

2023年3月期 関西大学審査学位論文

認知症予防運動に栄養素の介入が及ぼす効果
～運動と栄養素介入による認知症予防プログラムの
可能性に着目して～

**Effects of physical exercise and nutritional
interventions in preventing dementia ; Focus on the
potential of dementia prevention program using exercise and
nutritional intervention**

関西大学大学院
人間健康研究科 人間健康専攻
18D2502 白井 麻子

認知症予防運動に栄養素の介入が及ぼす効果
～運動と栄養素介入による認知症予防プログラムの可能性に着目して～

**Effects of physical exercise and nutritional interventions
in preventing dementia : Focus on the potential of dementia prevention
program using exercise and nutritional intervention**

関西大学大学院

人間健康研究科 人間健康専攻

18D2502 白井 麻子

(要旨)

超高齢社会を迎えた我が国では認知症対策は喫緊な課題である。認知症の予防法の開発も様々な研究機関が総力をあげて取り組み、多くの研究成果も発表されている。非薬物療法としての運動習慣は、認知症の発症リスクを低下することが科学的エビデンスと共に報告されており、特に認知活動を伴う複合的な運動は、脳領域の活性化を促進し、認知機能の改善効果が明らかにされている。

2015年の機能性表示食品制度導入に伴い、保健機能食品の研究・開発が急速に進み、近年では、栄養素の機能性が及ぼす健康やアスリートのパフォーマンス向上効果が明らかにされている。そこで本研究は、食品のもつ機能性に着目し、運動と栄養素介入の併用が認知機能改善に相乗作用を及ぼす可能性について明らかにすることを目的とした。

各章の概要は以下の通りである。

第1章の1. 研究の背景では、現代社会における認知症予防に関する現状を述べ、2. 先行研究では、認知症予防の運動と栄養素の効果、これらを組み合わせた相乗作用に関連する国内外の研究動向を概観した。3. 認知症予防運動プログラム：堺コッ

カラ体操では、本研究で用いた認知症予防運動であるブロックエクササイズ（以下 BE と略す）について解説し、4. 本論文の構成では、本研究の意義、位置づけ、および新規性について論じた。

第 2 章では、研究課題 1 として、パプリカキサントフィル・サプリメント（以下 PX と略す）摂取が中高年者の認知機能に及ぼす効果を検証した。調査 1 では、若年成人を対象に、近赤外分光器を用いて、BE 中のヘモグロビンの濃度変化と、BE 実施前後での認知機能の変化を測定した。その結果、BE 実施中の脳血流量は安静時と比較して増加し、BE 後の認知機能成績が向上した。調査 2 では、中高年者を対象に、BE と 4 週間の PX 摂取が認知機能の改善に相乗的に及ぼす影響について検証した。その結果、BE と PX 摂取後に、認知機能と CS-30 の改善がみられた。また、運動習慣の少ない傾向にある参加者ほど、PX 摂取後に改善する傾向がみられた。これらは、BE による脳血流量の増加や、PX 摂取による栄養素の機能性による脳への酸素運搬効率の向上が寄与している可能性が推察された。よって、BE と PX の介入による認知機能の改善効果の可能性が示唆された。

第 3 章では、研究課題 2 として、利便性の高い炭水化物のマウススプレー方法は、炭水化物マウスリンス方法と同様に長時間運動中のパフォーマンスの低下を抑制すると仮説を立て、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーが超高強度間欠性運動を含む長時間運動中のパフォーマンスに及ぼす効果を検証した。マウスリンス及びマウススプレーには、6%のグルコース溶液を用いた。その結果、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーは運動性疲労状態での長時間高強度運動中のパフォーマンス低下を抑制させ、これら 2 種類の炭水化物マウスリンス方法には、運動パフォーマンス改善効果に差異がないことが明らかになった。

第 4 章では、研究課題 3 として、BE を用いた 3 か月の認知症予防教室に、炭水化物マウスリンス介入が、参加者の認知機能に及ぼす影響について検証した。炭水化物マウスリンスは、利便性のある炭水化物マウススプレー方法を用いた。その結果、認知症予防運動と炭水化物マウスリンス介入を併用することより、低成績者の認知機能の改善に相乗的に効果を及ぼす傾向が示唆された。

第 5 章では、3 つの研究課題を通して総合的に考察し、脳を活性化させる複合的な運動と PX 摂取や炭水化物マウスリンス使用による脳領域を活性化させる栄養素介入を併用することで、更に認知機能改善に相乗的な効果を及ぼす可能性が示唆された。

以上のことから，運動と栄養素介入による認知機能改善の相乗作用の機序をもとに，認知症予防プログラムの新たな可能性を提言した．生化学的な指標の評価及びランダム化比較試験等の実験が十分に出来ていない点については，対象人数を増やし，引き続き新たな認知症予防プログラムの開発にむけて，継続的な研究が必要である．

第1章 序論.....	1
1.1. 研究の背景.....	1
1.2. 先行研究.....	3
1.2.1. 運動と認知症予防.....	3
1.2.2. 酸素運搬効率とパプリカキサンチン.....	5
1.2.3. 認知機能とカルテノイド.....	5
1.2.4. 運動性疲労の抑制と炭水化物.....	6
1.2.5. 炭水化物マウスリンシスによる DLPFC の活性化.....	7
1.3. 認知症予防運動プログラム：堺コッカラ体操.....	9
1.4. 本論文の構成.....	11
第2章 パプリカキサンチン・サプリメント摂取が中高年者の認知機能に及ぼす効果：パイロット研究.....	13
2.1. 目的.....	13
2.2. 方法.....	13
2.2.1. 参加者.....	13
2.2.2. 倫理的配慮.....	13
2.3. 調査1.....	14
2.3.1. 実験デザイン.....	14
2.3.2. 評価項目.....	15
2.3.3. 分析方法.....	15
2.3.4. 調査1の結果.....	16
2.4. 調査2.....	20
2.4.1. 実験デザイン.....	20
2.4.2. サプリメントについて.....	21
2.4.3. 測定項目.....	21
2.4.4. 分析方法.....	23
2.4.5. 調査2の結果.....	24
2.4.5.1. 参加者の属性.....	24
2.4.5.2. 認知課題の結果.....	25
2.4.5.3. CS-30 と心拍数.....	27

2.4.5.4. PX 摂取前後の TMT 変化率.....	29
2.5. 考察.....	32
2.6. 結論.....	35
第3章 炭水化物マウスリンス及びスプレーが若年成人の超高強度間欠性運動を含む長時間運動に及ぼす効果.....	36
3.1. 目的.....	36
3.2. 研究方法.....	37
3.2.1. 参加者.....	37
3.2.1. 炭水化物溶液, マウスリンス及びマウススプレーについて.....	38
3.2.3. 実験デザイン.....	39
3.2.4. 実験プロトコル.....	39
3.2.5. 測定項目.....	41
3.2.5.1. 運動パフォーマンステスト.....	41
3.2.5.2. 主観的運動強度 (RPE : rate of perceived exertion).....	41
3.2.5.3. 血糖値.....	41
3.2.6. 分析方法.....	42
3.2.7. 倫理的配慮.....	42
3.3. 結果.....	43
3.3.1. ウィンゲートテストの各セットの平均パワー値.....	43
3.3.2. RPE.....	45
3.3.3. 血糖値.....	46
3.4. 考察.....	47
3.4.1. 超高強度間欠性運動を含む長時間運動に及ぼす炭水化物マウスリンスの効果.....	47
3.4.2. 炭水化物マウスリンスと運動性疲労の関係.....	48
3.4.3. 炭水化物マウススプレー方法への展望.....	49
3.4.4. 研究の限界.....	49
3.5. 結論.....	50
第4章 認知症予防教室における炭水化物マウスリンス介入が認知機能に及ぼす影響..	51
4.1. 目的.....	51

4.2. 研究方法	52
4.2.1. 参加者	52
4.2.2. 認知症予防教室内容	53
4.2.3. 炭水化物マウスリンスの実施	54
4.2.4. 認知機能評価	54
4.2.5. 分析方法	54
4.2.6. 倫理的配慮	55
4.3. 結果	56
4.3.1. 教室実施と炭水化物マウスリンス介入による認知機能向上の効果	56
4.3.2. 成績別比較の結果	57
4.4. 考察	61
4.4.1. 教室プログラムの効果	61
4.4.2. 炭水化物マウスリンス介入の可能性	62
4.4.3. 本研究の限界	62
4.5. 結論	63
第5章 総合考察	64
5.1. 総合考察	64
5.2. 提言と課題	66
第6章 結論	68
引用文献	69
謝辞	80

略称及び用語の説明

・ MCI

Mild Cognitive Impairment : 軽度認知障害は、健常な状態と認知症の間 MCI (軽度認知障害) と呼ばれる状態

・ MMSE

Mini Mental State Examination : ミニメンタルステート検査は、認知症が疑われるときに行われる神経心理検査の一つで、アメリカで 1975 年にフォルスタインらが開発した質問セットである。見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などをカバーする。

・ VSRAD

Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease : 早期アルツハイマー型認知症診断支援システムは、脳全体と海馬の萎縮の程度を一定値 (ボクセル値) へ変換した後、健常人のデータベースと照合・解析することができるシステム。

・ NIRS

Near-infrared spectroscopy : 近赤外線分光法は、生体に透過性の高い近赤外線光を用いて、生体組織における脳や筋肉の血流、血中のヘモグロビンの濃度の変化を測定する方法である。非侵襲的に確認できる。fNIRS は functional Near-InfraRed Spectroscopy (機能的近赤外分光分析法) で脳機能の計測ができるものを指す。

・ MRI

Magnetic Resonance Imaging : 磁気共鳴画像法(MRI) は、生体中に多数存在する水素原子核と、外部から与える電磁波との相互作用を利用することで、多彩な生命現象を可視化する技術であり、特にヒトを対象とする非侵襲的脳科学計測研究においては最も重要な手法の一つである。機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 実験において 1 秒以内に全脳を撮像することも可能となっている。

・ ST

Stroop Test : ストループテストは、注意や行動を適切に制御する機能（実行機能）の評価に用いられる代表的な認知機能テストである。アメリカの心理学者 **Stroop** によって 1935 年に報告された課題(ストループ課題) の基づくテストで、色のついた色名单語の色を、その意味に惑わされないように回答するテストである。例えば、赤色で書かれた「あお」という文字の色を回答する。

・ TMT

Trail Making Test (トレイルメイキングテスト) は、パート A (TMT-A : 数字のみで構成され、「1-25」の数字を順につないでいく) とパート B (TMT-B : 数字とひらがなで構成されており、「1-あ-2-い-3-う…」の順番で数字とひらがなを交互につないでいく) の 2 種類があり、いずれのタイプも完遂時間を計測することで評価される。TMT は、注意、ワーキングメモリ、空間的探索、処理速度などを総合的に評価でき、確立された神経心理評価法の一つである。特に TMT-B は、注意変換能力や実行機能に関与している。

TMT は認知症の重要な指標であることが知られており、複雑な注意などの実行機能に重点が置かれている。TMT の成績には、生活習慣や教育など様々な背景要因が関与していることが示唆されている。

・ DLPFC

Dorsolateral prefrontal cortex (背外側前頭前野) は、作業記憶 (ワーキングメモリ)、注意集中、判断力、意欲、問題解決能力等に関係する脳領域である。

関連論文

【研究課題 1】

Shirai A, Wadazumi T. Effect of Paprika Xanthophyll Supplementation on Cognitive Improvement in a Multitasking Exercise: A Pilot Study for Middle-Aged and Older Adults. *Healthcare (Basel)*. Jan 1 2022;10(1).

【研究課題 2】

Shirai A, Wadazumi T, Hirata Y, Hamada N, Hongu N. Carbohydrate Mouth Rinse and Spray Improve Prolonged Exercise Performance in Recreationally Trained Male College Students. *Sports (Basel)*. Mar 29 2022;10(4).

第1章 序論

1.1. 研究の背景

認知症とは「脳の病気や障害など様々な原因により、認知機能が低下し、日常生活全般に支障が出てくる状態」¹⁾をいい、わが国の認知症高齢者の数は、2025年には約700万人になるとされている²⁾。認知症には、レビー小体型認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症などがあり、神経細胞の死滅や、脳の血液循環が悪くなり、症状として、記憶障害、見当識障害、実行機能障害等がある。高齢者における認知症発症の要因には、高血圧、高脂血症などの生活習慣病が挙げられており、特にアルツハイマー型認知症には身体活動不足が最も強く関与している報告がある³⁾。しかし、認知症の病態解明は未だ不十分であり、根本的治療薬や予防法は十分には確立されていない。このため、運動や作業・活動の介入を含めた多面的な取り組みをする非薬物療法や、口腔機能の向上、栄養改善、社会交流、趣味活動などの日常の取り組みを積極的に行うことが認知症予防に効果的であり⁴⁾、幅広い研究が進められている。現在の日本社会においては、厚生労働省、関係府省庁が連携して認知症高齢者等の日常生活全体を支えるような取り組みである「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」⁵⁾や、2015年の介護保険法改正により、高齢者が要介護状態にならないように総合的に支援する「介護予防・日常生活支援総合事業」⁶⁾が創設された。この施策では、65歳以上の健康な高齢者のほか、認知症予備群にあたる、MCI (Mild Cognitive Impairment: 軽度認知障害) という段階で、認知症発症を予防するという取り組みに重点がおかれている。人は加齢に伴い、誰でも活動量、筋力、心肺機能等の生理学的機能の低下が生じる。正常やMCI状態であっても、この先認知症を発症させないような工夫を検討することが課題であり、身体機能の維持、増進のための運動介入を、より長期的にかつ効果的に実践できる方法を示す必要がある。

最近では、機能性をもつ食品成分の摂取が注目されている。食品には栄養機能、嗜好機能、生体調節機能の3つの機能性がある。このうち、生活調整機能は、循環系調節、神経系調節、細胞分化調節、免疫・生体防御、内分泌調節、外分泌調節に大別され、免疫力を高めたり、高血圧や肥満、糖尿病などに対する疾病予防機能や、疲労回復機能、活性酸素の生成を抑制したりして老化を予防する役割を果たす機能性がある。アスリートのパフォーマンスを向上させるための栄養や食事、健康の維持・増進につながる運動と食事の組み合わせなどは、「スポーツ栄養学」の研究領域⁷⁾にあたり、生

理学的な機序が解明されてきた。認知機能にかかわる栄養素については、「栄養認知神経科学」の研究領域が、生涯にわたる認知と脳の健康に対する栄養の影響を理解する目的で新たな学術分野として発展してきている^{8, 9)}。最近の研究では、食品の栄養素が、脳の代謝や血流・血管内皮の維持や、神経伝達物質の再生などに利用されている¹⁰⁾。認知機能や記憶障害に効果がある栄養素には、ポリフェノールやビタミン、カルテノイド等の他、酸化ストレスを除去する抗酸化サプリメントの摂取などが報告され^{11, 12)}、認知症予防の研究として多くの期待が寄せられている。

運動の種類、回数と食事・栄養の組み合わせに関しては、アスリートの運動パフォーマンス向上のみならず、すべての人の健康の維持・増進においてもとても重要である。運動と栄養素の介入をそれぞれ単独に行った場合と両者を組み合わせて行った場合、どのような違いや効果が得られるのかについて解明することは、より一層効果的で効率的な健康増進にむけた重要な視点となる。

2022年6月の時点で、我が国の65歳以上の総人口に占める割合が28.9%となった¹³⁾。この先も高齢化率の上昇が続く見込みであり、国や各地域での介護予防施策が重要なテーマとなる。そのため、エビデンスに裏付けられた効果的なプログラムの開発・普及が、認知症予防の現場で求められている。そこで本研究では、より効果的な運動習慣をもたらし、健康増進へとつながる認知症予防運動と栄養素介入の併用が及ぼす影響を明らかにし、その相乗作用の可能性を見出すことを目的とした。

1.2. 先行研究

1.2.1. 運動と認知症予防

運動は、筋骨格系、呼吸、循環器を維持し、運動耐容能を高め、身体機能及び認知機能を維持・改善する。認知症に対する運動療法の内容は、対象者の年齢や状態にあったものが選択され、その種類については、筋力トレーニング、ストレッチ、体操、有酸素性運動等がある。特に有酸素性運動は、心肺機能を高めることで、脳をはじめ全身への血流量を増加させる効果があり、認知機能に有益である^{14, 15)}。

加齢による認知機能の低下要因は、脳の萎縮が関与している。高齢者 47 名を対象に有酸素性運動介入と非介入群で認知課題の成績や脳の変化を調査した研究では、介入群で認知機能が向上し、脳の灰白質の容積が増加することが報告されている¹⁶⁾。脳の画像診断 VSRAD 分析を用いた Satoh ら^{4, 17)}の研究では、有酸素性運動による脳血流量の増加が、海馬を含む側頭葉内側、頭頂葉の灰白質、白質の容積を増大させ、注意や精神活動、実行機能、記憶等の改善が報告されている。有酸素性運動は脳の萎縮を減弱させ¹⁸⁾、高齢期の良好な脳機能状態を保ち¹⁹⁾、高齢者の運動耐容能を高める働きをすることから、認知症予防の運動療法として重要視されている。

これまでの先行研究から、認知症予防の観点で推奨される運動は、中強度の有酸素性運動で、運動の頻度は 1 回 30 分以上を週 2 回、1 年以上継続する程度²⁰⁾が推奨されている。それに加えて、低強度の運動と計算問題等の認知課題とを同時に行うデュアルタスクやマルチタスクといった複合的な運動²¹⁾の効果等も報告されている。また、運動と音楽やリズムに合わせた体操^{4, 17)}などの多面的な取り組みが推奨されている²¹⁾。一方、継続的に単調な有酸素性運動のみを実施した場合²²⁾や、低強度で短期間の運動は認知機能の改善がみられなかった報告²³⁾もあるが、運動は認知機能向上に効果的であるとの報告が圧倒的に多数みられる。

これらの知見から、認知症予防には、全身の血流量を増加させたり、認知機能を活性化させたりする複合的な運動が効果的であり、有酸素性運動の強度や回数にかかわらず、高齢者が取り組み易い運動を実施し、脳血流量を増加や、脳の活性化させることが重要であることが示唆されている。

近年、磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging ; 以下 fMRI と略す) の装置や、近赤外分光分析法 (Near-Infrared Spectroscopy ; 以下 NIRS と略す) の装置を用いて、一過性の運動実施時や認知課題遂行時の脳の活性化を非侵襲的

な方法で可視化することが可能となった。NIRS は、近赤外線の利用して、脳の血中ヘモグロビンの濃度の変化を測定し、脳血流量の変化を評価する装置である。脳血流量が増加すると、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の濃度比率の変化を測定でき、人の脳活動を間接的に計測することが可能となる。脳領域の前頭前野は、計画、推論などの高度な認知活動・実行機能、高次な情動・動機づけ機能とそれに基づく意思決定等を担っており、社会的行動、葛藤の解決や報酬に基づく選択など、多様な機能に関係している²⁴⁾。中でも、左背外側前頭前野 (Dorsolateral prefrontal cortex ; 以下 DLPFC と略す) は実行機能を司る部位に当たり、認知機能を判断する重要な脳部位となっている。DLPFC は、脳の前方に位置し、特に左 DLPFC の活性がワーキングメモリとの関与が報告されている。

