高齢者の運動療法の認知機能に対する効果
ー光学的脳機能計測法による認知機能評価ー

日本中医学会学術総会シンポジウム
2014年9月13日

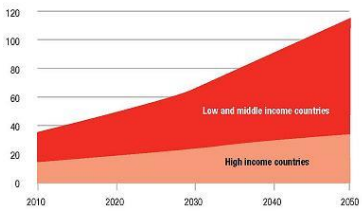
日本大学
工学部　次世代工学技術研究センター
医学部　脳神経外科
酒谷　薫

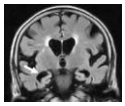
1

背景

● WHO reported that number of dementia in the world may increase to 65 million in 2030, and to 120 million in 2050.

Figure 1 **The growth in numbers of people with dementia (in millions) in high income countries, and low and middle income countries**





しかしながら、認知症に対する薬物療法の効果は限られている.

アルツハイマー治療薬開発の失敗

- 米イーライリリー・アンド・カンパニーは、アルツハイマー型認知症治療薬候補として開発中の「semagacestat」の開発を中止（2012年）：2つの長期第III相臨床試験からの予備段階の結果において、疾患の進行の抑制が見られず、認知機能の臨床的スコアの悪化を伴い、また日常生活能力も低下させた。
- ファイザーとジョンソン・エンド・ジョンソンは、アルツハイマー病治療薬、バピヌズマブ（bapineuzumab）の開発を取り止めると発表した（2012年）。治験で期待された効果がみられなかったため。
- アストラゼネカは、アルツハイマー病治療薬の開発に成功すれば、最大で年間50億ドルの売り上げが見込まれる、と試算。しかしアルツハイマー病治療薬の開発は失敗する率が高いことから、アストラゼネカが開発に成功する確率はリスク調整ベースでわずか9%とされている。

高齢者のQOLを高める非薬物療法の研究が重要となる。

運動療法(ISOTT2012)

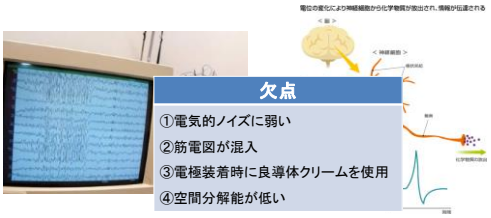
アロマセラピー (ISOTT2011)

Neuro-feedback (ISOTT2012)

鍼灸 (ISOTT2014)

脳波

神経細胞の電気的活動を測定
（一次信号）



欠点

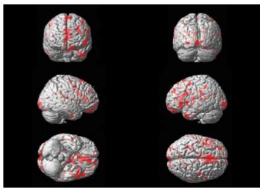
①電気的ノイズに弱い
②筋電図が混入
③電極装着時に良導体クリームを使用
④空間分解能が低い

光学的脳機能計測法（NIRS）の原理

5

fMRI, PET

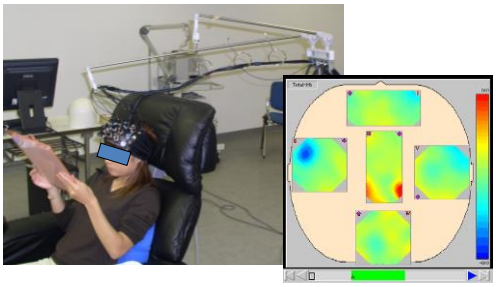
神経活動に伴う脳血流変化を測定
（二次信号）



（fMRI）

光学的計測法　NIRS

（Near infrared spectroscopy; 近赤外分光法）



NIRS装置開発の歴史

1977年 Jöbsis 基本原理

1990年NIRS装置実用化(浜松ホトニクス)

