

# スクエアステップエクササイズを長期継続実践する 高齢者の血中アミロイドβおよびBDNF

佐賀 若菜

体育学専攻  
指導教員 大藏 倫博

## Effect of regular square stepping exercise on plasma amyloid $\beta$ and brain derived neurotrophic factor in older adults Wakana SAGA

**The aim of this study was to investigate an effect of regular square stepping exercise on plasma amyloid  $\beta$  and brain derived neurotrophic factor which are recognized as indices of cognitive function, in older adults. The elderly people who practice square stepping exercise continuously for a long term showed higher plasma amyloid  $\beta$  ( $p < 0.01$ ) and BDNF ( $p < 0.05$ ) values than without the square stepping exercise. These results suggest that the cognitive function in older adults who practice square stepping exercise are better than without the square stepping exercise.**

### 【緒言】

急速な高齢化に伴い、認知症高齢者数が著しく増加し、認知症予防及び認知機能低下の防止策を講ずることは喫緊の課題である。

認知機能と身体活動の関連性についてこれまでに数多く報告されているが<sup>2), 9)</sup>、身体活動の中でも Square Stepping Exercise (以下、SSE と記す) の実践及び効果の検討は日本のみならず世界的な広がりを見せている<sup>15), 16)</sup>。SSE が認知機能低下の防止に一定の効果があることが示されているが<sup>1), 5), 15)</sup>、その評価方法は、面接や集団で行う認知機能検査、パフォーマンステスト等に限定されていた。

近年、認知症とアミロイドベータ (amyloid  $\beta$  : 以下、 $A\beta$  と記す) との関連性<sup>17)</sup>が注目されており、血液検査による評価がなされ、検査方法はより簡便なものとなりつつある。また、brain derived neurotrophic factor (以下、BDNF と記す) と認知機能は強い関連性があり<sup>7), 10), 12), 14)</sup>、低コストで客観性のある血液検査での測定が可能な項目である。しかし、SSEに関する研究では、 $A\beta$  や BDNF といった生化学的項目による認知機能の検討は筆者の知る限りではまだ行われていない。主観や体調に左右されない客観的かつ比較的簡便な方法を用いて SSE の効果を検討することは、更なる SSE の科学的エビデンスの構築につながり、自治体、病院、介護施設等、行政における認知症予防方法として普及・定着が進み、将来の認知症発症率の低下に貢献できる可能性がある。

本研究は、認知機能の指標ともなり得る血中  $A\beta$  及び BDNF といった生化学的指標に着目し、SSE を長期継続実践する高齢者と SSE 経験のない高

齢者の違いを明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

#### 1. 本研究の手順

本研究の目的を達成するため、SSE 実践有無と血中  $A\beta$  及び BDNF の関連性を検討した。SSE を週 1 回以上実践する者を SSE 実践群 (I)、SSE 非実践者の中で運動実践が週 1 回以上ある者を運動実践群 (II)、運動実践が全くない者を運動非実践群 (III) として比較をおこなった。

更に、SSE 実践有無と  $A\beta$  及び BDNF の関連性に関する詳細な検討をおこなうために、SSE 継続年数が 1 年以上 2 年未満の者、2 年以上 3 年未満の者、3 年以上の者の 3 群に分けて比較をおこなった。

#### 2. 対象者

SSE 長期実践者は、茨城県つくば市近隣において SSE 自主活動グループに所属している高齢者を対象として測定会を実施したところ 40 名が参加した。SSE 長期実践者の包括基準は、65 歳以上の SSE を 1 年以上継続している女性高齢者を対象とした。その結果、男性高齢者 6 名、SSE 歴が 1 年未満の女性高齢者 2 名の計 8 名を除外した。

SSE 非実践者は、2018 年 10 月～2019 年 9 月の期間で開催する運動教室 (SSE 教室またはウォーキング教室) の参加者を地域情報誌にて募集したところ、80 名から参加申し込みがあった。SSE 非実践者の包含基準は、①65 歳以上の女性高齢者、②1 回 30 分以上の運動を、週 2 回以上実施していないこと、③医師から運動を禁止されていない者、④半年以内に心臓疾患や脳血管疾患に罹患していない者、⑤過去 1 年以内に他の研究関連の教室

に参加していない者とした。その結果、65歳未満の2名、1回30分以上の運動を、週2回以上実施している14名の他、教室スケジュールが合わない10名、個人理由による3名、膝痛・歩行困難者2名の計31名を除外した。また、測定会不参加の3名を除外した。

SSE実践者32名とSSE非実践者46名の計78名のうち、血中Aβ又はBDNFの値が外れ値（平均値±3SD以上）に該当する者3名を除き、最終的な分析対象者は計75名とした。

