

中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明 ～地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究～

独立行政法人国立長寿 医療研究センター	幸	篤 武
(共同研究者) 同	森	あさか
同	李	成 喆
愛知淑徳大学	安 藤	富士子
独立行政法人国立長寿 医療研究センター	下 方	浩 史

The Association between Daily Physical Activity Levels and Brain Atrophy Progression in Middle-aged and Elderly Japanese

by

Atsumu Yuki, Asaka Mori,
Lee SungChul, Hiroshi Shimokata
National Center for Geriatrics and Gerontology
Fujiko Ando
Aichi Shukutoku University

ABSTRACT

Brain structural atrophy is associated with impairment in learning function and cognitive function. The purpose of this study was to determine whether daily physical activity prevents age-related brain atrophy progression.

The subjects were 381 males and 393 females who had participated in both the baseline and follow-up examinations (mean duration, 8.2 years). Magnetic resonance imaging of the frontal and temporal lobes was performed at the time of the baseline and follow-up surveys. The number of steps of the subjects was recorded at baseline with uniaxial accelerometry sensors. Multiple logistic regression models were fit to

determine the association between number of steps variables and frontal and temporal lobe atrophy progression while controlling for possible confounders.

In males, the odds ratio of frontal lobe atrophy progression was increased by 1.480 (95% confidence interval [CI], 1.007-2.175)-fold for every 3,000 decrease in the number of steps. The odds ratio of frontal lobe atrophy progression for the fifth quintile compared to the first quintile in the number of steps was 3.651 (95% CI, 1.304-10.219). There were no significant differences between frontal lobe atrophy progression and the number of steps in females. There were also no significant differences between temporal lobe atrophy progression and the number of steps in males and females.

The results indicate that physical activity is significant predictors of frontal lobe atrophy progression over an 8-year period. Promoting participation in activities may be beneficial for attenuating age-related frontal lobe atrophy and for preventing dementia.

要 旨

地域から無作為抽出された中高年者を対象に、日常歩行量が脳萎縮進行に与える影響を検討した。

対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究」第2次調査と8年後に実施された第6次調査の両方に参加した、50～79歳の男性381名、女性393名とした。8年間における前頭葉及び側頭葉萎縮の進行状況を、MRI画像より評価した。第2次調査時における歩行量調査を基に、脳萎縮進行を防ぐ歩行量閾値について、ロジスティック回帰分析により検討した。

男性において、歩行量が3,000歩ずつ減少した際の前頭葉萎縮進行のオッズ比は1.480 (95%信頼区間, 1.007 - 2.175)であった。また歩行量を5分位とした際の、第5分位に対する第1分位の前頭葉萎縮進行のオッズ比は3.651 (95%信頼区間, 1.304-10.219)であった。女性では前頭葉萎縮進行と歩行量との間に関連を認めなかった。側頭葉萎縮進行は、男女ともに歩行量との関連を認めなかった。

中高年男性では、前頭葉萎縮進行を予防するために、一日あたり5,800歩以上の歩行量を維持する必要性が示唆された。

緒 言

アルツハイマー病では脳の構造的な萎縮が顕著におこり、認知機能や学習機能に障害をきたす¹³⁾。脳萎縮は加齢によっても進行し、ヒトの脳灰白質量は20歳代から70歳代にかけて、約15%減少することが報告されている²⁵⁾。一般高齢者を対象とした6年間の追跡調査では、脳萎縮の進行状態と認知機能レベルは強い関連を示すことが報告されており²⁰⁾、脳萎縮を予防することで認知機能の低下や障害の予防に繋がる可能性が示唆されている。

近年では、有酸素運動が神経新生を促進し、脳量の増加、保持に働くことが示されている⁸⁾。高齢者では6ヶ月間の有酸素運動トレーニングによって前頭葉、側頭葉、海馬の脳量が増加したことが報告されている⁵⁾。また、速歩を用いた有酸素性トレーニングは海馬の萎縮を改善するなど¹⁰⁾、有酸素運動による脳萎縮の予防的効果が示されている。

