

2016 年度

博士学位論文

睡眠および身体活動が脳機能に及ぼす影響

Effects of Sleep and Physical Activity on Brain Function

中部大学大学院

生命健康科学研究科 生命医科学専攻

加藤 和子

目次

	ページ
論文要旨	5
略語一覧	8
第一章 睡眠と身体活動が若年者の脳機能に及ぼす影響	9
第一節 緒言	9
第二節 方法	16
第一項 対象	16
第二項 身体活動の評価	16
第三項 アクチグラフィ	17
第四項 質問票	17
第一目 ピッツバーグ睡眠質(PSQI)	17
第二目 エプワース眠気尺度(ESS)	18
第五項 認知機能試験	18
第一目 Trail making test(TMT)	18

第二目	Number of back task(N-back task)	19
第三目	Wisconsin card sorting test(WCST)	19
第四目	Continuous performance test-identical pairs(CPT-IP)	20
第六項	近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)	22
第七項	統計解析	27
第三節	結果	28
第一項	身体活動・睡眠時間と認知機能との関係	28
第二項	身体活動量・睡眠時間と NIRS 指標との関係	33
第三項	認知機能と NIRS 指標との関係	40
第四節	考察	42
第一項	身体活動量、睡眠時間および作動記憶との関係	42
第二項	身体活動量、睡眠時間および実行機能との関係	43
第三項	身体活動量、睡眠および持続的注意能力との関係	44
第四項	身体活動量および睡眠が認知機能と NIRS 指標に及ぼす影響	44

第五項	性別が認知機能と NIRS 指標に及ぼす影響	45
第六項	本研究の限界	46
第五節	結語	47
第二章	睡眠時間が高齢者の大脳皮質の酸素化ヘモグロビンに及ぼす影響	
	49
第一節	緒言	49
第二節	方法	49
第一項	対象	49
第二項	NIRS	50
第三項	統計解析	51
第三節	結果	51
第四節	考察	60
第五節	結語	63

第六節 まとめ	65
文献	67
研究助成	85
謝辞	87
研究業績	88

論文要旨

睡眠および身体活動が脳機能に及ぼす影響

認知機能は運動と密接に関係するが、運動の種類・強度および認知機能の評価法によりその効果は異なる。睡眠不足・睡眠障害は心血管病や認知機能の低下のリスク因子であり、運動トレーニング効果は睡眠不足・睡眠障害により抑制される。また、脳血流およびその調節は、認知症・アテローム性動脈硬化症・糖尿病・脳卒中および高血圧などの病態にも影響される。睡眠と運動は多くの生理学的および心理学的な複雑な機序により相互に関わっているが、それらの脳活動への影響は十分明らかにされていない。本研究では、1. 睡眠と身体活動が若年者の脳機能に及ぼす影響、2. 睡眠時間が高齢者の大脳皮質の酸素化ヘモグロビンに及ぼす影響、を明らかにすることを目的とした。

23 例の若年成人(男性 13 例、女性 10 例、平均年齢 22.0 ± 2.2 歳)を対象とした研究では、睡眠と身体活動が認知機能に及ぼす影響を検討した。身体活動として、一軸加速度計により運動量を測定した。アクチグラフィにより睡眠時間および睡眠効率を算出した。認知機能評価には Number of back task、Wisconsin card sorting test (WCST) および Continuous performance test-identical pairs (CPT-IP) を用いた。22 チャンネルの近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy : NIRS) (Foire-3000; Shimadzu Co., Kyoto,

Japan)により言語流暢性課題中の大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化から脳活動を評価した。その結果、運動量は 0-back task および 1-back task の反応時間との間に有意な負の相関関係を示した ($r = -0.602$, $p = 0.002$; $r = -0.446$, $p = 0.033$)。睡眠時間は 2-back task の正解率との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.486$, $p = 0.019$)。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立因子とした重回帰分析では、運動量は 0-back task および 1-back task の反応時間の最も有意な因子であった ($\beta = -0.634$, $p = 0.002$; $\beta = -0.454$, $p = 0.031$)。睡眠時間は 2-back task の正解率の最も有意な因子であった ($\beta = 0.542$, $p = 0.014$)。WCST および CPT-IP による指標は睡眠時間および運動量との間に有意な相関関係を示さなかった。運動量は NIRS による時間積分値との間に有意な正の相関関係を示したが ($r = 0.492$, $p = 0.017$; $r = 0.605$, $p = 0.002$)、睡眠時間はそれとの間に有意な相関関係を示さなかった。

73 例の高齢者(男性 51 例、女性 22 例、平均年齢 70.1 ± 3.9 歳)を対象とした研究では、睡眠時間の脳活動への影響を検討した。2 チャンネルの NIRS (HOT121B; Hitachi High-Technologies Co. Ltd., Tokyo, Japan)により、言語流暢性課題中の大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化を算出した。年齢、肥満度、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間および基礎疾患の既往歴に関する情報を質問票により収集した。脈波速度検査により血圧を測定した。その結果、7 時間以上の

睡眠時間の高齢者に比し 7 時間未満の睡眠時間の高齢者では、酸素化ヘモグロビン変化のピークと時間積分値が有意に低下した ($0.136 \pm 0.212 \text{ mM} \cdot \text{mm}$ vs $0.378 \pm 0.342 \text{ mM} \cdot \text{mm}$, $p = 0.001$; 112.0 ± 243.6 vs 331.7 ± 428.7 , $p = 0.012$)。睡眠時間は酸素化ヘモグロビン変化のピークおよび時間積分値との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.378$, $p = 0.001$; $r = 0.285$, $p = 0.015$)。年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、高血圧、糖尿病および脂質異常症を独立因子とした重回帰分析では、睡眠時間は酸素化ヘモグロビン変化のピークと時間積分値の最も有意な因子であった ($\beta = 0.343$, $p = 0.004$; $\beta = 0.244$, $p = 0.049$)。喫煙は酸素化ヘモグロビン変化のピークまでの時間の最も有意な因子であった ($\beta = -0.319$, $p = 0.009$)。

若年者では、運動量および睡眠時間は作動記憶および前頭葉の脳活動に異なる影響を及ぼすことが明らかとなり、日常の身体活動および適切な睡眠時間は、若年者の作動記憶に重要な役割を果たすと考えられた。一方、高齢者の睡眠時間は脳活動に影響を及ぼす有意な要因であり、認知症予防の観点から、今後、大規模集団におけるさらなる検討やその機序の解明が必要である。

略語一覽

CBF = cerebral blood flow

OxyHb = oxygenated hemoglobin

PSQI = Pittsburgh sleep quality index

ESS = Epworth sleepiness scale

N-back task = number of back task

WCST = Wisconsin card sorting test

CPT-IP = continuous performance test-identical pairs

NIRS = near-infrared spectroscopy

fMRI = functional magnetic resonance imaging

PET = positron emission tomography

TMT = trail making test

POMS = profile of mood states

第一章 睡眠と身体活動が若年者の脳機能に及ぼす影響

第一節 緒言

運動は認知機能と密接な関係があることが知られている。しかし、認知機能の評価方法や運動の種類によりその効果は異なる¹⁻³。若年者を対象とした3D心エコー法による最近の研究において、我々は習慣的運動が血行動態に効果的に働くことを報告した⁴。18-79歳の男性を対象としたドプラエコー法を用い、左脳動脈の血流を測定した研究は、持続的身体活動は加齢による脳血行動態の低下を10年以上抑制したことを示した⁵。また、5km/hの歩行あるいは9km/hの走行は前頭葉の酸素化ヘモグロビンを増加した^{6,7}。一方、マウスによる動物実験において、空間学習成績、海馬細胞活性および脳由来神経栄養因子への運動トレーニング効果は慢性の睡眠制限により抑制されたことが報告された⁸。このように、睡眠と運動は多くの生理学的および心理学的な経路を含めた複合的相互作用を通して互いに影響しているが⁹、それらの認知機能への効果は十分明らかにされていない。

大学生を対象とした感情記憶検査および持続的注意検査による研究において、ピッツバーグ睡眠質問票指標(Pittsburgh sleep quality index: PSQI)が5以上で睡眠の質が低下していた者では、持続的注意力が低下し、さらに感情症状も悪化したことが示された^{10,11}。睡眠制限により、注意力、作動記憶および思考

の柔軟性が低下し、現代生活に重大な局面をもたらすことが知られている^{12,13}。一般住民を対象とした疫学調査において、短時間あるいは長時間睡眠による疲労および倦怠は、言語流暢性課題（単語生成数）による客観的記憶障害および質問票による主観的認知機能の低下と関係したことが報告された¹⁴。睡眠に関連した認知機能低下の早期発見と予防は重要であり、睡眠の適切な管理は臨床的意義が高い。

Number of back task (N-back task)、Wisconsin card sorting test (WCST) および continuous performance test-identical pairs (CPT-IP) の 3 つの認知機能検査は、若年者の精神神経生理学的研究で幅広く使用されている^{15,16}。N-back task は作動記憶における前頭葉の神経活動を検討するために精神疾患患者および健常人を対象とした多くの研究で用いられている^{16,17}。作動記憶とは、言葉の理解、学習および推理のような複雑な認知機能に必要な情報を一時的に保存したり操作したりする能力である¹⁸。神経学的な認知評価法の WCST は、実行機能を評価するために頻繁に使用されている^{19,20}。実行機能は、見知らぬ環境に対処する時に新しい最適な行動を遂行するための高度な認知過程である²¹。CPT-IP は、コンピュータ画面に連続して数字が表示される中で同じ数字を識別する認知機能検査で、この検査により持続的注意能力および警戒力が評価される²²。精神医学の研究、特に、統合失調症の持続的注意能力を評価する研究にお

いて CPT-IP は使用されている²³。これら 3 つの認知機能検査により前頭葉機能が評価される^{16, 21, 24}。

近赤外線分光鏡 (Near-infrared spectroscopy : NIRS) は高時間分解能を有し、大脳皮質の相対的な酸素化ヘモグロビン変化により脳活動を非侵襲的に評価する検査法である²⁵。NIRS は精神疾患患者および健常人を対象とした研究で用いられており、健常成人に比し精神疾患患者では言語流暢性課題時、前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化は緩徐であり、脳活動が低下していたことが報告されている^{25, 26}。さらに、健常成人において、直立時に比し快適な歩行では前頭葉の活動が有意に亢進した²⁷。我々は以前、健常成人を対象として、1 夜 4 時間未満の睡眠制限の認知機能および NIRS による大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化への影響を検討した。その結果、1 夜の睡眠制限により持続的注意能力、前頭葉の脳活動は低下した²⁸。また、3 夜の睡眠制限も、脳活動、持続的注意能力および気分プロフィール検査における活気の低下・疲労および総合的気分尺度の上昇をもたらすことを報告した²⁹。NIRS は、高い時間分解能で大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化を測定でき、非侵襲的かつ管理が容易なため fMRI を超える利点がある (表 3)³⁰。NIRS は、健全な日常生活と安全な産業社会における運動と睡眠への影響を評価する上で有用と考えられる。

これらのことから、身体活動と睡眠の作動記憶、実行機能および持続的注意

能力への両者の相互関係を明らかにすることを目的として、若年成人を対象に、NIRS による神経機序の解明も含め、日常の身体活動と睡眠の認知機能への影響を検討した。

表 1 若年者における睡眠不足・睡眠制限に関する従来研究

筆頭著者	対象者	認知機能評価法	脳領域 (方法)	結果
Binks PG ⁵⁷ 1999	21.1±4.6歳 n=61	WCST		34-36時間の睡眠制限はWCSTの成績の低下が有意に認められなかった。
Drummond SP ¹²⁰ 1999		Arithmetic task	前頭葉 (fMRI)	35時間の睡眠制限により、前頭葉の活動および計算能力が有意に低下した。
Harrison Y ¹¹⁹ 2000	平均23歳 n=40	Temporal memory, Metamemory, Verb generation to nouns, Response inhibition		36時間の睡眠制限により、認知機能が有意に低下した。
Doran SM ¹¹⁷ 2001	平均27.3歳 n=28	Psychomotor vigilance task		睡眠不足により注意力および警戒力が有意に低下した。
Zohar D ¹² 2005	30.7±2.1歳 n=78	Positive affect and negative affect scales, Profile of mood states		睡眠不足は、負の感情を悪化し、目標達成のための意欲を有意に低下した。
Wu JC ¹¹⁸ 2006	28.3±9.4歳 n=32		前頭葉 側頭葉 後頭葉 (PET)	24-39時間の睡眠制限により、前頭葉、側頭葉、後頭葉および視床の脳活動が有意に低下した。
Kronholm E ¹⁴ 2007	30歳以上 n=5,177	Verbal fluency, Encoding and retaining verbal material		短時間あるいは長時間睡眠により、客観的・主観的両方の認知機能が有意に低下した。
Miyata S ²⁸ 2010	29.2±8.1歳 n=19	WCST, CPT-IP, N-back task, Word fluency task, Driving performance test	前頭葉 (NIRS)	短時間睡眠(4時間未満)により、前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化が有意に低下し、持続注意能力と運転技能も有意に低下した。
Gobin C ¹¹ 2015	大学生	Emotional memory test, Sustained attention task		睡眠の質の低下は、持続的注意検査の成績を有意に低下し、感情症状を有意に悪化した。
Miyata S ²⁹ 2015	21±3歳 n=14	CPT-IP, Profile of mood states	前頭葉 (NIRS)	3夜の睡眠制限は、酸素化ヘモグロビン変化、持続的注意能力および気分プロフィール検査における警戒力・気力の有意な低下をもたらした。

WCST = wisconsin card sorting test; CPT-IP = continuous performance test-identical pairs; fMRI = functional magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; NIRS = near-infrared spectroscopy.

表 2 若年者における身体活動の脳機能への影響に関する従来研究

筆頭著者	対象者	認知機能評価法	身体活動	結果
Suzuki M ⁶ 2004	28.1±7.4歳 n=9		トレッドミル 90秒 3.5,9km/h	NIRSにより、身体活動が前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化を有意に増加させることを示した。
Hillman CH ¹²¹ 2006	25.5±4.4 歳 n=118	Eriksen Flanker task	1.7日/週	身体活動は実行機能を有意に改善した。
Kamijo K ¹²² 2010	21.4±0.3歳 n=40	Task switching paradigm	9229.3kcal/週	身体活動はタスクの反応時間を有意に短縮した。
Loprinzi PD ¹ 2014	21.4±2.1歳 n=87	TMT, Spatial span and paired associates, Grammatical reasoning and oddone out feature match and polygon, Spatial search and spatial slider	トレッドミル 30分の急性運動 40-50%HR _{max} 51-70%HR _{max} 71-85%HR _{max}	急性の中等度の運動、質問票による座りがちな生活および最大酸素摂取量による心肺機能は実行機能と関係が認められた。日常生活での身体活動はTMT A作業時間との間に有意な相関関係は認められなかった。
Prakash RS ³ 2015	子供 成人 高齢者	MMSE, Processing speed, Episodic memory, Executive control, Attention, inhibitory	質問票 歩行と同等の運動 1週間に3回以上	子供の身体運動は脳容積との間に有意な相関関係を示した。成人の身体活動はStroop taskの実行機能を有意に向上した。高齢者の身体活動は、認知機能を有意に向上し、脳活動との関係が認められた。
Sugiura KM ⁴ 2015	20.2±1.0歳 n=23		少なくとも週5日 1日3時間の運動	習慣的運動は血行動態に効果的であった。

TMT = trail making test; MMSE = mini-mental state examination; WCST = wisconsin card sorting test.

表 3 近赤外線スペクトロスコピーと磁気共鳴機能画像法の比較³⁰

方法	NIRS	fMRI
検出部位	・大脳皮質	・脳内部
利点	<ul style="list-style-type: none"> ・酸素化および脱酸素化ヘモグロビン変化の両方を測定できる ・時間分解能に優れる ・管理が容易 ・磁気共鳴機能画像法に比し安価 	<ul style="list-style-type: none"> ・高磁場で高い空間分解能を有する
欠点	<ul style="list-style-type: none"> ・空間分解能が劣る 	<ul style="list-style-type: none"> ・検査時間が長い ・特有のアーチファクトが多く、動きに弱い ・撮影対象に制限がある(ペースメーカーやその他生命維持装置などを取り付けている患者は撮影できない。妊娠前半期は極力避ける) ・高価格で維持費もかかる ・高い時間分解能を得るのは難しい

NIRS = near-infrared spectroscopy; fMRI = functional magnetic resonance imaging.