認知機能検査には、認知症診断として医療現場で使用されている改訂長谷川式簡易知能評価スケール²⁵⁾、ミニメンタルステート検査 (MMSE)²⁶⁾ などがある。若年者や健常者を含めた認知機能の計測には、抑制機能を評価できるストループテスト²⁷⁾ (以下 ST と略す) や遂行処理や課題のスイッチングなどが評価できるトレイルメイキングテスト^{28, 29)} (以下 TMT と略す) があり、いずれも妥当性・信頼性が担保されている。ST は文字が意味する色を探す課題と文字の書かれている色を探す課題と、文字の意味や色が不一致の選択肢を探す課題 (ストループ干渉) がある。このストループ干渉を処理する能力は、不一致課題と一致課題の成績の差から求められ、実行機能の一つとして評価される。

若年成人の ST 遂行時の脳活動を、NIRS を用いて調査した Yanagisawa らの研究では、一過性の中強度運動後の ST 遂行時に左 DLPFC の活動が高まることによって実行機能を向上させる機序を明らかにした³⁰⁾。Hyodo らの調査では、運動後の ST 遂行時に、若年者は片側の DLPFC (主に左 DLPFC) が活性化するのに対し、高齢者は、脳の代償機能の働きにより両側の DLPFC が活性化することを明らかにした^{31, 32)}。脳などの特定の部位が損傷を受けた場合に、残されたほかの脳領域が、その機能を引き継ぐ代償機能の働きがみられる。Hyodo らは、運動介入が萎縮した脳領域を広範囲に活性化させることにより、認知機能の低下抑制をサポートする機序を報告している³²⁾。また、中強度の有酸素性運動のみならず、低強度運動から高強度運動で、DLPFC が活性化し、認知機能が高まる効果が確認されている^{14, 30, 32-36)}。

1.2.2. 酸素運搬効率とパプリカキサントフィル

脳と筋肉は、酸素を多く必要とする主要な器官であり、それら組織への不十分な酸素供給は、運動時の持久力に影響を与える³⁷⁾。高地トレーニングなどの低酸素状態における認知機能は、脳への酸素供給が制限されるため正常酸素状態よりも大幅に低下する^{36, 38-40)}。また、加齢による血管内皮機能不全は、血管壁の悪化を招き脳血流量が減少するため、認知機能の低下を招くことが報告されている³⁶⁾。これらの認知機能の低下は、いずれも脳循環低下による酸素供給の減少が起因するものである⁴¹⁾。これらのことから、認知機能を正常に保つためには、脳血流量の減少を抑制し、脳代謝の需要に応じた酸素供給を維持することが重要であると考えられる^{42, 43)}。

全身や脳への酸素供給は、赤血球が全身の血管を循環し、酸素が運搬される。赤血球変形能は、末梢毛細血管などの非常に細い血管を通過するために形状を変える機能⁴⁴⁾である。この赤血球変形能は、加齢や酸化ストレスより低下する^{41, 45-48)}。このため、全身等への酸素運搬効率を高めるためには、赤血球変形能を改善することが必要で、抗酸化作用のある栄養素を摂取することで、赤血球の機能低下の抑制効果が期待されている。

大学生アスリートを対象に、カルテノイドの栄養素が多く含まれるパプリカキサントフィル・サプリメント（以下 PX と略す）とプラセボを 8 週間摂取させ、摂取前、摂取後 4 週間及び 8 週間の血液と持久性運動パフォーマンスを測定した先行研究では、赤血球中の総カロテノイドと総キサントフィルは、摂取後 4 週間でプラセボ群と比較し有意に高値を示し、持久性運動パフォーマンスが向上した⁴⁹⁾。これらの機序は、PX 摂取によりキサントフィルが赤血球膜に局在したことで赤血球変形能を改善し、効率的な酸素運搬が出来た可能性が示唆された^{37, 49, 50)}。

1.2.3. 認知機能とカルテノイド

身体の“老化”などの現象は、細胞が酸化することによって起こる。その酸化の原因となっているのが活性酸素である⁵¹⁾。活性酸素はその細胞膜に継続的にダメージを与える。認知機能を司る脳は、酸素消費量が多く脂質が豊富であるため、活性酸素の影響を非常に受けやすくなっている⁹⁾。脳の血管障害が脳組織の炎症を引き起こし、脳の神経細胞機能低下により脳機能の低下が引き起こされる⁵²⁾。このため、活性酸素

を除去する抗酸化作用のある機能性をもつ食品成分を摂取することで、脳の老化改善や認知症予防につながる可能性が報告されている⁵²⁾。

酸化を抑制できる栄養素の一つであるカロテノイド⁵¹⁾は、様々な野菜や果物に存在する天然色素で、カロチンとキサントフィルとして分類され、ともに抗酸化作用が強いとされている。特にルテインやゼアキササンチンなどのキサントフィル類は、脳組織中にみられ、ゼアキササンチン濃度と、全般的な認知機能は有意に相関していることが報告されている⁸⁾。アスタキササンチンの摂取は、物忘れの傾向がみられる健常人の脳機能を改善し、摂取したルテインやゼアキササンチンは眼に蓄積し、加齢黄斑変性の予防に効果がある^{8, 9, 53, 54)}。

若年成人を対象とした研究では、12か月間にキサントフィルを摂取したキサントフィル群がプラセボ群より空間記憶に関する認知課題で有意に高値を示している⁵³⁾。高齢者を対象とした1年間のルテインとゼアキササンチン摂取による実験では、左DLPFCと前帯状皮質を含む領域の活性化を認め、言語学習課題の脳機能に有意な結果を示した⁵⁵⁾。高齢者を対象とした有酸素性運動と作用機序が異なる複数の抗酸化物質を含むサプリメントを用いた3年間の介入研究では、認知機能の改善が確認されている⁵⁶⁾。これらの結果は、抗酸化作用による脳細胞の老化を抑制し、脳灌流が増強することによる認知機能の改善が期待され、栄養神経認知科学の研究領域で注目されている⁵⁷⁾。

1.2.4. 運動性疲労の抑制と炭水化物

マラソンやトレイルラン、トライアスロンなどの2時間以上にわたる長時間運動では、多くの筋・肝グリコーゲンが消費される。

グリコーゲンの枯渇は運動パフォーマンスの低下を引き起こすため、運動前や運動中に摂取する炭水化物の種類、摂取量、摂取方法が重要である⁷⁾。体内のエネルギーが枯渇すると運動パフォーマンスは低下し、運動に必要な力を発揮できない運動性疲労状態になる。運動性疲労とは、「運動に必要な力を発揮できなくなる状態」⁵⁸⁾と定義され、運動性疲労には末梢性疲労と中枢性疲労があり、運動性疲労は力の発揮に関する筋力系と神経系の要因に区別される⁵⁸⁾。

末梢性疲労の機序は、筋グリコーゲンの枯渇によるものである⁵⁹⁾。身体活動や脳活動に重要なエネルギー源であるグルコースは、体内に摂取後に代謝され、筋肉と肝臓にグリコーゲンとして蓄積される。筋グリコーゲンが長時間運動によって減少すると、

エネルギー不足になり末梢性疲労が起こり、また、中枢性疲労の要因には、脳グリコーゲンの減少も関与するとされている⁶⁰⁾。血糖値は、血液中に含まれるグルコースの濃度であり、脳のエネルギー源である。食事で摂取した炭水化物が代謝・吸収され、血液中に分泌される。このため血糖値は食前と食後で変化するが、肝臓が血糖値を一定レベルに保つ働きをする。しかし、血糖は、長時間運動などで枯渇し、低血糖が引き起こされる。それに伴い、脳もエネルギー不足となり、それにより中枢性疲労が生じる⁶⁰⁾。そのため、運動中に炭水化物を補給することで、筋グリコーゲンと血糖値を維持し疲労を防止できる。これらのことから、運動時の炭水化物の摂取は、運動パフォーマンスを維持する栄養戦略として非常に重要であり、研究が進められている^{61, 62)}。

1.2.5. 炭水化物マウスリンスによる DLPFC の活性化

近年、炭水化物の摂取を伴わない炭水化物によるマウスリンス（以下炭水化物マウスリンスと略す）が導入され、30～75分程度の運動や血糖値の著しい低下がない高強度運動中のパフォーマンスを維持することが報告されている⁶³⁾。炭水化物マウスリンスとは、5～10秒間の間、口腔内に低濃度の炭水化物溶液を含み、摂取せずに吐き出す方法である。

サイクリングやマラソンなど高い持久力を必要とする運動中に炭水化物溶液を摂取せずにマウスリンスすると、非炭水化物甘味料のプラセボ溶液マウスリンスと比較してパフォーマンスが大幅に向上することが実証されている⁶⁴⁻⁶⁶⁾。さらに、fMRIを用いて口腔内に含んだ炭水化物マウスリンスの刺激に対する脳の活性領域を調べた結果、DLPFC、線条体、帯状皮質といった脳の報酬系関連領域を活性化させることが明らかになった⁶⁴⁾。この機序は口腔内にある炭水化物を感知する受容体である味蕾によって媒介される神経メカニズムが関与し、延髄、視床を経由して大脳へ伝わり、結果として運動や行動に影響を及ぼすと推察されている⁶⁷⁾。また、炭水化物マウスリンスは、運動パフォーマンスに加え、自制心や実行機能に関連する作業能力の改善に有効である⁶⁸⁻⁷⁰⁾。加えて、炭水化物マウスリンスは、溶液を口に含み、吐き出すという、代謝を伴わない栄養戦略であるため、血糖を上昇させることなく^{71, 72)}、実行機能の改善^{68, 69)}や、運動パフォーマンスの維持・改善をすることが可能である。これらのことから、飲料を摂取できない状況や、糖質制限がある状況において活用できる可能性がある。

現在までに、運動パフォーマンス向上のための炭水化物マウスリンスのエルゴジェニック効果に関する多くの研究が進められ、1時間程度の持久性運動^{64, 71, 73-76)}や、等尺性最大随意収縮を伴う運動^{77, 78)}の他、高強度間欠性運動でパフォーマンスの低下が抑制された報告がある⁷⁹⁻⁸¹⁾。これらの先行研究の結果から、炭水化物マウスリンスは、特に運動の終盤において、高強度の断続的な運動に対して有益な効果をもたらし⁸²⁾、運動性疲労を伴う状態において、パフォーマンスの低下を抑制させる可能性⁷⁸⁾を示唆している。一方、スプリント種目における炭水化物マウスリンスの効果については、議論の余地がある。また、運動時の摂食や絶食などの栄養状態の違いにより、炭水化物マウスリンスの効果が左右されることが推測できる^{72, 73, 83)}。

1.3. 認知症予防運動プログラム：堺コッカラ体操

「堺コッカラ体操」は、堺市で認知機能向上を目的として考案されたブロックエクササイズ⁸⁴⁾である（以下 **BE** と略す）。**BE** は、手の体操と足の体操などの何種類かの基本動作（ブロック）を 4 拍子×2 回の手順で組み合わせて、音楽のリズムに合わせて行う座位の運動プログラムである（Table1）。**BE** の運動強度は低強度（2~3MTES）である。**BE** の特徴の 1 つ目は、ブロックエクササイズのパターンやリズムを変化させることで、運動負荷強度を調整できる。2 つ目は、運動実施者の嗜好や流行している音楽伴奏を使用することで、運動実施者が飽きずに楽しみながら続けられる。3 つ目は、提示された組み合わせをその場で覚え、自由なポーズや動きを取り入れたり、リズムの変化に対応したり、複数人で一緒に合わせたりして動くことが求められる複合的な運動である。**BE** を用いた高齢者 17 名を対象とした研究では、脳血流量の増加と認知機能の改善が報告されている⁸⁴⁾。

Table1 Block Exercise : Basis and Variation.

運動部位種類	説明の名称	動作の説明
手の体操	レギュラー	右手で、自身の①手・②膝・③膝・④手とリズムに合わせて順にタッチをする。
手の体操	レギュラー反対	左手でレギュラーの左右対称動作を行う。
手の体操	リバース	右手でレギュラーの逆回りでタッチする。
手の体操	リバース反対	左手でリバースの左右対称動作を行う。
手の体操	アウトーイン	右手で①手・②逆手・③膝・④膝の順にタッチする。
手の体操	アウトーイン反対	左手でアウトーインの左右対称動作を行う。
手の体操	グーパー体操	グーパーを左右の手で交互に行う。
手の体操	肩タッチ	右手で①手、②肩、③左手で肩、④手の順でタッチする。その後左手から左右対称の動きを繰り返す。
バリエーション 1	速く	全ての動きを 2 倍速で行う。
バリエーション 2	裏打ち	アフタービートに合わせる。
バリエーション 3	ダブルタッチ	1 回タッチのところを、倍速で 2 回タッチするバリエーション。
バリエーション 4	足踏み	足踏みを付ける。

1.4. 本論文の構成

研究目的

認知症予防運動と栄養素介入の併用が、認知機能の改善を相乗的に促進する効果の可能性を検証する。

研究課題

本研究の目的を達成するため、以下の研究課題を設定した。

【研究課題 1】 認知症予防運動へのキサントフィル摂取が認知機能の改善に与える効果（第 2 章）

研究課題 1 では、調査 1 として、認知症予防運動が脳血流量と認知機能に与える効果を確認し、調査 2 で、認知症予防運動へのパプリカキサントフィル・サプリメント摂取の介入が中高年者の認知機能に及ぼす効果を明らかにする。

（研究課題 1；関連論文）

Shirai A, Wadazumi T. Effect of Paprika Xanthophyll Supplementation on Cognitive Improvement in a Multitasking Exercise: A Pilot Study for Middle-Aged and Older Adults. *Healthcare (Basel)*. Jan 1 2022;10(1). 一部改変

【研究課題 2】 炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーが若年成人の超高強度間欠性運動を含む長時間運動に及ぼす効果（第 3 章）

炭水化物マウスリンスが、運動性疲労や中枢性疲労の抑制効果があることが報告されているが、炭水化物溶液を摂取後に吐き出す必要がある炭水化物マウスリンスの汎用性が課題である。研究課題 2 では、若年成人を対象に超高強度間欠性運動を含む長時間運動中のパフォーマンスに及ぼす影響について、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーによる 2 種類の方法で効果を明らかにする。

（研究課題 2；関連論文）

Shirai A, Wadazumi T, Hirata Y, Hamada N, Hongu N. Carbohydrate Mouth Rinse and Spray Improve Prolonged Exercise Performance in Recreationally Trained Male College Students. *Sports (Basel)*. Mar 29 2022;10(4). 一部改変

【研究課題 3】認知症予防運動における炭水化物マウスリンス介入の効果について（書きおろし：第 4 章）

研究課題 2, 3 の研究で，認知症予防運動と炭水化物マウスリンスによって活性化する脳領域が同じ **DLPFC** であることを見出し，炭水化物マウスリンス介入は，認知機能改善に相乗的に効果を及ぼすと仮説を立てた．そこで，研究課題 3 では，研究課題 1 で用いた **BE** を用い，炭水化物マウスリンス介入が高齢者の認知機能低下を抑制に及ぼす効果を検証する．

第2章 パプリカキサントフィル・サプリメント摂取が中高年者の認知機能に及ぼす

効果：パイロット研究

2.1. 目的

本研究では、中高年者を対象にパプリカに含まれる PX を摂取させ、赤血球の酸素運搬効率を向上させた状態での複合的な運動の実施は、相乗作用を誘発して脳への酸素供給を上昇させ、認知機能の改善を一層効果的にすると仮説を立てた。

そこで、調査1では、若年成人を対象に、認知症予防として開発された BE が認知機能に与える効果を確認し、調査2では、中高年者を対象に、BE と4週間の PX 摂取が認知機能の改善に相乗的に及ぼす効果について明らかにすることを目的とした。

2.2. 方法

2.2.1. 参加者

調査1の参加者は、健康な男子大学生9名で平均年齢は 21 ± 0 歳であった。調査2の参加者は、大阪府在住の51歳から74歳までの中高年者31名で、平均年齢は 62.4 ± 6.1 歳であった。

2.2.2. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言を尊重し、参加者の人権および利益の保護に配慮した研究計画を行い、関西大学人間健康学部研究倫理委員会の承認を経て実施した（承認番号 2019-01）。

2.3. 調査 1

2.3.1. 実験デザイン

運動（以下 BE と略す）とコントロール（以下 CON と略す）の 2 つの条件を設定した（Figure1）．BE 条件では，BE の前後に ST と TMT を実施し，CON 条件では，ST と TMT の間は安静状態を保つことを指示し，実験中の参加者の脳血流量は NIRS で計測した．参加者は BE 条件と CON 条件の 2 試行をクロスオーバーデザインで実施した．調査 1 の運動時間（BE）は 15 分間実施した．

	Pre-session			Post-session	
BE experiment	ST/TMT-B (15min)	Rest (2min)	BE (15min)	Rest (2min)	ST/TMT-B (10min)
CON experiment	ST/TMT-B (15min)	Rest (19min)			ST/TMT-B (10min)

Figure1 Experimental design (Study1). BE: Block exercise, CON: control, ST: Stroop test, TMT-B: Trail-making test.