1995年光トポグラフィー（日立）

1999年光CT（NEDO）

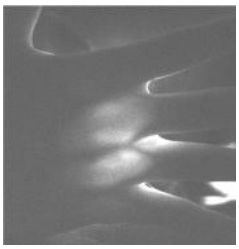
2002年TRS（浜松ホトニクス）

2007年ポケット型NIRS（浜松ホトニクス）

NIRSの基本原理（1）

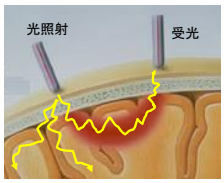
可視光
（400～700nm）

近赤外光
（700 ～1000 nm）

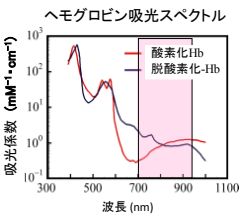


10

NIRSの基本原理（2）



ヘモグロビン吸光スペクトル



変形 Beer–Lambert 則

⊿OD(λ) = ε(λ)・⊿c・d

- ε = モル吸光係数
- c = 吸光物質の濃度(mmol /L)
- d = 光路長(cm)

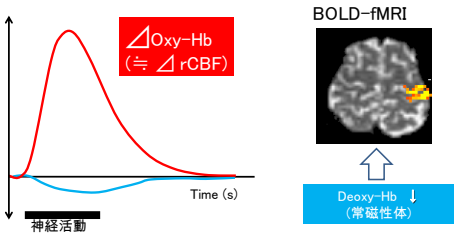
測定パラメータ
- ⊿酸素化Hb（＝脳血流）
- ⊿脱酸素化Hb
- ⊿総Hb（＝血液量）

11

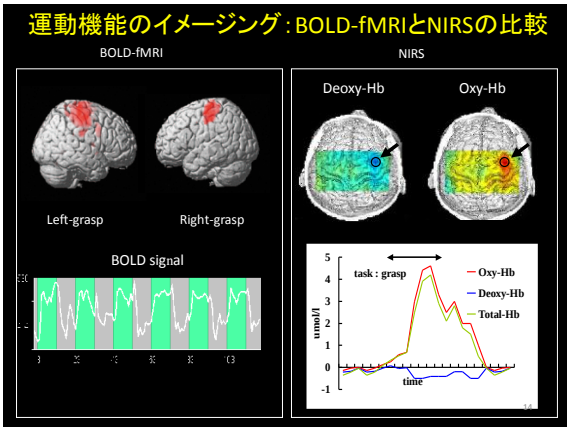
NIRSによる脳機能計測

12

神経活動時の脳血流酸素代謝変化



運動機能のイメージング：BOLD-fMRIとNIRSの比較



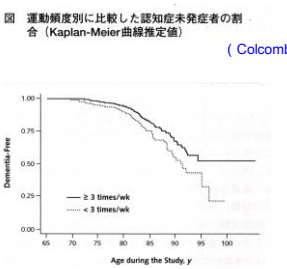
NIRSとfMRIの比較

	NIRS	fMRI
測定方法	光	磁気
非侵襲的計測	可能	可能
リアルタイム計測	可能	困難
価格	安価	高価
装置サイズ	コンパクト	大型
測定時の拘束	少ない	大きい
測定場所	選ばない	限定

15

高齢者における運動療法のワーキングメモリーに対する効果

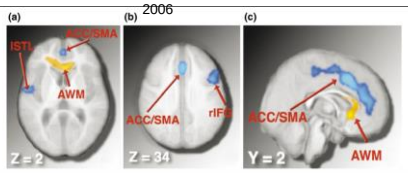
エクササイズは脳機能を向上させる（長期的効果）



有酸素運動を6カ月続けると前頭前野の皮質と白質の容積が増大する（Colcombe et al. 2006）

高齢者における有酸素運動の大脳灰白質、白質の容積に対する影響

Colcombe SJ, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006



6カ月間の有酸素運動（週3回1時間ウォーキング6カ月）を行うと、コントロール（ストレッチ）よりも灰白質（青色）、白質（黄色）の容積が増大した。

動物実験：運動により神経成長因子(BDNF)が増加

方法

高齢者14例 (平均年齢= 65.9 歳: 女性9例、男性5例)