第二節 方法

第一項 対象

対象は、23 例の健常成人(男性 13 例、女性 10 例、平均年齢 22.0 ± 2.2 歳)であった。除外基準は、薬物治療中または通院治療中の者、喫煙者、アルコール乱用または薬物乱用のある者、重度の身体疾患、神経学的障害および重症頭部外傷の既往歴を有する者とした。全ての対象者は授業や社会生活に問題がなく、医師による DSM-IV 第 I 軸障害を用いた診断で健常と判定された。短時間睡眠が脳血流や認知機能に悪影響を及ぼすため、検査前日の夜間睡眠は 6-8 時間とした²⁸。検査は、騒音のない静かな環境において、被検者と検査者が 1 対 1 で行われた。

本研究は、中部大学倫理審査委員会と名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て行った。対象者には研究の内容を説明した後、書面にて同意書を得た。

第二項 身体活動の評価

対象者は腰のベルトに一方向だけ感知する一軸性加速度計(Lifecorder GS/Me; Suzuken Co. Ltd., Nagoya, Japan)を 1 週間以上装着した^{31,32}。記録保存されたデータの解析により、歩数と運動量が算出された。

第三項 アクチグラフィ

アクチグラフィにより³³、睡眠時間、睡眠効率(睡眠時間/総睡眠時間×100)、就寝時間および起床時間は算出された。対象者の非利き手の手首にアクチグラフ(Ambulatory Monitoring Inc., New York, NY, USA)を装着して、1分毎にデータを保存した。Windows仕様のActionW-2 clinical sleep analysis software(Ambulatory Monitoring Inc., New York, NY, USA)によるアルゴリズムを用い記録保存データは解析された。睡眠と覚醒は、Cole-Krippe形式により判定された^{34,35}。アクチグラム解析を行う際、睡眠日誌から得られた就寝時間および起床時間を参考にした³³。

第四項 質問票

第一目 ピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh sleep quality index: PSQI)

過去1カ月間の睡眠障害を評価するPSQIを用い、睡眠の質を点数付けした¹⁰。PSQIは7つの要素(主観的睡眠の質、睡眠潜時、睡眠時間、習慣的睡眠効率、睡眠困難、睡眠薬の使用および日中覚醒困難)について19項目で構成されていた。点数の範囲は0-27点で、6点以上で睡眠の質が悪いと評価された。対象者は、身体活動量と睡眠時間の評価後に質問に回答した。

第二目 エプワース眠気尺度(Epworth sleepiness scale: ESS)

ESSは日常の生活で遭遇する8種類の状況での眠気の状態を4点で評価する³⁶。ESSの点数は全反応の合計であり、範囲は0-24点であった。11点以上は過度な日中の眠気を反映した。ESSによる過眠の評価は身体活動量と睡眠時間の評価後に実施された

第五項 認知機能検査

本研究では、神経科学の分野で幅広く利用されている認知機能を評価した³⁷。Trail making test (TMT)³⁸、N-back task¹⁷、WCST²⁰およびCPT-IP²²は、作動記憶、実行機能および持続的注意能力の評価に用いた(表4)。認知機能検査は身体活動量と睡眠時間の評価後の午前中10時から正午に行われた。

第一目 Trail making test (TMT)

ベースライン時の認知機能を評価するために、TMT(パートAとB)を用いた³⁸。TMTは、過程速度、視覚注意力および実行機能を評価する検査である。パートAでは、A4用紙上に1-25の数字がランダムに記載されており、対象者は1-25の数字を1から順にできるだけ速く結んで線を引く。パートBでは、1-13までの

数字と「あ」-「し」までの文字が A4 用紙に記載されており、対象者はできるだけ速く、数字と言葉を交互に順番に結んで線を引く。最大 300 秒の時間制限が設けられている。パート A および B 各々の作業時間を測定した。

第二目 Number of back task (N-back task)

N-back task は、継続して前の数字に反応することを試験するソフトウェアを用い、作動記憶を評価する検査である^{17, 39, 40}。数字の表示時間は 0.4 秒、数字間隔は 1.4 秒および 14 トライアルである。本研究では、0-back、1-back および 2-back tasks を実施した。対象者はコンピュータおよび数字のキーパッドを利用した。成績として、正解率(0-back task=正解回数/14×100、1-back task=正解回数/13×100 および 2-back task=正解回数/12×100)と正解の反応時間を測定した。N-back task では、連続して数字が表示され、0-back task の時は表示された数字、1-back task の時は 1 個前の数字および 2-back task の時は 2 個前の数字を答えるように被検者は指示された。コンピュータの画面には、ダイヤモンドの箱の中に 2・4・6・8 の 4 種類の数字がランダムに表示された⁴³。

第三目 Wisconsin card sorting test (WCST)

WCST(WCST- Keio F-S version, Japanese Stroke Data Bank, Osaka, Japan)

は、推理能力、抽象的思考および非慣習的な状況へ反応するために認知を変更する能力など、人間が社会的・自律的・創造的な活動を行うのに不可欠な機能である実行機能を評価する検査である^{19,41}。WCSTは48枚のカードからなり、色・形・数の3つの分類カテゴリーがある。本研究では、カテゴリー達成数および全エラー数を評価した。カテゴリー達成数は、6回続けて正解した分類カテゴリーの数であり、最大数は8となる。全エラー数は、保続性エラー(ネルソンタイプ)と非保続性エラーの合計により算出された⁴²。

第四目 Continuous performance test-identical pairs(CPT-IP)

CPT-IP(Biobehavioral Technologies, Inc., New York, NY, USA)は、持続的注意能力および警戒能力を評価する認知機能検査である²²。コンピュータ画面に4桁の数字が950ミリ秒間隔で50ミリ秒表示された。各セッションは150トライアルあり、反応を要求されるターゲットは30個含まれている。2回測定し、2回目の結果を利用した。成績は、正解率および正解と間違いからコンピュータが識別性を計算した信号検出指標 d' プライムの2つの指標で評価された。

表 4 前頭葉の認知機能評価法 ^{17, 22, 39-42}

Trail making test (TMT)

過程速度、視覚注意力および実行機能を評価する。

ベースライン時の認知機能を評価するために、TMT(パートAとB)を用いた。パートAでは、A4用紙上に1-25の数字がランダムに記載されており、対象者は1-25の数字を1から順にできるだけ速くつなげて線を引く。パートBでは、1-13までの数字と「あ」「し」までの言葉がA4用紙に記載されており、被検者はできるだけ速く、数字と言葉を交互に順番につなげて線を引く。最大300秒の時間制限が設けられている。パートA および B 各々の作業時間を測定した。

Number of back task (N-back task)

作動記憶を評価する。

数字の表示時間は0.4秒、数字間隔は1.4秒および14トライアルである。本研究では、0-back、1-backおよび2-back taskを実施した。被検者はコンピュータおよび数字のキーパッドを利用した。成績として、正解率(0-back task=正解回数/14×100、1-back task=正解回数/13×100および2-back task=正解回数/12×100)と正解の反応時間を評価した。N-back taskでは、連続して数字が表示され、0-back taskの時は表示された数字、1-back taskの時は1個前の数字および2-back taskの時は2個前の数字を答えるように被検者は指示された。コンピュータの画面には、ダイヤモンドの箱の中に2・4・6・8の4種類の数字がランダムに表示された。

Wisconsin card sorting test (WCST)

実行機能を評価する。

実行機能とは、推理能力、抽象的思考および環境の不測事態へ反応するために認知を変更する能力など、人間が社会的・自律的・創造的な活動を行うために不可欠な機能である。WCSTは48枚のカードからなり、色・形・数の3つの分類カテゴリーがある。本研究では、カテゴリー達成数および全エラー数を評価した。カテゴリー達成数は、6回続けて正解した分類カテゴリーの数であり、最大数は8となる。全エラー数は、保続性エラー(ネルソンタイプ)と非保続性エラーの合計により算出された。

Continuous performance test-identical pairs (CPT-IP)

持続的注意能力および警戒能力を評価する。

コンピュータ画面に4桁の数字が950ミリ秒間隔で50ミリ秒表示される。各セッションは150トライアルあり、反応を要求されるターゲットは30個含まれている。2回測定し、2回目の結果を利用した。成績は、正解率および正解と間違いからコンピュータが識別性を計算した信号検出指標 d' プライムの2つの指標により評価された。

第六項 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

22 チャンネルの NIRS 記録器(Foire-3000; Shimadzu Co., Kyoto, Japan,)を使用して、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化を言語流暢性課題中に測定した。言語流暢性課題は、30 秒間の課題前ベースライン、60 秒間の課題および課題後 70 秒間の 3 つの部分に分かれている (図 1) ²⁵。始めの 30 秒間は「あいうえお」を繰り返し、その後の 60 秒間の言語流暢性課題では、最初が「か」「さ」などの頭文字で始まる言葉を口頭でできるだけ多く答えるよう指示する。60 秒間の言語流暢性課題の間、20 秒ごとに頭文字は変わる。最後の課題後 70 秒間は最初のベースラインと同様に「あいうえお」を繰り返す。NIRS プローブは、入射と検出プローブの間を 3cm に設定し、前頭葉に左右対称に、最下列が脳波記録国際 10-20 法の Fp₁-Fp₂ のラインに沿って装着した。NIRS の吸光度は時間分解能 0.1 ミリ秒で測定された。

NIRS における酸素化ヘモグロビンは、大脳皮質の酸素化の変化を最も感度よく検出できる指標である ⁴³。前頭葉の 18 チャンネル(5-22 チャンネル)からの酸素化ヘモグロビンの測定値は平均値で計算した (図 2)。S/N 比が低い 1、2、3 および 4 チャンネルの大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化データを除外した。また、PET および fMRI を用いて糖代謝・脳血流を同時に測定することにより、

大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化は皮質下活動を反映していることが報告されている⁴⁴⁻⁴⁶。

本研究では、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化のピークおよび言語流暢性課題が始まってからピークまでの時間を測定した。酸素化ヘモグロビン変化のピークは検査全体において酸素化ヘモグロビン変化量が最大になった 1 時点であり、ヒトにおける多くの NIRS 研究で利用されている^{27,47}。ピークまでの時間は皮質下活動を示している^{28,29}。時間積分値は NIRS 波形の下の台形領域の面積により求められ、反応の大きさを示し、1 時点のピークよりも脳活動を的確に評価できる^{28,28,48}。反応時間は NIRS の時間積分値が半分に至るまでの時間により算出された⁴⁸。

若年成人において、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化は言語流暢性課題中増加し、NIRS 波形の変化は各々のチャンネルで異なる²⁸。前頭葉では、酸素化ヘモグロビン変化は言語流暢性課題の開始直後から上昇し、課題中その活動レベルは維持され、課題終了後徐々に低下する^{28,29}。NIRS によって算出される酸素化ヘモグロビン変化のピーク、ピークまでの時間、時間積分値および反応時間の指標は健常者および精神疾患を対象とした脳活動の評価においても広く用いられている^{28,29,48-50}。NIRS は午前中の 10 時-正午の間に実施した。

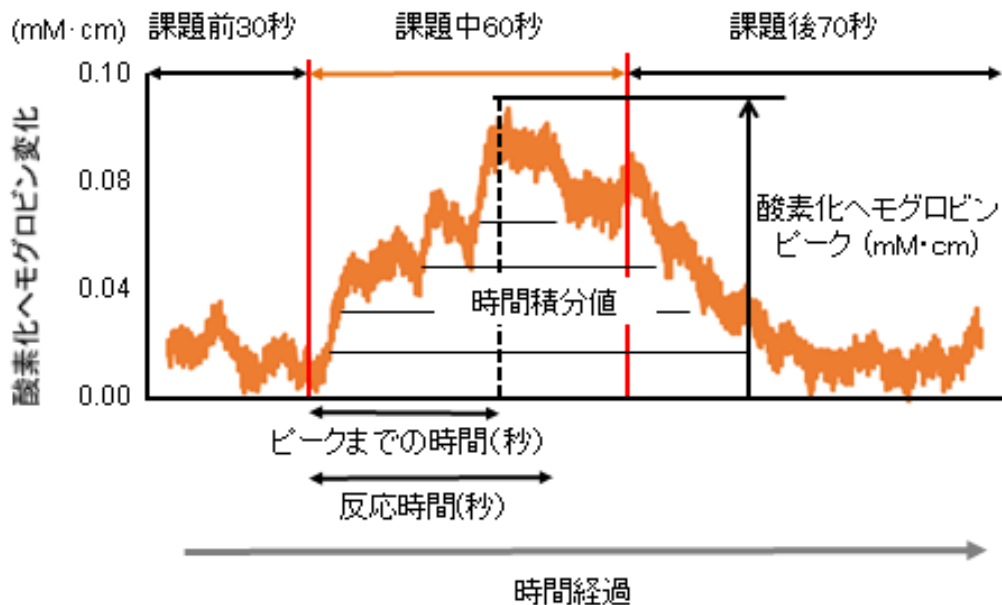


図1 近赤外線スペクトロスコピーによる言語流暢性課題遂行時の酸素化ヘモグロビン変化

言語流暢性課題は、30秒間の課題前ベースライン、60秒間の課題および課題後の3つの部分に分かれている。最初の30秒間は「あいうえお」を繰り返し、その後の60秒間の言語流暢性課題では、最初が「か」「さ」などの頭文字で始まる言葉を口頭でできるだけ多く答えるよう指示する。本研究では、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化のピーク、言語流暢性課題の開始からピークまでの時間、時間積分値および反応時間を測定した。時間積分値はNIRS波形の下の台形領域の面積により、反応時間はNIRSの時間積分値が半分に至るまでの時間により算出された。

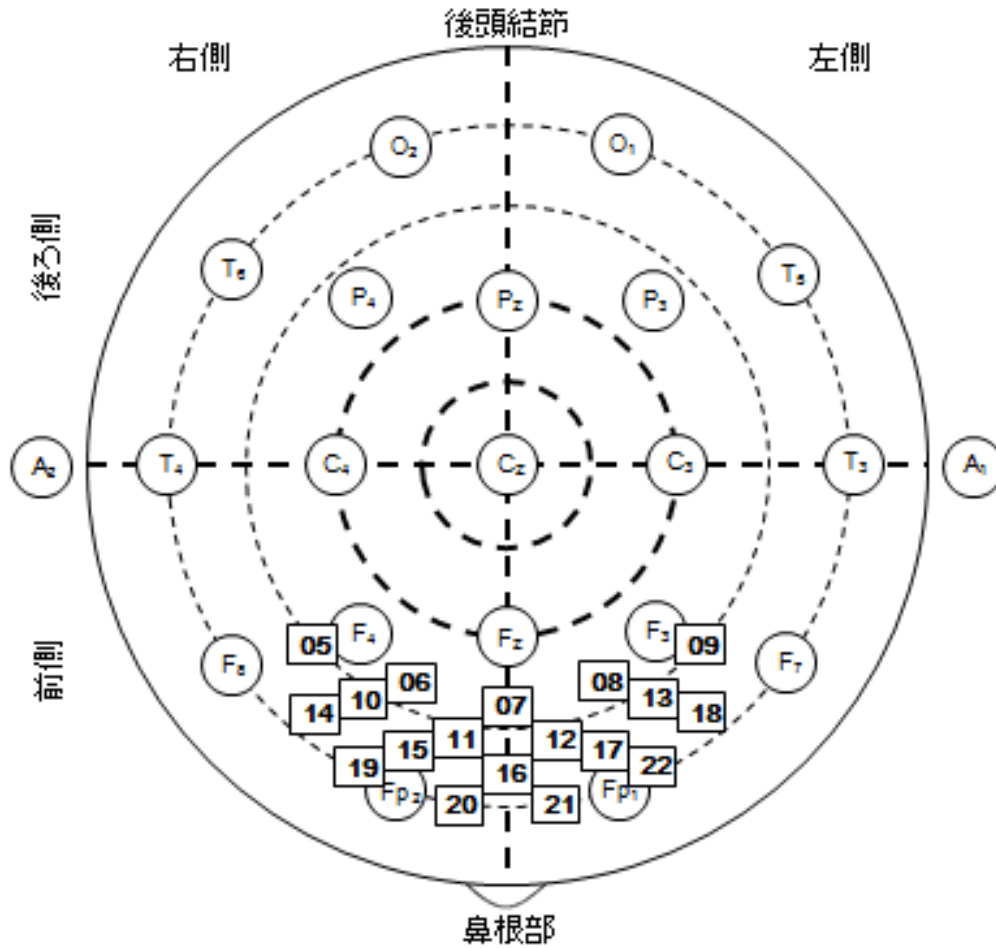


図2 10-20法に従い近赤外線スペクトロスコピーで測定した18チャンネル前頭葉に配置した近赤外線スペクトロスコピーの5-22チャンネルを示す。A₁, A₂: 左右の耳朶; Fp₁, Fp₂: 左右の前頭極; F₃, F₄: 左右の前頭部; C₃, C₄: 左右の中心部; P₃, P₄: 左右の頭頂部; O₁, O₂: 左右の後頭部; F₇, F₈: 左右の前側頭部; T₃, T₄: 左右の中側頭部; T₅, T₆: 左右の後側頭部; Fz: 正中前頭部; Cz: 正中中心部; Pz: 正中頭頂部

表 5-1 近赤外線スペクトロスコピーによる従来研究

筆頭筆者	対象者	認知機能評価法	脳領域	結果
Hock C ⁴⁴ 1995	28±4歳 n=12、 52±10歳 n=17	Calculation task	前頭葉	高齢者に比し若年者は酸素化ヘモグロビン変化が有意に増加した。
Suzuki M ⁶ 2004	28.1±7.4歳 n=9		前頭葉	身体活動は前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化を有意に増加させた。
Matsuo K ⁴⁷ 2004	47.3±14.6歳 n=18	Verbal fluency task	前頭葉	健常人に比し双極性障害では、有意に酸素化ヘモグロビン変化の増加が低かった。
Suto T ⁴⁹ 2004	23歳以上 n=39	Verbal fluency task, Finger-tapping task	前頭葉 側頭葉	健常人に比し精神疾患患者は酸素化ヘモグロビン変化が有意に低下した。
Kameyama M ⁶² 2004	平均33.0歳 n=39	Verbal fluency task	前頭葉 側頭葉	女性に比し男性は酸素化ヘモグロビン変化が有意に高かった。
Kameyama M ²⁵ 2006	40.9±13.3歳 n=45	Verbal fluency task, Finger-tapping task	前頭葉 側頭葉	健常人に比し、精神疾患患者では前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化の上昇が有意に緩徐でピーク値は有意に低下した。
Herrmann MJ ⁶⁵ 2006	23.8±2.6歳 n=44、 62.7±4.6歳 n=42	Verbal fluency task	前頭葉	若年者では左半球の方が酸素化ヘモグロビン変化が有意に高かった。高齢者は酸素化ヘモグロビン変化が有意に低く、左半球優位ではなかった。性差は認められなかった。
Nishimura Y ⁵⁰ 2007	26.1±4.3歳 n=38	Verbal fluency task	前頭葉	左前頭葉において、健常人に比しパニック障害では酸素化ヘモグロビン変化が有意に低下した。
Miyata S ²⁸ 2010	29.2±8.1歳 n=19	Verbal fluency task	前頭葉	短時間睡眠(4時間未満)により、前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化が有意に低下した。
Kohmura K ²⁶ 2013	38.8±6.8歳 n=19	Verbal fluency task	前頭葉	プラセボあるいはTrazodoneに比し、Mirtazapineは有意に酸素化ヘモグロビン変化が増加した。
Mirelman A ²⁷ 2014	30.9±3.7歳 n=23	Dual task	前頭葉	健常成人において、歩行により前頭葉の脳活動が有意に増加した。
Takizawa R ⁴⁸ 2014	43.9±15.7歳 n=1013	Verbal fluency task	前頭葉 側頭葉	時間経過に伴う酸素化ヘモグロビン変化は、健常人に比し、大うつ病、統合失調症および双極性障害において有意に低下した。
Ogawa Y ⁵⁸ 2014	23.1±1.2歳 n=11	Working memory	前頭葉	タスクにより酸素化ヘモグロビンの変化量が異なった。
Miyata S ²⁹ 2015	21±3歳 n=14	Verbal fluency task	前頭葉	1夜あるいは3夜の短時間睡眠(4時間未満)では、前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化が有意に低下した。
Kato K ⁹⁶ 2016	70.1±3.9歳 n=73	Verbal fluency task	前頭葉	高齢者において、睡眠時間は大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化との間に有意な相関関係を示した。