脳量と有酸素運動の関連性が示される一方で、日常生活における身体活動と脳量の関連については不明な点が多い。中高年者では、身体活動量と有酸素能は相関することが報告されており^{1, 4)}、日常の身体活動量を高く保つことが脳萎縮の予防へと繋がるものと考えられる。実際に横断研究において、身体活動量と脳量は関連することが報告されているが^{3, 11)}、日常の身体活動量と脳量及び脳萎縮との関連を検討した縦断研究は見当たらない。近年では、身体活動量の多い高齢者では加齢による認知機能低下のリスクが低いことが、縦断研究によって示されている²¹⁾。日常身体活動による脳萎縮抑制へと繋がる知見が得られれば、身体活動が認知機能低下を抑制することを裏付ける根拠となり、認知機能低下の予防を目的とした身体活動を推奨するためのエビデンスとなると考えられる。

そこで本研究は、無作為抽出された地域在住の中高年者を対象とする約8年間の追跡データを用い、日常歩行量と加齢による脳萎縮進行の関連について検討を行い、脳萎縮進行を抑制する歩行量閾値を解明することで、認知機能低下の予防を目的とした運動処方エビデンスを作成することを目的とした。

1. 方法

1.1 地域住民におけるデータの収集

本研究は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の参加者のデータを用いて行われた。NILS-LSAの参加者は長寿医療研究センター周辺の、観察開始時年齢が40歳から79歳までの地域住民約2,300名であり、住民台帳から年齢・性別に層化した無作為抽出によって選定された²²⁾。選定された者を説明会に招き、調査の目的や方法などを十分に説明し、書面による同意を得た上で調査は実施された。またNILS-LSAは、国立長寿医療

研究センター倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施された。

1.2 対象者

対象者は、ベースラインとしたNILS-LSAの第2次調査(2000年4月から2002年5月まで)を完了した参加者1,545名(男性715名、女性830名)中、その約8年後に実施された第6次調査(2008年7月から2010年7月まで)にも参加した男性514名、女性566名とした。そのうち、脳萎縮の保有率と進行率が他の年代と比較して特に少ない40歳代と、参加人数の少ない80歳代は解析の対象から除外した。また、パーキンソン病既往歴、認知症既往歴、開頭手術歴を有する者についても解析の対象から除外し、最終的な解析の対象は男性381名、女性393名とした。解析対象者のうち、第2次調査時において脳萎縮がグレード4(重度)に該当する者は含まれていなかった。

1.3 頭部核磁気共鳴画像法(MRI)検査

第2次調査時とその8年後に実施された第6次調査時において、頭部MRI検査(Visart 1.5T, 東芝)を実施した。頭部MRI検査はRepetition time = 500msec, Echo time = 15msec, Slice thickness = 8mm, Slice gap = 1.5mm, Matrix = 256×256の条件でスキャンを行い、眼窩耳孔線に対し平行となるT1強調画像14枚を得た。

各調査時において得られた頭部MRI画像を基に、前頭葉及び側頭葉についてそれぞれ、萎縮を4段階(1 無し; 2 軽度; 3 中等度; 4 重度)に分類した(図1)^{16, 23)}。さらに第2次調査時と第6次調査時の萎縮グレードを比較し、第6次調査時の萎縮グレードが第2次調査時のものと比較して高い群を「萎縮進行あり群」として、それ以外の場合を「萎縮進行なし群」として分類した。