2.3.2. 評価項目

調査1の測定項目は、ST、TMT、NIRSの3項目であった。

認知機能の評価のうち、STは新ストループ検査Ⅱ²⁷⁾を使用し、ストループ干渉率(以下ST干渉率と略す)と逆ストループ干渉率(以下逆ST干渉率と略す)を比較した。TMTを2つ目の認知機能評価として用いた。TMTはパートA(TMT-A:数字のみで構成され、「1-25」の数字を順につないでいく)とパートB(TMT-B:数字とひらがなで構成されており、「1-あ-2-い-3-う…」の順番で数字とひらがなを交互につないでいく)の2種類があり、いずれのタイプも完遂時間(以下TMT値と略す)を計測することで評価される。TMTは、注意、ワーキングメモリ、空間的探索、処理速度などを総合的に評価でき、確立された神経心理評価法の1つである。特にTMT-Bは、注意変換能力や実行機能に関与している^{28, 29, 85, 86)}。調査1では、TMT-Bのみを使用した。なお、学習効果の影響が出ないように、参加者にはTMTの練習課題を事前に実施し、4回のTMTはすべて異なる版を用いた。

近赤外線酸素モニタ装置;NIRO-200(浜松ホトニクス社製,静岡,日本,以下NIRSと略す)を用いて課題中の脳血流量の変化をみるために両側大脳皮質のヘモグロビン量の変化を経時的に測定した。両側頭部にNIRSのプローブを両面テープで固定した後、浮かないように弾性包帯にて強固に固定した。本研究ではNIRSから得られた酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの測定値の和である総ヘモグロビンの変化量(以下 ΔCHb と略す)の1分間当たりの平均値を指標とした。

2.3.3. 分析方法

調査1では、脳血流量は、安静時とBE中の1分間当たりの平均値について、対応のあるt検定を行った。TMT-Bの平均値(以下TMT-B値と略す)とST干渉率については、運動条件(BE/CON)と時間(運動前/運動後)を含む反復測定分散分析及び対応のあるt検定を実施した。これらの統計処理にはSPSS Statistics 27(IBM SPSS Statistics27ソフトウェア;SPSS Inc. 東京,日本)を用いた。なお、すべての測定値は、平均値±標準偏差で表記し、有意水準は両側検定で危険率5%未満とした。

2.3.4. 調査 1 の結果

平均脳血流量は、BE 前安静時 30.7 ± 44.9 、BE 中 118.7 ± 60.1 、BE 後安静時 51.7 ± 30.7 であった (Figure2)。安静状態と比べて BE 中に平均脳血流量は有意に増加し ($t(8) = 3.12$, $p < 0.05$, $r = 0.74$)、BE 後に有意に減少した ($t(8) = 2.51$, $p < 0.05$, $r = 0.66$)。TMT-B 値の前後比較において、BE 条件では、Pre ($26.57 \pm 4.39s$) から Post ($23.24 \pm 2.63s$) で有意に成績が向上した ($t(8) = 2.98$, $p < 0.05$, $r = 0.73$) (Figure3)。同様に ST 干渉率の前後比較は、BE 条件で Pre ($8.96 \pm 4.26\%$) から Post ($3.12 \pm 2.45\%$) で有意に成績が向上した ($t(8) = 6.52$, $p < 0.01$, $r = 0.92$) (Figure4(a))。逆 ST 干渉率は、BE 条件で Pre ($6.86 \pm 4.83\%$) から Post ($1.13 \pm 4.97\%$) で有意に成績が向上した ($t(8) = 2.87$, $p < 0.05$, $r = 0.71$) (Figure4(b))。CON 条件では、TMT 値、ST 干渉率でいずれも有意な向上はみられなかった。これらの結果より、BE 中は脳血流量が上昇し、BE 後に認知機能の成績が向上した。

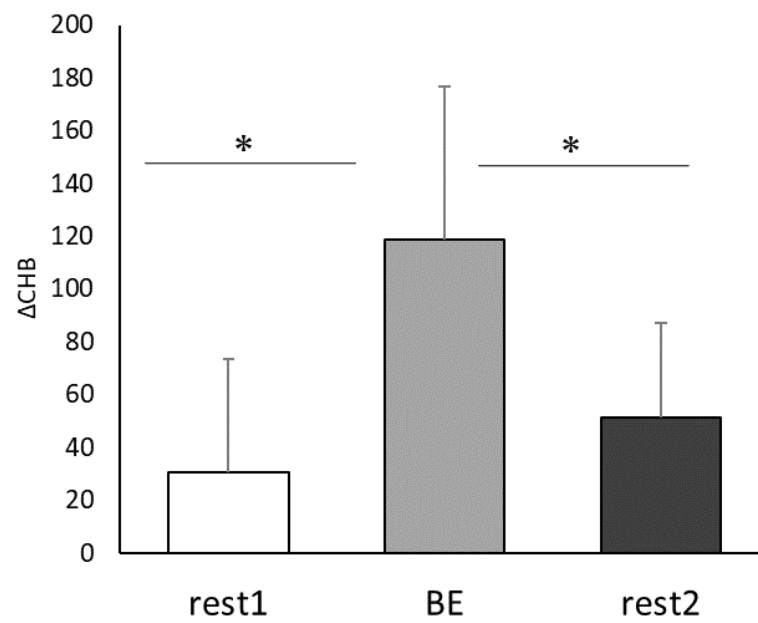


Figure2 Comparison of changes in cerebral blood flow caused by Block exercise. Δ CHB: the mean value per minute of the change in total hemoglobin; BE: 15 min Block exercise; rest 1:2 min rest before BE; rest 2:2 min rest after BE. ($n = 9$) rest1 vs. BE, * $p < 0.05$ ($p = 0.012$, $r = 0.74$), rest 2 vs. BE * $p < 0.05$ ($p = 0.030$, $r = 0.66$).

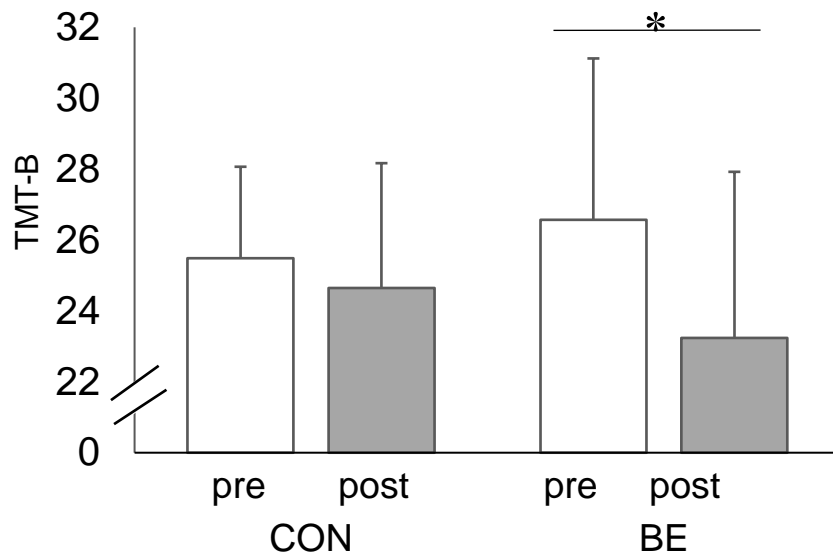


Figure3 Comparisons of each trial between pre and post: TMT-B. BE: Block exercise experiment; CON: Control experiment; pre: before BE ; post: after BE. ($n = 9$) pre- vs. post, BE: * $p < 0.05$ ($p = 0.018$, $r = 0.73$), CON: not significant ($p = 0.381$, $r = 0.31$).

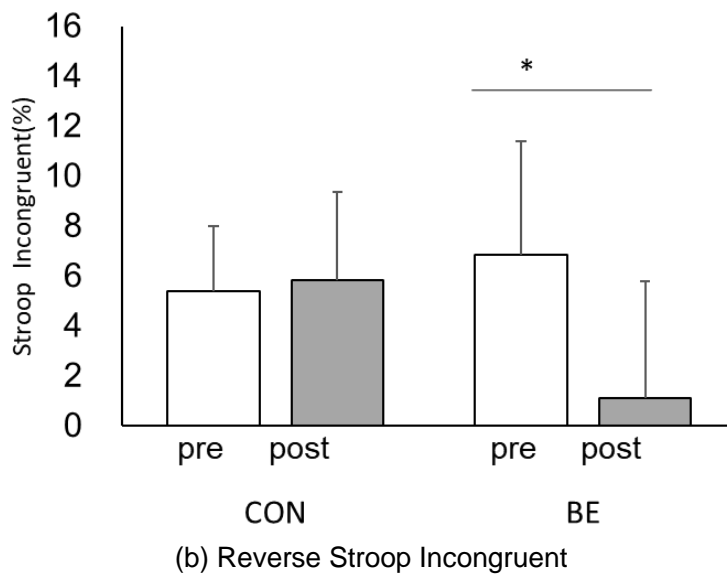
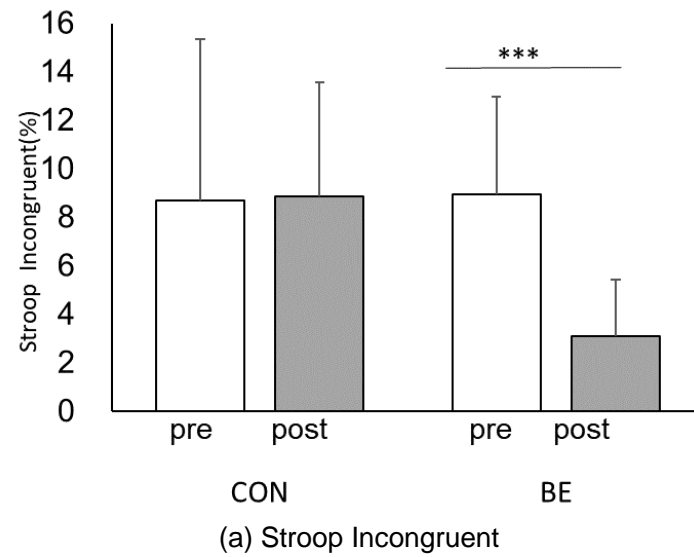


Figure4 Comparisons of each trial between pre and post Block exercise: Stroop test; (a) ST interference rate, (b) Reverse-ST interference rate. BE: Block exercise experiment; CON: Control experiment; pre: beforeBE; post: afterBE. ($n = 9$), *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$. (a) Significant difference between pre and post, BE; ($p < 0.001$, $r = 0.92$), CON; n.s. (not significant, $p = 0.880$, $r = 0.19$). (b) Significant difference between pre and post, BE; ($p = 0.021$, $r = 0.71$), CON; n.s. (not significant, $p = 0.723$, $r = 0.13$).

2.4. 調査 2

2.4.1. 実験デザイン

PX 摂取による BE の効果を明らかにするために、PX 摂取開始前と 4 週間後の合計 2 回の実験を実施した (Figure5)。最初の実験で、参加者は BE 実施前に、TMT を実施し、椅子立ち上がり運動 (以下 CS-30 と略す) を行った。その後、BE を 30 分間行った。BE 終了後、参加者は再び TMT を実施した。運動中は、ウェアラブルウォッチを使用して心拍数を測定した。また、日常の生活習慣との関連をみるために、既往歴の調査と運動習慣、食生活の状況の調査を含む 16 項目による質問紙調査を実施した。同じ手順を 4 週間後に繰り返し実施した。調査 2 の運動時間 (BE) は 30 分間とした。

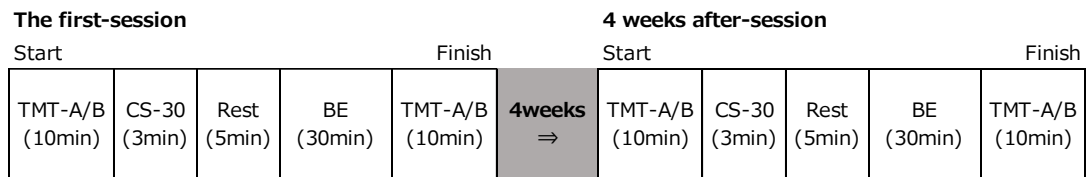


Figure5 Experimental design (Study2). CS-30: Exercise task using a chair, BE: Block exercise.

2.4.2. サプリメントについて

サプリメントは、天然の赤パプリカから抽出された PX を含む市販のサプリメント（オキシドライブ；江崎グリコ株式会社，大阪，日本）を使用した。PX は 7 種類（カプサンチン，ククルビタキサンチン A， β -クリプトキサンチン，ゼアキサンチン，カプソルビン，クリプトカプシン，カプサンチン，3,6-エポキシド）のキサントフィル 9mg が含まれたゼラチンカプセルである。参加者には，4 週間食事とともに毎朝，3 カプセルを経口摂取するよう指示した。

2.4.3. 測定項目

調査 2 の測定項目は TMT，健康状態に関する質問票，心拍数，CS-30 の 4 項目である。

TMT-A,B は，初回の BE 前 (Before/pre)，BE 後 (Before/post)，4 週間後の BE 前 (4weeks/pre)，BE 後 (4weeks/post) の計 4 回計測した。TMT の実施手順は日本語版マニュアル²⁹⁾に従って実施した。最初にパート A の練習問題を行い，パート A を実施した。引き続きパート B の練習を行い，パート B を実施した。BE 終了後は，別の版の TMT をパート A，パート B の順に実施し，この際には練習問題を行わなかった。4 週間後の実験では，再び練習問題を行い，摂取前のセッションと別の版のものをパート A，パート B の順に実施した。BE 終了後も異なる版の TMT をパート A，パート B の順に実施し，慣れによる影響を削除した。

日常生活習慣に関する質問紙は，特定健康診査及び特定保健指導の実施に関する基準（平成 19 年厚生労働省令第 157 号）に規定されている特定健康診査の項目のうち，既往歴及び喫煙習慣，運動習慣，食生活の状況を含む 16 項目（Table2）を使用した。質問紙は 1 回目調査で配布し，4 週間後に回収した。回答は，はい・いいえの 2 件法で行った。

心拍数は，光学式心拍センサーを搭載したウェアラブルウォッチ（Huawei BAND 4：ファーウェイ・ジャパン株式会社，東京，日本）で心拍数を測定した。参加者の心拍数は，安静時，CS-30 後，BE 中，BE 後の心拍数を比較した。

下肢筋力及び運動耐容能の指標として，CS-30 を測定した。高さ 40 cm の会議用椅子を用いて，起立と着席を繰り返し，30 秒間の実施回数（回）を測定値とした。CS-30 には，下肢筋力に加えて，慢性呼吸器疾患の運動耐容能を評価し，その運動耐容能に

見合った歩数による身体活動量の推定が可能となっている⁸⁷⁾。CS-30 は PX 摂取前と 4 週間後のそれぞれ 1 回実施した。

Table2 Standard questionnaire survey of lifestyle.

Questions
血圧を下げる薬を使用している
血糖を下げる薬又はインスリン注射を使用している
コレステロールや中性脂肪を下げる薬を使用している
医師から、脳卒中（脳出血、脳梗塞等）にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。
医師から、心臓病（狭心症、心筋梗塞等）にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。
医師から、慢性腎臓病や腎不全にかかっているといわれたり、治療（人工透析など）を受けていますか。
医師から、貧血といわれたことがある。
現在、たばこを習慣的に吸っている。
20 歳の時の体重から 10 k g 以上増加している。
1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施
日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施
ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い。
就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある。
朝昼夕の 3 食以外に間食や甘い飲み物を摂取していますか。
朝食を抜くことが週に 3 回以上ある。
睡眠で休養が十分とれている。

2.4.4. 分析方法

調査 2 では、TMT-A,B 値については、平均値を算出し、BE の効果を検討するために、初回と 4 週間後の運動前後の比較を行った (Before/pre vs post, 4week/pre vs post). また、PX 摂取の違いをみるために摂取前後の比較を行った (Pre/Before vs 4weeks, Post/Before vs 4weeks). これらの検定には、対応のある t 検定を用いた. 心拍数は、PX 摂取の影響をみるために、反復測定二元配置の分散分析 (条件 × 時間) を用いた. 反復測定分散分析は Mauchly の球面性の検定を実施し、仮説が棄却されたときは Greenhouse-Geisser の ϵ 修正による検定の有意確率を採用した. 有意な交互作用や主効果がみられた場合には、Bonferroni 法を用いた. 生活習慣に関する 16 項目の回答と摂取前後の TMT 変化率の関連を検討するために相関比を求めた. TMT 変化率は、ベースラインの TMT 値をそれぞれ 100%とし、4 週間後の変化率を算出した. その相関比が高い項目については生活習慣の有無による属性別分析を用いた. これらの統計処理には SPSS Statistics 27 (IBM SPSS Statistics27 ソフトウェア; SPSS Inc. 東京, 日本) を用いた. なお、すべての測定値は、平均値 ± 標準偏差で表記し、有意水準は両側検定で危険率 5%未満とした.

2.4.5. 調査 2 の結果

2.4.5.1. 参加者の属性

参加者 31 名のうち、男性 6 名、女性 25 名であった。年齢は 50 代 8 人、26%、60 代 19 人、61%、70 代 13%であった (Table3) .

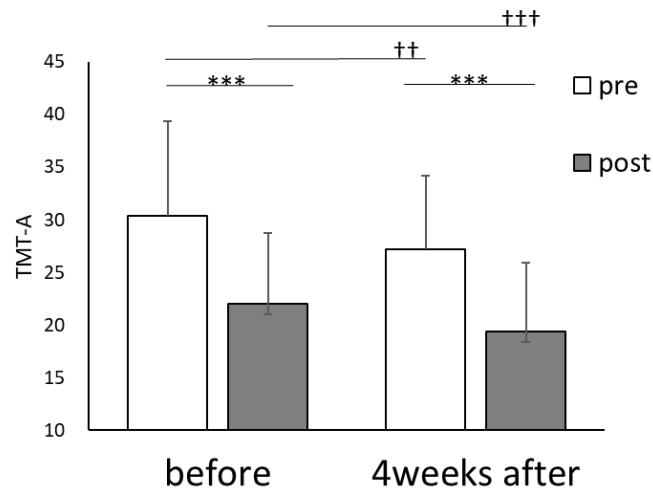
Table3 Physical characteristics of the participants.

Subject	Sex	Age (Year)	Hight (cm)	Weight (kg)
		Mean; Age Range	Mean \pm SD	Mean \pm SD
31	All	62.4; 51–74	160.0 \pm 7.7	57.9 \pm 11.8
6	Male	63.7; 52–73	170.0 \pm 4.9	73.6 \pm 9.8
25	Female	62.0; 51–74	158.0 \pm 6.1	54.1 \pm 8.65

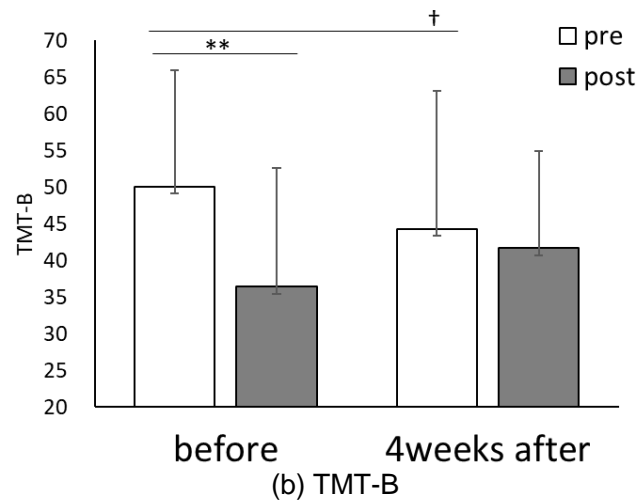
SD : standard deviation.

2.4.5.2. 認知課題の結果

TMT-A 値は、初回セッションの BE 前 $30.4 \pm 9.1s$, BE 後 $22.0 \pm 6.8s$ で、4 週間後のセッションの BE 前 $27.2 \pm 7.1s$, BE 後 $19.3 \pm 6.6s$ であった (Figure6). BE 実施により、初回($t(30) = 8.651, p < 0.001, r = 0.84$), 4 週間後のセッション ($t(30) = 12.228, p < 0.001, r = 0.91$) とともに有意に向上した. TMT-A 値の PX 摂取前後比較では、BE 前 ($t(30) = 2.816, p < 0.01, r = 0.46$), BE 後($t(30) = 3.943, p < 0.001, r = 0.58$) とともに有意に向上した. TMT-B 値は、初回セッションの BE 前 $50.1 \pm 16.1s$, BE 後 $42.2 \pm 16.7s$ で、4 週間後のセッションの BE 前 $45.2 \pm 16.7s$, BE 後 $41.7 \pm 13.4s$ であった. TMT-B 値は BE 実施により、初回 ($t(30) = 2.931, p < 0.01, r = 0.47$), 4 週間後のセッション ($t(30) = 1.227, p = 0.229, r = 0.22$) で、初回のセッションの BE 後のみ有意に向上した. TMT-B 値の PX 摂取前後比較では、BE 前($t(30) = 2.157, p < 0.05, r = 0.37$), BE 後 ($t(30) = 1.946, p = 0.061, r = 0.33$) で、初回のセッションの BE 前に有意に向上した (Figure6).



(a) TMT-A



(b) TMT-B

Figure6 Comparisons of each trial before and the 4-week PX supplementation period: TMT; pre: before BE; post: after BE, before: the first session; 4 weeks after: after the 4-week PX supplementation period. ($n = 31$) before vs. 4-weeks after, † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, ††† $p < 0.001$, pre- vs. post, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. (a) Significant difference between pre and post, before; ($p = 0.000$, $r = 0.84$), four weeks after; ($p = 0.000$, $r = 0.91$), significant difference before and four weeks after, pre; ($p = 0.009$, $r = 0.46$), post; ($p = 0.000$, $r = 0.58$). (b) Significant difference between pre and post, before; ($p = 0.006$, $r = 0.47$), four weeks after; ($p = 0.229$, $r = 0.22$), significant difference before and four weeks after, pre; ($p = 0.039$, $r = 0.37$), post; ($p = 0.061$, $r = 0.33$).