第七項 統計解析

測定値は、すべて平均±標準偏差で示した。対応のない t 検定を用いて 2 群間の比較を行った。また、従属変数として、0-、1-、2-back task、WCST、CPT-IP および NIRS 指標を用いて、独立変数として、年齢、教育年数、運動量、睡眠時間、睡眠効率、就寝時間および起床時間を用いて、Pearson の単相関とステップワイズ重回帰分析を行った。18 チャンネル各々における、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン、運動量、睡眠時間および睡眠効率の関係を Pearson の単相関と重回帰分析により計算した。いずれも有意水準は 5%とした。統計計算は IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用して評価した。

第三節 結果

第一項 身体活動量・睡眠時間と認知機能との関係

対象者の基本情報を表 6 に示した。運動量は 0-back task および 1-back task の反応時間と有意な負の相関関係を示した ($r = -0.602$, $p = 0.002$; $r = -0.446$, $p = 0.033$) (図 3, 4)。しかし、運動量はその他の認知機能との間に有意な相関関係を示さなかった。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立因子とした重回帰分析では、運動量は 0-back task および 1-back task の反応時間のための最も有意な因子であった ($\beta = -0.634$, $p = 0.002$; $\beta = -0.454$, $p = 0.031$)。

睡眠時間は 2-back task の正解率との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.486$, $p = 0.019$)。しかし、睡眠時間はその他の認知機能との間に有意な相関関係を示さなかった。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立因子とした重回帰分析では、睡眠時間は 2-back task の正解率のための最も有意な因子であった ($\beta = 0.542$, $p = 0.014$)。年齢、性別、教育年数、睡眠効率、起床時間および ESS は認知機能の有意な因子ではなかった。就寝時間は 2-back task の正解率との間に有意な負の相関関係を示したが ($r = -0.445$, $p = 0.033$)、重回帰分析では、就寝時間および起床時間は認知機能の有意な因子ではなかった。TMT パート A の作業時間は WCST のカテゴリー達成数と有意な負の相関関係を示した ($r = -0.521$, $p = 0.013$)。TMT パート A 作業時間、運動量、睡眠時間および睡

眠効率を独立因子とした重回帰分析では、TMT パート A 作業時間は WCST のカテゴリー達成数の最も有意な因子であった ($\beta = -0.497$, $p = 0.030$)。TMT パート B 作業時間は認知機能との間に有意な相関関係を示さなかった。

表 6-1 対象者の基本情報（平均値±標準偏差）

項目	
例数	23
男性	13 (56.5%)
年齢 (歳)	22.0 ± 2.2
身長 (cm)	166.5 ± 9.0
体重 (kg)	58.2 ± 8.2
肥満度 (kg/m)	21.0 ± 2.3
身体活動量	
歩数 (steps/day)	7937.9 ± 1961.3
運動量 (kcal/day)	203.5 ± 58.2
総睡眠時間 (min)	369.5 ± 59.4
睡眠効率 (%)	96.6 ± 2.7
就寝時間	01:25 ± 00:53
起床時間	07:50 ± 00:58
PSQI	4.8 ± 1.9
ESS	7.9 ± 3.6
教育期間 (年)	15.6 ± 1.4
認知機能	
Trail Making Test	
パートA, 作業時間 (s)	22.4 ± 6.6
パートB, 作業時間 (s)	47.5 ± 10.5

PSQI = Pittsburgh sleep quality index; ESS = Epworth sleepiness scale.

表 6-2 認知機能および近赤外線スペクトロスコピー所見（平均値±標準偏差）

項目	
認知機能	
N-back task	
0-back task	
正解率 (%)	98.6 ± 3.4
反応時間 (s)	513.1 ± 88.9
1-back task	
正解率 (%)	96.3 ± 6.4
反応時間 (s)	437.6 ± 200.3
2-back task	
正解率 (%)	91.3 ± 14.4
反応時間 (s)	480.6 ± 255.1
Wisconsin Card Sorting Test	
カテゴリー達成数	5.9 ± 0.3
総エラー数	9.6 ± 2.7
CPT-IP	
正解率 (%)	87.4 ± 12.4
<i>d</i> prime	2.5 ± 0.8
NIRS	
酸素化ヘモグロビン変化のピーク (mM·cm)	0.035 ± 0.023
酸素化ヘモグロビン変化のピークまでの時間 (s)	37.2 ± 17.3
時間積分値	17.3 ± 20.5
反応時間 (s)	44.7 ± 17.5
言語生成数 (語)	13.7 ± 5.0

CPT-IP = continuous performance test-identical pairs; NIRS = near-infrared spectroscopy.

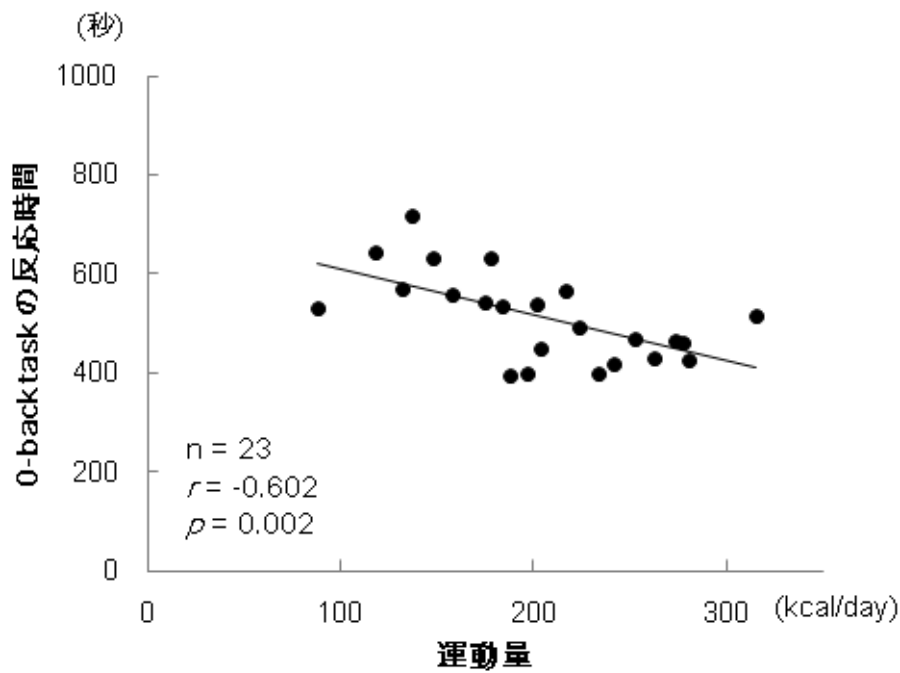


図3 運動量と0-back taskの反応時間との相関関係
運動量は0-back taskの反応時間との間に有意な相関関係を示した。

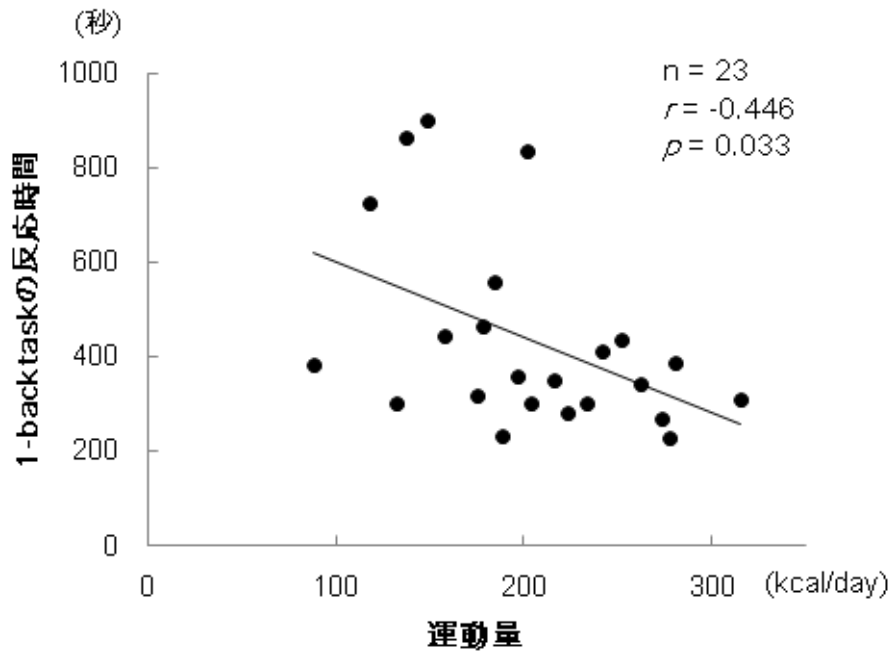


図4 運動量と1-back taskの反応時間との相関関係
運動量は1-back taskの反応時間との間に有意な相関関係を示した。

第二項 身体活動量・睡眠時間と NIRS 指標との関係

運動量は NIRS の時間積分値および反応時間との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.492, p = 0.017$; $r = 0.605, p = 0.002$) (図 5, 6)。しかし、運動量は NIRS の大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化のピークおよびピークまでの時間との間に有意な相関関係を示さなかった。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立変数とした重回帰分析では、運動量は、NIRS の時間積分値および反応時間の最も有意な因子であった ($\beta = 0.486, p = 0.023$; $\beta = 0.576, p = 0.004$)。睡眠時間、睡眠効率、ESS および NIRS の 4 指標の間には有意な相関関係を示さなかった。性別は NIRS 指標の有意な因子ではなかった。

運動量は、チャンネル 8、11、12、16、17、18 および 22 における時間積分値と有意な正の相関関係を示した ($r = 0.502, p = 0.015$; $r = 0.551, p = 0.006$; $r = 0.540, p = 0.008$; $r = 0.481, p = 0.020$; $r = 0.546, p = 0.007$; $r = 0.482, p = 0.023$; $r = 0.430, p = 0.046$; $r = 0.507, p = 0.016$) (図 7、表 7)。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立変数とした重回帰分析では、運動量は、チャンネル 8、11、12、16、17、18 および 22 における時間積分値の最も有意な因子であった ($\beta = 0.466, p = 0.021$; $\beta = 0.541, p = 0.011$; $\beta = 0.517, p = 0.015$; $\beta = 0.470, p = 0.029$; $\beta = 0.538, p = 0.009$; $\beta = 0.542, p = 0.016$; $\beta = 0.456, p = 0.045$; $\beta = 0.513, p = 0.025$) (表 7)。

睡眠時間は、チャンネル 10、13 における時間積分値との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.454, p = 0.030$; $r = 0.505, p = 0.014$) (図 7-9、表 8)。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立変数とした重回帰分析では、睡眠時間は、チ

チャンネル 10、13 における時間積分値の最も有意な因子であった ($\beta = 0.455$, $p = 0.034$; $\beta = 0.537$, $p = 0.009$) (表 8)。年齢、教育年数、就寝時間および起床時間は NIRS 指標と有意な相関関係は認められなかった。性別は NIRS 指標における有意な因子ではなかった。睡眠時間が 8.4 時間、運動量が 273.0kcal/day の 21 歳男性の酸素化ヘモグロビン変化は、言語流暢性課題開始直後上昇し、課題が終了すると徐々に低下した (図 10)。睡眠時間が 5.3 時間、運動量が 88.0kcal/day の 23 歳女性の酸素化ヘモグロビン変化は、語流暢性課題時に酸素化ヘモグロビンの上昇が認められなかった (図 10)。