### 3. 評価及び測定項目

#### 1) 血中Aβ及びBDNF

Human/Rat β Amyloid (42) ELISA Kit (Wako) を利用し、サンドイッチ型のELISA法を用いてAβ及びBDNFを定量した。

#### 2) 基本属性

対象者の基本属性として、質問紙により年齢、性、身長、体重、body mass index、教育年数、既往歴の有無、抑うつ度、身体活動量、ソーシャルネットワークを、身体パフォーマンステストにより握力、開眼片足立ち時間、5回椅子立ち上がり時間、Timed up & go test、5m通常歩行時間、ペグ移動時間を、認知機能関連項目であるファイブ・コグ検査、Trail making peg test-Aを調査した。

#### 4) 統計解析

統計処理にはIBM SPSS ver. 25 statistic for

Windowsを使用し、有意水準はいずれも5%未満とした。

SSE実践有無と血中Aβ及びBDNFの関連性を検討では、Aβに関して、共変量に年齢、教育年数、身体活動量を投入した共分散分析を、BDNFはKruskal-Wallis検定を実施し、多重比較検定にはBonferroni法を用いた。

SSE継続年数による検討では、Aβに関して、共変量に年齢、教育年数、身体活動量を投入した共分散分析を、BDNFはKruskal-Wallis検定を用いた。

### 【結果】

対象者の特徴を表1に示した。SSE実践有無と血中Aβ及びBDNFの関連性の検討では、Aβに関して、SSE実践群は運動非実践群及び運動実践群より有意に高い値を示した(図1)。BDNFに関して、SSE実践群は運動実践群より有意に高い値を示した(図2)。

SSE継続年数別による比較の結果、Aβ及びBDNFは共に有意な差は認められなかった。

表1 対象者の基本属性

	SSE実践群 (I)			運動実践群 (II)			運動非実践群 (III)			P-value	多重比較検定
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差		
年齢 (y)	27	74.6 ± 4.1	20	71.9 ± 5.0	24	70.5 ± 3.7	<0.01	III < I			
身長 (cm)	27	150.1 ± 5.5	20	152.2 ± 4.9	24	154.8 ± 4.7	<0.01	I < III			
体重 (kg)	27	51.5 ± 5.9	20	53.5 ± 11.3	24	55.2 ± 9.2	0.33	-			
body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27	22.9 ± 2.4	20	23.0 ± 4.3	24	23.0 ± 3.2	0.99	-			
最高血圧 (mmHg)	27	147.6 ± 18.6	20	135.1 ± 18.3	24	137.8 ± 17.7	<0.05	-			
最低血圧 (mmHg)	27	79.6 ± 9.9	20	84.8 ± 26.2	24	79.3 ± 10.2	0.46	-			
心拍数 (bpm)	27	74.9 ± 11.1	20	80.0 ± 14.0	24	78.8 ± 11.7	0.32	-			
Lubben Social Network Scale (score)	25	18.5 ± 5.4	20	18.4 ± 4.0	23	16.4 ± 7.2	0.39	-			
Geriatric Depression Scale † (score)	25	2.4 ± 1.9	20	3.2 ± 2.7	24	3.4 ± 3.0	0.35	-			
総身体活動量 (score)	24	121.8 ± 43.7	19	75.7 ± 30.5	22	83.5 ± 31.4	<0.01	II, III < I			
余暇活動量 (score)	24	30.3 ± 24.1	20	14.1 ± 11.8	24	11.6 ± 12.3	<0.01	II, III < I			
家庭内活動量 (score)	26	84.8 ± 30.2	20	58.8 ± 23.3	23	67.4 ± 24.3	<0.01	II < I			
仕事関連活動量 (score)	26	6.0 ± 13.9	19	3.6 ± 13.1	23	3.0 ± 10.7	0.68	-			
教育年数 (y)	26	12.7 ± 2.0	20	14.3 ± 2.3	24	13.7 ± 2.0	0.05	-			
握力 (kg)	27	23.5 ± 3.6	20	23.2 ± 3.7	24	23.3 ± 3.7	0.96	-			
開眼片足立ち時間 (sec)	27	45.3 ± 19.7	20	40.2 ± 22.7	24	44.2 ± 21.6	0.71	-			
5回椅子立ち上がり時間 † (sec)	27	5.8 ± 1.1	20	6.2 ± 1.0	24	6.9 ± 1.4	<0.01	I < III			
Timed up and go † (sec)	27	5.1 ± 0.7	20	5.2 ± 0.5	24	5.6 ± 1.1	0.10	-			
5m通常歩行時間 (sec)	27	3.2 ± 0.4	20	3.4 ± 0.5	24	3.6 ± 0.5	<0.05	I < III			
ペグ移動時間 † (sec)	27	33.2 ± 3.1	20	34.0 ± 3.5	24	34.1 ± 5.0	0.65	-			
Trail making peg test (A) † (sec)	27	74.1 ± 16.2	20	70.0 ± 15.2	24	75.0 ± 41.3	0.82	-			
文字位置照合課題 (sec)	26	26.2 ± 8.5	20	26.3 ± 7.6	24	23.3 ± 10.3	0.43	-			
手がかり再生課題 (sec)	26	19.2 ± 6.8	20	18.7 ± 5.7	24	17.5 ± 5.5	0.58	-			
時計描画課題 (score)	26	5.9 ± 1.9	20	7.3 ± 2.4	24	6.1 ± 1.5	0.06	-			
動物名想起課題 (score)	26	16.8 ± 5.0	20	16.4 ± 4.5	24	18.0 ± 6.3	0.60	-			
類似課題 (score)	26	11.8 ± 3.2	20	12.9 ± 2.1	24	11.8 ± 3.5	0.40	-			
5要素合計得点 (score)	26	79.9 ± 18.3	20	81.5 ± 14.2	24	76.6 ± 21.0	0.66	-			