2.4.5.3. CS-30 と心拍数

CS-30 (Figure7) は, 初回セッション時が 25.8 ± 6.4 , PX 摂取後が 29.19 ± 7.0 となり, PX 摂取後に有意に向上した ($t(30) = 5.922, p < 0.001, r = 0.73$). 心拍数(Figure8) は, 時間の主効果がみられたが ($F(1,23) = 64.882; p < 0.01, \eta_p^2 = 0.691$), PX 摂取の主効果はみられなかった($F(1,23) = 0.039; \text{n.s.}, \eta_p^2 = 0.001$). また PX 摂取と時間の間には有意な交互作用がみられた ($F(1,23) = 5.548; p < 0.01, \eta_p^2 = 0.161$).

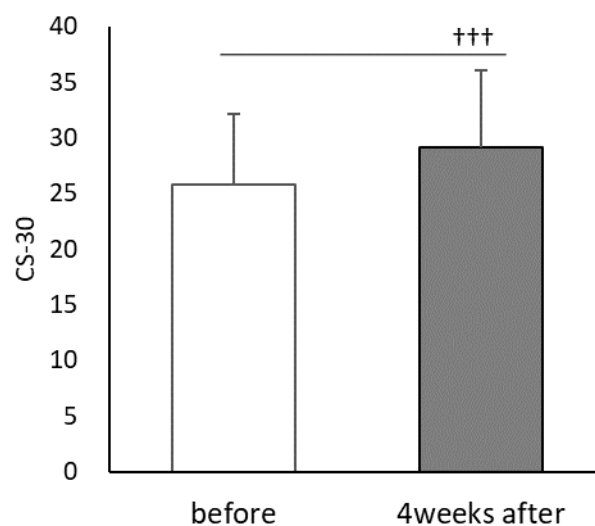


Figure7 Comparisons of each trial in CS-30 before and after the 4-week PX supplementation period; before: the first session; 4 weeks after: after the 4-week PX supplementation period. ($n = 31$); before vs. 4 weeks after: ††† $p < 0.001$ ($p < 0.001, d = 0.73$).

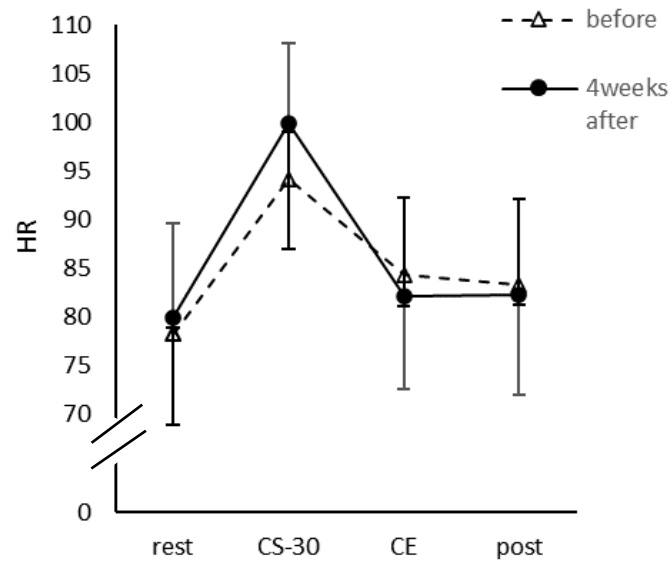


Figure8 Heart rate across each point for before and after the 4-week PX supplementation period. Data were analyzed using two-way ANOVA. HR: heart rate, rest: before exercise, CS-30; immediately after CS-30 exercise, BE: during Block exercise, post; after Block exercise. BE was measured using the wearable activity monitor. There was a main effect of time ($p < 0.01$) and an interaction ($p < 0.01$).

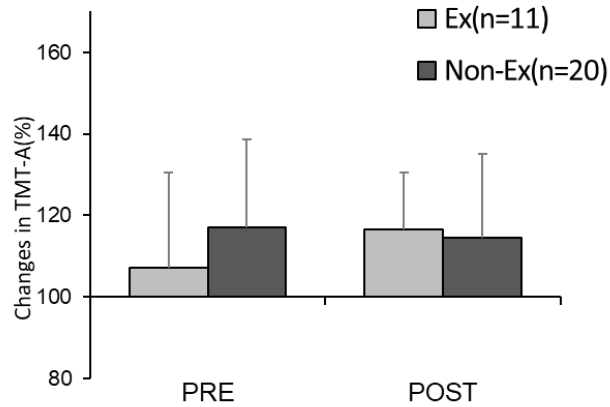
2.4.5.4. PX 摂取前後の TMT 変化率

生活習慣と PX 摂取前後の TMT 変化率の相関比の結果を Table4 に示した。その結果、質問項目の、「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施（以下運動習慣と略す）」($r = -0.455, p < 0.05$) と食生活に関する「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある（以下朝食の有無と略す）」($r = 0.362, p < 0.05$) の 2 項目で、有意な相関がみられた。それらを項目毎に t 検定による群間比較を行ったところ、運動習慣の有無と 4 週間後の運動後 TMT-B 変化率において、有意な差がみられ($p < 0.05$)、朝食の有無に関しては、運動前 TMT-A 変化率において有意な差がみられなかった (Table4, Figure9)。

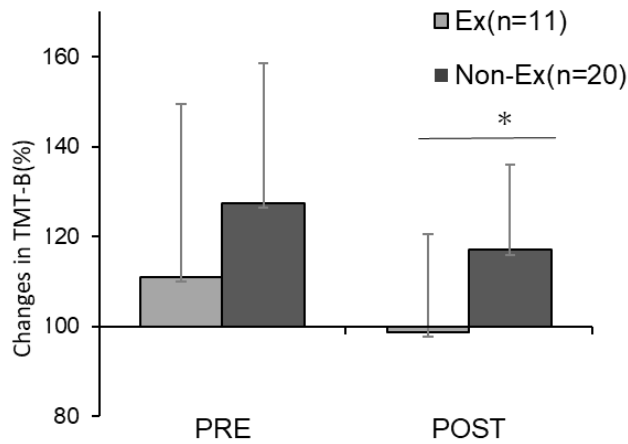
Table4 Correlation between lifestyle and changes in TMT score.

Questions	Number		Changes in TMT score between before and after PX			
			Before		4weeks after	
			No	Yes	TMT-A	TMT-B
血圧を下げる薬を使用している	21	10	-0.351	-0.214	-0.184	0.176
血糖を下げる薬又はインスリン注射を使用している	30	1	0.084	0.150	0.121	0.105
コレステロールや中性脂肪を下げる薬を使用している	26	5	-0.318	0.144	0.195	0.036
医師から、脳卒中（脳出血、脳梗塞等）にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	31	0	-	-	-	-
医師から、心臓病（狭心症、心筋梗塞等）にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	30	1	0.104	0.073	-0.204	-0.001
医師から、慢性腎臓病や腎不全にかかっているといわれたり、治療（人工透析など）を受けていますか。	31	0	-	-	-	-
医師から、貧血といわれたことがある。	28	3	0.222	0.067	0.185	0.156
現在、たばこを習慣的に吸っている。	31	0	-	-	-	-
20歳の時の体重から10kg以上増加している。	18	13	0.055	0.213	-0.121	-0.042
1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施	20	11	-0.202	-0.333	0.106	-.455*
日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施	19	12	-0.088	-0.013	0.128	-0.108
ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い。	15	16	0.083	-0.166	0.035	0.022
就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上ある。	23	8	0.332	0.325	0.087	0.216
朝昼夕の3食以外に間食や甘い飲み物を摂取していますか。	15	13	0.298	-0.273	-0.114	0.088
朝食を抜くことが週に3回以上ある。	24	7	.362*	0.220	0.125	-0.323
睡眠で休養が十分とれている。	11	19	0.127	-0.171	0.098	-0.072

*. Correlation is significant at the 0.05 level



(a) TMT-A



(b) TMT-B

Figure9 Comparison of changes in the TMT score before and after PX supplementation. Ex: the habitual exerciser group; NonEx: non-habitual exerciser group. Comparison before and four weeks after PX supplementation, (a) Changes in TMT-A after PX supplementation, (b) Changes in TMT-B after PX supplementation in each trial; Ex vs. NonEx: * $p < 0.05$. (a) Significant difference between Ex and Non-Ex; pre: n.s. ($p = 0.276$, $r = 0.20$), post: n.s. ($p = 0.570$, $r = 0.11$), (b) Significant difference between Ex and Non-Ex; pre: n.s. ($p = 0.067$, $r = 0.33$), post: ($p = 0.010$, $r = 0.45$).

2.5. 考察

調査 1 では、BE が認知機能に及ぼす影響を確認し、調査 2 では、中高年者を対象に BE の認知機能への効果を PX 摂取前後で比較した。その結果、PX 摂取後に実施した認知課題に有意な成績向上がみられた。

一過性の運動は脳の前頭葉部位を活性化させ、実行機能を高めること³⁰⁾、また単独の運動よりも音楽伴奏に合わせて行う運動はより認知機能の改善に有効であることが報告されている¹⁷⁾。一過性の運動として用いた BE は複雑な順番やリズムの変化がある音楽伴奏に合わせて行う複合的な運動である。調査 1 において、BE 中の脳血流量は安静時に比べ有意に高くなり (Figure2)、運動後の TMT、ST の成績は有意に向上した (Figure3,4)。これらの結果は先行研究³⁰⁾と同様であり、BE の認知機能の改善効果が確認された。

調査 2 では、PX 摂取により、認知課題 TMT-A、B 値は、4 週間後に有意に向上し、同様に、運動後の認知機能は PX 摂取前と比較して TMT-A 値が向上した (Figure6)。CS-30 は 4 週間後に有意に向上した (Figure7)。これらの結果は、運動と PX 摂取の効果の可能性が推測された。

近年、栄養素が脳の構造と機能に及ぼす影響^{88, 89)}について学際的に研究する新たな分野として「栄養認知神経科学」が目覚ましい進展を遂げている。この分野の先行研究では、カロテノイドが認知機能に及ぼす影響について様々な角度から報告されている^{8, 9)}。先行研究で用いられているカロテノイドは、単体もしくは 2 種類 (ルテインとゼアキサントフィル、アスタキサントフィルとセサミンなど) の摂取が多いのに対し、本研究ではカロテノイド類の中でも天然からの抽出物で、7 種類 (カプサイチン、カプソルビン、カプサントフィル、クリプトカプシン、ゼアキサントフィル、 β クリプトカプシン、ククルビタキサントフィル A) のキサントフィルを含む PX を用いた。

PX を持久系アスリートに 1 か月間摂取させて効果を検討した先行研究では、PX 摂取後に 30 分間の定常負荷運動時 ($60\% \dot{V}O_{2peak}$) の心拍数が低下し、運搬効率及び全身持久性パフォーマンスの向上が報告されている^{37, 49, 50)}。この PX による向上効果の要因の一つは、赤血球変形能の維持が酸素運搬効率を上昇させ、運動パフォーマンスに影響を及ぼしたと推測している。PX を摂取することは、赤血球膜に複数のキサントフィルの局在量を増加させる^{49, 90)}。運動や加齢による赤血球膜の酸化は、赤血球変形能力を低下させ、毛細血管の細部までの酸素運搬に影響を与えるが^{41, 91)}、抗酸化作

用のある PX 摂取により赤血球変形能が維持されることで、全身への酸素運動効率や全身持久力の向上の可能性が示唆されている³⁷⁾。これらの機序が本結果にも反映されたものと思われる。よって、本研究では、PX の抗酸化作用による赤血球変形能の維持、酸素運搬効率の向上、脳への酸素供給の上昇が認知機能の改善に間接的に寄与した可能性が考えられた。

生活習慣と TMT 値の変化の關係に着目し、PX 摂取と BE が認知機能に及ぼす影響を比較した (Table4, Figure9)。「運動習慣の有無」による PX 摂取後の TMT-B の変化率に有意な差がみられたことに関しては、運動習慣の少ない傾向にある参加者ほど、PX 摂取後に改善する傾向が確認された。これらの所見は、運動量の少ない参加者が加齢による血管内皮機能の低下傾向にあり⁹²⁾、PX 摂取による影響を受けた可能性が推測された。さらに、TMT-B と TMT-A の結果の違いは、TMT-B が実行機能に關与し、TMT-B は TMT-A と比較して脳血流量の活性化を増加させることが先行研究⁹³⁾で観察されている。本研究においても、TMT-B において顕著に観察された可能性が考えられる。一方、「朝食の有無」に関して、PX 摂取後の TMT-A の変化率にみられる有意な差は、PX に含まれる栄養素に關係している可能性がある。これらの知見を明らかにするには、参加者の食習慣と身体活動量に關する詳細なデータの収集及び検証が必要であり、今後検討する必要がある課題である。認知機能を正常に保つためには、脳血流量の減少を抑制し、脳代謝の需要に応じた酸素供給を維持することが重要である^{42, 43)}。中高年者の参加者は、加齢に伴う血管の老化にあたる血管内皮機能の低下が考えられ、その影響で脳血流量の減少傾向状態にあった可能性が推測される。すなわち、運動習慣が少ない傾向にある参加者は、PX 摂取をすることで、赤血球変形能を維持し、脳への酸素供給が改善され、それゆえに認知課題実施時に必要な脳への酸素供給が摂取前よりも効率よく行われるようになり成績向上に反映した。これらのことから、BE と PX 摂取の相乗作用による認知機能の改善につながった可能性が考えられた。

本研究では、健康な中高年者を対象に、BE と PX 摂取が認知機能に与える影響を検討した。その結果、BE と PX 摂取を介入することで、認知機能を改善できる可能性が示唆された。

2020 年から 2021 年は、新型コロナウイルス感染症の流行により、参加者の募集と研究の継続が非常に困難で、プラセボを用いた実験を実施できなかった。また、血中

や脳血流量へのキサントフィルの流布，さらにはキサントフィル摂取後の赤血球変形能について実測はできていない．これらは，今後の研究で明らかにする必要がある．

2.6. 結論

BE と 4 週間の PX 摂取は, 認知機能の改善効果をより高める可能性が明らかになった. BE と PX 摂取の相乗作用は, 血液中の赤血球変形能を維持することによる酸素運搬効率の向上に起因する可能性が示唆された.

第3章 炭水化物マウスリンス及びスプレーが若年成人の超高強度間欠性運動を含む長時間運動に及ぼす効果

3.1. 目的

炭水化物マウスリンスは、特に運動の終盤において、高強度の断続的な運動に対して有益な効果をもたらす⁸²⁾、運動性疲労を伴う状態において、運動パフォーマンスの低下を抑制させる⁷⁸⁾可能性が明らかにされている。しかし、実際のスポーツや身体活動の現場で使用するには、いくつかの課題が残されている。1つ目は、運動中に繰り返し、口をすすぐ行為自体が呼吸やそのリズムを制限する状況を生み、パフォーマンスに悪影響を与える⁹⁴⁾。2つ目は、炭水化物溶液を口に含み、その後に吐き出す行為は、衛生管理や、利用場面が限定される課題がある。3つ目は、4時間を超過する長時間運動における炭水化物マウスリンスの効果については明らかになっていない。

本研究は、炭水化物マウスリンスの際に溶液を吐き出さず、口腔内にスプレーで噴霧する方法（以下マウススプレーと略す）を考案し、これまで使用されてきた炭水化物マウスリンス法と同様の効果が得られると仮説を立てた^{64, 71-81, 83, 95)}。そこで、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーが4時間を超える超高強度間欠性運動を含む長時間運動中のパフォーマンスに及ぼす効果を明らかにすることを目的とした。

3.2. 研究方法

3.2.1. 参加者

参加者は健康な男子大学生 8 名であった。参加者の身体特性を Table5 に示した。実験期間中は通常の食事と身体活動を維持することに加え、各テストの 24 時間前から激しい身体活動を行うこと、カフェインやアルコール類を控え、テスト前日の午後 9 時からの絶食を依頼した。

参加者は、実験開始の少なくとも 1 週間前までに、自転車エルゴメーター (AEROBIKE 75XLIII, コナミホールディングス株式会社, 東京, 日本) と呼気ガス分析装置 (AEROMONITOR AE-310S, ミナト医科学株式会社, 大阪, 日本) を用いて、 $\dot{V}O_2\text{peak}$ を測定した。20W で 2 分間のウォームアップを実施し、その後、運動負荷を毎分 20W ずつ増加させるランプ負荷法によりオールアウトに到達するまで測定した。

また、別日に、参加者は、ウィングートテスト (POWERMAX-V III, コナミホールディングス株式会社, 東京, 日本) の練習を行った。

Table5 Physical characteristics of the participants ($n = 8$).

	Age (Years)	Height (cm)	Weight (kg)	Fat (%)	40% $\dot{V}O_2\text{peak}$ (mL/min)	Load (40% $\dot{V}O_2\text{peak}$) (W)
Mean	22.3	171.9	67.0	21.1	1212.0	103.2
SD	1.3	4.7	6.63	3.15	112.5	12.69

SD : standard deviation.

3.2.1. 炭水化物溶液，マウスリンス及びマウススプレーについて

実験用の飲料溶液，マウスリンス及びマウススプレーには，6%グルコース（和光純薬工業，大阪，日本）溶液を用いた．マウスリンスは 25ml のマウスリンス溶液を 10 秒間口に含み，飲み込まずに別の容器に吐き出す方法を採用した．マウススプレーは，マウスリンスと同等にグルコース溶液が口腔内に残存するように設定した．事前試験で 25ml の炭水化物溶液を 10 秒間口に含み，飲み込まずに吐き出すと，溶液量は僅かに減り平均 24.46ml で 0.54ml の差が生じた．これはマウスリンスによる口腔内残留量であることから，マウススプレーでは，この 0.54ml 程度の量を噴霧することが妥当であると判断した．したがって，参加者は口腔内に炭水化物溶液を 1 プッシュにつき 0.1ml のスプレーを 6 回行い，合計 0.6ml の溶液量を口腔内に噴霧する方法で実施した (Figure10)．参加者には，マウスリンス及びマウススプレーの正しい使用方法の練習と，その際に飲み込んだりしないように指示をした．



Figure10 Mouth Spray.