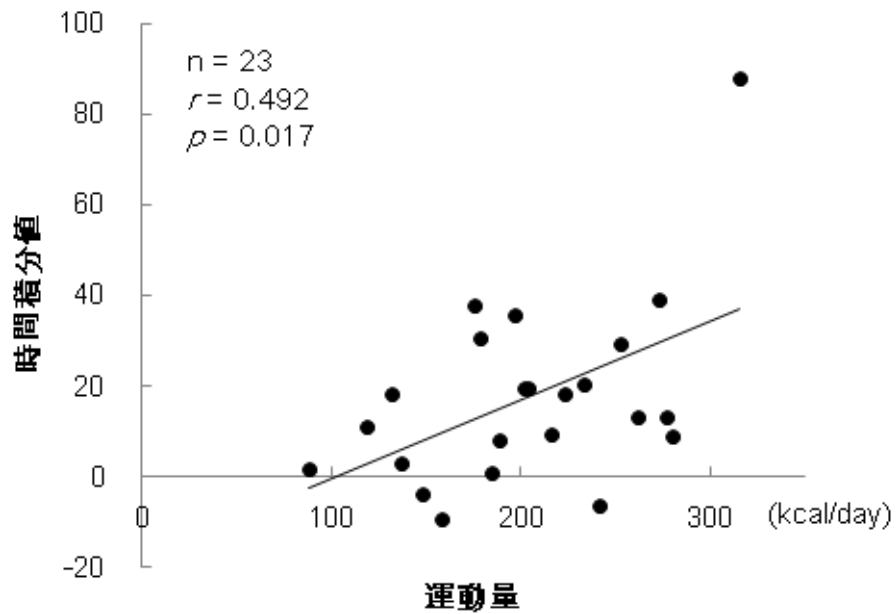


図5 運動量とNIRSの時間積分値との相関関係
運動量はNIRSの時間積分値との間に有意な相関関係を示した。

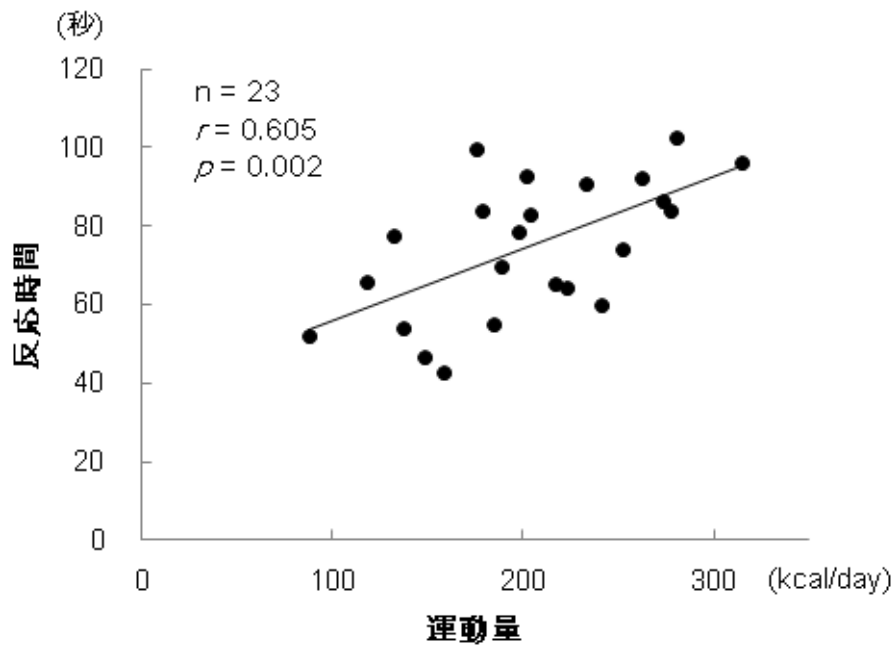


図6 運動量とNIRSの反応時間との相関関係
運動量はNIRSの反応時間との間に有意な相関関係を示した。

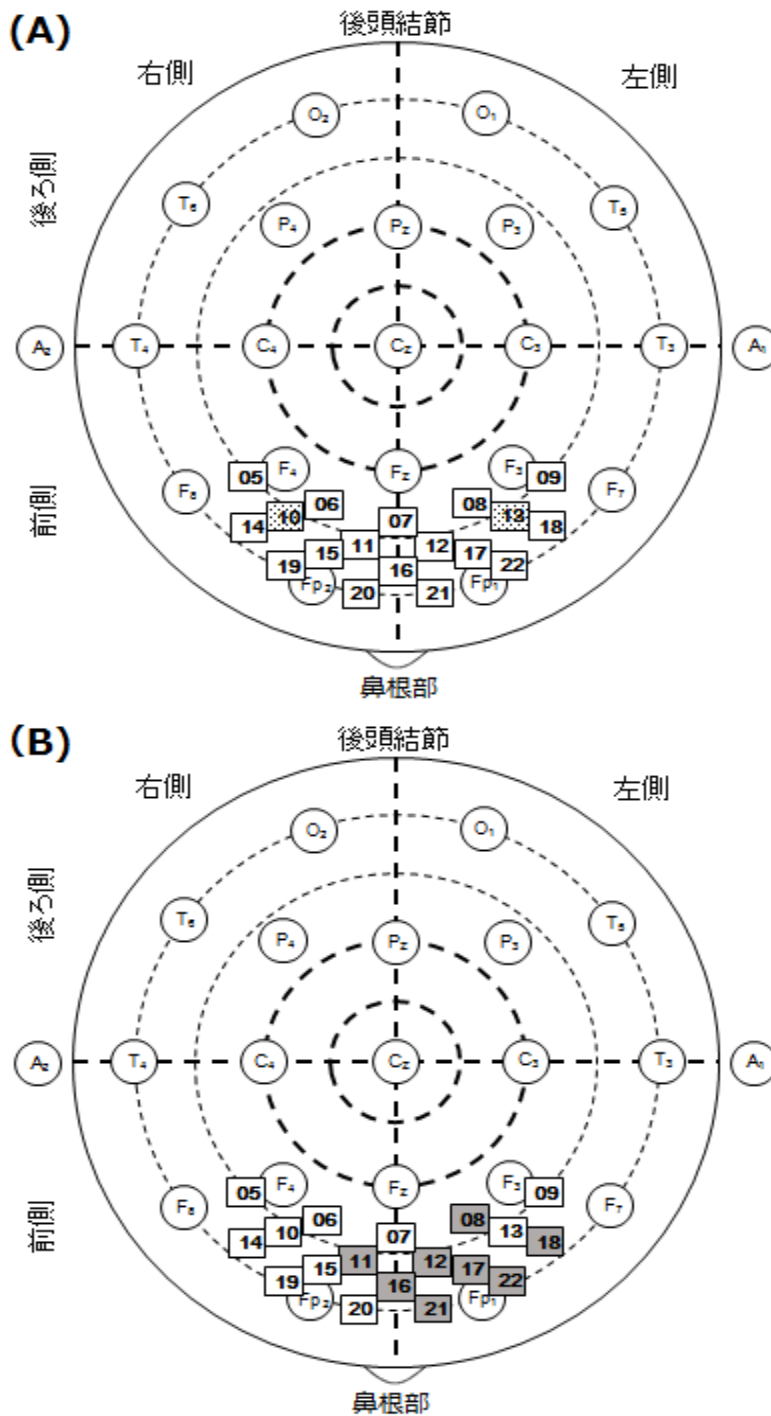




図7 睡眠時間と運動量が近赤外線スペクトロスコピーによる時間積分値との間に有意な相関関係を示した前頭葉領域

10-20法に従い近赤外線スペクトロスコピーで測定した18チャンネルを示す。A:  睡眠時間との間に相関関係を示した部位。B:  運動量との間に相関関係を示した部位。A₁, A₂: 左右の耳朶; Fp₁, Fp₂: 左右の前頭極; F₃, F₄: 左右の前頭部; C₃, C₄: 左右の中心部; P₃, P₄: 左右の頭頂部; O₁, O₂: 左右の後頭部; F₇, F₈: 左右の前側頭部; T₃, T₄: 左右の中側頭部; T₅, T₆: 左右の後側頭部; Fz: 正中前頭部; Cz: 正中中心部; Pz: 正中頭頂部

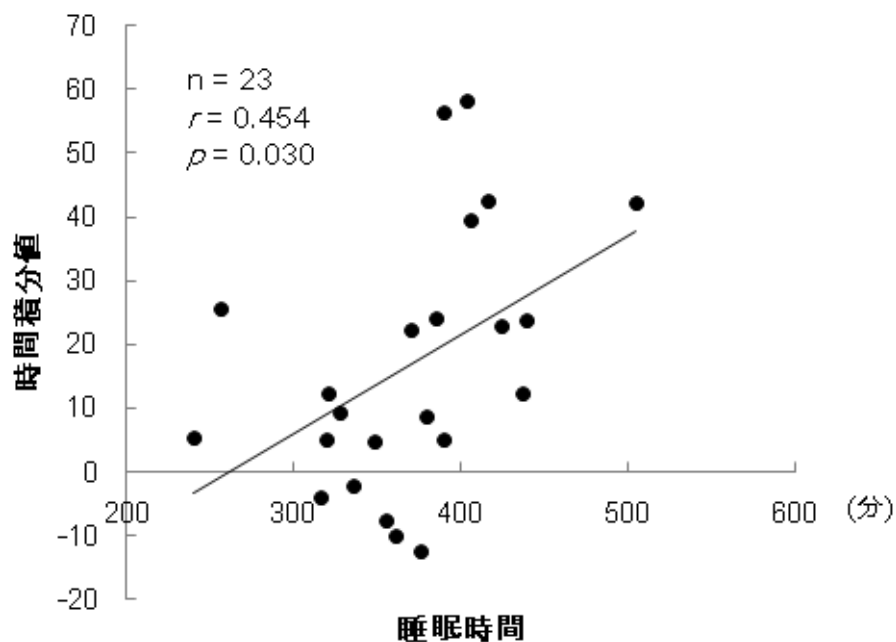


図8 10チャンネルにおける睡眠時間と時間積分値との相関関係
睡眠時間は10チャンネルにおける時間積分値との間に有意な相関関係を示した。

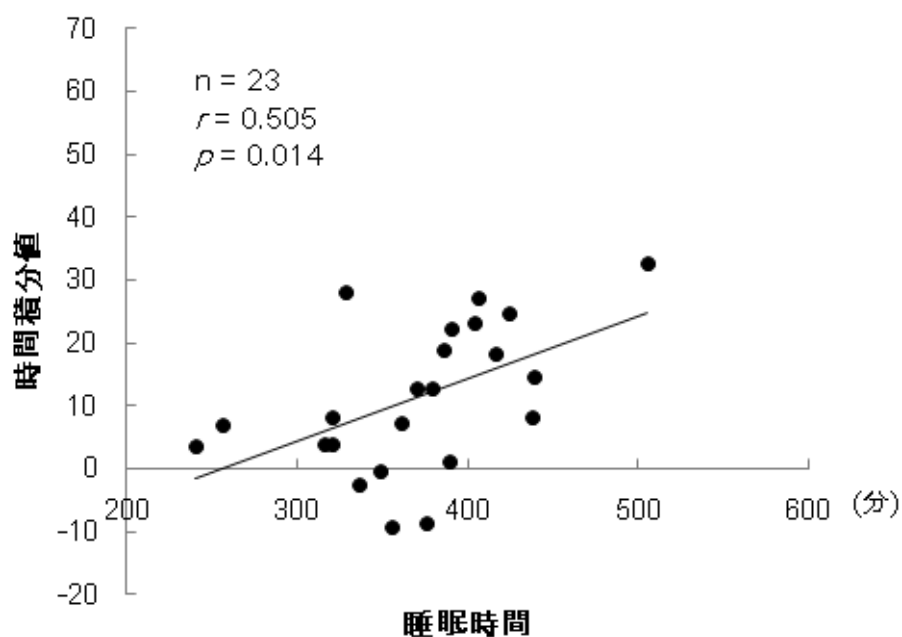


図9 13チャンネルにおける睡眠時間と時間積分値との相関関係
睡眠時間は13チャンネルにおける時間積分値との間に有意な相関関係を示した。

表7 運動量が近赤外線スペクトロスコープによる時間積分値との間に有意な相関関係を示した前頭葉領域

	単相関		重回帰分析		単相関		重回帰分析	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
時間積分値	Channel 8				Channel 11			
運動量	0.502	0.015*	0.466	0.021*	0.551	0.006*	0.541	0.011*
睡眠時間	0.320	0.137	0.253	0.201	0.123	0.577	0.090	0.656
睡眠効率	0.313	0.146	0.162	0.414	0.153	0.486	0.038	0.852
時間積分値	Channel 12				Channel 16			
運動量	0.540	0.008*	0.517	0.015*	0.481	0.020*	0.470	0.029*
睡眠時間	0.077	0.728	0.017	0.933	0.220	0.313	0.194	0.354
睡眠効率	0.222	0.308	0.133	0.519	0.158	0.472	0.024	0.910
時間積分値	Channel 17				Channel 18			
運動量	0.546	0.007*	0.538	0.009*	0.482	0.023*	0.542	0.016*
睡眠時間	0.268	0.217	0.248	0.212	0.197	0.379	0.285	0.191
睡眠効率	0.155	0.479	-0.006	0.977	0.048	0.833	-0.180	0.415
時間積分値	Channel 21				Channel 22			
運動量	0.430	0.046*	0.456	0.045*	0.507	0.016*	0.513	0.025*
睡眠時間	-0.096	0.670	-0.059	0.798	0.089	0.695	0.116	0.598
睡眠効率	-0.093	0.681	-0.146	0.533	0.164	0.465	-0.001	0.998

* $p < 0.05$.

表8 睡眠時間が近赤外線スペクトロスコープによる時間積分値との間に有意な相関関係を示した前頭葉領域

	単相関		重回帰分析		単相関		重回帰分析	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
時間積分値	Channel 10				Channel 13			
運動量	0.335	0.118	0.324	0.110	0.370	0.082	0.375	0.051
睡眠時間	0.454	0.030*	0.455	0.034*	0.505	0.014*	0.537	0.009*
睡眠効率	0.141	0.522	-0.047	0.820	0.061	0.784	-0.159	0.409

* $p < 0.05$.

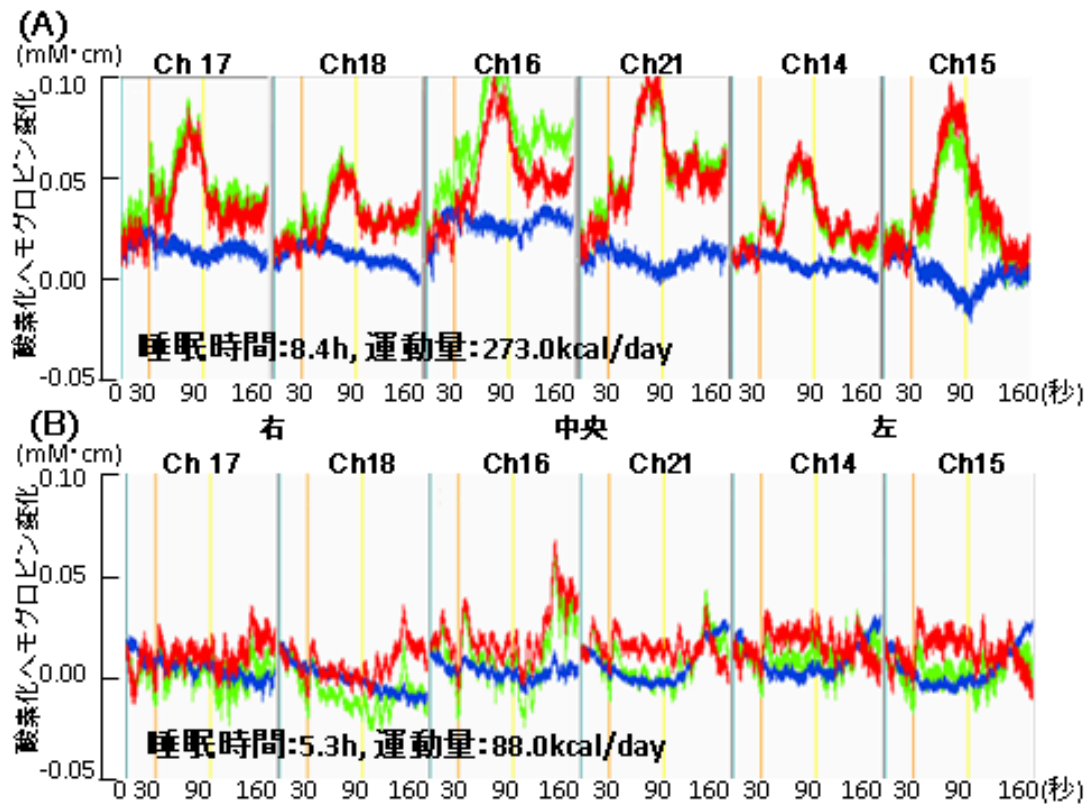


図 10 酸素化ヘモグロビン変化への睡眠時間と身体活動量の影響

赤色：酸素化ヘモグロビン変化量、青色：脱酸素化ヘモグロビン変化量、緑色：酸素化ヘモグロビン変化量と脱酸素化ヘモグロビン変化量との和. A:睡眠時間が 8.4 時間、運動量が 273.0kcal/day の 21 歳男性の酸素化ヘモグロビン変化、前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化は言語流暢性課題開始直後上昇し、課題が終了すると徐々に低下した。B:睡眠時間が 5.3 時間、運動量が 88.0kcal/day の 23 歳女性の酸素化ヘモグロビン変化、語流暢性課題時に酸素化ヘモグロビン変化の上昇が認められなかった。

第三項 認知機能と NIRS 指標との関係

0-back task の反応時間は、NIRS の反応時間との間に有意な負の相関関係を示した ($r = -0.424$, $p = 0.044$) (図 11)。CPT-IP の正解率は、NIRS の酸素化ヘモグロビン変化のピークとの間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.466$, $p = 0.025$) (図 12)。認知機能は酸素化ヘモグロビン変化のピークまでの時間および時間積分値とは相関関係を示さなかった。NIRS 指標は言語流暢性課題の言語生成数との間に有意な相関関係を示さなかった。

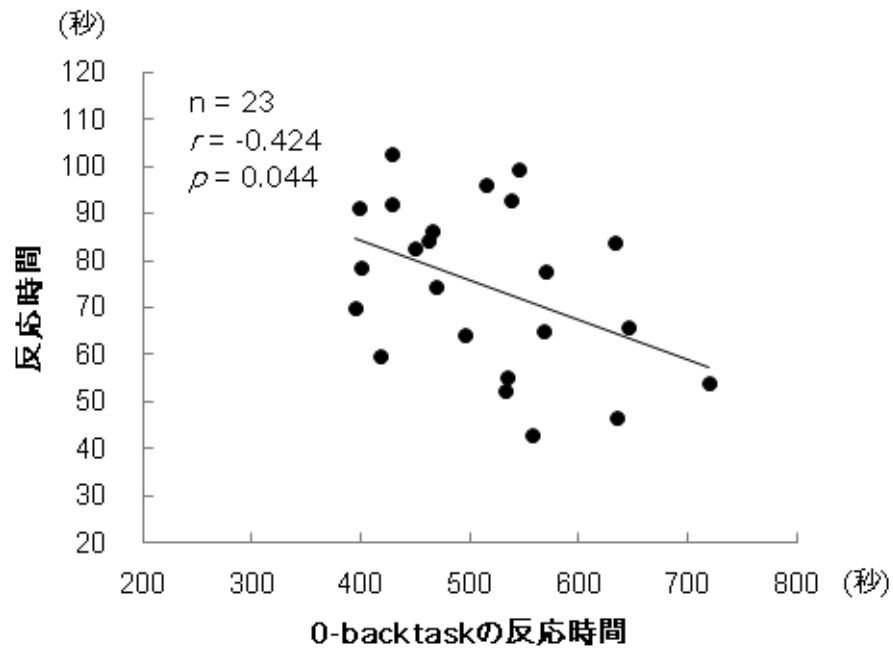


図 11 0-back task の反応時間と NIRS の反応時間との相関関係
0-back task の反応時間は、NIRS の反応時間との間に有意な相関関係を示した。

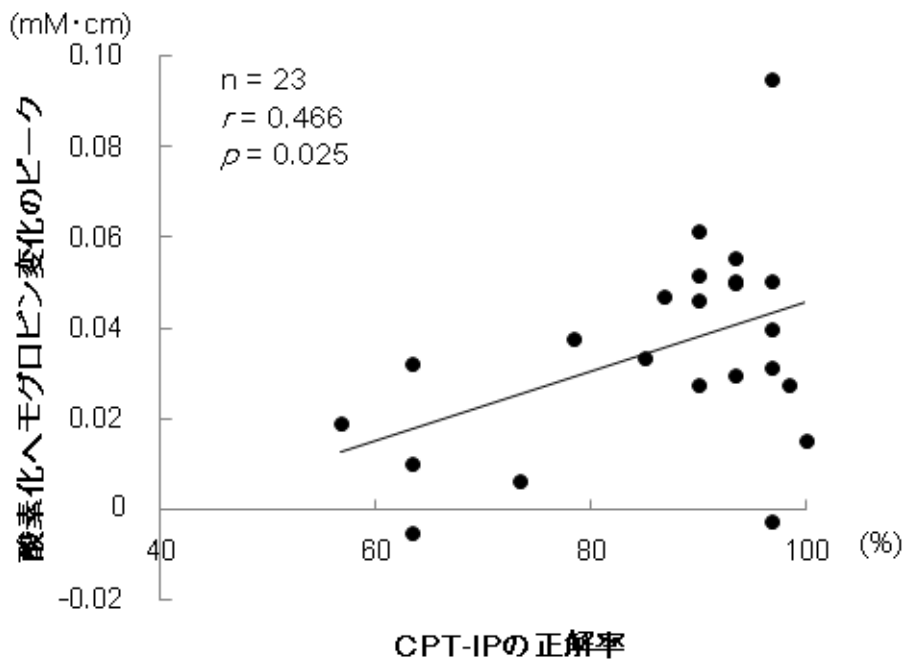


図 12 CPT-IP の正解率と NIRS の酸素化ヘモグロビン変化のピークとの相関関係
CPT-IP の正解率は、NIRS の酸素化ヘモグロビンピークとの間に有意な相関関係を示した。