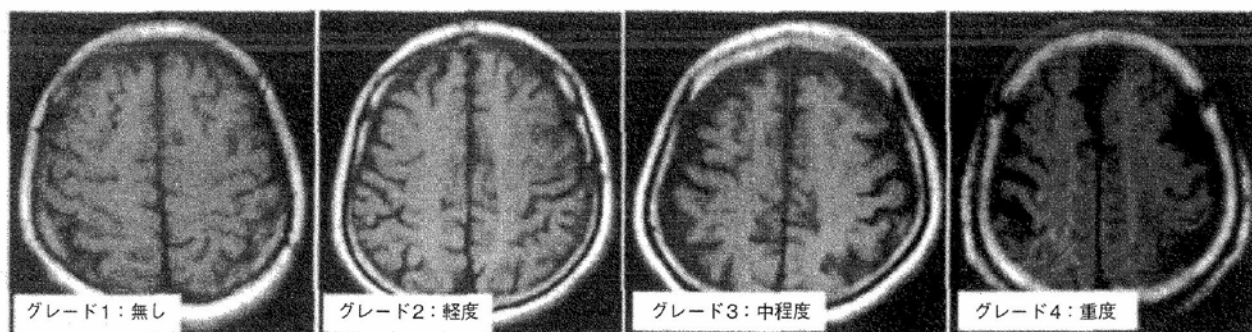


図1 脳萎縮の分類

1.4 歩行量調査

本研究では身体活動量指標として、歩行量を用いた。歩行量調査は、ベースラインに当たる第2次調査時において実施した。歩行量は、加速度計 (Lifecorder, スズケン) を対象者の腰部に装着してもらうことで得た。調査期間は、旅行などの特別なイベントの無い7日間とし、入浴時及び就寝時は除外した。得られた7日間の歩行量のうち、最大値と最小値を除外した計5日間分のデータより、一日当たりの平均歩数を算出した。

1.5 対象者の特性に関する検査及び調査

第2次調査時における身長及び体重より、BMIを求めた。体脂肪率は、二重エネルギーX線吸収法による全身スキャンによって算出した (QDR-4500A, Hologic)。一日当たりのアルコール摂取量、現在の喫煙の状況、教育年数は自記式の調査票により得た。脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、高血圧症、脂質異常症の既往歴について、対象者に自記式の調査票への回答を求めるとともに、医師の問診による確認を行った。またNLS-LSAでは、対象者の過去2週間において使用したすべての処方薬及び市販薬について調査を行っている²²⁾。本研究では、血糖降下薬、降圧薬、脂質降下薬の使用者はそれぞれ、糖尿病、高血圧症、脂質異常症既往歴保有者に分類した。

1.6 統計解析

各変数のデータは、平均値 ± 標準偏差、また

は標準誤差で示すとともに、t検定または χ^2 検定を用い、群間における差及び分布状況についての比較を行った。対象者の年代と脳萎縮の進行の関係について、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて年代上昇による増減傾向を検定した。

ベースラインから8年間の脳萎縮の進行状況と一日平均歩数の関連について、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。多重ロジスティック回帰分析は、目的変数に萎縮進行の有無を、説明変数として一日平均歩数を投入し、年齢²⁵⁾、BMI¹¹⁾、教育年数¹¹⁾、脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、高血圧症、脂質異常症既往歴の有無^{2, 7)}、現在の喫煙状況⁶⁾、アルコール摂取量で調整した²⁴⁾。一日平均歩数は、連続変数、5分位としたカテゴリー変数としてそれぞれ投入し、脳萎縮進行のオッズ比を求めた。解析はStatistical Analysis System ver. 9.3 (SAS Institute Inc)を用いて行い、有意水準は5%未満とした。

2. 結果

2.1 対象者の特性

表1に、ベースライン時における対象者の特性について男女別に示した。平均追跡期間は男女共に 8.2 ± 0.3 年であった。年齢、BMI、一日平均歩数は男女間に差を認めなかった。身長及び体重、アルコール摂取量、教育年数は、女性と比較して男性で高値を示した (各 $p < 0.0001$)。体脂肪率は、男性と比較して女性で高値を示した ($p < 0.0001$)。脳卒中、虚血性心疾患、高血圧症の

表 1 対象者の特性

	男性 (n = 381)	女性 (n = 393)	p value
追跡期間 (年)	8.2 ± 0.3	8.2 ± 0.3	0.5777
年齢	60.4 ± 7.3	60.8 ± 7.6	0.5421
身長 (cm)	164.7 ± 5.4	152.2 ± 5.2	< 0.0001
体重 (kg)	62.5 ± 7.1	52.7 ± 7.0	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 2.4	22.7 ± 2.9	0.1279
体脂肪率 (%)	21.0 ± 4.0	31.3 ± 4.9	< 0.0001
アルコール摂取量 (g/day)	16.6 ± 20.9	2.7 ± 6.1	< 0.0001
教育年数 (年)	12.3 ± 2.7	11.4 ± 2.3	< 0.0001
一日平均歩数 (/day)	7993.2 ± 2588.0	7925.6 ± 2297.1	0.7011
脳卒中既往歴 (n)	14 (3.7%)	7 (1.8%)	0.105
虚血性心疾患既往歴 (n)	13 (3.5%)	19 (4.8%)	0.3203
高血圧症既往歴 (n)	40 (10.5%)	40 (10.2%)	0.8836
脂質異常症既往歴 (n)	61 (16.0%)	94 (23.9%)	0.006
糖尿病既往歴 (n)	32 (8.4%)	16 (4.1%)	0.0126
喫煙者 (n)	102 (26.8%)	27 (6.9%)	< 0.0001