3.2.3. 実験デザイン

本研究では、6%グルコース溶液摂取（以下 G と略す）、6%炭水化物マウスリンス（以下 CMR と略す）、6%炭水化物マウススプレー（以下 CMS と略す）、水（以下 WAT と略す）の合計 4 試行を、ランダム化クロスオーバーデザインですべての参加者が全試行を実施した。すべての実験は、室温 25°C に設定した実験室で、午前 9 時から開始とした。4 試行は、少なくとも 1 週間以上の間隔を空けて実施した。

3.2.4. 実験プロトコル

本実験で採用した実験プロトコルは、自転車エルゴメーターによる定常負荷運動とウィングートテストによる超高強度間欠性運動を組み合わせたものである（Figure11,12）^{61, 62}。定常負荷運動は 40% $\dot{V}O_2$ peak 強度とし、60 分間を 1 セットと 30 分間を 3 セット繰り返した。運動パフォーマンスの指標は、ウィングートテストを使用した（Figure12）。ウィングートの負荷は、参加者の体重 1kg に対して 0.075kg の負荷をペダルにかけ、30 秒間のウィングートテストを 3 回実行し、これを 1 セットとし、合計 4 セット実施した（Figure11）。各ウィングートテストの間に 4 分間のアクティブリカバリーを設け、参加者自身のペースで負荷無しのペダリングを行った。ウィングートテストの 30 秒間は全力でペダリングを維持するよう指示し、励ましの声掛けを実施した。

1 セット目のウィングートテスト後に、G 試行では 500ml の炭水化物溶液、WAT 試行では 500ml の水を摂取した。CMR 試行では、30 分間の定常負荷運動中に 7.5 分間隔毎に炭水化物マウスリンスを実施し、CMS 試行では、CMR 試行と同じタイミングで炭水化物マウススプレーを実施した。なお、水の摂取については、4 試行ともに自由に飲むことができ、その水分摂取量を記録した。

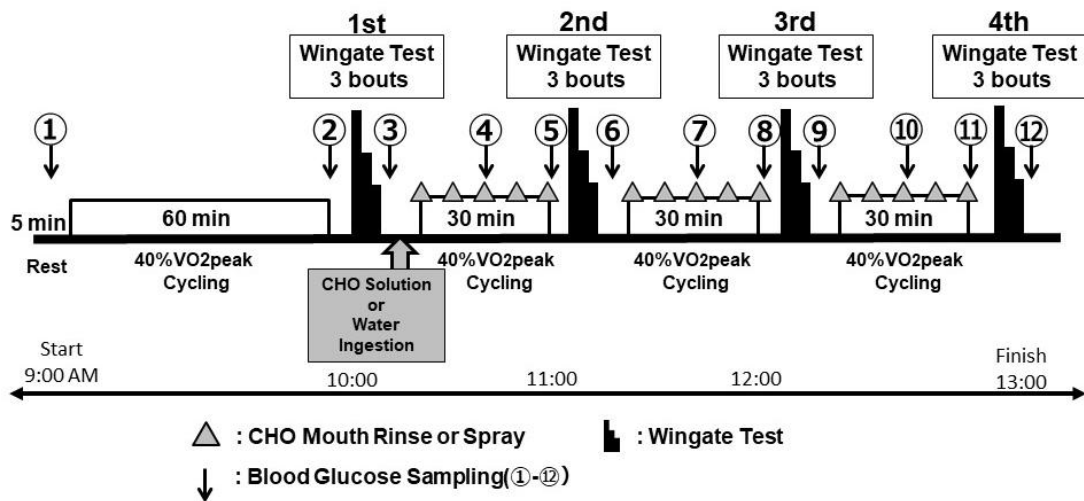


Figure11 Experimental design. The cycling exercise protocol used in this study combined a constant-load exercise with a Wingate test. Points (①)–(⑫) indicate the timepoints when blood glucose levels and RPE were assessed.

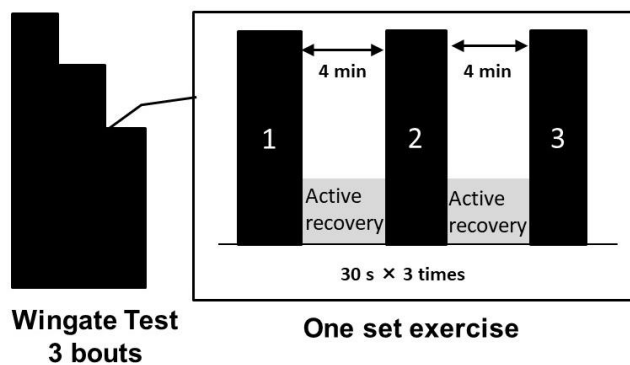


Figure12 Wingate test.

3.2.5. 測定項目

3.2.5.1. 運動パフォーマンステスト

ウィングートテストを使用した運動パフォーマンステストは、30秒間の「平均パワー値」と、5秒あたりのパワー値が最大値に達した「最大パワー値」がある。本研究では、運動パフォーマンスの指標として「平均パワー値」を採用した。

3.2.5.2. 主観的運動強度（RPE：rate of perceived exertion）

実験開始直前（安静時）から実験終了までの12ポイント（Figure11①-⑫）で、Borgスケール⁹⁶⁾を使用してRPEを測定した。12回の測定ポイント中の④、⑦、⑩では定常負荷運動中に、それ以外は降車し座位の状態に測定した。

3.2.5.3. 血糖値

RPE測定と同様に、12回の測定ポイント（Figure11①-⑫）で、指先より採血用穿刺器具（Gentle；株式会社三和化学研究所，愛知，日本）を使用して血液を採取し、自己血糖値測定器（Glutest Neo alpha GT-1830；株式会社三和化学研究所，愛知，日本）を用いて血糖値を測定した。

3.2.6. 分析方法

統計解析に先立ち Shapiro-Wilk 検定で、全てのデータで正規性の有無を確認した。ウィンゲートテストは、第 1 セットの平均パワー値 (W) を 100%として、その後続く 3 セットの平均パワー値の平均値を評価した。各試行結果の比較は、一元配置の反復測定分散分析 (ANOVA) を行った。反復測定分散分析は、Mauchly の球面性の検定を実施し、仮説が棄却されたときは Huynh-Feldt の ϵ 修正による検定の有意確率を採用した。事後検定は、Bonferroni 法を用いた。データの統計処理には、SPSS Statistics 27 (IBM SPSS Statistics27 ソフトウェア; SPSS Inc. 東京, 日本) を用いた。なお、すべての測定値は、平均値±標準偏差で表記し、有意水準は両側検定で危険率 5%未満とした。

3.2.7. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言を尊重し、参加者の人権および利益の保護に配慮した研究計画を行い、関西大学人間健康学部・人間健康研究科研究倫理委員会の承認を経て実施した (承認番号 2020-1)。

3.3. 結果

3.3.1. ウィンゲートテストの各セットの平均パワー値

Figure13 は、各試行のウィンゲートテストのセット毎の平均パワー値の比較を示した。ウィンゲートテストの第 1 セットの平均パワー値 (100%) と比較すると、平均パワー値は、4 試行すべてで第 2 セットから第 4 セットにわたって徐々に減少した。反復測定分散分析では、第 3 セット ($F(3,21) = 6.546, p = 0.007$) 及び第 4 セット ($F(1.684,11.787) = 4.430, p = 0.042$) で有意な主効果がみられた。事後テストでは、第 3 セットの平均パワー値は WAT ($88.65 \pm 2.6\%$), G ($94.9 \pm 4.0\%$), CMR ($96.12 \pm 3.8\%$), CMS ($96.5 \pm 3.2\%$) となり、WAT よりも CMR と CMS の方が有意に高値を示した (WAT vs G, $p = 0.147$, WAT vs CMR, $p = 0.007$, WAT vs CMS, $p = 0.002$)。第 4 セットでは、平均パワー値は WAT ($83.5 \pm 4.0\%$), G ($89.6 \pm 6.8\%$), CMR ($91.6 \pm 5.4\%$), CMS ($93.4 \pm 5.3\%$) であり、CMR と CMS は、WAT よりも有意に高値を示した (WAT vs G, $p = 0.314$, WAT vs CMR, $p = 0.021$, WAT vs CMS, $p = 0.013$)。CMR と CMS の平均パワー値の反復測定分散分析は、すべてのセット間で主効果がないことが明らかになった (CMR vs CMS, not significant)。

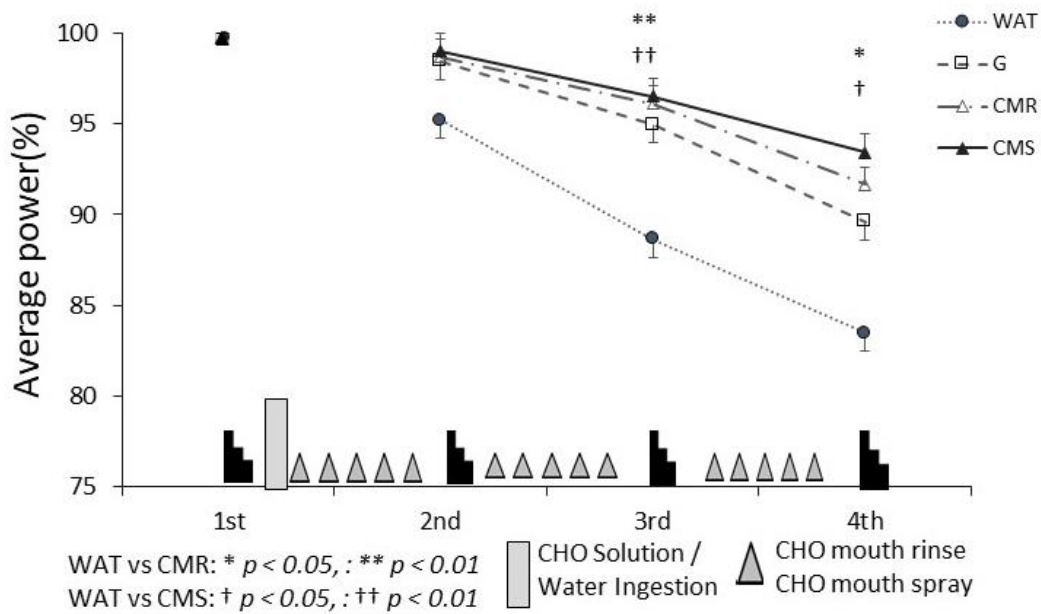


Figure13 Average power assessments. Comparison of the average power values in the Wingate test (2–4 sets) in each trial. For each trial, the values of the Wingate test performance in the second to fourth sets were compared with and expressed as percentages of those in the first set ($n = 8$). WAT, water; G, CHO Solution; CMR, CHO mouth rinse; CMS, CHO mouth spray.

3.3.2. RPE

RPE は、4 試行すべてでウィングテストの各セット (③, ⑥, ⑨, ⑫) の後に増加した。しかし、試行間に有意な差はみられなかった (Figure14)。

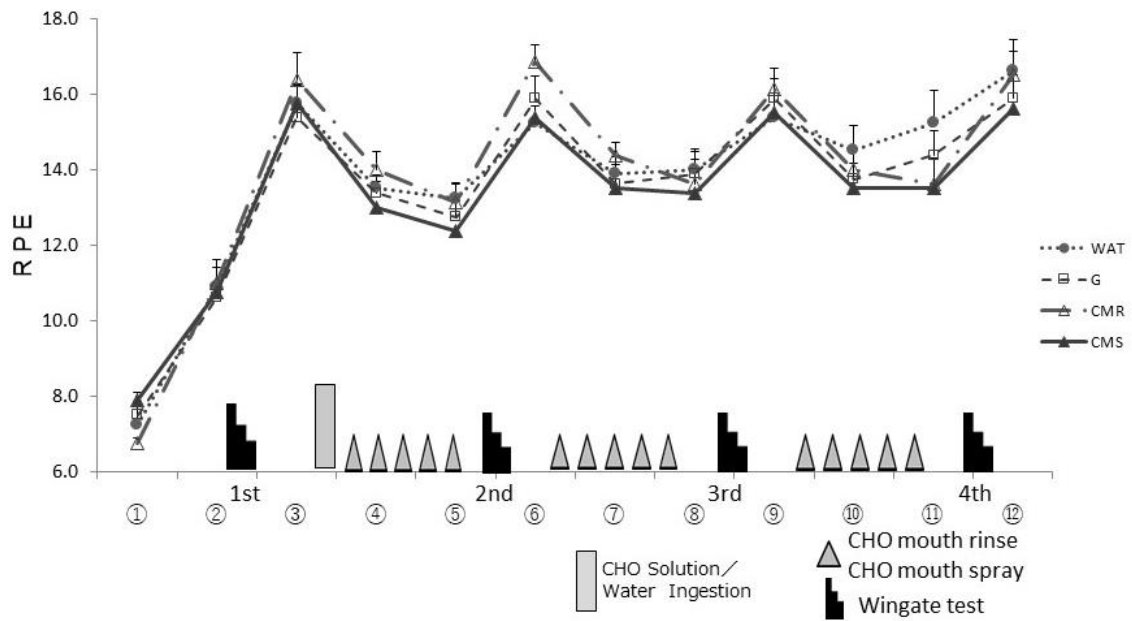


Figure14 Changes in the RPE in each trial. WAT, water; G, CHO Solution ; CMR, CHO mouth rinse; CMS, CHO mouth spray.

3.3.3. 血糖値

試行中の血糖値の変化を Figure15 に示した. 4 試行すべてにおいて, 最初のウィングートセット後に血糖値が上昇した. G 試行では, 炭水化物溶液の摂取後 30 分では血糖値の急激な上昇($114.6 \pm 14.8 \text{mg/dl}$) (⑤) を示した($F(3,21) = 22.647, p < 0.001$), (G vs WAT, GMR, GMS, $p < 0.001$). ウィングートテストの第 2 セット (⑥) では, WAT, GMR, 及び GMS の試行で血糖値のわずかな上昇を示した($F(3,21) = 8.578, p < 0.01$), (G vs WAT, $p = 0.137$, G vs GMR, $p = 0.021$, G vs GMS, $p = 0.071$). ウィングートテストの第 3 セット (⑨) では, G, GMR, 及び GMS の試行で, 血糖値の増加を示した($F(3,21) = 3.112, p = 0.048$). ウィングートテストの第 4 セット (⑫) ($F(3,21) = 1.142, p = 0.246$) は, 血糖値に有意な差はみられなかった.

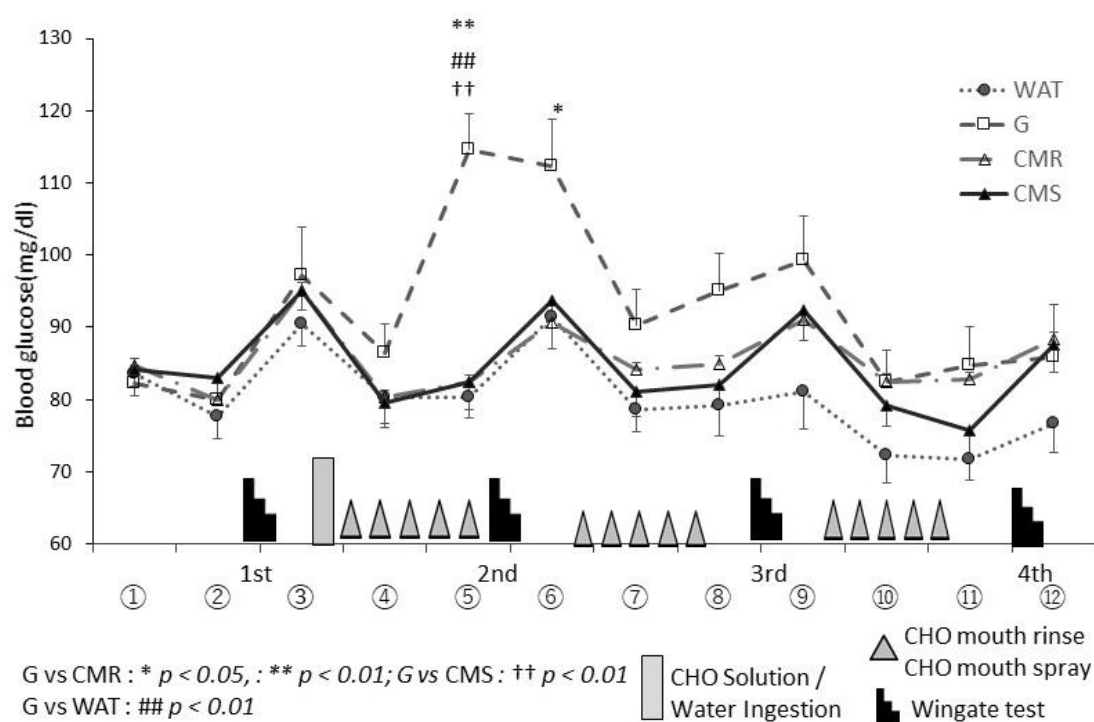


Figure15 Changes in blood glucose in each trial. WAT, water; G, CHO Solution; CMR, CHO mouth rinse; CMS, CHO mouth spray.

3.4. 考察

本研究では、CMR 及び CMS が 4 時間を超える超高強度間欠性運動を含む長時間運動中のパフォーマンスに及ぼす効果を明らかにした。G 試行は、WAT 試行よりもの平均パワー値は高いが、有意な差はみられなかった。さらに、CMR と CMS 試行は、WAT 試行と比較して、超高強度間欠運動の後半での平均パワー値の低下を抑制する効果がみられた。CMR と CMS 試行は、RPE、血糖値の経時的変化及び運動パフォーマンスの改善効果の違いに有意な差はみられなかった。

3.4.1. 超高強度間欠性運動を含む長時間運動に及ぼす炭水化物マウスリンスの効果

超高強度間欠性運動を含む長時間運動の開始から 3 時間を超えた運動終盤である第 3 セットと第 4 セットの運動パフォーマンスで、CMR 試行と WAT 試行の間、及び CMS 試行と WAT 試行の間で有意な差がみられた。G 試行 (6%G 溶液) は WAT 試行と比較して有意な差はみられなかった。CMR 試行は CMS 試行との効果に違いはみられなかった。本研究と同じプロトコルを使用して 8%G 溶液を摂取した先行研究⁶¹⁾では、WAT 試行と比較してパフォーマンスの低下を有意に抑制した。この点から、本研究で使用した 6%G 溶液の単回摂取は、8%G 溶液と比べ摂取エネルギー量が少ない分、エネルギーの枯渇が早期に現れ、WAT 試行と同様にパフォーマンスの低下に繋がったと考えられる。

炭水化物マウスリンスは、45 分間の超高強度間欠運動のパフォーマンスを改善することが報告されている^{79, 80)}。Rollo らの研究では、運動開始から 60 分後に有意な効果はみられなかったが、75~90 分の最終セットで炭水化物マウスリンスによるパフォーマンスの改善が観察された⁸⁰⁾。この効果は、長時間運動が引き起こすグリコーゲン貯蔵の減少に起因している。一方、60 分間の高強度運動後に効果がみられなかった Dorling と Earnest の研究⁹⁷⁾では、運動性疲労度が低く、体内のグリコーゲンが枯渇していない可能性があるとしている。

G 試行の血糖値は、他の試行よりも有意に高値を示した。WAT, CMR 及び CMS 試行では、血糖値の経時的変化は観察されなかった (Figure15)。この結果は、先行研究⁷¹⁾の結果と一致している。炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーの使用で体内に入る総エネルギー量は、約 2.2 kcal (6% 炭水化物 溶液: 0.6 ml × 15) であった。本研究では、超高強度間欠運動を含む 4 時間以上にわたる長時間運動により、内因

性エネルギーの枯渇が進んでいたにもかかわらず、**CMR** と **CMS** 試行の平均パワー値が運動の後期まで維持されることを示している。したがって、**CMR** と **CMS** 試行の運動パフォーマンス低下抑制の機序は、炭水化物マウスリンスによる効果が、エネルギー摂取とは異なる機序によるものと推測できる^{64, 77, 98)}。