◆ **Exercise Condition**

NIRS (5 min)	Exercise (10 min)	Rest (10 min)	NIRS (5 min)

◆ **Control Condition**

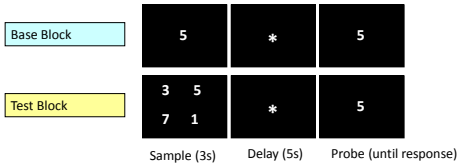
NIRS (5 min)	Rest (20 min)	NIRS (5 min)

中等度の運動(40％of VO2max)を
エルゴメータで10分間行う

ワーキングメモリーを測るスタンバークグテスト

Working memory task

Subjects were required to remember the sample digits
and to indicate whether the probe was contained in them.

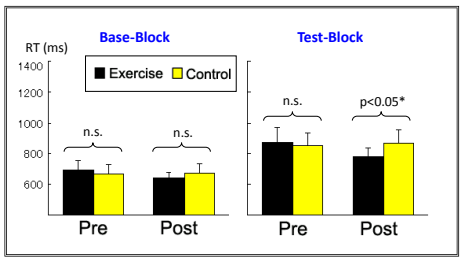


2 test blocks were sandwiched by 3 base blocks.

Base (50s)	Test (50s)	Base (50s)	Test (50s)	Base (50s)

結果2：ワーキングメモリーの変化

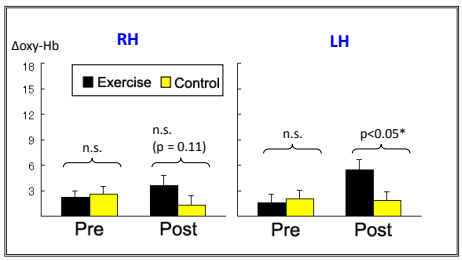
Results: behavioral performance of WM task



Exercise significantly reduced RT compared with control condition.

The exercise facilitation effect was only found in test block.

結果3：NIRS反応の変化



Exercise enhanced Δoxy-Hb level compared with control condition.

The exercise effect was only found in the left hemisphere (LH).

対象と方法

対象：心理テストSDSもしくはBDI-2にてうつ傾向を示す中年女性（年齢 45 ± 4 歳）7例

運動：予測最大酸素摂取量50%以下の運動を自転車エルゴメータで10分間実施

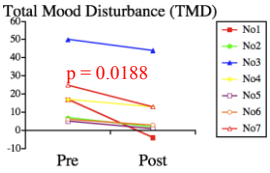
心理テスト：運動前後で心理テスト(POMS)

NIRSによる脳機能研究（4）

運動療法のリラクゼーション効果

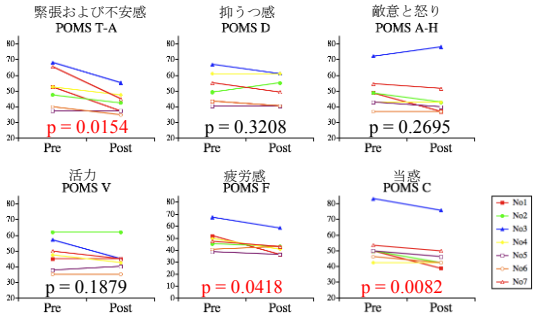
心理テスト POMS
Profile of Mood States 気分の状態

T-A (Tension-Anxiety); 緊張および不安感
D (Depression-Dejection):自信喪失感を伴った抑うつ感
A-H (Anger-Hostility): 敵意と怒り
V (Vigor): 元気さ躍動感ないし活力
F (Fatigue): 意欲や活力の低下・疲労感
C (Confusion): 思考力低下・当惑