平均値 ± 標準偏差 p 値は t 検定, χ^2 検定による

既往歴保有者の割合は, 男女間で差を認めなかった。脂質異常症の既往歴保有者の割合は, 男性と比較して女性で高かった ($p=0.0060$)。糖尿病既往歴保有者, 喫煙者割合は, 女性と比較して男性で高かった (糖尿病 $p=0.0126$; 喫煙者 $p<0.0001$)。

2.2 年代別にみた脳萎縮進行の頻度

表 2 に, ベースラインから 8 年間の前頭葉及び側頭葉における萎縮の進行状況について, 性, 年代別に示した。男性対象者 381 名中 55 名 (14.4%), 女性対象者 393 名中 35 名 (8.9%) に萎縮の進行が認められ, その割合は女性と比較して男性で高かった (χ^2 検定, $p = 0.0213$)。また, 男女とも年代上昇で前頭葉萎縮進行者の割合は増加した ($p \text{ trend} < 0.0001$)。側頭葉では, 男

性対象者 381 名中 100 名 (26.3%), 女性対象者 393 名中 78 名 (19.8%) に萎縮の進行が認められ, その割合は女性と比較して男性で高かった (χ^2 検定, $p = 0.0344$)。また, 男女とも年代上昇で側頭葉萎縮進行者の割合は増加した ($p \text{ trend} < 0.0001$)。

2.3 脳萎縮の進行状況と一日平均歩数

図 2 に, 一日平均歩数について, 前頭葉及び側頭葉の萎縮進行群別に示した。男性では, 前頭葉の萎縮進行なし群と比較して, 萎縮進行あり群では一日平均歩数が低値を示した ($p = 0.0131$)。一方側頭葉では, 群間に差を認めなかった。また女性では前頭葉及び側頭葉ともに, 一日平均歩数は群間に差を認めなかった。

表 2 脳萎縮進行者の年代別分布

		前頭葉萎縮		trend p value	側頭葉萎縮		trend p value
		進行なし	進行あり		進行なし	進行あり	
男性 (n)	50-59 歳	176 (95.1%)	9 (4.9%)	< 0.0001	156 (84.3%)	29 (15.7%)	< 0.0001
	60-69 歳	112 (79.4%)	29 (20.6%)		87 (61.7%)	54 (38.3%)	
	70-79 歳	38 (69.1%)	17 (30.9%)		38 (69.1%)	17 (30.9%)	
	計	326 (85.6%)	55 (14.4%)		281 (73.8%)	100 (26.3%)	
女性 (n)	50-59 歳	191 (96.0%)	8 (4.0%)	< 0.0001	188 (94.5%)	11 (5.5%)	< 0.0001
	60-69 歳	117 (90.0%)	13 (10.0%)		92 (70.8%)	38 (29.2%)	
	70-79 歳	50 (78.1%)	14 (21.9%)		35 (54.7%)	29 (45.3%)	
	計	358 (91.1%)	35 (8.9%)		315 (80.2%)	78 (19.8%)	

