Scherder, E. J., ... & Ossenkoppele, R. (2016). The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: a meta-analysis of randomized control trials. *Ageing research reviews*, 25, 13-23.
- [20] 山本朋史. (2014). 認知症早期治療 実体験ルポ 本誌記者 62 歳 ボケてたまるか!(第 8 回) 本山式筋力トレーニングで、脳と体が繋がってきたと実感. *週刊朝日*, 119(25), 40-43.
- [21] 望月美佐緒. (2019). 認知機能を向上させる「シナプソロジー」メソッド (特集 認知症予防が期待できるフィットネス). *介護予防・健康づくり*, 6(2), 77-81.
- [22] Yasumitsu, T., & Nogawa, H. (2013). Effects of a short-term coordination exercise program during school recess: agility of seven-to eight-year-old elementary school children. *Perceptual and motor skills*, 116(2), 598-610.
- [23] 川島隆太 (監修). (2020). 脳力を鍛えるまちがいさがし. 宝島社.
- [24] 見晴らし最高! 絶景のクロス. *クロスワードメイト*. 2020 年 3 月号. 29(3), 328, 20-21.
- [25] 武田星児, 西田豊明, & 大本義正. (2015). 複数の生理指標を用いた運動ゲームにおける集中度推定法. In *人工知能学会全国大会論文集 第 29 回全国大会 (2015)* (pp. 3D34-3D34). 一般社団法人 人工知能学会.
- [26] Öhlin, J., Ahlgren, A., Folkesson, R., Gustafson, Y., Littbrand, H., Olofsson, B., & Toots, A. (2020). The association between cognition and gait in a representative sample of very old people—the influence of dementia and walking aid use. *BMC geriatrics*, 20(1), 1-10.
- [27] de Meireles, L. C. F., Bertoldi, K., Cechinel, L. R., Schallenberger, B. L., da Silva, V. K., Schröder, N., & Siqueira, I. R. (2016). Treadmill exercise induces selective changes in hippocampal histone acetylation during the aging process in rats. *Neuroscience letters*, 634, 19-24.
- [28] Swain, R. A., Harris, A. B., Wiener, E. C., Dutka, M. V., Morris, H. D., Theien, B. E., ... & Greenough, W. T. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 117(4), 1037-1046.
- [29] Sink, K. M., Espeland, M. A., Castro, C. M., Church, T., Cohen, R., Dodson, J. A., ... & LIFE Study Investigators. (2015). Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE randomized trial. *Jama*, 314(8), 781-790.
- [30] 川島隆太. (2003). 脳を知り, 脳を守り, 脳を育む. *電気学会誌*, 123(10), 672-676.
- [31] McAvinue, L. P., Golemme, M., Castorina, M., Tatti, E., Pigni, F. M., Salomone, S., ... & Robertson, I. H. (2013). An evaluation of a working memory training scheme in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 20.

- [32] Suwabe, K., Hyodo, K., Fukuie, T., Ochi, G., Inagaki, K., Sakairi, Y., & Soya, H. (2021). Positive mood while exercising influences beneficial effects of exercise with music on prefrontal executive function: a functional NIRS study. *Neuroscience*, 454, 61-71. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.06.007.
- [33] Duzel, E., van Praag, H., & Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?. *Brain*, 139(3), 662-673.
- [34] Tachibana, A., Noah, J. A., Bronner, S., Ono, Y., & Onozuka, M. (2011). Parietal and temporal activity during a multimodal dance video game: an fNIRS study. *Neuroscience letters*, 503(2), 125-130. doi:10.1016/j.neulet.2011.08.023.
- [35] Tsubaki, A., Morishita, S., Tokunaga, Y., Sato, D., Tamaki, H., Yamazaki, Y., ... & Onishi, H. (2018). Changes in cerebral oxyhaemoglobin levels during and after a single 20-minute bout of moderate-intensity cycling. In *Oxygen Transport to Tissue XL* (pp. 127-131). Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-91287-5\_20.
- [36] Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., ... & Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 3316-3321.
- [37] Herold, F., Behrendt, T., Törpel, A., Hamacher, D., Müller, N. G., & Schega, L. (2021). Cortical hemodynamics as a function of handgrip strength and cognitive performance: a cross-sectional fNIRS study in younger adults. *BMC neuroscience*, 22(1), 1-16. doi:10.1186/s12868-021-00615-6.
- [38] Hyodo, K., Dan, I., Kyutoku, Y., Suwabe, K., Byun, K., Ochi, G., ... & Soya, H. (2016). The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *Neuroimage*, 125, 291-300. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.062.
- [39] Kuwamizu, R., Suwabe, K., Damrongthai, C., et al.,. (2021). Spontaneous Eye Blink Rate Connects Missing Link between Aerobic Fitness and Cognition, *Med. Sci. Sports Exerc.* 53/7, 1425-1433. doi:10.1249/MSS.0000000000002590.
- [40] Yanagisawa, H., Dan, I., Tsuzuki, D., Kato, M., Okamoto, M., Kyutoku, Y., & Soya, H. (2010). Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage*, 50(4), 1702-1710. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.023.
- [41] Rooks, C. R., Thom, N. J., McCully, K. K., & Dishman, R. K. (2010). Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Progress in neurobiology*, 92(2), 134-150. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.06.002.
- [42] Menant, J. C., Maidan, I., Alcock, L., Al-Yahya, E., Cerasa, A., Clark, D. J., ... & Mirelman, A. (2020). A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. *Gait & posture*. doi:10.1016/j.gaitpost.2020.09.012.
- [43] Vitorio, R., Stuart, S., Rochester, L., Alcock, L., & Pantall, A. (2017). fNIRS response during walking—Artefact or cortical activity? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 160-172. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.10.002.