第四節 考察

本研究では、日常の身体活動量と睡眠時間は、背外側前頭皮質を含む大脳皮質のネットワークに関連した N-back 作動記憶との間に有意な相関関係を示した。日常の身体活動量は、前頭葉の 18 チャンネル全体の NIRS 時間積分値との間に有意な相関関係を示した。一方、睡眠時間は前頭前野の領域別の解析においての NIRS の時間積分値との間に有意な相関関係を示した。日頃の身体活動量と睡眠時間は WCST により評価した実行機能および CPT-IP により評価した持続的注意能力の有意な因子ではなかった。若年者成人において、適切な身体活動量および睡眠時間は、前頭前野の活動を向上し、作動記憶を維持するための重要な要因であると考えられた。

第一項 身体活動量、睡眠時間および作動記憶との関係

日常の身体活動量は、0-back task および 1-back task の反応時間と密接な相関関係を示したが、0-back task、1-back task の正解率および 2-back task との間には有意な相関関係を示さなかった。N-back task の反応時間は、前頭前野の視覚情報の処理速度を反映し、N-back task の正解率は作動記憶の能力を反映している⁵¹。本研究の結果により、日常の身体活動は視覚速度過程に影響していると考えられた。

睡眠時間は 2-back task の正解率との間に有意な相関関係を示したが、1-back task との間に有意な関係は認められなかった。N-back task では、注意力、反応性および情報量を保持する能力を必要とする⁵²。2-back task は 1-back task に

比し精神的負荷が大きいため、睡眠時間の 1-back task と 2-back task の正解率への影響が異なる可能性が考えられた。就寝時間は 2-back task の正解率と有意な相関関係を示した。最近のマウスにおける研究では、睡眠起床リズムは空間記憶や運動活動の低下に関係し、メラトニンは 24 時間周期や認知機能の回復に作用することが報告されている⁵³。子供において、不規則な就寝時間により 24 時間周期の変調が始まり、認知機能の低下をもたらすことも証明されている⁵⁴。睡眠不足は、日中の認知機能の低下、記憶力の低下および鬱気分をもたらす⁵⁵。臨床的観点から、短時間睡眠あるいは生活リズムの 24 時間周期の破綻は作動記憶能力の低下につながる可能性が考えられた。

第二項 身体活動量、睡眠時間および実行機能との関係

日常の身体活動量と睡眠時間は WCST の指標と有意な相関関係を示さなかった。急性有酸素運動により WCST の成績の向上は認められなかった⁵⁶。また、実行機能を評価する古典的な神経心理学検査である WCST は、最大心拍数 65%、20 分の急性運動の影響を検討するのに適していなかったことが報告されている⁵⁶。さらに、34-36 時間の睡眠制限は WCST の成績を低下させなかったという報告もある⁵⁷。本研究では、対象者の 87%においてカテゴリー達成数が 6 であったことから、WCST の検査内容は今回の対象者に簡単であり、若年成人では天井効果を生じた可能性が考えられた。WCST と N-back task はともに前頭葉検査であるが、N-back task では作動記憶¹⁶⁻¹⁸、WCST では実行機能を反映する^{19,20}。これら検査法の評価内容の違いが、WCST と N-back task の結果に関係していると考えられた。

第三項 身体活動量、睡眠および持続的注意能力との関係

日常の身体活動量および睡眠時間は持続的注意能力を測定する CPT-IP との間に有意な相関関係を示さなかった。加速度計を使用した研究によると、日常生活での身体活動は TMT パート A 作業時間と有意な相関関係が認められなかったと報告しており¹、我々の結果と一致している。我々の以前の研究では、8 時間の十分な睡眠に比し 4 時間未満の睡眠制限の後、CPT-IP の正解率は有意に低下した²⁸。本研究では睡眠時間の範囲は 4 時間から 8.4 時間であった。睡眠時間が 4 時間未満の場合、持続的注意能力に影響を及ぼすかもしれない。

第四項 身体活動量および睡眠が認知機能と NIRS 指標に及ぼす影響

本研究では、日常の身体活動量は、18 チャンネルにおける NIRS の時間積分値および反応時間の平均値との間に有意な相関関係を示し、その領域は左前頭極および前頭部優位であった。0-back task の反応時間は NIRS 指標との間に有意な相関関係を示した。NIRS による従来研究により、5km/h の歩行と 9km/h の走行の開始後、前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化は有意に増加したことが示された⁶。若年成人において、NIRS で測定した大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化は作動記憶と有意な正の相関関係を示した⁵⁸。fMRI の研究では、N-back task により前頭葉の活性は有意に上昇した¹⁶。これらの結果は我々の結果と同様であった。身体活動が認知機能を改善する機序として、大脳皮質の酸素化ヘモグロビンの増加、脳内の神経伝達物質(アセチルコリンおよびドーパミン)の放出、神経成長因子の増加お

よびシナプス可塑性が考えられている³。今回の結果から、身体活動量による前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化の増加が短期記憶の向上に影響したと考えられた。

睡眠時間は NIRS の時間積分値との間に有意な相関関係を示さなかった。各領域の解析において、睡眠時間は背外側前頭皮質の左右にあたる NIRS のチャンネル 10 および 13 領域における NIRS の時間積分値との間に有意な相関関係を示した。1 夜の睡眠制限により、持続的注意能力が低下したことを我々は以前報告した^{28,59}。一方、運動量は領域別解析において左前頭葉優位に時間積分値との間に有意な相関関係を示した。運動および睡眠は、NIRS により評価した前頭葉の活動に異なる影響を及ぼした。本研究は若年健常者において睡眠時間および日常の身体活動の両者が認知機能および脳活動に重要な役割を果たすことを初めて明らかにした。

本研究では、CPT-IP の正解率と NIRS 指標との間に有意な相関関係を示した。fMRI の研究では、若年と高齢者において単語課題中の脳血流は速度注意力と有意な相関関係を示した⁶⁰。我々の若年成人を対象とした NIRS 研究では、8 時間の睡眠後に比し 1 夜の睡眠制限（4 時間未満）は大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化のピークと、CPT-IP の正解率を有意に低下したことを示した²⁸。これらの研究と今回の結果から、持続的注意能力は大脳皮質の酸素ヘモグロビン変化の増加と関係していると考えられた。

第五項 性別が認知機能と NIRS 指標に及ぼす影響

年齢 17-28 歳の健常人 36 例を対象とした認知機能研究では、立体の違いを識別する N-back task では女性に比し男性において有意に正解率が高く、アルファベ

ットを識別する N-back task では男性と女性は同等であったと報告されている⁶¹。23-52 歳の健常人 39 例を対象とした NIRS 研究では、言語流暢性課題中の前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化濃度は女性に比し男性において有意に高かった⁶²。このように、前頭葉の認知機能および脳活動は性別によって異なると報告されているが、本研究では性別は認知機能および NIRS 指標の有意な因子でなかった。

18-58 歳の健常人 50 例を対象とした fMRI の研究では、言語作動記憶には有意な性差を示さなかったと報告されている⁶³。さらに、17-22 歳の健常人 116 例を対象とした実行機能についての研究では、WCST の成績に有意な性差は認められなかった⁶⁴。19-31 歳の若年健常人 44 例を対象とした NIRS 研究においても、言語流暢性課題中の脳の酸素化ヘモグロビン変化に性差は認められなかった⁶⁵。これらの研究結果は本研究の結果と同様であった。このように性差の報告は研究により異なっており、今後の研究では、日常の身体活動および睡眠時間に関して、認知機能と脳活動における性差を検討することが必要であると考えられた。

第六項 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、我々は身体活動量、睡眠時間および認知機能の相関関係のみを検討した。第 2 に、fMRI および PET などの神経画像技術は、内部脳血管系の局所的変化を検出できるが⁶⁶、NIRS は皮質表面の酸素化ヘモグロビン変化に限定されている。第 3 に、今回の研究対象者は相対的に少人数であった。脳活動および認知機能が、身体活動および睡眠習慣（睡眠時間と睡眠覚醒サイクル）の組み合わせによってどのように影響されるかを明らかにするた

めには、大規模な集団における介入試験が必要であると考えられた。

第五節 結語

日常の身体活動および睡眠は、作動記憶および NIRS による前頭前野の活動に異なる影響を示した。本研究の結果から、睡眠時間を考慮した日常の身体活動は若年成人において作動記憶に有益な効果をもたらすと考えられた。

第二章 睡眠時間が高齢者の大脳皮質の酸素化ヘモグロビンに及ぼす影響

第一節 緒言

短時間睡眠は心血管病のリスク要因であることが知られている^{67,68}。我々は以前、睡眠時間は動脈硬化と関係することを報告した⁶⁹。また、短時間睡眠は糖尿病、高血圧および脂質異常症に関与していることも示されている⁷⁰⁻⁷⁵。脳容積(特に前頭葉)と脳血流は年齢と共に低下すると報告されている^{5,76}。脳血流およびその調節は、認知症・アテローム性動脈硬化症・糖尿病・脳卒中および高血圧などの病態にも影響される⁷⁷。さらに、脳血流の低下は、死亡率と関係した⁷⁸。しかし、睡眠時間の脳血流における役割は十分には解明されていない。

脳血流の測定方法として、fMRI、PET および NIRS などがある⁷⁹⁻⁸¹。NIRS は、長時間分解能を有し、酸素化ヘモグロビン変化濃度を相対的に評価し、脳血流を非侵襲的に測定できる⁸⁰。NIRS は精神疾患患者や健常人における研究で使用されている^{26,81}。アルツハイマー病患者において、脳血流は、異常な血流の早期発見指標となることが報告されている⁸²。NIRS は早期のアルツハイマー病や脳血管性痴呆などの脳機能の低下を発見するのに役立つ^{83,84}。本研究では、NIRS を用い、高齢者における睡眠時間と前頭葉の酸素ヘモグロビン変化との関係を検討した。

第二節 方法

第一項 対象

60 歳以上の 73 例のボランティア(男性 51 例、女性 22 例、70.1±3.9 歳)が本研究に参加した。質問票により、年齢、肥満度、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間お

よび高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往歴に関する情報を収集した。喫煙者は、現在喫煙している者と禁煙してから4年未満の者とした⁸⁵。飲酒は日常的に飲酒習慣がある場合とした⁸⁶。血圧は、NIRS実施前に、脈波検査（BP-203RPEIII, Omron Colin Co. Ltd., Tokyo, Japan）により測定した。高血圧は、高血圧と診断された対象者、降圧薬服用者、収縮期血圧が140 mmHg以上または拡張期血圧が90 mmHg以上とした⁸⁷。糖尿病と脂質異常症は、経口血糖降下薬あるいは脂質異常症治療薬を服用している者とした。研究の期間に向精神薬を服用している者は認められなかった。除外基準は、薬物乱用またはアルコール乱用のある者、神経学的障害、睡眠障害、重症頭部外傷、虚血性心疾患、呼吸器疾患、閉所恐怖症および貧血の既往歴を有する者とした。最近、記憶や認知機能の低下した者および日常生活に支障をきたしている者は対象に含まれなかった。

本研究は、中部大学倫理審査委員会の承認を得て行った。対象者には研究の内容を説明した後、書面にて同意書を得た。

第二項 近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）

相対的な酸素化ヘモグロビン変化の濃度は、言語流暢性課題中に2チャンネルのNIRS装置（HOT121B; Hitachi High-Technologies Co. Ltd., Tokyo, Japan）を用い測定した。前頭葉の2チャンネルからの測定値は平均した。本研究では、酸素化ヘモグロビン変化のピーク、言語流暢性課題開始からピークまでの時間および時間積分値を測定した。

第三項 統計解析

すべての結果は平均±標準偏差で表した。我々は、性別、睡眠時間、喫煙、飲酒、肥満度、高血圧、糖尿病および脂質異常症により 2 群に分け、対応のない *t* 検定を用い計算した^{68,88}。また、従属変数として、酸素化ヘモグロビン変化のピーク、ピークまでの時間および時間積分値を、独立変数として、年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、高血圧、糖尿病および脂質異常症を用いて、Pearson の単相関と重回帰分析を行った。いずれも有意水準は 5%とした。統計計算は IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用して評価した。

第三節 結果

対象者の基本情報を表 9 に示した。高齢者において薬の服用は 52.1%であった (降圧薬: 27.4%、経口血糖降下薬: 8.2%、脂質異常症治療薬: 16.4%、その他: 6.8%)。睡眠時間が 7 時間以上の群に比し 7 時間未満の群では、酸素化ヘモグロビン変化のピークと時間積分値は有意に低下した ($0.136 \pm 0.212 \text{ mM} \cdot \text{mm}$ vs $0.378 \pm 0.342 \text{ mM} \cdot \text{mm}$, $p = 0.001$; 112.0 ± 243.6 vs 331.7 ± 428.7 , $p = 0.012$) (図 13, 14、表 10)。非喫煙者に比し喫煙者では、ピークまでの時間は短縮した ($30.7 \pm 22.2 \text{ s}$ vs $44.2 \pm 16.2 \text{ s}$, $p = 0.035$) (図 15、表 10)。非脂質異常症の高齢者に比し脂質異常症の高齢者では、酸素化ヘモグロビン変化のピークは有意に低下した ($0.105 \pm 0.180 \text{ mM} \cdot \text{mm}$ vs $0.305 \pm 0.326 \text{ mM} \cdot \text{mm}$, $p = 0.044$) (図 16、表 10)。男女、非飲酒と飲酒、肥満度 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満と $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上および非高血圧と高血圧

との各々の対象の間では、酸素化ヘモグロビン変化のピーク、ピークまでの時間および時間積分値に有意な差は認められなかった。

睡眠時間は、酸素化ヘモグロビン変化のピークおよび時間積分値との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.378, p = 0.001$; $r = 0.285, p = 0.015$) (図 17, 18、表 11)。年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、高血圧、糖尿病および脂質異常症を独立因子とした重回帰分析において、睡眠時間は、酸素化ヘモグロビン変化のピークおよび時間積分値の最も有意な因子であった ($\beta = 0.343, p = 0.004$; $\beta = 0.244, p = 0.049$) (表 11)。喫煙はピークまでの時間の最も有意な因子であった ($\beta = -0.319, p = 0.009$) (表 11)。年齢、肥満度、収縮期血圧および拡張期血圧は、酸素化ヘモグロビン変化のピーク、ピークまでの時間あるいは時間積分値との間に有意な関係を示さなかった。性別、飲酒習慣、高血圧、糖尿病および脂質異常症は、酸素化ヘモグロビン変化のピーク、ピークまでの時間および時間積分値の有意な因子ではなかった。高齢者における睡眠時間の酸素化ヘモグロビン変化への影響を図 19 に示した。64 歳男性において、睡眠時間が 8 時間の高齢者では、言語流暢性課題開始後前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化は上昇し、課題終了後徐々に低下した。73 歳女性において、睡眠時間が 6 時間の高齢者では、酸素化ヘモグロビン変化の上昇が認められなかった。

表 9 対象者の基本情報

項目	
例数	73
男性	51 (69.9%)
年齢 (歳)	70.1 ± 3.9
身長 (cm)	161.3 ± 7.3
体重 (kg)	58.2 ± 8.6
肥満度 (kg/m ²)	22.4 ± 2.6
喫煙者 (%)	21.9
飲酒者 (%)	63
収縮期血圧 (mmHg)	136.5 ± 18.5
拡張期血圧 (mmHg)	81.2 ± 10.6
睡眠時間 (h)	6.8 ± 1.0
高血圧 (%)	56.2
糖尿病 (%)	8.2
脂質異常症 (%)	16.4
薬剤服用 (%)	52.1
近赤外線スペクトロスコピー	
酸素化ヘモグロビン変化のピーク (mM·mm)	0.272 ± 0.315
酸素化ヘモグロビン変化のピークまでの時間 (s)	41.3 ± 18.4
時間積分値	235.4 ± 373.8