trend p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定による

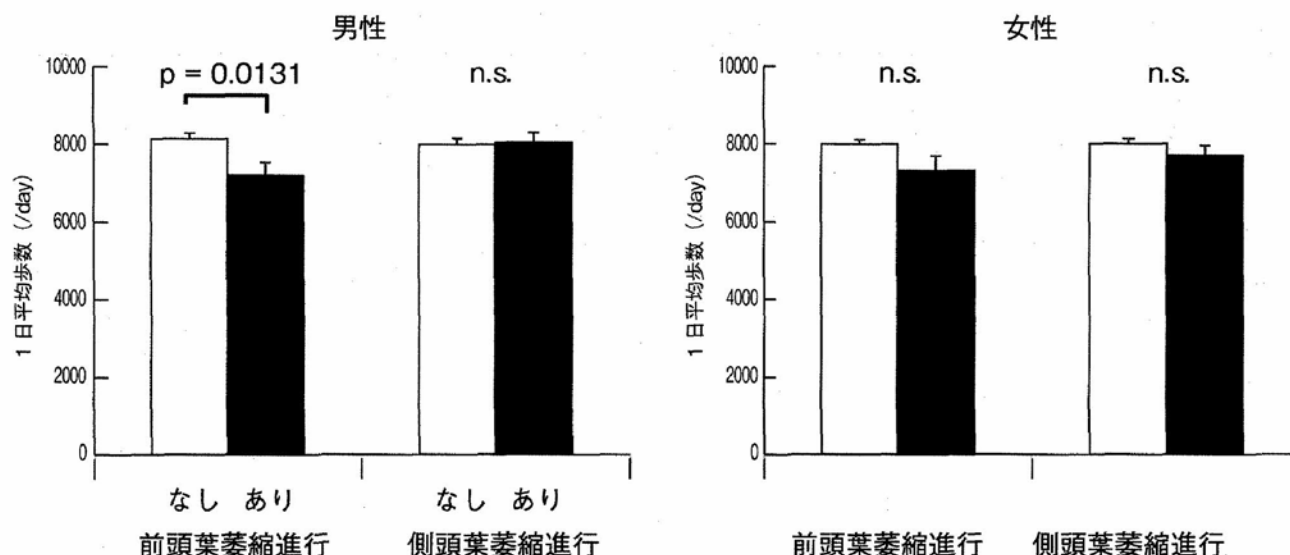


図2 一日平均歩数の比較
平均値 ± 標準誤差 p 値はt検定による

2.4 脳萎縮進行のリスクと関連する一日平均歩数

表3及び表4に、前頭葉及び側頭葉における萎縮の進行と、一日平均歩数の関連性について検討したロジスティック回帰分析の結果を示す。男性において、8年後の前頭葉萎縮の進行と一日平均歩数との間に関連性を認めた。一日平均歩数を連続変数（マイナス3,000歩ごと）とした際の前頭葉萎縮進行のオッズ比は、1.480（95%信

頼区間、1.007 - 2.175; $p=0.0460$ ）と有意な関連を示した。また一日平均歩数を5分位とし、第5分位を基準とした際の各分位の前頭葉萎縮進行のオッズ比を求めたところ、第1分位におけるオッズ比は3.651（95%信頼区間、1.304 - 10.219; $p=0.0072$ ）と有意な関連を示した。一方、側頭葉萎縮進行と一日平均歩数との間に関連を認めなかった。女性では、前頭葉及び側頭葉のいずれも、萎縮の進行と一日平均歩数との間に関連を認め

表3 男性対象者における脳萎縮進行のオッズ比

	n	前頭葉萎縮進行		側頭葉萎縮進行	
		オッズ比 (95% 信頼区間)	p value	オッズ比 (95% 信頼区間)	p value
1日平均歩行量 -3000歩ごと	381	1.480 (1.007 - 2.175)	0.046	0.979 (0.742 - 1.290)	0.8787
Q1: 5736.0歩未満	76	3.651 (1.304 - 10.219)	0.0072	0.938 (0.435 - 2.024)	0.6269
Q2: 5736.0 - 6955.0歩未満	76	1.261 (0.383 - 3.863)	0.3108	1.100 (0.519 - 2.330)	0.8715
Q3: 6955.0 - 8261.4歩未満	76	1.487 (0.471 - 4.689)	0.6501	1.142 (0.538 - 2.425)	0.7501
Q4: 8261.4 - 10407.4歩未満	76	2.403 (0.819 - 7.052)	0.2874	1.123 (0.528 - 2.389)	0.8039
Q5: 10407.4歩以上	77	1.00 (基準)		1.00 (基準)	

年齢, BMI, 教育年数, 脳卒中, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症既往歴の有無, 喫煙状況, アルコール摂取量で調整