3.4.2. 炭水化物マウスリンスと運動性疲労の関係

運動性疲労は、人が運動に必要な力を発揮できない状態として定義されている⁹⁹⁾。長時間運動は、筋肉と肝臓のグリコーゲンの枯渇と、運動性疲労を引き起こす¹⁰⁰⁾。集中力やモチベーションの欠如など長時間運動で発生する疲労の要因に関する情報¹⁰¹⁾は、脳に統合され、「中枢性疲労」を引き起こす¹⁰²⁾。これらの情報は意識的または無意識のうちに脳から運動にフィードフォワードされ、運動パフォーマンスの低下を引き起こす¹⁰¹⁾。

長時間運動のパフォーマンス低下を抑制する炭水化物マウスリンスの効果は、神経メカニズムが関与していると推測されている⁶⁷⁾。口腔内で炭水化物が感知され、線条体の一部を形成する背外側前頭前皮質、前帯状皮質、及び尾状核内の脳領域が活性化される⁷¹⁾。味覚を感知する報酬系に関わる眼窩前頭皮質も関与している^{103, 104)}。また、炭水化物マウスリンスは脳の実行機能と自制心を高めるため⁶⁸⁻⁷⁰⁾、自制心に関わる中枢性の疲労状態においては、炭水化物マウスリンスのエルゴジェニック効果を高めることが報告されている⁶⁹⁾。他の研究では、炭水化物マウスリンスがレジスタンス運動中のパフォーマンスと **RPE** を改善することが示されている^{77, 78, 105, 106)}。また、絶食状態は摂食状態よりも炭水化物マウスリンスの効果が増強される可能性があると報告されている⁷³⁾。

本研究では、運動パフォーマンスの有意な改善が第 3 セットと 第 4 セットでみられた。これらのことから、筋肉と肝臓のグリコーゲンの枯渇する超高強度間欠性運動を含む長時間運動の終盤に向かって、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウスプレーは、報酬と運動制御に関与する脳領域を活性化し、パフォーマンスの低下抑制をもたらした可能性が示唆された。

3.4.3. 炭水化物マウスプレー方法への展望

これまで、炭水化物マウスリンスの使用は、実験室での基礎研究によって広く研究されてきた。しかし、口をすすぐ行為自体が、パフォーマンスに悪影響を与え⁹⁴⁾、陸上競技場や体育館、競技場でのプレー中に、マウスリンス後に溶液を吐き出す行為は適さない可能性があるなど、実際のスポーツシーンへの適用には多くの課題が残されている。

今回の研究で、CMR と CMS による 2 種類の炭水化物マウスリンス方法には、運動パフォーマンス改善効果に差異がないことが明らかになった。このことから、炭水化物マウスプレーは、競技の直前や競技中に衛生的かつ簡便に使用でき、スポーツシーンの他、運動性疲労や中枢性疲労を引き起こす現場での汎用的な活用が考えられる。

3.4.4. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、実験の参加者が 8 人という人数であったことである。本研究の参加者数は少ないが、4 試行を同じ条件下で 4 時間以上実施する必要があり貴重な研究であった。第 2 に、血液学的及び他の生化学的パラメータを調査できていない。第 3 に、一人一人の食事管理や疲労耐性の個人差を考慮することでより詳細な分析が可能であったことは否めない。これらのことから、炭水化物マウスリンスによる長時間運動中のパフォーマンスを向上する栄養戦略を発展させるために、より大きなサンプルサイズを使用することを今後の課題とする。

3.5. 結論

CMR 及び CMS は超高強度間欠性運動を含む長時間運動中のパフォーマンスの低下を抑制させる「疲労抑制効果」があることが示唆された。また、その効果には CMR と CMS による 2 種類の炭水化物マウスリンス方法の違いによる差異はないことが明らかになった。

第4章 認知症予防教室における炭水化物マウスリンス介入が認知機能に及ぼす影響

4.1. 目的

研究課題1より、30分間のBEは、脳血流量を増加させ、認知機能を改善させることに加え、PX摂取により、酸素運搬効率を高め、認知機能が相乗的に改善される可能性があることが示唆された。

研究課題2では、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーは、運動性疲労状態での運動パフォーマンスの低下を抑制させる効果が明らかになった。口腔内に含んだ炭水化物の刺激情報は、DLPFC、線条体、帯状皮質といった脳の報酬系関連領域を活性化させることによって、運動や認知機能を向上させることが示されている^{64, 65, 68, 69, 73, 75, 107}。加えて、炭水化物マウススプレー方法は、炭水化物マウスリンス方法と同等の効果が確認された。糖質を口腔内に含み摂取しない炭水化物マウススプレー方法は、糖質が体内に吸収されることが殆どなく、血糖値の変化に関与しないことから、糖質制限等がある状況下や、溶液を吐き出すことが出来ない環境下において、パフォーマンスの向上に貢献できるコンディショニング法としての可能性が示唆された。

筆者は、認知症予防運動によって活性化される脳領域と炭水化物マウスリンスによって活性化する脳領域が同じDLPFCである共通性を見出した。そして、認知症予防プログラムに炭水化物マウスリンスを導入することで、認知機能改善の相乗作用が期待できるのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、認知症予防教室において炭水化物マウスリンス介入が参加者の認知機能に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

4.2. 研究方法

4.2.1. 参加者

対象は、S市で募集された要支援・要介護認定を受けていない65歳以上の高齢者対象の認知症予防教室（3か月，11回）の参加者とした。認知症予防教室はS市の介護予防事業の一環であり，市内6地区で開催されている。そこで本研究の趣旨を記した書面を配布し募集した。最終的には，1地区の24人を対象に，炭水化物マウスリンス介入実験の調査を行った。途中で教室を中止した参加者や，測定日に欠席した参加者を除き，最終的に19人（マウスリンス群；以下MR群と略す）を本研究分析対象者とした（Table6）。MR群は，平均年齢 74.7 ± 4.9 歳，男性1人，女性18人である。対照群（以下CON群と略す）は，堺市の他地区にて，同じ内容の教室（マウスリンス介入なし）を受講した128人（平均年齢 74.5 ± 5.1 歳，男性13人，女性115人）であった。

Table6 Characteristics of the MR and control groups.

		age(year)	BMI
	number(F:M)	(mean±SD)	(mean±SD)
MR	19(18:1)	74.7±4.9	22.2±3.0
CON	128(115:13)	74.5±5.1	22.9±3.3

BMI : Body Mass Index, MR: mouth rinse intervention,

CON : Control, F: female, M: male, SD: standard deviation.

4.2.2. 認知症予防教室内容

認知症予防教室の指導は、S市が委託した業者によって実施された。本研究対象の認知症予防教室は、脳活性のための知的プログラムや健康に関する講義と、座位による運動プログラムで構成された2時間の活動である (Figure16)。運動プログラムは、S市の介護予防体操として考案された BE⁸⁴⁾を含む内容である。MR群は、教室参加中15分毎に炭水化物マウスリンスを行い、CON群は、同じプログラムを炭水化物マウスリンス介入無しで実施した。

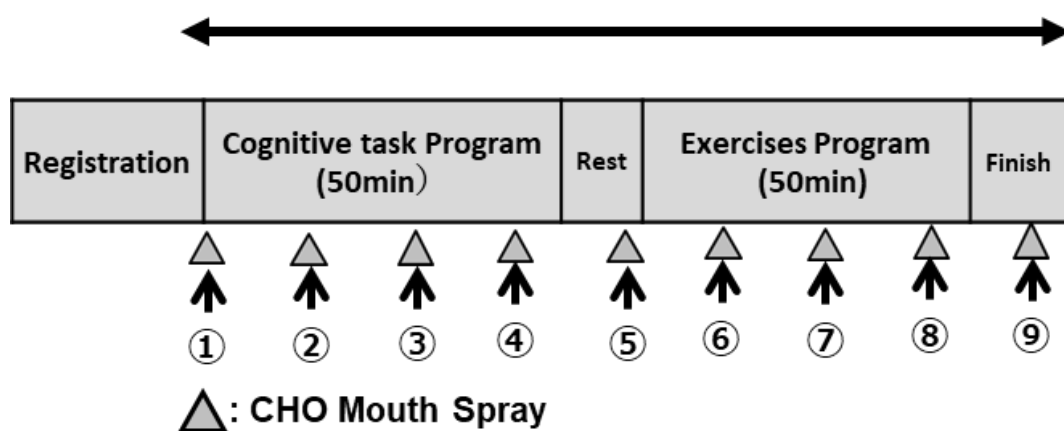


Figure16 Experimental Protocol.

4.2.3. 炭水化物マウスリンスの実施

炭水化物マウスリンスは、6%グルコース溶液（和光純薬工業，大阪，日本）を使用し，教室プログラム実施中に高齢者でも安全にかつ，簡便に口に炭水化物溶液を噴霧できる炭水化物マウススプレー方法を採用した．スプレーは，1度につき口腔内に6回炭水化物溶液を噴霧した¹⁰⁸⁾．炭水化物マウスリンス実施のタイミング及び回数については，先行研究⁷³⁾を参考に15分毎とし，教室開始時から15分毎にベルで合図を送り，炭水化物マウスリンスを1回（6噴霧）行い，2時間で合計9回実施した．なお，MR群は認知機能の評価を行った初回と最終回に炭水化物マウスリンスは実施しなかった．

4.2.4. 認知機能評価

認知機能の評価には，TMT-A及びTMT-Bを用いた．TMTは，教室の初回（事前テスト）と最終回（事後テスト）に実施した．TMTの測定結果は，TMT値としてすべて秒単位で表し分析を行った．

4.2.5. 分析方法

教室の初回及び最終回に実施したTMT値は，炭水化物マウスリンス条件及び測定時期（教室前後）を要因とした反復測定の二元配置分散分析によって，評価項目に対する要因の交互作用及び主効果を検討した．その後，MR群の教室前TMT値の中央値で2グループに分け，55秒未満を「高成績グループ（以下MRHSと略す）」9人（TMT-A事前：平均値 $40.0 \pm 3.2s$ ），55秒以上の「低成績グループ（以下MRLSと略す）」10人（TMT-A事前，平均値 $83.6 \pm 17.3s$ ）でグループ間を比較した．CON群は，認知機能が同等になるようにMR群の中央値（55秒）で分け，CON高成績グループ（以下CONHSと略す）73人（TMT-A事前，平均値 $42.6 \pm 7.3s$ ），CON低成績グループ（以下CONLSと略す）55人（TMT-A，平均値 $73.0 \pm 19.4s$ ）とした．TMT値の教室の各グループ間の前後比較は，対応のあるt検定を用い，MR群とCON群の比較には対応のないt検定を用いた．また，教室前の認知機能レベルと教室前後のTMT変化量（事前TMT値－事後TMT値：以下 Δ TMTと略す）の相関にはSpearmanの相関係数を用いた．これらの統計処理にはSPSS Statistics 27（IBM SPSS Statistics27ソフト

ウェア; SPSS Inc. 東京, 日本) を用いた。なお, すべての測定値は, 平均値±標準偏差で表記し, 有意水準は両側検定で危険率 5%未満とした。

4.2.6. 倫理的配慮

本研究は, ヘルシンキ宣言を尊重し, 参加者の人権および利益の保護に配慮した研究計画を行い, 関西大学人間健康学部研究倫理委員会の承認を経て実施した (承認番号 2019-12) 。

4.3. 結果

4.3.1. 教室実施と炭水化物マウスリンス介入による認知機能向上の効果

教室前後の TMT 値の結果を Figure17 に示した. TMT-A, B 値に対して炭水化物マウスリンス条件に対する有意な交互作用はなかった(TMT-A ; $F(1,145) = 0.060, p = 0.807$, TMT-B ; $F(1,145) = 0.035, p = 0.852$). TMT-A 値は, 両条件で測定時期の主効果がみられた($F(1,145) = 23.089, p < 0.01$). TMT-B 値に関しては, 主効果はみられなかった($F(1,145) = 0.148, p = 0.701$).

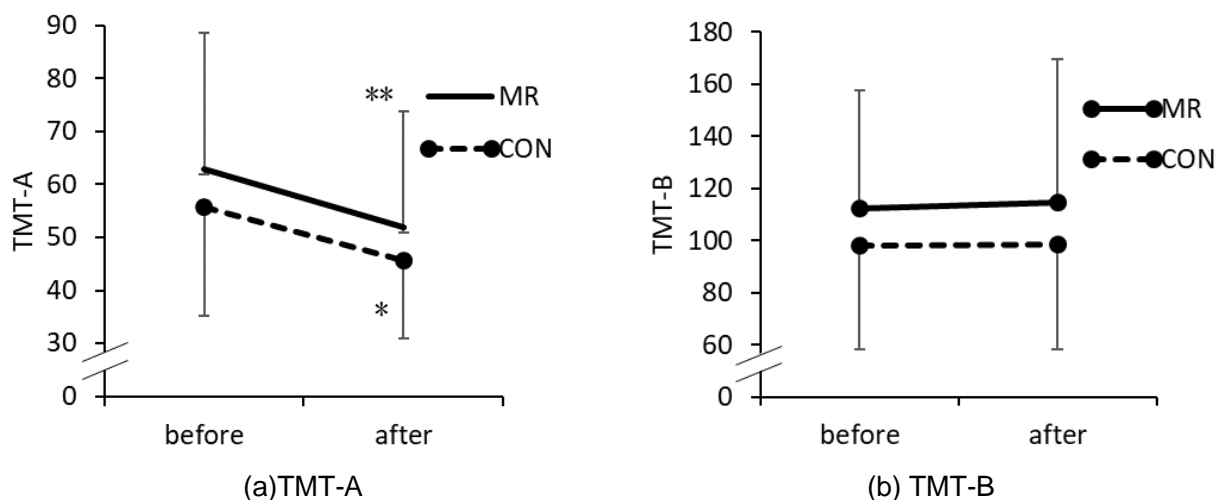


Figure17 Comparison of TMT scores between MR intervention and control groups. Pre-test(before) and post-test (after) TMT scores were compared in MR and CON conditions. (a) changes in TMT-A, (b) changes in TMT-B. MR: mouth rinse, CON: control group. Before vs after TMT-A, MR : * $p < 0.05$, before vs after TMT-A , CON: * * $p < 0.01$.

4.3.2. 成績別比較の結果

Table7 に成績別各グループの教室前後の TMT 値と変化量 (Δ TMT) を示した. 4 グループの TMT-A 値は向上し, 特に低成績グループでは, MR 群と CON 群ともに有意な成績の向上がみられた(MR 群: $p < 0.05$, CON 群: $p < 0.01$). TMT-B 値では, いずれの群・グループともに差異はみられなかった.

事前テストの TMT-A 値と, 前後の変化量 (Δ TMT-A,B) との相関を示した (Figure18,19). TMT-A 値 (事前) と Δ TMT-A において, CON 群では全体と低成績グループで正の相関(CON-All: $r = 0.577$, CONLS: $r = 0.668$, $p < 0.01$)がみられた (Figure18(b,f)). MR 群では, 低成績グループで正相関に有意傾向がみられた(MRLS: $r = 0.578$, $p = 0.08$) (Figure 18(e)). 一方, TMT-A 値 (事前) と Δ TMT-B において, CON 群では相関がみられなかったが, MR 群では, 全体で有意な正の相関がみられ (MR-All: $r = 0.531$, $p < 0.05$), 特に低成績グループで強い正の相関(MRLS, $r = 0.863$, $p < 0.01$)がみられた (Figure19(a,e)).

Table7 Comparison of TMT scores between low and high MR intervention and control groups.

	HighScore-group				Low Score-group			
	MRHS	CONHS	<i>p</i>	<i>d</i>	MRLS	CONLS	<i>p</i>	<i>d</i>
n	9	73			10	55		
Age(year) means±sd	72.3±4.2	72.7±4.6			76.8±4.8	77.0±4.7		
TMT-A								
before	40.0 ± 3.2	42.6 ± 7.3			83.6 ± 17.3	73.0 ± 19.4		
after	37.6 ± 10.2	39.2 ± 12.4 [*]			64.6 ± 22.1 [*]	53.9 ± 13.0 ^{**}		
<i>d</i>	0.32	0.32			0.96	1.16		
TMT-B								
before	92.2 ± 41.4	86.5 ± 38.1			130.3 ± 43.0	112.8 ± 36.3		
after	100.6 ± 43.2	83.0 ± 26.2			127.3 ± 63.1	119.5 ± 46.1		
<i>d</i>	0.20	0.1			0.06	0.2		
ΔTMT-A	2.4 ± 7.9	3.3 ± 11.8	<i>n.s</i>	0.08	19.0 ± 26.5	19.1 ± 19.6	<i>n.s</i>	0.37
ΔTMT-B	-8.3 ± 27.4	3.9 ± 33.8	<i>n.s</i>	0.00	3.0 ± 28.4	-6.65 ± 34.8	<i>n.s</i>	0.28

Significant difference within groups (before vs after), **p* < 0.05, ***p* < 0.01

n.s: Not Significant

d: Cohen's d

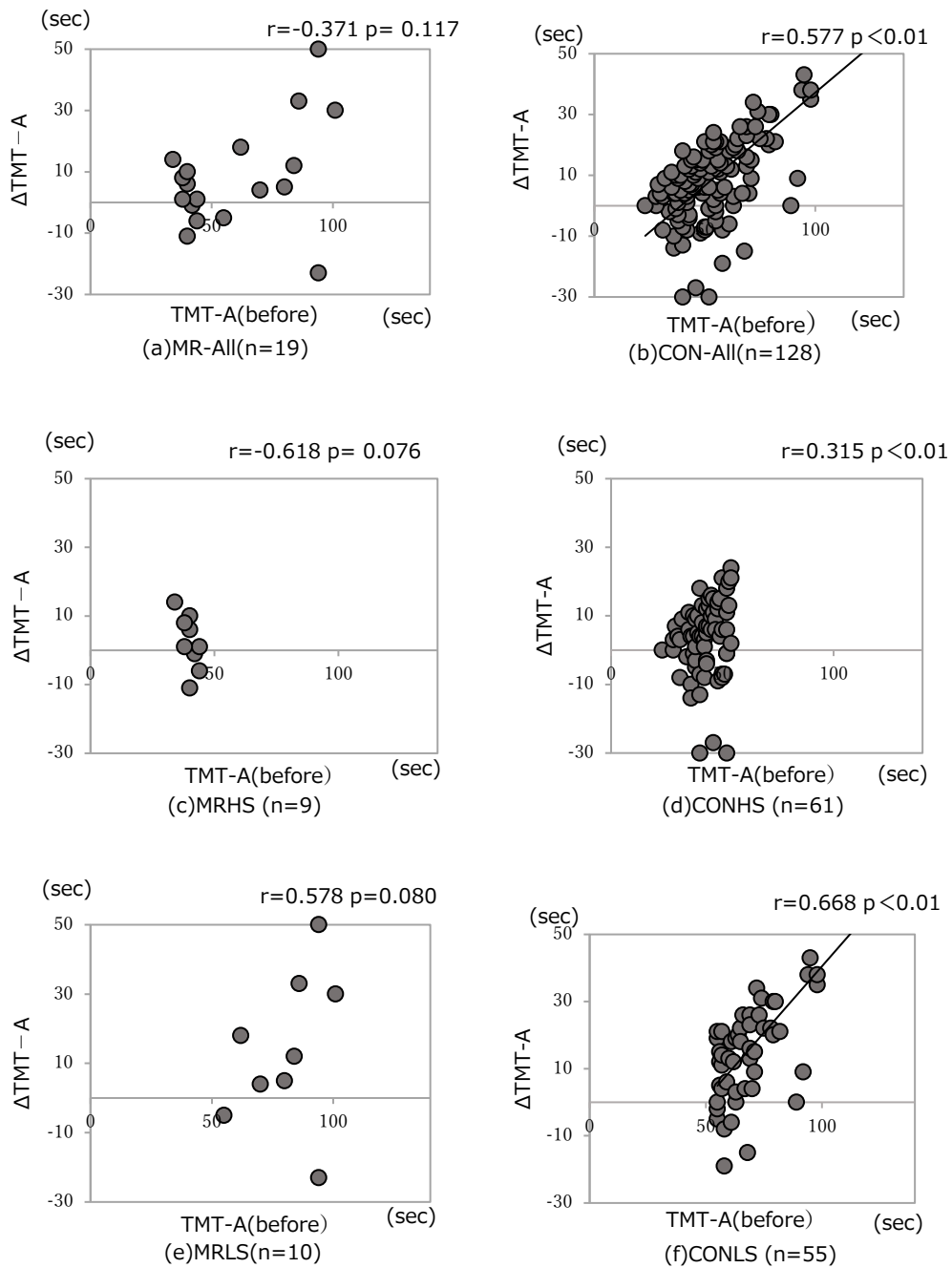


Figure18(a-f) Correlations : TMT-A (before) and Δ TMT-A.