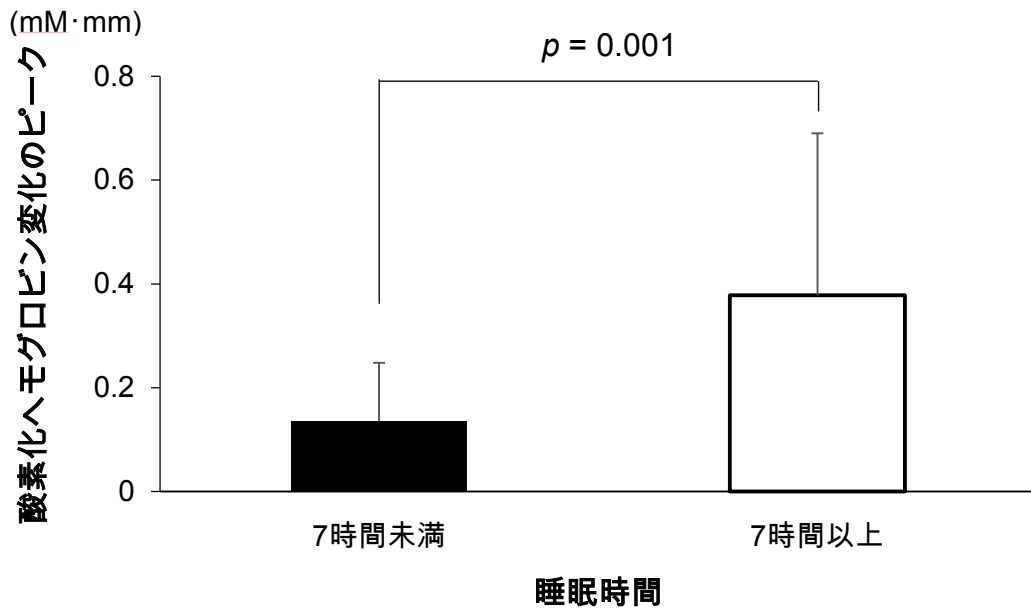


図 13 睡眠時間と酸素化ヘモグロビン変化のピークとの関係
睡眠時間が 7 時間以上に比し 7 時間未満では、酸素化ヘモグロビン変化のピークは有意に低下した。

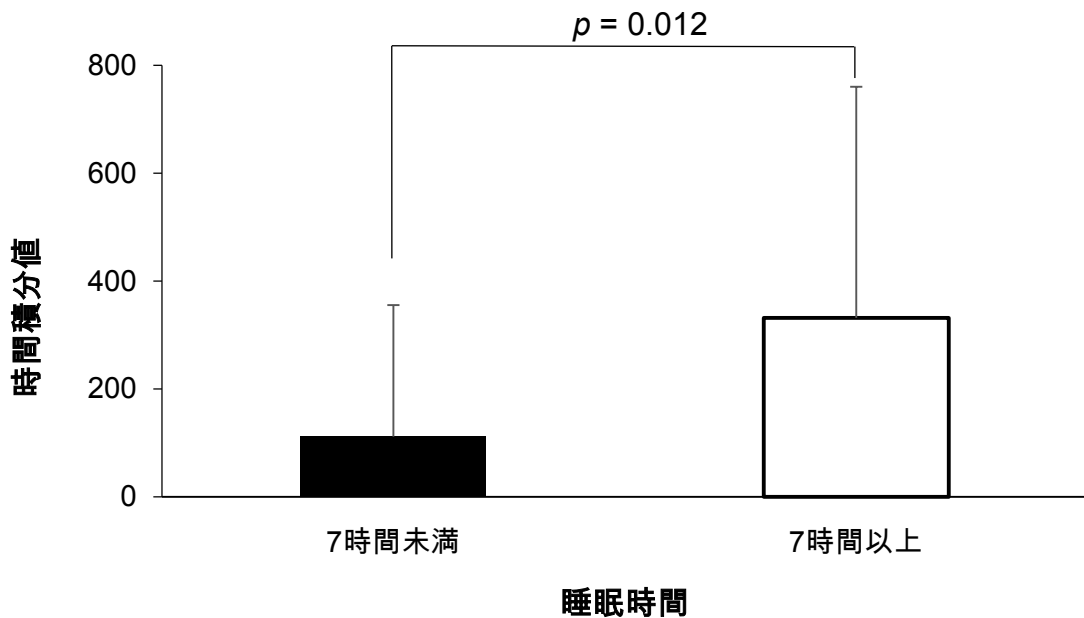


図 14 睡眠時間と時間積分値との関係
睡眠時間が 7 時間以上に比し 7 時間未満では、近赤外線スペクトロスコピーの時間積分値は有意に低下した。

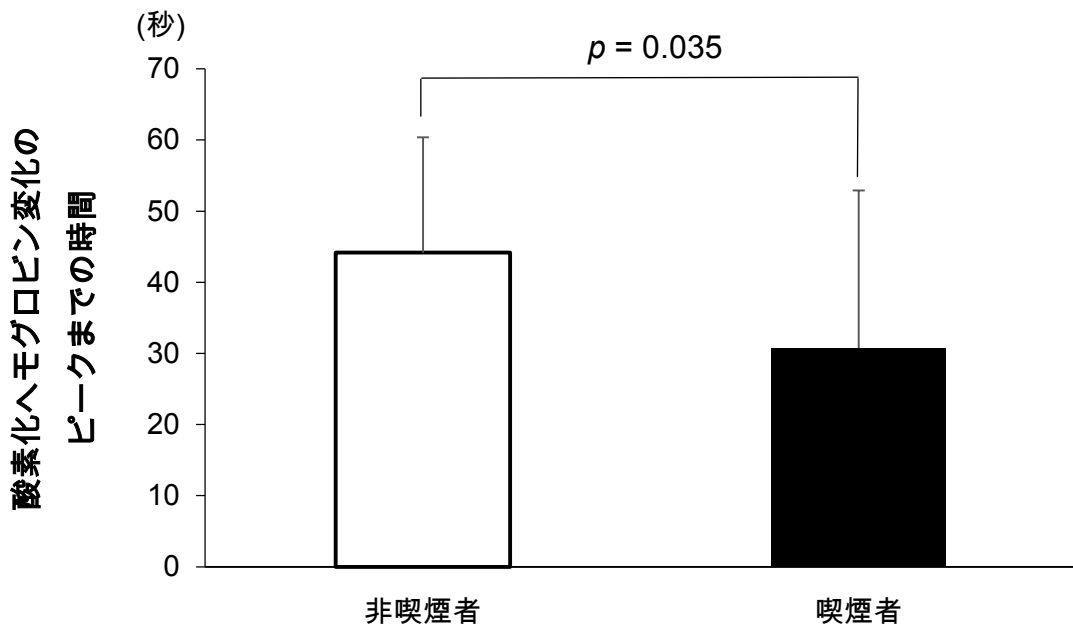


図 15 喫煙と酸化化へモグロビン変化のピークまでの時間との関係
 非喫煙に比し喫煙者では、酸化化へモグロビン変化のピークまでの時間は有意に短縮した。

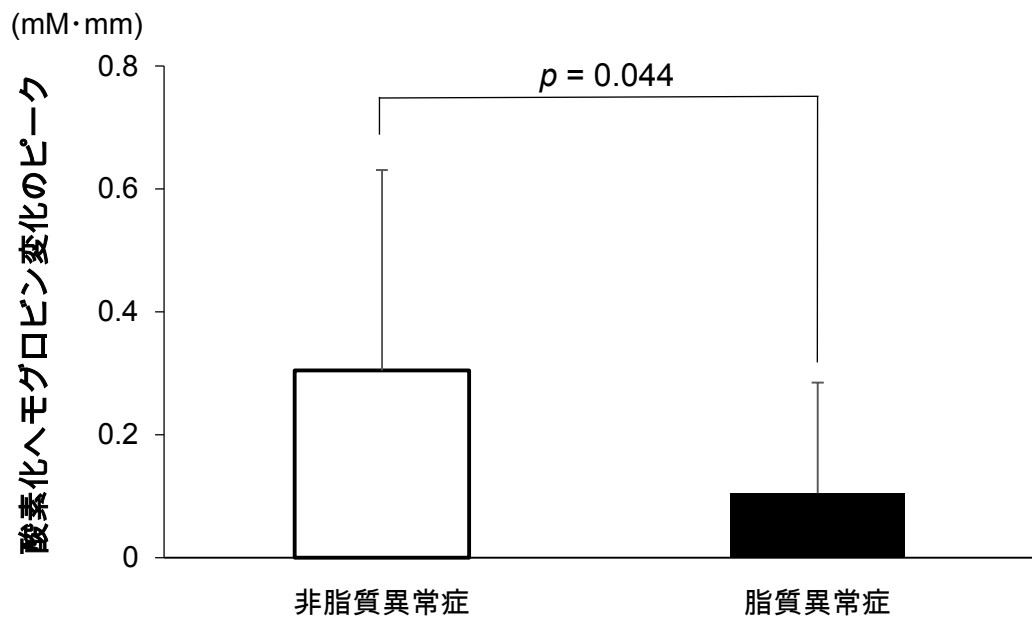


図 16 脂質異常症と酸化化へモグロビン変化のピークとの関係
 非脂質異常症の高齢者に比し脂質異常症の高齢者では、近赤外線スペクトロスコピーの酸化化へモグロビン変化のピークは有意に低下した。

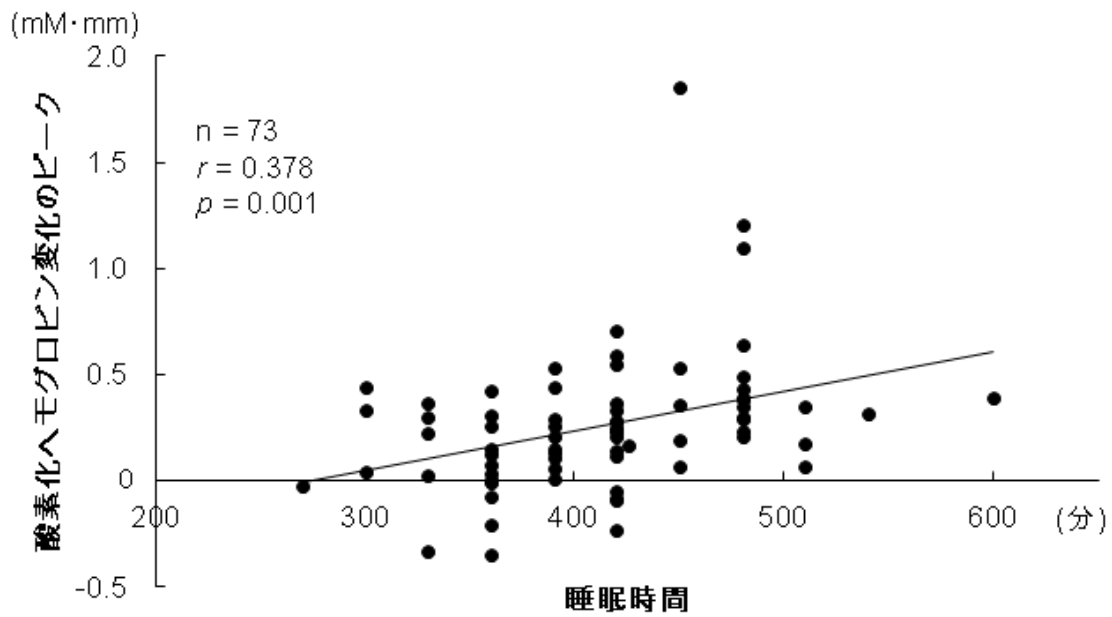


図 17 睡眠時間と酸素化ヘモグロビン変化のピークとの関係
 睡眠時間は酸素化ヘモグロビン変化のピークとの間に有意な正の相関関係を示した。

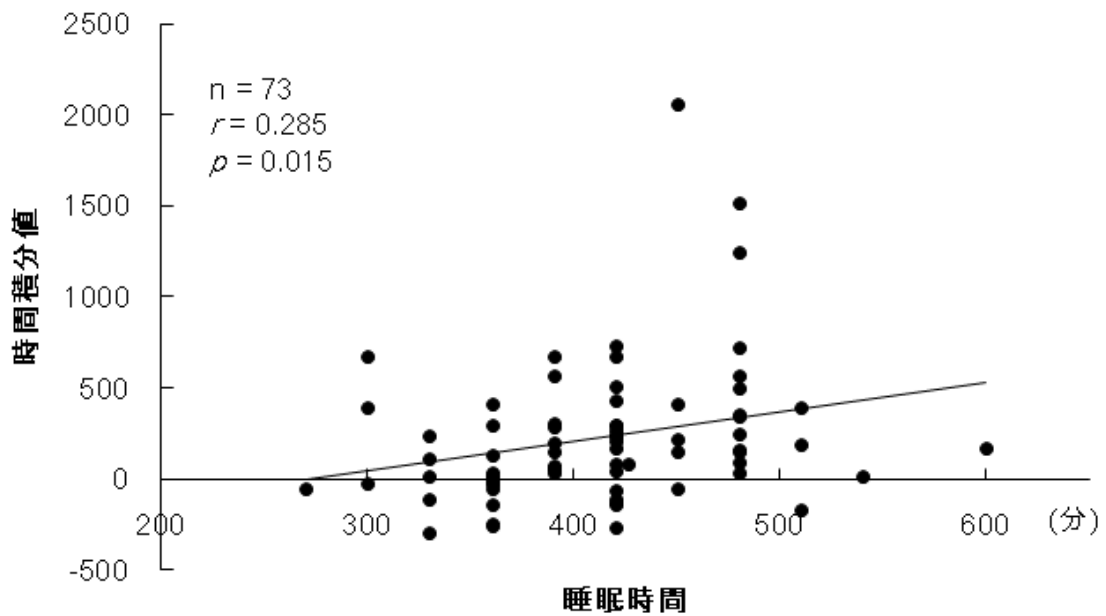


図 18 睡眠時間と時間積分値との関係
 睡眠時間は時間積分値との間に有意な正の相関関係を示した。

表 10 年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、高血圧、糖尿病および脂質異常症と NIRS 指標との関係

	男性	女性	p	睡眠時間 < 7 時間	睡眠時間 \geq 7 時間	p
例数	51	22		32	41	
酸素化ヘモグロビン変化のピーク (mM·mm)	0.232 \pm 0.242	0.363 \pm 0.433	0.104	0.136 \pm 0.212	0.378 \pm 0.342	0.001
ピークまでの時間 (秒)	42.0 \pm 18.9	39.5 \pm 17.4	0.591	38.3 \pm 18.6	43.6 \pm 18.2	0.231
時間積分値	185.8 \pm 281.9	350.3 \pm 519.7	0.173	112.0 \pm 243.6	331.7 \pm 428.7	0.012
	非喫煙者	喫煙者	p	非飲酒者	飲酒者	p
例数	57	16		27	46	
酸素化ヘモグロビン変化のピーク (mM·mm)	0.285 \pm 0.311	0.223 \pm 0.333	0.488	0.301 \pm 0.270	0.254 \pm 0.340	0.540
ピークまでの時間 (秒)	44.2 \pm 16.2	30.7 \pm 22.2	0.035	43.4 \pm 16.5	40.0 \pm 19.5	0.449
時間積分値	253.5 \pm 372.6	170.7 \pm 382.7	0.437	278.6 \pm 346.5	210.0 \pm 390.4	0.453
	肥満度 < 25 kg/m ²	肥満度 \geq 25 kg/m ²	p	非高血圧	高血圧	p
例数	64	9		32	41	
酸素化ヘモグロビン変化のピーク (mM·mm)	0.279 \pm 0.329	0.220 \pm 0.182	0.599	0.227 \pm 0.271	0.307 \pm 0.344	0.285
ピークまでの時間 (秒)	40.1 \pm 18.6	47.3 \pm 15.2	0.266	38.1 \pm 20.3	43.7 \pm 16.7	0.201
時間積分値	241.0 \pm 391.0	195.1 \pm 226.2	0.733	205.3 \pm 347.9	258.9 \pm 395.5	0.547
	非糖尿病	糖尿病	p	非脂質異常症	脂質異常症	p
例数	67	6		61	12	
酸素化ヘモグロビン変化のピーク (mM·mm)	0.272 \pm 0.325	0.271 \pm 0.168	0.994	0.305 \pm 0.326	0.105 \pm 0.180	0.044
ピークまでの時間 (秒)	40.2 \pm 18.8	52.2 \pm 7.8	0.011	42.0 \pm 17.7	37.4 \pm 21.9	0.429
時間積分値	231.0 \pm 382.8	284.5 \pm 273.6	0.739	270.6 \pm 391.9	56.5 \pm 186.6	0.069

表 11 高齢者における NIRS 指標、年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、高血圧、糖尿病および脂質異常症の関係

	単相関		重回帰	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
酸素化ヘモグロビン変化のピーク				
年齢	-0.106	0.373	-0.085	0.464
肥満度	-0.081	0.495	-0.141	0.226
性別			-0.077	0.525
喫煙習慣			-0.089	0.458
飲酒習慣			-0.105	0.403
睡眠時間	0.378	0.001	0.343	0.004
高血圧			0.156	0.216
糖尿病			-0.001	0.995
脂質異常症			-0.149	0.206
酸素化ヘモグロビン変化のピークまでの時間				
年齢	-0.081	0.494	-0.163	0.161
肥満度	0.187	0.113	0.105	0.362
性別			0.199	0.098
喫煙習慣			-0.319	0.009
飲酒習慣			-0.172	0.170
睡眠時間	0.182	0.124	0.137	0.238
高血圧			0.196	0.117
糖尿病			0.138	0.238
脂質異常症			-0.112	0.338
時間積分値				
年齢	-0.059	0.618	-0.027	0.822
肥満度	-0.066	0.579	-0.097	0.427
性別			-0.120	0.343
喫煙習慣			-0.067	0.594
飲酒習慣			-0.108	0.413
睡眠時間	0.285	0.015	0.244	0.049
高血圧			0.091	0.489
糖尿病			0.054	0.660
脂質異常症			-0.159	0.197