表4 女性対象者における脳萎縮進行のオッズ比

	n	前頭葉萎縮進行		側頭葉萎縮進行	
		オッズ比 (95% 信頼区間)	p value	オッズ比 (95% 信頼区間)	p value
1日平均歩行量 -3000歩ごと	393	1.298 (0.766 - 2.197)	0.3323	0.961 (0.656 - 1.407)	0.8361
Q1: 5825.2歩未満	78	1.559 (0.420 - 5.791)	0.78	0.879 (0.355 - 2.178)	0.8452
Q2: 5825.2 - 7090.0歩未満	79	2.269 (0.627 - 8.209)	0.1784	0.789 (0.311 - 2.005)	0.5798
Q3: 7090.0 - 8374.0歩未満	78	0.826 (0.181 - 3.769)	0.2578	0.825 (0.317 - 2.147)	0.7003
Q4: 8374.0 - 9910.4歩未満	79	1.887 (0.505 - 7.053)	0.426	1.206 (0.489 - 2.974)	0.3522
Q5: 9910.4歩以上	79	1.00 (基準)		1.00 (基準)	

年齢, BMI, 教育年数, 脳卒中, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症既往歴の有無, 喫煙状況, アルコール摂取量で調整

なかった。

3. 考 察

地域から無作為に抽出された中高年者を対象とし、加齢による脳萎縮進行と関連を示す一日平均歩数について縦断解析を行った結果、男性では前頭葉萎縮進行と一日平均歩数との間に関連を認めた（表 4）。一日平均歩数を連続変数とした際の前頭葉萎縮進行のリスクは、歩数が 3,000 歩ずつ減少するごとに約 1.5 倍ずつの上昇を示し、日本人の中高年男性では日常の歩行量を高く保つことで、加齢による前頭葉萎縮の進行を抑制する可能性が示唆された。さらに一日平均歩数を 5 分位とし、歩行量が最も多い群（10,407.4 歩以上）を基準として、各分位における前頭葉萎縮進行のリスクを検討したところ、歩行量が最も少ない群（5,736.0 歩未満）では前頭葉萎縮進行のリスクが約 3.7 倍高いことが示された。このことから、男性では前頭葉萎縮の進行を予防する日常の歩行量の最少閾値が、約 5,800 歩付近に存在している可能性が考えられた。一般に歩行量は加齢に伴い減少することが知られている。日本人男性の一日平均歩数は、50 歳代が 7,772 歩、60 歳代が 6,949 歩、70 歳以上が 4,707 歩と報告されており¹⁷⁾、70 歳以降の男性では前頭葉萎縮の進行リスクが他の年代と比較して特に高いことが推察される。従って日本人の中高年男性では、一日の歩数を概ね 5,800 歩以上に保つこと、また特に 70 歳以降において歩行量を増やすことが、加齢による前頭葉の萎縮進行の予防において重要である可能性が示唆された。

対照的に、女性では加齢による前頭葉萎縮進行と日常の歩行量の間に関連を認めなかった（表 4）。一般的に、男性は女性と比較して脳萎縮の頻度は高い²⁵⁾。そして実際に本研究においても、男性では前頭葉萎縮進行の頻度が女性と比較して高く（表 2）、身体活動の効果が男性でより明

確化したことが考えられる。また、テストステロンやエストロゲンなどの性ホルモンについても、脳量に影響を及ぼす因子であることが報告されており^{8, 15)}、身体活動に対する脳の可塑性には性差が存在する可能性も考えられる。

本研究はヒトを対象とし、脳萎縮の進行について MRI 画像を基に評価した非侵襲的研究であることから、身体活動が前頭葉萎縮進行を抑制したメカニズムを明らかにすることはできない。マウスの脳ではアミロイド β の蓄積量と活動量との間に関連が認められることが報告されており¹⁴⁾、身体活動が高いことでアミロイド β の蓄積が抑制された可能性が考えられる。また、身体活動により神経細胞の増殖や生存に不可欠とされる成長因子の発現量が変動した可能性もある²⁶⁾。

運動が脳量に与える効果は、前頭葉に限らず、側頭葉や頭頂葉、海馬など多くの脳領域に及ぶことが報告されている^{3, 5, 11)}。興味深いことに、本研究では前頭葉と側頭葉を脳萎縮進行の評価の対象としたが、高い身体活動量との関連は前頭葉に限られている。脳における神経新生を促す要因として、脳血流量の増加が指摘されている¹⁹⁾。そして身体運動は脳血流量を変動させるが、その変動様式は運動の種類や強度により異なるとされる^{12, 18)}。本研究は加速度計を用いて得た歩数を身体活動レベルの指標としており、身体活動の種類や強度などは考慮されていない。今後は、身体活動の種類や強度などの影響を考慮した上で、さらなる検討を行う必要があると思われる。