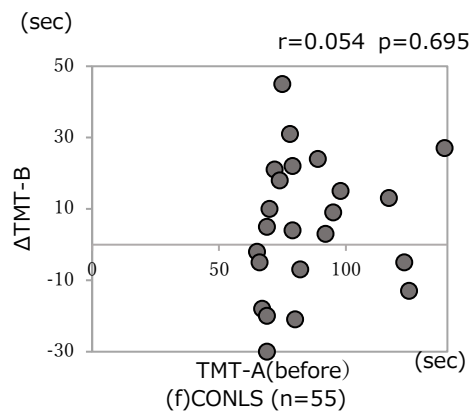
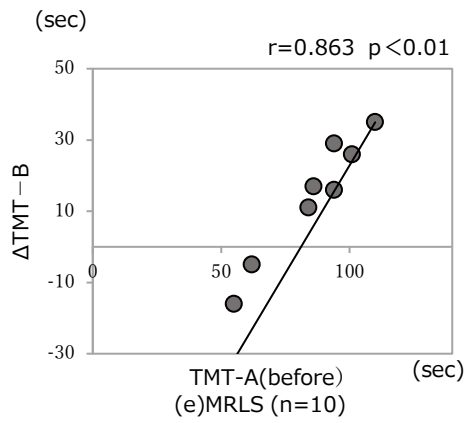
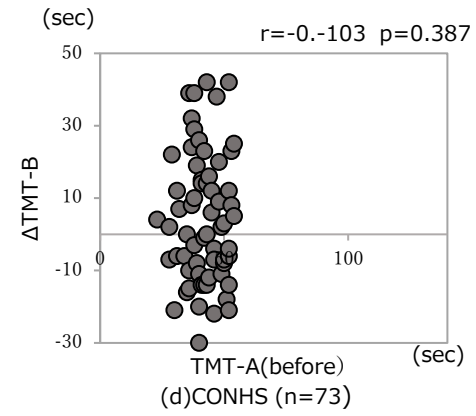
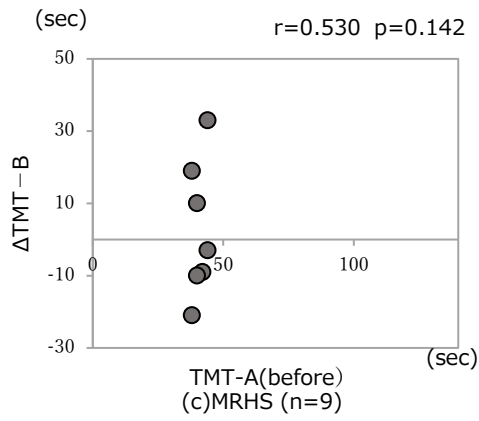
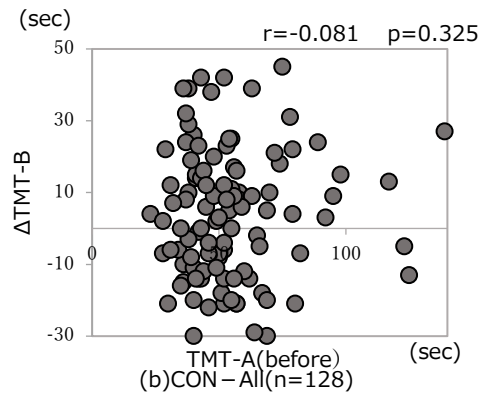
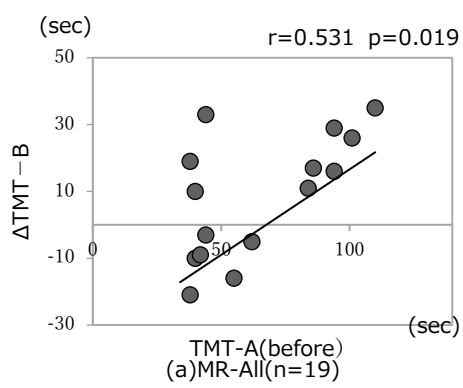


Figure19 (a-f) Correlations : TMT-A (before) and Δ TMT-B.

4.4. 考察

本研究では、認知症予防教室における炭水化物マウスリンス介入が参加者の認知機能に及ぼす影響を明らかにした。本研究の結果は、炭水化物マウスリンス条件及び CON 条件の両条件で対象者の TMT-A 値が向上し、認知機能が改善した。しかし、TMT-B 値では両条件ともに向上がみられず、また炭水化物マウスリンス介入の交互作用はなかった。成績別グループによる教室前後の比較では、両条件で事前テストの低い参加者ほど Δ TMT-A 値が向上した。また、MR 群の低成績グループにおいて、 Δ TMT-B 値がより向上し、事前 TMT-A 値と Δ TMT-B の間に強い正の相関がみられ、CON 群ではみられなかった。この結果から、炭水化物マウスリンスが低成績者の認知機能改善に影響を及ぼした可能性が考えられた。

4.4.1. 教室プログラムの効果

教室プログラム後の TMT-A 値は両条件で向上し、炭水化物マウスリンス条件において交互作用はなかった。また、成績別グループ比較からは、事前テストの TMT-A 値の低い参加者ほど、TMT-A 値の向上がみられた。TMT-B については、両条件で教室後に向上がみられなかった。この要因には、TMT-B の課題の複雑さと脳の活性化の関与が考えられる。TMT-A は数字のみを扱うのに対し、TMT-B は、数字と平仮名を交互に選択する能力が求められ、TMT-A は注意の選択性を、TMT-B は注意の転換性と分配性を反映する^{109, 110)}。一般に、TMT は加齢により成績が低下し、身体機能の低下や転倒発生の予測¹¹¹⁾の他、TMT-B の成績低下は、脳損傷などの症状¹¹⁰⁾や、軽度認知障害 (MCI) の有無の指標²⁸⁾となる。また、TMT の実施中の脳血流量は、TMT-A と比較して TMT-B において有意に増加がみられ^{93) 112)}、前頭前野の広領域で活性化をすることが確認されている¹¹³⁾。これらの先行研究から、本研究で TMT-B の成績に改善がみられなかった要因については、実行機能の向上に関与する脳領域への活性化が、TMT-B 測定時に十分でなかった可能性が考えられた。加えて、認知機能が低下傾向にある参加者ほど、事後の成績が向上し、高成績な参加者ほど向上がみられなかった要因については、健常高齢者においては、学習実験などで試行を重ねても遂行がそれ以上伸びない頭打ち状態となる天井効果¹¹⁴⁾などから、改善効果が得られなかった可能性も考えられた。この点については、認知機能の評価方法や分析方法を検討する必要がある。これらのことから、3 か月の認知プログラムと運動プログラムで構成された認

知症予防教室プログラムは、TMT-A に関与する認知機能を改善することが示唆された。

4.4.2. 炭水化物マウスリンス介入の可能性

本研究の仮説は、認知症予防教室に炭水化物マウスリンスを導入することで、認知機能を相乗的に改善させることであった。本結果からは、炭水化物マウスリンス介入による効果はみられなかったが、MR 群の認知機能に低下傾向がある参加者ほど、より TMT-B の成績が向上したことが相関より明らかになった。炭水化物マウスリンスは、報酬系等の脳領域を活性化し^{64, 65)}、中枢性疲労状態にある場合により効果的であることが報告されている⁶⁹⁾。若年成人を対象とした炭水化物マウスリンスの効果は、体内のエネルギーが枯渇し、運動性疲労状態や中枢性疲労の状態での効果が明らかになった¹⁰⁸⁾。高齢者のなかでも、認知機能が低下傾向にある高齢者は、加齢に伴う身体機能や筋力低下に加え、注意力等の認知機能が低下しやすい状態にある。このような参加者に対して、炭水化物マウスリンスが疲労状態の前頭前野を活性化し、運動プログラムのパフォーマンスを高め、成績の向上に影響を及ぼした可能性が推察される。

4.4.3. 本研究の限界

本研究には複数の研究の限界が存在する。本実験は、地域で募集された教室プログラムにおける参加者への介入実験であり、炭水化物マウスリンス介入の対象人数を十分に集めることが出来なかった。またランダム化比較試験ができず、結果の解釈には限界があった。加えて、参加者の栄養状態や日常生活における身体活動を含めた健康状態、心身の疲労状態、生活習慣等の炭水化物マウスリンスに関与する指標の評価が出来てはいない。炭水化物マウスリンスは、口腔内にある味蕾によって炭水化物を察知し⁶⁷⁾、体内のエネルギーが枯渇状態時に、運動パフォーマンスの低下を抑制する。このため、参加者自身の体内の栄養状態が結果を左右する可能性が考えられる。以上のことより、対象人数を増やし、丁寧なパイロット研究を積み上げる必要があり検討の余地が残された。

4.5. 結論

認知症予防運動と炭水化物マウスリンス介入の併用は、認知機能に低下傾向がみられる参加者に対して、認知機能を相乗的に改善する可能性が示唆された。

第5章 総合考察

5.1. 総合考察

超高齢社会を迎えた我が国では認知症対策は喫緊な課題である。認知症の予防法の開発も様々な研究機関が総力をあげて取り組み、多くの研究成果も発表されている。非薬物療法としての運動習慣は、認知症の発症リスクを低下することが科学的エビデンスと共に報告されており、特に認知活動を伴う複合的な運動は、脳領域の活性化を促進し、認知機能の改善効果が明らかにされている。

2015年の機能性表示食品制度導入に伴い、保健機能食品の研究・開発が急速に進み、近年では、栄養素の機能性が及ぼす健康やアスリートのパフォーマンス向上効果が明らかにされている。そこで本研究は、食品のもつ機能性に着目し、PXと炭水化物を取り上げ、栄養素の介入が認知症予防運動において、認知機能改善に相乗作用を及ぼす可能性について明らかにすることを目的とした。

研究課題1では、若年成人を対象に、BEが認知機能に与える効果を確認し、中高年者を対象に、BEと4週間のPX摂取が認知機能の改善に及ぼす影響について明らかにした。この結果、BEは、脳血流量を増加させ、その後の認知機能を改善させるエクササイズであり、また、4週間のPX摂取により、認知機能とCS-30が改善した。さらには、運動習慣の少ない傾向にある参加者ほど、PX摂取後に改善する傾向がみられた。

PXは7種類（カプサンチン、ククルビタキサンチンA、β-クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、カプソルビン、クリプトカプシン、カプサンチン、3,6-エポキシド）のキサントフィル9mgが含まれている。赤血球膜へ局在するキサントフィル⁹⁰⁾は、赤血球変形能の向上、抗酸化作用の向上、酸素運搬効率の向上といった機能により、脳への酸素供給向上に寄与することで間接的な認知機能向上に役割を果たしている可能性が推察された³⁷⁾。また、PXは、ルテイン⁸⁾と同じく直接的な脳神経細胞保護に寄与した可能性も考えられることから、本研究での認知機能改善の効果は、間接的・直接的の両方とも作用した可能性も考えられる。加えて、BEは、複合的な運動により脳血流量や脳活性を促進する効果のあるエクササイズであり、PXを摂取した上でのBEの実施が成績向上に繋がったと推察できる。以上のことから、本研究はBEとPXの介入による認知機能の改善効果の可能性が示唆された。

研究課題2では、炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーが超高強度間欠性運動を含む長時間運動中のパフォーマンスに及ぼす効果を検証した。その結果、

炭水化物マウスリンス及び炭水化物マウススプレーは運動性疲労状態での長時間高強度運動中のパフォーマンス低下を抑制させ、これら 2 種類の炭水化物マウスリンス方法には、運動パフォーマンス改善効果に差異がないことが明らかになった。糖質を口腔内に含み摂取しない炭水化物マウススプレー方法は、糖質が体内に吸収されることが殆どなく、血糖値の変化に関与しないことから、糖質制限等がある状況下や、溶液を吐き出すことが出来ない環境下において、パフォーマンスの向上に貢献できるコンディショニング法として汎用的な利用が期待できる。

炭水化物マウスリンスは、DLPFC や脳の報酬系を活性化し、運動性疲労や中枢性疲労状態における運動パフォーマンス^{64, 65, 68, 69, 73, 75, 107}や、自制心や実行機能に関連する作業能力の改善に有効である⁶⁸⁻⁷⁰。特に DLPFC は、認知症予防運動や、認知課題実行時に活性化が高まる脳部位であり、炭水化物マウスリンスと認知症予防で共通する重要な脳領域である。このため、認知症予防プログラムに炭水化物マウスリンスを導入することで、認知機能改善の相乗作用が期待できるのではないかと仮説を立てた。

そこで、研究課題 3 では、BE を用いた 3 か月の認知症予防教室に、炭水化物マウスリンス介入が、参加者の認知機能に及ぼす影響について検証した。炭水化物マウスリンスは、利便性のある炭水化物マウススプレー法を用いた。その結果、認知症予防教室に炭水化物マウスリンスを導入することより、認知機能の低下傾向がみられる参加者に対して、相乗的に認知機能の改善効果を生む可能性が示唆された。

本研究の意義は、認知症予防運動に栄養素の介入が認知機能に及ぼす影響を明らかにし、認知症予防プログラムの新たな可能性を見出すことであった。抗酸化作用のあるパプリカキサントフィルと脳のエネルギー源である炭水化物を取り上げ、3 つの研究課題を通して検討した。

PX の継続的な摂取は、赤血球変形能を保ち、酸素運搬効率を改善する栄養素の機能性があるため、中高年者の脳の活性化に寄与し、認知機能の改善効果が示唆された。

認知症予防教室への炭水化物マウスリンスの介入は、複合的な運動である BE と炭水化物マウスリンスのいずれも DLPFC 等の脳領域を活性化させることから、認知機能の低下傾向がみられる参加者に対し、認知機能を相乗的に改善させる可能性が示唆された。すなわち、脳を活性化させる複合的な運動に PX 摂取や炭水化物マウスリンス

ス等の脳領域を活性化させる栄養素介入を併用することで、認知機能改善により相乗的な効果を及ぼす可能性が考えられた。

5.2. 提言と課題

認知症予防には、運動をはじめ、口腔機能の向上、栄養改善、社会交流、趣味活動などの日常の取り組みを積極的に行うことが効果的である。なかでも、認知症予防運動プログラムは、単調な運動よりも複合的な運動の方が効果的であり、同じ活動を繰り返す反復運動よりも変化を伴う運動の方が、より認知機能を活性化させる。

本研究で用いた BE は、複合的な動きを組み合わせ、運動実施者の嗜好や流行している音楽伴奏に合わせてられる可変的で低強度の運動プログラムである。足のステップ動作や、リズムの速度によって運動負荷強度を調節でき、自由なポーズや動きを取り入れたり、複数人で一緒に合わせたりして動くことができ、一体感や満足感を得られる変幻自在の運動プログラムである。認知機能改善に効果的な有酸素性運動は、心肺機能を高めることで、脳をはじめ全身への血流量を増加させるが^{14, 15)}、運動の実施や運動習慣の継続が困難な高齢者も想定される。認知症予防には、高齢者の脳を活性化させる取り組みが重要である。その意味でも BE は、音楽やリズムを用いた可変的な低強度運動で、運動習慣の維持が困難な高齢者にとっても、取り組みやすいプログラムである。

本研究で用いた栄養素は PX と炭水化物であった。PX は、赤パプリカから抽出した複数のキサントフィルを含むサプリメントであり、栄養素の機能性に関する複数の機序がある。炭水化物マウスリンスは、代謝を伴わず、運動パフォーマンス低下の抑制効果がある栄養戦略であり、炭水化物マウススプレー方法は、簡便で衛生的な方法である。本研究は、アスリートを対象とした PX、または、炭水化物マウスリンスの運動パフォーマンス向上に関する機序をもとに、認知症予防運動と栄養素の介入で認知機能を相乗的に改善させる可能性を見出した。

以上のことから、本研究成果に基づく認知症予防プログラムの提案として、1 つ目には、BE にダンス的要素等を取り入れバリエーションを増やし、高齢者だけでなく、あらゆる世代の老若男女が楽しめる、脳が活性化し認知機能を改善させる運動プログラムを普及させること、2 つ目として、その運動に栄養素を導入し認知機能改善効率を相乗的に高める方法の提示である。超高齢化社会を迎え、世界中で認知症予防やアン

チエイジングへの意識が高まっている。MCI やフレイル¹¹⁵⁾といった認知症を発症する前段階から、認知機能の低下傾向にある人に対しては、健康寿命延伸に向けた取り組みが重要であり、今後の認知症予防の施策への効果的な活用が期待できる。

本研究の課題として、生化学的な指標の評価が出来てはいない。また、新型コロナウイルスの流行により参加対象者が制限され、ランダム化比較試験等の実験が十分に出来なかった。これらの点については、対象人数を増やし、引き続き新たな認知症予防プログラムの開発にむけて、継続的な研究が必要である。

第6章 結論

認知症予防運動における栄養素介入が及ぼす効果に関する研究の結果、以下の知見を得ることができた。

- ① BE と 4 週間の PX 摂取は、認知機能を相乗的に改善させる可能性があることが示唆された。
- ② 炭水化物マウスリンスと炭水化物マウススプレーは、疲労困憊時の運動パフォーマンスの低下抑制に効果的であった。また、その効果には、マウスリンスとマウススプレーの方法の違いによる差異はないことが明らかになった。
- ③ 炭水化物マウスリンスを導入した認知症予防運動は、認知機能の低下傾向がみられる参加者に対し、認知機能を相乗的に改善させる可能性が示唆された。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 知ることからはじめよう みんなのメンタルヘルス 総合サイト.
https://www.mhlw.go.jp/kokoro/know/disease_recog.html. (2022年8月22日アクセス可能) .
- 2) 厚生労働省老健局. 認知症施策の総合的な推進について (参考資料) .
<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>. 2019:(2022年8月22日アクセス可能) .
- 3) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011;10(9):819-828.
- 4) Satoh M. The Effectiveness and Its Mechanism of Physical Exercise to Dementia. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*. 2018;55(8):658-663.
- 5) 厚生労働省. 認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン) ～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～ (概要)・本文付き.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/nop_1.html.2017. (2022年8月28日アクセス可能)
- 6) 厚生労働省. 総合事業 (介護予防・日常生活支援総合事業) .
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000192992.html>. (2022年8月30日アクセス可能) .
- 7) 寺田新. スポーツ栄養学 : 科学の基礎から「なぜ?」にこたえる: 東京 : 東京大学出版会; 2017.
- 8) Johnson EJ. A possible role for lutein and zeaxanthin in cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*. Nov 2012;96(5):1161S-1165S.
- 9) Davinelli S, Ali S, Solfrizzi V, et al. Carotenoids and Cognitive Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Intervention Trials. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2).
- 10) 大澤俊彦. 認知症と抗酸化—Overview. 吉川敏一, 編. 認知症と機能性食品:最新動向とその可能性. 大阪 : フジメディカル出版. 2018;14-21.