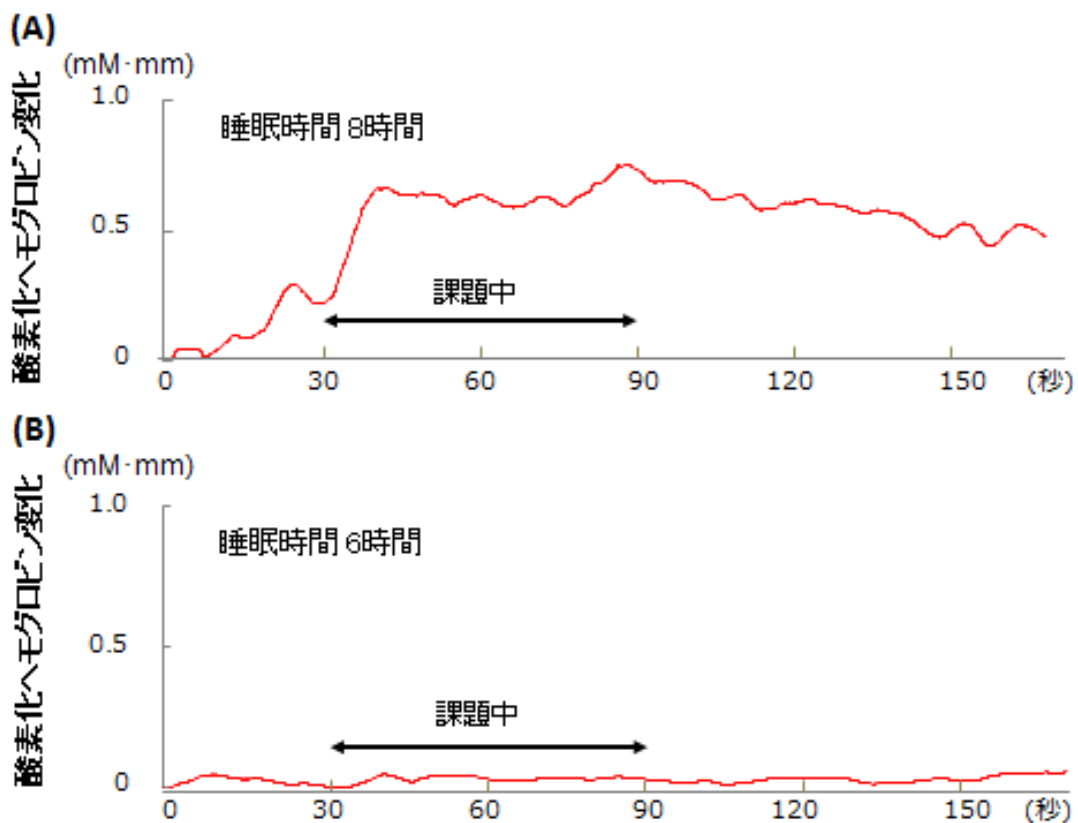


図 19 高齢者における睡眠時間の酸素化ヘモグロビン変化への影響
 A:64 歳男性, 睡眠時間が 8 時間の高齢者では、言語流暢性課題開始後前頭葉の酸素化ヘモグロビン変化は上昇し、課題終了後徐々に低下した。B:73 歳女性, 睡眠時間が 6 時間の高齢者では、酸素化ヘモグロビン変化の上昇が認められなかった。

第四節 考察

本研究では、高齢者において、言語流暢性課題中の大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化の反応が睡眠時間と関係していることを示した。睡眠時間は高齢者の脳活動に重要な役割を果たしていると考えられた。

高齢者において、睡眠時間は酸素化ヘモグロビン変化のピークと時間積分値との間に有意な相関関係を示した。我々は、高齢者における睡眠時間と動脈硬化との関係を検討し、5時間以下の短時間睡眠は、心血管病と関係する動脈硬化のリスクと関係していることを報告した⁶⁹。経頭蓋超音波ドプラ法により血流動態を測定した報告では、脳血流は、健常高齢者に比しアテローム性動脈硬化症の高齢者において低下した⁸⁹。我々の以前の研究においても、アクチグラフィで測定した睡眠時間が7時間より長い高齢者に比し5時間未満の高齢者において、持続的注意能力や短時間記憶を反映する 0-back task の正解率が有意に低下したことを示した⁹⁰。睡眠時間の短縮は、高齢者の脳活動の低下に影響する大脳皮質の酸素化ヘモグロビンの減少と認知機能の低下に関与すると考えられた。

中年や高齢者において、長時間睡眠は、脳卒中や心血管病の死亡率が増加することが知られている^{67,68,91}。疫学的研究によると長時間睡眠は高血圧、糖尿病、脂質異常症およびメタボリックシンドロームと関係していると報告されているが、その機序は解明されていない^{70,75}。本研究では対象中9時間以上の長時間睡眠の高齢者は2例であったため、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化と長時間睡眠の関係を検討することはできなかった。長時間睡眠の大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化への影響は今後の研究課題である。

喫煙はアテローム性動脈硬化症のリスク因子であることが報告されている⁹²。本研究では、非喫煙者に比し喫煙者では酸素化ヘモグロビン変化が有意に低下し、喫煙は酸素化ヘモグロビン変化と有意に関係した。¹³³Xe の吸入検査により、1年以上の禁煙者は、喫煙を続けていた対象者よりも有意に高い灰白質の脳血流を示したが、喫煙歴のない対象者よりも脳血流は低かった⁹³。PET を用いた若年者の研究において、ベースラインに比し喫煙中の脳血流は有意な変化は認められなかったが、動脈血漿中ニコチン濃度の増加は脳血流の低下との間に有意な相関関係を示した⁹⁴。上腕動脈の血流依存性血管拡張反応検査による研究では、喫煙により血管内皮機能が有意に低下したことを示した⁹⁵。喫煙期間、禁煙してからの期間および1日のタバコの本数などは、脳活動の重要な要因である⁸⁵。これらの喫煙と脳血流の関係を報告した研究は我々の結果と同様であった⁹⁶。

高血圧は大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化の有意な因子ではなかった。本研究の高齢者対象では、降圧薬の服用者および未治療者も含まれていた。従来研究によると、アテローム性動脈硬化症患者では、コントロール良好な高血圧患者群に比し、未治療群（収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上で降圧薬非服薬者）、コントロール不良高血圧患者群（収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上で降圧薬服薬患者）および収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上の高血圧患者群において脳血流が有意に低下した（表 12）⁹⁷。高血圧群に比し 130/80 mmHg 未満にコントロールした群において脳血流は有意に増加した。一方、140/85 mmHg 未満にコントロール群と高血圧群との間に脳血流は有意な差を示さなかった（表 12）⁹⁸。また、軽度認知障害か

つ降圧薬(β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬および利尿薬)を服用した高齢者の脳血流は、収縮期血圧および拡張期血圧と有意な相関関係がなかったことが報告されており⁹⁹ (表 12)、今回の我々の結果と同様であった。今後、コントロールされた高血圧患者と非コントロールの高血圧患者を対象に降圧薬の種類がどのように脳血流へ影響するかを比較検討する必要がある。

糖尿病は脳糖代謝や血流の重要な因子である(表 12)¹⁰⁰⁻¹⁰⁴。PET 研究は、罹病期間の短い糖尿病患者では脳血流の低下が認められなかったことを示した¹⁰⁴。我々の結果は、糖尿病は大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化の有意な因子ではなかった。その要因として、本研究の糖尿病と診断された対象者が 6 例と少人数であり、糖代謝のコントロールが良好であったため、酸素化ヘモグロビン変化の低下をもたらさなかった可能性が考えられた。糖尿病と大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化の関係を解明するためには、今後大規模な集団を対象とした研究が必要である。

酸素化ヘモグロビン変化のピークは、脂質異常症の合併のない者に比し脂質異常症の者において有意に低下した。脳卒中に罹患した 65 歳以上の高齢者を検討した近年の報告では、脂質異常症の合併率は 46.7%と高かった¹⁰⁵。47-68 歳を対象とした PET 研究では、正常な加齢により影響を受ける前頭葉において、血清総コレステロールは脳糖代謝率の低下と有意な相関関係を示した(表 12)¹⁰⁶。野生型とアポリポプロテイン E 欠損マウスを用いた動物実験において、アポリポプロテイン E 欠損マウスでは、その重症化に従い毛細血管形成を誘導する血

管内皮成長因子を減少した。さらに、中脳大動脈閉塞後の脳卒中形成により脳血流は消失し、脳梗塞面積を増加したと報告している¹⁰⁷。以上より、脂質異常症は大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化に影響を及ぼすと考えられた。高齢者における脂質異常症治療薬^{106,108} および生活習慣¹⁰⁹⁻¹¹² による脂質異常の改善に伴う脳活動への効果を検討することが重要である。

本研究にはいくつか限界がある。今回、睡眠時間は質問票による主観的な評価であり客観的な評価ではなかった¹¹³。また、降圧薬服用者と未治療者との比較、禁煙期間および1日のタバコの本数についての検討を行わなかった。これらについて今後改善する必要がある。さらに、睡眠・覚醒リズム、睡眠の質および24時間周期などの年齢による睡眠の変化も今後考慮する必要がある¹¹⁴。

第五節 結語

高齢者において、睡眠時間の短縮により酸素化ヘモグロビン変化が低下した。適度な睡眠時間は高齢者における大脳皮質の活動に重要であると考えられた。

表 12 高血圧、糖尿病および脂質異常症における脳血流の従来研究

著者	対象	脳血流検査	結果
Muller M ⁹⁷ 2012	57±10歳 n=575	fMRI	アテローム性動脈硬化症患者では、コントロール良好な高血圧患者群に比し、未治療群(収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上で降圧薬非服薬者)、コントロール不良高血圧患者群(収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上で降圧薬服薬患者)および収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上の高血圧患者群において脳血流が有意に低下した。
Trymbake D ⁹⁸ 2015	74.5±3.5歳 n=37	fMRI	高血圧群に比し130/80 mmHg未満にコントロールした群において脳血流は有意に増加した。一方、140/85 mmHg未満にコントロール群と高血圧群との間に脳血流は有意な差を示さなかった。
Foster-Dingly JC ⁹⁹ 2015	80.8±4.1歳 n=203	fMRI	軽度認知症かつ降圧薬を服用した高齢者の脳血流は、収縮期血圧および拡張期血圧との間に有意な相関関係を示さなかった。
Tiehuis AM ¹⁰⁰ 2008	66.0±5.7歳 n=145	PET	脳血流は2型糖尿病患者群と非糖尿病コントロール群との間において有意な差を示さなかった。
Nagamachi S ¹⁰¹ 1994	64.1±11.8歳 n=39	PET	脳血流は非糖尿病コントロール群に比し糖尿病患者群において有意に低かった。
Sabri O ¹⁰² 2000	69±10歳 n=57	PET	糖尿病患者群の脳血流は、年齢・性をマッチしたコントロール群に比し有意に低かった。脳血流の低い糖尿病患者は脳の委縮が関与していた。
Keymeulen B ¹⁰⁴ 1996	33±2歳 n=51	PET	罹病期間の短く、コントロール良好な糖尿病患者では脳血流の有意な低下が認められなかった。
Reiman EM ¹⁰⁶ 2010	59.8±6.5歳 n=117	PET	前頭葉において、血清総コレステロールは脳の糖代謝率の低下と有意な正の相関関係があった。脂質異常症治療薬は脳の糖代謝率に有意な改善をもたらさなかった。

fMRI = functional magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography.

第六節 まとめ

本研究は、睡眠時間および日常の身体活動の両者が若年者の認知機能および脳活動に重要な役割を果たすこと、睡眠時間が高齢者の脳活動と密接に関係すること、を初めて明らかにした。

NIRS で測定した酸素化ヘモグロビン変化と有意な相関関係が認められた領域は、運動量は左前頭葉優位で、睡眠時間は左右の背外側前頭皮質であった。運動は前頭葉の酸素化ヘモグロビンを活性化するが^{6,115}、睡眠は海馬や側頭葉の神経活動と深く関係している¹¹⁶。NIRS は時間分解能が高く、脳活動の連続モニタリングに適しているが、酸素化ヘモグロビンを検出できる部位は頭表から約2-3cm の範囲である。以上より、運動と睡眠の脳活動への異なる作用機序およびNIRS により評価できる解剖学的部位は、今回の領域別の運動量および睡眠時間と脳活動との関係の相違に関与する可能性が考えられた。運動および睡眠の脳機能効果について分子生物学的アプローチが必要である。

睡眠時間、年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病および脂質異常症を独立変数とした重回帰分析では、睡眠時間が最も高齢者の脳活動の低下に関係した。喫煙、高血圧、脂質異常症および糖尿病などのリスク因子の増加や重症度に関連して脳血流は影響されることは報告されている^{92, 97, 102, 106}。高齢者の多くは生活習慣病を合併しており、その薬物治療の開始時期や生活習慣病のコントロールは脳活動と関係する。睡眠の生理的な加齢変化が認められるが、今回の結果から、高齢者の適切な睡眠指導は脳機能の維持・疾病予防に非常に意義が高いと考えられる。

社会の 24 時間化・超高齢化社会を背景とし、脳機能低下および認知症の予防の観点から、若年・中年・高齢者における習慣的かつ適切な身体活動に加え、睡眠指導によるリスク因子の制御それに伴う脳機能効果に関するさらなる検討およびその機序の解明は今後の重要な課題である。

文献

1. Loprinzi PD, Kane CJ. Exercise and cognitive function: a randomized controlled trial examining acute exercise and free-living physical activity and sedentary effects. *Mayo Clin Proc* 2015;**90**:450-60.
2. Pontifex MB, Hillman CH, Fernhall B, Thompson KM, Valentini TA. The effect of acute aerobic and resistance exercise on working memory. *Med Sci Sports Exerc* 2009;**41**:927–34.
3. Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Kramer AF. Physical activity and cognitive vitality. *Annu Rev Psychol* 2015;**66**:769-97.
4. Sugiura KM, Noda A, Miyata S, Kojima J, Hara Y, Minoshima M, et al. The effect of habitual physical training on left ventricular function during exercise assessed by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 2015;**32**:1670-5.
5. Ainslie PN, Cotter JD, George KP, Lucas S, Murrell C, Shave R, et al. Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *J Physiol* 2008;**586**:4005-10.
6. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Oda I, Konishi I, Kochiyama T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage* 2004;**23**:1020-6.
7. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;**30**:464-72.

8. Zielinski MR, Davis JM, Fadel JR, Youngstedt SD. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice. *Behav Brain Res* 2013; **250**:74-80.
9. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Léger D. Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev* 2015;**20**:59-72.
10. Buysse DJ, Reynolds CF3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;**28**:193–213.
11. Gobin CM, Banks JB, Fins AI, Tartar JL. Poor sleep quality is associated with a negative cognitive bias and decreased sustained attention. *J Sleep Res* 2015;**24**:535-42.
12. Zohar D, Tzischinsky O, Epstein R, Lavie P. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep* 2005;**28**:47-54.
13. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;**3**:519-28.
14. Kronholm E, Sallinen M, Suutama T, Sulkava R, Era P, Partonen T. Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J Sleep Res* 2009;**18**:436-46.
15. Ittig S, Studerus E, Papmeyer M, Uttinger M, Koranyi S, Ramyeed A, et al. Sex differences in cognitive functioning in at-risk mental state for psychosis, first episode psychosis and healthy control subjects. *Eur*

- Psychiatry* 2015;**30**:242-50.
16. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;**25**:46-59.
 17. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000;**10**:1078-92.
 18. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;**255**:556-9.
 19. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006;**16**:17-42.
 20. Kashima H, Handa T, Kato M, Sakuma K, Yokoyama N, Murakami M, et al. Neuropsychological investigation on chronic schizophrenia. Aspects of its frontal functions. In: R. Takahashi, P. Flor-Henry, J. Gruzelier and S. Niwa (eds) *Cerebral dynamics, laterality and psychopathology*. Elsevier, Amsterdam, 1987(1st edition):337-45.
 21. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol* 2008;**18**:R110-4.
 22. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res* 1988;**26**:223-38.
 23. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;**10**:160-203.

24. Keilp JG, Herrera J, Stritzke P, Cornblatt BA. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks. *Psychiatry Res* 1997;**74**:35-45.
25. Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato T, Uehara T, Ito M, et al. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006;**29**:172–84.
26. Kohmura K, Iwamoto K, Aleksic B, Sasada K, Kawano N, Katayama H, et al. Effects of sedative antidepressants on prefrontal cortex activity during verbal fluency task in healthy subjects: a near-infrared spectroscopy study. *Psychopharmacology* 2013;**226**:75-81.
27. Mirelman A, Maidan I, Bernad-Elazari H, Nieuwhof F, Reelick M, Giladi N, et al. Increased frontal brain activation during walking while dual tasking: an fNIRS study in healthy young adults. *J Neuroeng Rehabil* 2014;**11**:85.
28. Miyata S, Noda A, Ozaki N, Hara Y, Minoshima M, Iwamoto K, et al. Insufficient sleep impairs driving performance and cognitive function. *Neurosci Lett* 2010;**469**:229-33.
29. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Banno M, Tsuruta Y, et al. Impaired cortical oxygenation is related to mood disturbance resulting from three nights of sleep restriction. *Sleep Biol Rhythms* 2015;**13**:387-94.
30. Cui X, Bray S, Bryant DM, Glover GH, Reiss AL. A quantitative

- comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks.
Neuroimage 2011;**54**:2808-21.
31. Kumahara H, Schutz Y, Ayabe M, Yoshioka M, Yoshitake Y, Shindo M, et al. The use of uniaxial accelerometry for the assessment of physical-activity-related energy expenditure: a validation study against whole-body indirect calorimetry. *Br J Nutr* 2004;**91**:235-43.
 32. Yokoyama Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Noda A, Hirai M, Saito H, et al. Comparison of accelerometry and oxymetry for measuring daily physical activity. *Circ J* 2002;**66**:751-4.
 33. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007;**30**:519-29.
 34. Floam S, Simpson N, Nemeth E, Scott-Sutherland J, Gautam S, Haack M. Sleep characteristics as predictor variables of stress systems markers in insomnia disorder. *J Sleep Res* 2015;**24**:296-304.
 35. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 1992;**15**:461-9.
 36. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;**14**:540-5.
 37. Ira E, Zanoni M, Ruggeri M, Dazzan P, Tosato S. COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation. *J Psychiatry Neurosci* 2013;**38**:366-80.