4. まとめ

本研究は地域から無作為に抽出された 50 歳から 79 歳までの男女 774 名を対象に、日常歩行量と加齢による脳萎縮進行の関連について、縦断的に検討した。その結果、男性において日常の

歩行量を高く保つことが、前頭葉萎縮進行を抑制することが示された。また5,800歩が、前頭葉萎縮の進行を抑制する一日当たりの歩行量閾値として示され、認知機能低下の予防に繋がる身体活動量の目標値の一つとなる可能性が示唆された。

謝 辞

NILS-LSAにご協力頂いた参加者の皆様、ならびに研究スタッフの皆様に心より感謝申し上げます。また本研究の遂行にあたり、助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 青山友子, 浅香明子, 金子香織, 石島寿道, 河野寛, 坂本静男, 田畑泉, 樋口満. 中高年男性における心肺体力と身体活動の量およびその強度との関係. 体力科学. 59: 191-198(2010)
- 2) Bruehl H., Wolf O.T., Sweat V., Tirsli A., Richardson S., Convit A., Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.*, 1280: 1896-194(2009)
- 3) Bugg J.M., Head D., Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiol Aging.*, 32: 506-514(2011)
- 4) Cao Z.B., Miyatake N., Higuchi M., et al., Prediction of VO2max with daily step counts for Japanese adult women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 105: 289-296(2009)
- 5) Colcombe S.J., Erickson K.I., Scalf P.E., et al., Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 61: 1166-1170(2006)
- 6) DeBette S., Seshadri S., Beiser A., et al., Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.*, 77: 461-468(2011)
- 7) Enzinger C., Fazekas F., Matthews P.M., et al., Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology.*, 64: 1704-1711(2005)
- 8) Erickson K.I., Colcombe S.J., Raz N., et al., Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging.*, 26: 1205-1213(2005)
- 9) Erickson K.I., Kramer A.F., Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br. J. Sports Med.*, 43: 22-24(2009)
- 10) Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., et al., Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 108: 3017-3022(2011)
- 11) Ho A.J., Raji C.A., Becker J.T., et al., The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain. *Hum. Brain Mapp.*, 32: 1371-1382(2011)
- 12) Ide K., Horn A., Secher N.H., Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J. Appl. Physiol.*, 87: 1604-1608(1999)
- 13) Killiany R.J., Gomez-Isla T., Moss M., et al., Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 47: 430-439(2000)
- 14) Lazarov O., Robinson J., Tang Y.P., et al., Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell.*, 120: 701-713(2005)
- 15) Lessov-Schlaggar C.N., Reed T., Swan G.E., et al., Association of sex steroid hormones with brain morphology and cognition in healthy elderly men. *Neurology.*, 22: 1591-1596(2005)
- 16) Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., et al., Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.*, 25: 318-327(1994)
- 17) 厚生労働省. 平成21年度国民健康・栄養調査結果. (2010)
- 18) Nielsen H.B., Boushel R., Madsen P., Secher N.H., Cerebral desaturation during exercise reversed by O2 supplementation. *Am. J. Physiol.*, 277: H1045-1052(1999)
- 19) Pereira A.C., Huddleston D.E., Brickman A.M., et al., An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 104: 5638-5643(2007)
- 20) Rusinek H., De Santi S., Frid D., et al., Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline:

- 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology.*, 229: 691-696 (2003)
- 21) Sattler C., Erickson K.I., Toro P., et al., Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *J. Alzheimers Dis.*, 26: 709-718 (2011)
- 22) Shimokata H., Ando F., Niino N., A new comprehensive study on aging the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J. Epidemiol.*, 10: S1-9 (2000)
- 23) Shimokata H., Ando F., Fukukawa Y., et al., Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatrics & Gerontology International.*, 6: 136-141 (2006)
- 24) Taki Y., Kinomura S., Sato K., et al., Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: a volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 30: 1045-1050 (2006)
- 25) Taki Y., Kinomura S., Sato K., et al., A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiol. Aging.*, 32: 907-915 (2011)
- 26) Thoenen H., Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.*, 270: 593-598 (1995)