- 11) 倉重恵子, 曾我俊博, 横山和仁. カシス由来ポリフェノール摂取による認知機能 (注意・集中力) 向上効果に関するパイロット・スタディ. 日本健康開発雑誌. 2021;42(0):37-48.
- 12) Tadokoro K, Morihara R, Ohta Y, et al. Clinical Benefits of Antioxidative Supplement Twendee X for Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Prospective Interventional Study. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(3):1063-1069.
- 13) 内閣府. 令和 4 年版高齢社会白書.
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/gaiyou/04pdf_indexg.html. 2022. (2022 年 8 月 22 日アクセス可能) .
- 14) Song D, Yu DSF, Li PWC, et al. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* Mar 2018;79:155-164.
- 15) Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, et al. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc.* Apr 2003;51(4):459-465.
- 16) Soshi T, Andersson M, Kawagoe T, et al. Prefrontal Plasticity after a 3-Month Exercise Intervention in Older Adults Relates to Enhanced Cognitive Performance. *Cereb Cortex.* Aug 26 2021;31(10):4501-4517.
- 17) Satoh M, Ogawa J, Tokita T, et al. The effects of physical exercise with music on cognitive function of elderly people: Mihama-Kiho project. *PLoS One.* 2014;9(4):e95230.
- 18) Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav Immun.* Jul 2012;26(5):811-819.
- 19) 島田裕之. 運動による脳の制御ー認知症予防のための運動ー. 島田裕之, 編. 東京: 杏林書院: 2015.

- 20) 厚生労働省. 健康日本 21.
https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/b2.html. (2022年8月22日アクセス可能) .
- 21) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター. 認知症予防運動プログラム「コグニサイズ」. <https://www.ncgg.go.jp/hospital/kenshu/kenshu/27-4.html>. 2022. (2022年8月22日アクセス可能) .
- 22) Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front Hum Neurosci*. 2011;5:26.
- 23) Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:8.
- 24) 渡邊正孝. 前頭前野. 脳科学辞典 <http://bsd.neuroinf.jp/wiki>. 2013: (2022年8月22日アクセス可能) .
- 25) 加藤伸司. 改訂長谷川式簡易知能評価スケールの作成. *老年精神医学*. 1991;2(0):1339-1347.
- 26) Folstein MF. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
- 27) 箱田裕司, 渡辺めぐみ. 新ストループ検査 II. 東京: トーヨーフィジカル. 2005.
- 28) 一般社団法人日本高次脳機能障害学会: *Trail Making Test 日本版 (TMT-J)*. 東京: 株式会社新興医学出版社. 2019.
- 29) 眞田敏, 新谷真以, 福田あやこ. *Trail Making Test 指標の発達的变化の検討*. 岡山大学大学院教育学研究科研究集録. 2012;150:9-16.
- 30) Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, et al. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage*. 2010;50(4):1702-1710.

- 31) Hyodo K, Dan I, Kyutoku Y, et al. The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *Neuroimage*. 2016;125:291-300.
- 32) Hyodo K, Dan I, Suwabe K, et al. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiol Aging*. 2012;33(11):2621-2632.
- 33) Byun K, Hyodo K, Suwabe K, et al. Possible neurophysiological mechanisms for mild-exercise-enhanced executive function: An fNIRS neuroimaging study. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2016;5(5):361-367.
- 34) Suwabe K, Byun K, Hyodo K, et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 9 2018;115(41):10487-10492.
- 35) Byun K, Hyodo K, Suwabe K, et al. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *Neuroimage*. 2014;98:336-345.
- 36) 塚本敏人, 橋本健志, 平澤愛, 他. 自発的過換気による急性の脳血流量の減少が認知機能に及ぼす影響. *日本生理人類学会誌*. 2014;19(4):225-232.
- 37) Ichihara T, Nishino A, Takaha T, et al. Effect of paprika xanthophyll supplementation on oxygen uptake in athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2018;7(4):247-252.
- 38) Chroboczek M, Kostrzewa M, Micielska K, et al. Effect of Acute Normobaric Hypoxia Exposure on Executive Functions among Young Physically Active Males. *J Clin Med*. 2021;10(8).
- 39) Goodall S, Gonzalez-Alonso J, Ali L, et al. Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol*. Jun 1 2012;590(11):2767-2782.
- 40) Ochi G, Yamada Y, Hyodo K, et al. Neural basis for reduced executive performance with hypoxic exercise. *Neuroimage*. 2018;171:75-83.

- 41) Ajmani RS, Metter EJ, Jaykumar R, et al. Hemodynamic changes during aging associated with cerebral blood flow and impaired cognitive function. *Neurobiology of Aging*. 2000;21(2):257-269.
- 42) Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *J Physiol Sci*. 2017;67(3):345-351.
- 43) Catchlove SJ, Macpherson H, Hughes ME, et al. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197055.
- 44) 丸山徹, 小田代敬太. 赤血球変形能の測定と医学的応用. *日本バイオレオロジー学会誌*. 2013;27(1):2-7.
- 45) Nakagawa K, Kiko T, Hatade K, et al. Development of a high-performance liquid chromatography-based assay for carotenoids in human red blood cells: application to clinical studies. *Anal Biochem*. Oct 1 2008;381(1):129-134.
- 46) Nakagawa K, Kiko T, Hatade K, et al. Antioxidant effect of lutein towards phospholipid hydroperoxidation in human erythrocytes. *Br J Nutr*. 2009;102(9):1280-1284.
- 47) 喜古健敬, 仲川清隆, 宮澤 陽夫. 赤血球キサントフィルの生理的意義 : アルツハイマー病の早期発見と食品成分による予防を目指して. *ニューフードインダストリー*. 2015;57(1):47-55.
- 48) Nishino A, Sugimoto K, Sambe H, et al. Effects of Dietary Paprika Xanthophylls on Ultraviolet Light-Induced Skin Damage: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Oleo Sci*. Jul 1 2018;67(7):863-869.
- 49) Yamada M, Matsuda T, Ichihara T, et al. Effects of Orally Ingested Paprika Xanthophylls on Respiratory Metabolism during Endurance Exercise: Study Protocol for an Interventional Randomised Controlled Trial. *Health Science Journal*. 2020;14(1):1-5.
- 50) Maeda H, Nishino A, Maoka T. Biological Activities of Paprika Carotenoids, Capsanthin and Capsorubin. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1261:285-293.
- 51) 衛藤英男. 老化に関連する活性酸素の消去の最近の進展:—カロテノイドによるペルオキシナイトライトの消去を中心に—. *科学・技術研究*. 2020;9(1):5-8.

- 52) 久恒辰博. 食品成分による脳老化改善・認知症予防の可能性. 化学と生物. 2016;54(12):892-900.
- 53) Renzi-Hammond LM, Bovier ER, Fletcher LM, et al. Effects of a Lutein and Zeaxanthin Intervention on Cognitive Function: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial of Younger Healthy Adults. *Nutrients*. 2017;9(11).
- 54) 小沢洋子, 坪田一男. キサントフィル生体調節機能に着目した健康長寿に役立つ高機能型農産物創出のための研究開発. *Anti-aging medicine*. 2011;7(6):847-852.
- 55) Lindbergh CA, Renzi-Hammond LM, Hammond BR, et al. Lutein and Zeaxanthin Influence Brain Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Int Neuropsychol Soc*. Jan 2018;24(1):77-90.
- 56) 朝田隆. 認知症予防の新展開. *認知神経科学*. 2014;15(3):187-192.
- 57) Yook JS, Rakwal R, Shibato J, et al. Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(22):10988-10993.
- 58) Edwards RH. Human muscle function and fatigue. *Ciba Found Symp*. 1981;82:1-18.
- 59) 高橋英幸, 塩瀬圭佑. 筋グリコーゲンと疲労—運動・栄養摂取による変化. 下光輝一, 八田秀雄, 編. *運動と疲労の科学*. 東京:大修館書店. 2018:171-187.
- 60) 川中健太郎, 松井崇. 糖質摂取とパフォーマンス. 寺田新, 編. *2020 年度版スポーツ栄養学最新理論*. 東京:市村出版. 2020:1-24.
- 61) Wadazumi T, Watanabe K, Watanabe H, et al. Effects of a Single Ingestion of Trehalose during Prolonged Exercise. *Sports (Basel)*. 2019;7(5).
- 62) Hamada N, Wadazumi T, Hirata Y, et al. Single Ingestion of Trehalose Enhances Prolonged Exercise Performance by Effective Use of Glucose and Lipid in Healthy Men. *Nutrients*. 2021;13(5).
- 63) Jeukendrup A. A step towards personalized sports nutrition: carbohydrate intake during exercise. *Sports Med*. May 2014;44 Suppl 1:S25-33.

- 64) Chambers ES, Bridge MW, Jones DA. Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity. *J Physiol.* 2009;587(Pt 8):1779-1794.
- 65) Carter JM, Jeukendrup AE, Jones DA. The effect of carbohydrate mouth rinse on 1-h cycle time trial performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(12):2107-2111.
- 66) De Salles Painelli V, Nicastro H, Lancha AH, Jr. Carbohydrate mouth rinse: does it improve endurance exercise performance? *Nutr J.* 2010;9:33.
- 67) Kinnamon SC. Taste receptor signalling - from tongues to lungs. *Acta Physiol (Oxf).* 2012;204(2):158-168.
- 68) Molden DC, Hui CM, Scholer AA, et al. Motivational versus metabolic effects of carbohydrates on self-control. *Psychol Sci.* 2012;23(10):1137-1144.
- 69) Hagger MS, Chatzisarantis NL. The sweet taste of success: the presence of glucose in the oral cavity moderates the depletion of self-control resources. *Pers Soc Psychol Bull.* 2013;39(1):28-42.
- 70) Sanders MA, Shirk SD, Burgin CJ, et al. The gargle effect: rinsing the mouth with glucose enhances self-control. *Psychol Sci.* 2012;23(12):1470-1472.
- 71) Carter JM, Jeukendrup AE, Mann CH, et al. The effect of glucose infusion on glucose kinetics during a 1-h time trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(9):1543-1550.
- 72) Ferreira AMJ, Farias-Junior LF, Mota TAA, et al. The effect of carbohydrate mouth rinse on performance, biochemical and psychophysiological variables during a cycling time trial: a crossover randomized trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15:23.
- 73) Lane SC, Bird SR, Burke LM, et al. Effect of a carbohydrate mouth rinse on simulated cycling time-trial performance commenced in a fed or fasted state. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(2):134-139.
- 74) Pottier A, Bouckaert J, Gilis W, et al. Mouth rinse but not ingestion of a carbohydrate solution improves 1-h cycle time trial performance. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):105-111.

- 75) Rollo I, Williams C, Gant N, et al. The influence of carbohydrate mouth rinse on self-selected speeds during a 30-min treadmill run. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008;18(6):585-600.
- 76) Jeukendrup AE, Rollo I, Carter JM. Carbohydrate mouth rinse: performance effects and mechanisms. *Sports Science Exchange.* 2013;26(118):1-8.
- 77) Gant N, Stinear CM, Byblow WD. Carbohydrate in the mouth immediately facilitates motor output. *Brain Res.* 2010;1350:151-158.
- 78) 平田庸子, 弘原海剛, 濱田尚美, 他. 炭水化物マウスリンスが等尺性掌握運動パフォーマンスに及ぼす影響. *体力科学.* 2021;70(4):269-276.
- 79) Simpson GW, Pritchett R, O'Neal E, et al. Carbohydrate Mouth Rinse Improves Relative Mean Power During Multiple Sprint Performance. *Int J Exerc Sci.* 2018;11(6):754-763.
- 80) Rollo I, Homewood G, Williams C, et al. The Influence of Carbohydrate Mouth Rinse on Self-Selected Intermittent Running Performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015;25(6):550-558.
- 81) Karayigit R, Eser MC, Gur F, et al. Carbohydrate Mouth Rinse Increases High but Not Low Intensity Repetitions to Failure in Resistance-Trained Males. *Nutrients.* 2022;14(4).
- 82) Pomportes L, Brisswalter J. Carbohydrate mouth rinse effects on physical and cognitive performance: Benefits and limitations in sports. *Science & Sports.* 2020;35(4):200-206.
- 83) Fares EJ, Kayser B. Carbohydrate mouth rinse effects on exercise capacity in pre- and postprandial States. *J Nutr Metab.* 2011;1-6.
- 84) 今津弘子, 安齊智子, 田圃健司, 他. 「堺コッカラ体操」の取り組みと効果-体操の普及によるソーシャルキャピタルの醸成をめざして. *保健師ジャーナル.* 2016;72(8):672-677.
- 85) Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci.* 2009;283(1-2):73-78.

- 86) Kose Y, Ikenaga M, Yamada Y, et al. Timed Up and Go test, atrophy of medial temporal areas and cognitive functions in community-dwelling older adults with normal cognition and mild cognitive impairment. *Exp Gerontol.* 2016;85:81-87.
- 87) 岩井宏治. 呼吸リハビリテーションにおける身体活動量推定と心機能評価の重要性に関する研究. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌.* 2020;29(2):186-190.
- 88) Polidori MC, Stahl W, Griffiths HR. Nutritional cognitive neuroscience of aging: Focus on carotenoids and cognitive frailty. *Redox Biol.* 2021;44:101996.
- 89) Zamroziewicz MK, Barbey AK. Nutritional Cognitive Neuroscience: Innovations for Healthy Brain Aging. *Front Neurosci.* 2016;10:240.
- 90) Nishino A, Ichihara T, Takaha T, et al. Accumulation of Paprika Carotenoids in Human Plasma and Erythrocytes. *J Oleo Sci.* 2015;64(10):1135-1142.
- 91) Solerte SB, Ceresini G, Ferrari E, et al. Hemorheological changes and overproduction of cytokines from immune cells in mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: adverse effects on cerebrovascular system. *Neurobiology of Aging.* 2000;21(2):271-281.
- 92) Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, et al. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med.* 2009;39(10):797-812.
- 93) Shibuya-Tayoshi S, Sumitani S, Kikuchi K, et al. Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61(6):616-621.
- 94) Gam S, Guelfi KJ, Fournier PA. Opposition of carbohydrate in a mouth-rinse solution to the detrimental effect of mouth rinsing during cycling time trials. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2013;23(1):48-56.
- 95) Chong E, Guelfi KJ, Fournier PA. Effect of a carbohydrate mouth rinse on maximal sprint performance in competitive male cyclists. *J Sci Med Sport.* 2011;14(2):162-167.

- 96) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-381.
- 97) Dorling JL, Earnest CP. Effect of carbohydrate mouth rinsing on multiple sprint performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):41.
- 98) Turner CE, Byblow WD, Stinear CM, et al. Carbohydrate in the mouth enhances activation of brain circuitry involved in motor performance and sensory perception. *Appetite.* 2014;80:212-219.
- 99) Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev.* Jan 2008;88(1):287-332.
- 100) Nybo L. CNS fatigue and prolonged exercise: effect of glucose supplementation. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(4):589-594.
- 101) Noakes TD. Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Front Physiol.* 2012;3:82.
- 102) Nybo L. Hyperthermia and fatigue. *J Appl Physiol* (1985). Mar 2008;104(3):871-878.
- 103) Rolls ET. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(1):96-112.
- 104) Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):284-294.
- 105) Decimoni LS, Curty VM, Almeida L, et al. Carbohydrate mouth rinsing improves resistance training session performance. *International Journal of Sports Science & Coaching.* 2018;13(5):804-809.
- 106) Jensen M, Stellingwerff T, Klimstra M. Carbohydrate Mouth Rinse Counters Fatigue Related Strength Reduction. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015;25(3):252-261.
- 107) Kumar N, Wheaton LA, Snow TK, et al. Carbohydrate ingestion but not mouth rinse maintains sustained attention when fasted. *Physiol Behav.* 2016;153:33-39.

- 108) Shirai A, Wadazumi T, Hirata Y, et al. Carbohydrate Mouth Rinse and Spray Improve Prolonged Exercise Performance in Recreationally Trained Male College Students. *Sports (Basel)*. 2022;10(4).
- 109) 武田千絵,中嶋加里, 能登谷晶子, 他. 縦版 Trail Making Test と横版 Trail Making Test における成績の違いについての一考察. *神経心理学*. 2017;33(3):207-215.
- 110) 高岡徹. Trail Making Test. *臨床リハ*. 2009;18(3):246-250.
- 111) Binder EF, Storandt M, Birge SJ. The relation between psychometric test performance and physical performance in older adults. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*. Aug 1999;54(8):M428-M432.
- 112) Miskin N, Thesen T, Barr WB, et al. Prefrontal lobe structural integrity and trail making test, part B: converging findings from surface-based cortical thickness and voxel-based lesion symptom analyses. *Brain Imaging Behav*. Sep 2016;10(3):675-685.
- 113) 惠羅修吉, 西田智子. トレイル・メイキング・テスト (Trail Making Test) 遂行時における前頭葉脳血流の変化—日本版 DN-CAS 認知評価システムの下位検査「系列つなぎ」を用いて—. *香川大学教育学部研究報告*.2021;4:59-65.
- 114) 宗未来, 小杉良子, 新生暁子, 他. アロマセラピーは, 健常高齢者の認知機能改善に効果があるか?-ランダム化比較試験による検証.*RIETI Discussion Paper Series*.2021;J(003).
- 115) 滝本幸治. フレイル・サイコペニアのスクリーニングと地域で活用できる体力測定. 松尾義美監修, 柳澤幸夫編集. *高齢者に対する予備的運動介入 実践指導に必要な基礎と技術*. 文光堂. 2022:76-101.

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるに当たり，多くのご指導を賜りました弘原海剛先生に心より感謝申し上げます．コロナ禍となり，実験，研究が進まず，先が見えない中でも，オンラインによる指導や，研究に対する熱い想いと温かい励ましを賜り，研究を継続し，書き上げることができました．本研究を遂行するに当たり，涌井忠昭先生，植田紀美子先生には，本論文の細部にわたりご丁寧なご指導及びご助言をいただきましたこと，深く感謝申し上げます．

本研究に際しまして，ご協力いただきました，弘原海研究室のゼミ生，大学院生の皆様，ダンスグループの皆様にご心よりお礼申し上げます．大阪公立大学特任教授本宮暢子先生には，多くのご助言をいただき，深く感謝しております．博士課程後期課程の進学時から現在にわたり，研究を共にしてまいりました濱田尚美先生，平田庸子先生には，多くの場面で支えていただきました．関西大学人間健康学部の教職員の皆様からも多くの励ましをいただき，心から感謝申し上げます．

最後に温かく見守りそして辛抱強く支援して下さった家族に対して，深い感謝の意を表して謝辞と致します．