TMD
活気以外の5尺度の得点合計から活気得点を差し引いたもの

POMS

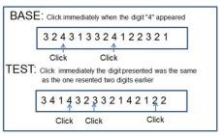


ガム咀嚼によるワーキングメモリーの変化

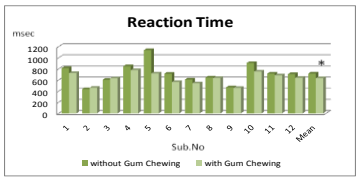
方法

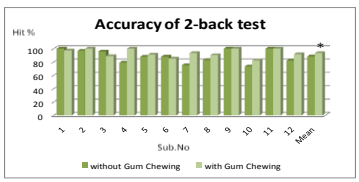
対象
正常成人12 例（男性8例、女性4例、23.5 ± 3.7歳）

ワーキングメモリー課題：N-back test (2-back test)



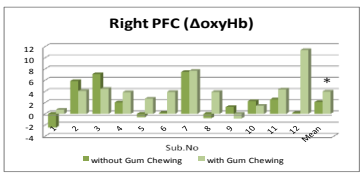
結果1：ワーキングメモリーに対する効果

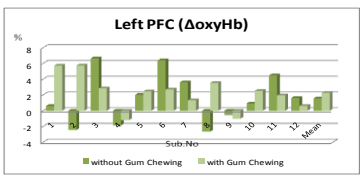




✽ P<0.05
(paired T-test)

結果2：前頭前野の活動





✽ P<0.05
(paired T-test)

NIRSによる脳機能研究（4）

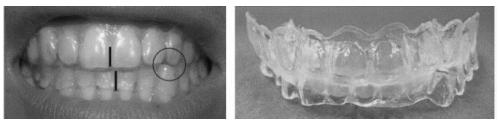
咬合不全のワーキングメモリーに対する影響

咬合不全の認知機能に対する長期的影響

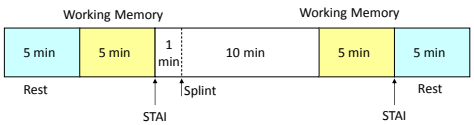
55～88歳の男女 11,140人を5年間追跡調査。
歯を失っている人は、失っていない人よりも認知症に罹患したり、認知機能が低下するリスクが高い。
（G.-D. Batty, et al. European Psychiatry 2011）

実験方法

スプリントによる人工的咬合不全

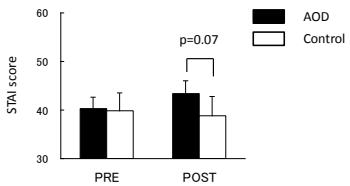


実験プロトコール



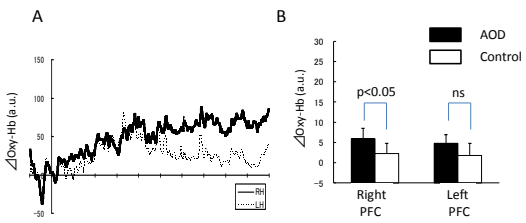
(Adv Exp Med Biol. 2013;765:239-44)

咬合不全の不安度に対する影響



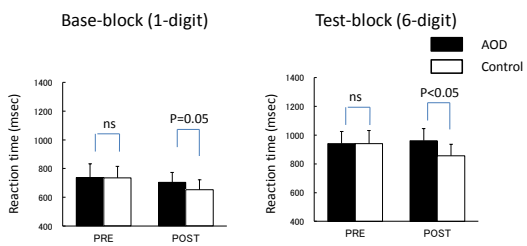
(Adv Exp Med Biol. 2013;765:239-44)

交互不全の前頭前野に対する影響



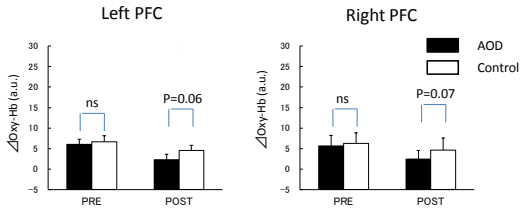
(Adv Exp Med Biol. 2013;765:239-44)