38. Tombaugh TN. Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;**19**:203-14.
39. Jacola LM, Willard VW, Ashford JM, Ogg RJ, Scoggins MA, Jones MM, et al. Clinical utility of the N-back task in functional neuroimaging studies of working memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014;**36**:875-86.
40. Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, et al. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 1999;**9**:20-6.
41. Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, et al. Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;**64**:62-9.
42. Banno M, Koide T, Aleksic B, Yamada K, Kikuchi T, Kohmura K, et al. A case control association study and cognitive function analysis of neuropilin and tollod-like 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. *PLoS One* 2011;**6**:e28929.
43. Hoshi Y. Functional near-infrared spectroscopy: potential and limitations in neuroimaging studies. *Int Rev Neurobiol* 2005;**66**:237-66.
44. Hock C, Müller-Spahn F, Schuh-Hofer S, Hofmann M, Dirnagl U, Villringer A. Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;**15**:1103-8.
45. Mehagnoul-Schipper DJ, van der Kallen BF, Colier WN, van der Sluijs

- MC, van Erning LJ, Thijssen HO, et al. Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp* 2002;**16**:14-23.
46. Strangman G, Culver JP, Thompson JH, Boas DA. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage* 2002;**17**:719-31.
47. Matsuo K, Watanabe A, Onodera Y, Kato N, Kato T. Prefrontal hemodynamic response to verbal-fluency task and hyperventilation in bipolar disorder measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Affect Disord* 2004;**82**:85-92.
48. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage* 2014;**85**:498-507.
49. Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004;**55**:501-11.
50. Nishimura Y, Tanii H, Fukuda M, Kajiki N, Inoue K, Kaiya H, et al. Frontal dysfunction during a cognitive task in drug-naive patients with panic disorder as investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging. *Neurosci Res* 2007;**59**:107-12.
51. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M. Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J*

- Neurosci* 2008; **28**:10145-50.
52. Lythe KE, Williams SC, Anderson C, Libri V, Mehta MA. Frontal and parietal activity after sleep deprivation is dependent on task difficulty and can be predicted by the fMRI response after normal sleep. *Behav Brain Res* 2012;**233**:62-70.
53. Xia T, Cui Y, Chu S, Song J, Qian Y, Ma Z, et al. Melatonin pretreatment prevents isoflurane-induced cognitive dysfunction by modulating sleep-wake rhythm in mice. *Brain Res* 2016;**1634**:12-20.
54. Kelly Y, Kelly J, Sacker A. Time for bed: associations with cognitive performance in 7-year-old children: a longitudinal population-based study. *J Epidemiol Community Health* 2013;**67**:926-31.
55. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol* 2013;**208**:311-28.
56. Wang CC, Shih CH, Pesce C, Song TF, Hung TM, Chang YK. Failure to identify an acute exercise effect on executive function assessed by the Wisconsin card sorting test. *J Sport Health Sci* 2015;**4**:64-72.
57. Binks PG, Waters WF, Hurry M. Short-term total sleep deprivations does not selectively impair higher cortical functioning. *Sleep* 1999;**22**:328-34.
58. Ogawa Y, Kotani K, Jimbo Y. Relationship between working memory performance and neural activation measured using near-infrared spectroscopy. *Brain Behav* 2014;**4**:544-51.

59. Muzur A, Pace-Schott EF, Hobson JA. The prefrontal cortex in sleep. *Trends Cogn Sci* 2002;**6**:475-81.
60. Steffener J, Brickman AM, Habeck CG, Salthouse TA, Stern Y. Cerebral blood flow and gray matter volume covariance patterns of cognition in aging. *Hum Brain Mapp* 2013;**34**:3267-79.
61. Lejbak L, Crossley M, Vrbancic M. A male advantage for spatial and object but not verbal working memory using the n-back task. *Brain Cogn* 2011;**76**:191-6.
62. Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Mikuni M. Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2004;**22**:1715-21.
63. Schmidt H, Jogia J, Fast K, Christodoulou T, Haldane M, Kumari V, et al. No gender differences in brain activation during the N-back task: an fMRI study in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2009;**30**:3609-15.
64. McCormick CM, Lewis E, Somley B, Kahan TA. Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women. *Physiol Behav* 2007;**91**:87-94.
65. Herrmann MJ, Walter A, Ehrlis AC, Fallgatter AJ. Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging* 2006;**27**:888-94.
66. Montagne A, Nation DA, Pa J, Sweeney MD, Toga AW, Zlokovic BV. Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease.

- Acta Neuropathol* 2016;**131**:687-707.
67. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E.
Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol* 2010;**20**:106-10.
 68. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al.
Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009;**32**:295-301.
 69. Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N.
Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens* 2012;**25**:1149-55.
 70. Li X, Lin L, Lv L, Pang X, Du S, Zhang W, et al. U-shaped relationships between sleep duration and metabolic syndrome and metabolic syndrome components in males: a prospective cohort study. *Sleep Med* 2015;**16**:949-54.
 71. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO.
Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2009;**32**:1980-5.
 72. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A.
Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;**32**:491-7.
 73. Fang J, Wheaton AG, Keenan NL, Greenlund KJ, Perry GS, Croft JB.

- Association of sleep duration and hypertension among US adults varies by age and sex. *Am J Hypertens* 2012;**25**:335-41.
74. Kinuhata S, Hayashi T, Sato KK, Uehara S, Oue K, Endo G, et al. Sleep duration and the risk of future lipid profile abnormalities in middle-aged men: the Kansai Healthcare Study. *Sleep Med* 2014;**15**:1379-85.
75. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008;**31**:645-52.
76. Park DC, Polk TA, Mikels JA, Taylor SF, Marshuetz C. Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues Clin Neurosci* 2001;**3**:151-65.
77. Strandgaard S. Cerebral blood flow in the elderly: impact of hypertension and antihypertensive treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;**4**:1217-22.
78. Sabayan B, van der Grond J, Westendorp RG, Jukema JW, Ford I, Buckley BM, et al. Total cerebral blood flow and mortality in old age: a 12-year follow-up study. *Neurology* 2013;**81**:1922-9.
79. Müller JL, Röder C, Schuierer G, Klein HE. Subcortical overactivation in untreated schizophrenic patients: a functional magnetic resonance image finger-tapping study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;**56**:77-84.
80. Warburton E, Wise RJ, Price CJ, Weiller C, Hadar U, Ramsay S, et al. Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*

1996;119:159-79.

81. Zhang H, Dong W, Dang W, Quan W, Tian J, Chen R, et al. Near-infrared spectroscopy for examination of prefrontal activation during cognitive tasks in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:22-33.
82. Lacalle-Aurioles M, Mateos-Pérez JM, Guzmán-De-Villoria JA, Olazarán J, Cruz-Orduña I, Alemán-Gómez Y, et al. Cerebral blood flow is an earlier indicator of perfusion abnormalities than cerebral blood volume in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:654-9.
83. Herrmann MJ, Langer JB, Jacob C, Ehrlis AC, Fallgatter AJ. Reduced prefrontal oxygenation in Alzheimer disease during verbal fluency tasks. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:125-35.
84. Arai H, Takano M, Miyakawa K, Ota T, Takahashi T, Asaka H, et al. A quantitative near-infrared spectroscopy study: a decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn* 2006;61:189-94.
85. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy Japanese male workers. *Circulation J* 2011;78:2885-92.
86. Cho Y, Shin SY, Won S, Relton CL, Davey Smith G, Shin MJ. Alcohol

- intake and cardiovascular risk factors: A Mendelian randomisation study. *Sci Rep* 2015;**5**:18422.
87. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014;**37**:253-390.
88. WHO. Media centre: Obesity and overweight: World Health Organization; 2016. [Cited 19 October 2016.] Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
89. Gröschel K, Terborg C, Schnaudigel S, Ringer T, Riecker A, Witte OW, et al. Effects of physiological aging and cerebrovascular risk factors on the hemodynamic response to brain activation: a functional transcranial Doppler study. *Eur J Neurol* 2007;**14**:125-31.
90. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Okuda M, Ozaki N. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *J Sleep Res* 2013;**22**:535-41.
91. Hall MH, Smagula SF, Boudreau RM, Ayonayon HN, Goldman SE, Harris TB, et al. Association between sleep duration and mortality is mediated by markers of inflammation and health in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Sleep* 2015;**38**:189-95.
92. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;**368**:341-50.
93. Rogers RL, Meyer JS, Judd BW, Mortel KF. Abstention from cigarette

- smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers. *JAMA* 1985;**253**:2970-4.
94. Shinohara T, Nagata K, Yokoyama E, Sato M, Matsuoka S, Kanno I, et al. Acute effects of cigarette smoking on global cerebral blood flow in overnight abstinent tobacco smokers. *Nicotine Tob Res* 2006;**8**:113-21.
95. Amato M, Frigerio B, Castelnuovo S, Ravani A, Sansaro D, Tremoli E, et al. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2013;**228**:153-60.
96. Kato K, Miyata S, Ando M, Matsuoka H, Yasuma F, Iwamoto K, et al. Influence of sleep duration on cortical oxygenation in elderly individuals. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2017;**71**:44-51.
97. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WP, Geerlings MI; SMART study group. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: the SMART-MR study. *Ann Neurol* 2012;**71**:825-33.
98. Tryambake D, He J, Firbank MJ, O'Brien JT, Blamire AM, Ford GA. Intensive blood pressure lowering increases cerebral blood flow in older subjects with hypertension. *Hypertension* 2013;**61**:1309-15.
99. Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ, de Ruijter W, van der Mast RC, van der Grond J. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons. *Hypertension* 2015;**66**:954-60.
100. Tiehuis AM, Vincken KL, van den Berg E, Hendrikse J, Manschot SM, Mali WP, et al. Cerebral perfusion in relation to cognitive function and

- type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;**51**:1321-6.
101. Nagamachi S, Nishikawa T, Ono S, Ageta M, Matsuo T, Jinnouchi S, et al. Regional cerebral blood flow in diabetic patients: evaluation by N-isopropyl-¹²³I-IMP with SPECT. *Nucl Med Commun* 1994;**15**:455-60.
102. Sabri O, Hellwig D, Schreckenberger M, Schneider R, Kaiser HJ, Wagenknecht G, et al. Influence of diabetes mellitus on regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow. *Nucl Med Commun* 2000;**21**:19-29.
103. Sharma HS, Patnaik R, Sharma A. Diabetes aggravates nanoparticles induced breakdown of the blood-brain barrier permeability, brain edema formation, alterations in cerebral blood flow and neuronal injury. An experimental study using physiological and morphological investigations in the rat. *J Nanosci Nanotechnol* 2010;**10**:7931-45.
104. Keymeulen B, de Metz K, Cluydts R, Bossuyt A, Somers G. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime single-photon emission tomography of regional cerebral blood flow in insulin-dependent diabetes. *Eur J Nucl Med* 1996;**23**:163-8.
105. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;**359**:1238-51.
106. Reiman EM, Chen K, Langbaum JB, Lee W, Reschke C, Bandy D, et al. Higher serum total cholesterol levels in late middle age are associated with glucose hypometabolism in brain regions affected by Alzheimer's

- disease and normal aging. *Neuroimage* 2010;**49**:169-76.
107. Zechariah A, ElAli A, Hagemann N, Jin F, Doeppner TR, Helfrich I, et al. Hyperlipidemia attenuates vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis, impairs cerebral blood flow, and disturbs stroke recovery via decreased pericyte coverage of brain endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;**33**:1561-7.
108. Okopień B, Bułdak Ł, Boldys A. Current and future trends in the lipid lowering therapy. *Pharmacol Rep* 2016;**68**:737-47.
109. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;**336**:129-33.
110. Surampudi P, Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipid Lowering with Soluble Dietary Fiber. *Curr Atheroscler Rep* 2016;**18**:75.
111. Pilch WB, Mucha DM, Pałka TA, Suder AE, Piotrowska AM, Tyka AK, et al. The influence of a 12-week program of physical activity on changes in body composition and lipid and carbohydrate status in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny* 2015;**14**:231-7.
112. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2007;**191**:447-53.
113. Van Den Berg JF, Van Rooij FJ, Vos H, Tulen JH, Hofman A, Miedema HM, et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J*

- Sleep Res* 2008;**17**:295-302.
114. Skeldon AC, Derks G, Dijk DJ. Modelling changes in sleep timing and duration across the lifespan: Changes in circadian rhythmicity or sleep homeostasis? *Sleep Med Rev* 2016;**28**:96-107.
115. Guiney H, Lucas SJ, Cotter JD, Machado L. Evidence cerebral blood-flow regulation mediates exercise-cognition links in healthy young adults. *Neuropsychology* 2015;**29**:1-9.
116. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005;**437**:1272-8.
117. Doran SM, Van Dongen HP, Dinges DF. Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch Ital Biol* 2001;**139**:253-67.
118. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Chen P, Keator DB, Khosla Wu N, et al. Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep. *Neuropsychopharmacology* 2006;**31**:2783-92.
119. Harrison Y, Horne JA, Rothwell A. Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? *Sleep* 2000;**23**:1067-73.
120. Drummond SP, Brown GG, Stricker JL, Buxton RB, Wong EC, Gillin JC. Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *Neuroreport* 1999;**10**:3745-8.
121. Hillman CH, Motl RW, Pontifex MB, Posthuma D, Stubbe JH,

Boomsma DI, et al. Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals.

Health Psychol 2006;**25**:678-87.

122. Kamijo K, Takeda Y. Regular physical activity improves executive function during task switching in young adults. *Int J Psychophysiol* 2010;**75**:304-11.

研究助成

本研究は、日本学術振興会助成金（KAKENHI 第 25282210、15H05935 号）、日本厚生労働科学研究費補助金および名城大学学術フロンティア推進事業・比較認知科学研究所助成により実施した。

謝辞

本研究の遂行と論文執筆にあたり、多大なご指導を頂きました 中部大学大学院 生命健康科学研究科 生命医科学専攻教授 野田明子先生に厚く御礼申し上げます。また、若年者研究のNIRSデータの収集にご協力を頂きました 中部大学 生命健康科学部 生命医科学科 木村拓哉さん、高齢者のデータ収集にご協力いただいた中部大学大学院 生命健康科学研究科 生命医科学専攻 松岡弘樹さん、中部大学 生命健康科学部 生命医科学科 安藤元郎さんをはじめ野田研究室の皆様へ感謝します。本研究を進めるにあたり共同研究頂きました 名古屋大学大学院 医学系研究科 精神医学分野教授 尾崎紀夫先生、名古屋大学大学院 医学系研究科 発達老年精神医学分野講師 岩本邦弘先生、精治寮病院 阪野正大先生、名古屋大学 未来社会創造機構特任講師 河野直子先生、名城大学大学院 薬学研究科教授 野田幸弘先生、名古屋大学大学院 医学系研究科 睡眠医学寄附講座助教 宮田聖子先生、国立病院機構鈴鹿病院 副院長 安間文彦先生に深く感謝申し上げます。

研究業績

<論文>

Kato K, Iwamoto K, Kawano N, Noda Y, Ozaki N, Noda A. Differential effects of physical activity and sleep duration on cognitive function in young adults. *Journal of Sport and Health Science* 2016 in press. doi.org/10.1016/j.jshs.2017.01.005

Kato K, Miyata S, Ando M, Matsuoka H, Yasuma F, Iwamoto K, Kawano N, Banno M, Ozaki N, Noda A. Influence of sleep duration on cortical oxygenation in elderly individuals. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2017;71:44-51.

<学会発表>

1. 宮田聖子、加藤和子、松岡弘樹、野田明子 食塩感受性 Dahl ラットにおける水素ガスの高血圧への影響 第38回日本高血圧学会 p425 2015年10月 松山
2. 加藤和子、野田明子、本田久美子、松岡弘樹、河野直子、岩本邦弘、宮田聖子、奥田将人、藤城弘樹、大竹宏直、尾崎紀夫 高齢者における簡易近赤外線スペクトロスコーピー所見の検討 第40回日本睡眠学会定期学術集会 p209 2015年7月 栃木
3. 加藤和子、野田明子 若年者における睡眠の血圧概日リズムへの影響 第37回日本高血圧学会 p388 2014年10月 横浜
4. 加藤和子、野田明子、岩本邦弘、尾崎紀夫 近赤外線スペクトロスコーピーによる脳機能評価 第9回日本臨床検査学教育学会学術大会 p78 2014年8月 東京
5. 加藤和子、野田明子、河野直子、岩本邦弘、尾崎紀夫 近赤外線スペクトロスコーピーによる脳機能と身体活動量との関係 第20回日本心臓リハビリテーション学会 p133 2014年7月 京都
6. Kato K, Noda A, Kimura K, Miyata S, Kawano N, Iwamoto K, Ozaki N Relation between cognitive function and cortical oxygenation in young adults. SLEEP 2014, The 28th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies p133 2014年5月 Minneapolis, MN
7. 加藤和子、野田明子、渡辺拓弥、奥村望、本多久美子、宮田聖子、奥田将人、大竹宏直、中島務、岩本邦弘、尾崎紀夫 高齢者における睡眠呼吸障害と認知機能との関係 第51回睡眠呼吸障害研究会 p15 2014年2月 東京
8. 加藤和子、野田明子 短時間睡眠が動脈硬化へ及ぼす影響 第36回日本高血圧学会

p325 2013年10月 大阪

9. 奥村望、渡辺拓弥、山口真奈、加藤和子、宮田聖子、野田明子 高齢者における心臓弁逆流の発生頻度と病態生理 第8回日本臨床検査学教育学会学術大会 p126 2013年8月 大阪
10. 加藤和子、野田明子、宮田聖子、奥村望、渡辺拓弥、岩本邦弘、阪野正大、尾崎紀夫 睡眠不足の認知機能へ及ぼす影響 第8回日本臨床検査学教育学会学術大会 p158 2013年8月 大阪
11. 渡辺拓弥、加藤和子、奥村望、宮田聖子、野田明子 地域在住高齢者における運動習慣の認知機能に及ぼす影響 第19回日本心臓リハビリテーション学会 p75 2013年7月 仙台
12. 奥村望、加藤和子、渡辺拓弥、宮田聖子、野田明子 大学生における運動習慣と認知機能との関係 第19回日本心臓リハビリテーション学会 p102 2013年7月 仙台