咬合不全のワーキングメモリー（反応時間）に対する影響



(Adv Exp Med Biol. 2013;765:239-44)

咬合不全のワーキングメモリー課題中の前頭前野の神経活動に対する影響



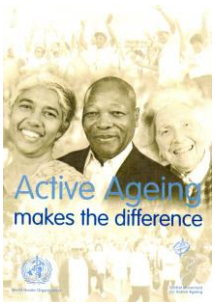
(Adv Exp Med Biol. 2013;765:239-44)

今後の研究開発プロジェクト

Active agingを支援するバイオメディカル工学の研究拠点
-福島県の震災復興に貢献する医工連携研究-

平成26年度私立大学戦略的研究
基盤形成事業
（平成26～30年）

アクティブエイジング（Active aging)



国際保健機関（WHO）の定義

- “Active ageing is the process of optimizing opportunities for health, participation and security in order to enhance quality of life as people age.”
- **「生活の質を低下させることなく、社会参加を続けながら、年を重ねていく」**

欧州連合（EU）:
2012年を「**アクティブエイジングと世代間の連帯のための年**」と定めた。

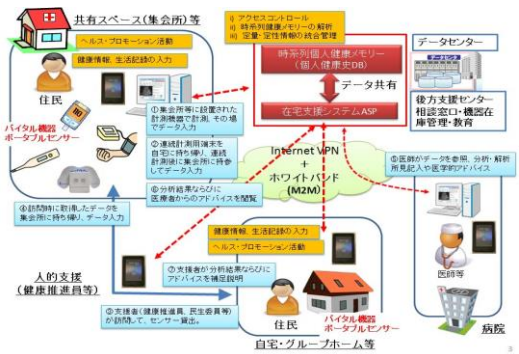
若者が高齢者を支えるという従来の社会通念から脱し、**老若共に支え合う社会**へのパラダイム転換を目指すもの。

40

高齢者の社会参加を阻害する主な疾患

Life in the 21st Century: A vision for All
(World Health Report). Genova: WHO

郡山市と連携



健康管理システム（評価）

＋

健康の維持増進

東洋医学
（鍼灸、マッサージ、気功、漢方）

メディカルフィットネス

化粧療法

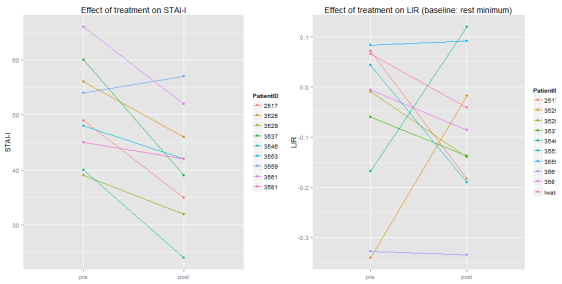
ヨガ

マインドフルネス・
リラクゼーション法

アロマセラピー

鍼灸によるうつ病の治療効果

鍼灸の治療効果

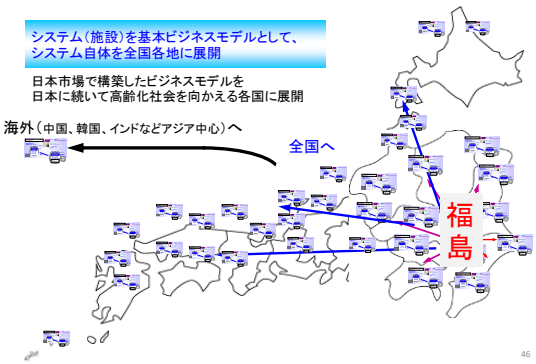


心理テスト（STAI）　　NIRS

Fukushima式健康予防システムの展開

システム（施設）を基本ビジネスモデルとして、
システム自体を全国各地に展開

日本市場で構築したビジネスモデルを
日本に続いて高齢化社会を向かえる各国に展開

海外（中国、韓国、インドなどアジア中心）へ

全国へ