P < 0.05, 一元配置分散分析, 多重比較検定: Bonferroni法  
SSE: square stepping exercise

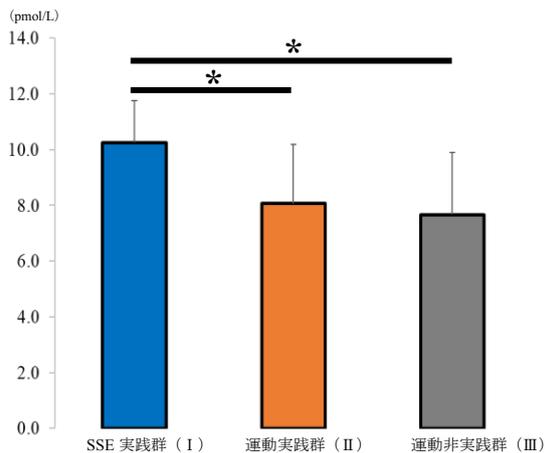


図1 Aβの結果

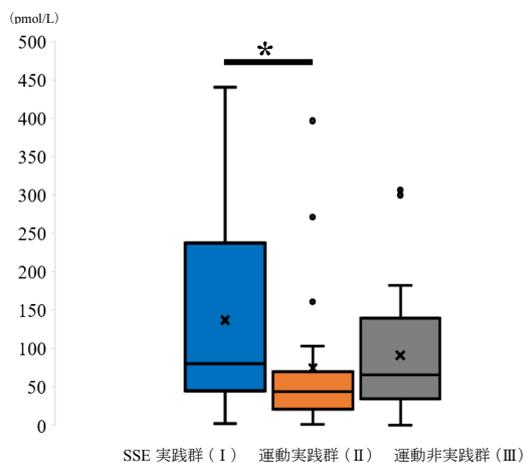


図2 BDNFの結果

### 【考察】

#### 1. SSE 実践有無と血中 Aβ の関連性

運動実践群に対して SSE 実践群が有意に高い Aβ 濃度を認めたのは、SSE がステップを踏むという単純な運動にとどまらず、運動課題と認知課題を組み合わせた dual task 運動であるためと考えられる。SSE は、ステップパターンを覚え、それを見て真似をするため、記憶力や集中力が必要な運動である。そのため、認知要素も強く、運動課題と認知課題それぞれの効果が相乗して血中 Aβ に影響した可能性がある。

身体活動と Aβ の関連性がこれまでに示されている<sup>8)</sup>。また、dual task を取り入れた運動により、前頭葉の脳賦活や脳萎縮の程度に関連があること、脳に刺激を与えるような知的な活動をおこなう者はおこなわない者よりも脳内の Aβ の蓄積が少なかったことが報告されている<sup>3), 4), 13), 18)</sup>。単純な運動と比べ、より脳への刺激が大きいと考えられる SSE への取り組みが、運動による効果と相乗して血中 Aβ 濃度に影響を与えた可能性が考えられる。

#### 2. SSE 実践有無と血中 BDNF の関連性

運動実践群に対して SSE 実践群が有意に高い BDNF 濃度を認めたのは、SSE がステップを踏むという有酸素運動であり、なおかつ有酸素運動と認知課題を組み合わせた dual task 運動であるため、それぞれの効果が相乗して血中 BDNF に影響を与えたと考えられる。

高齢者の運動種目と血中 BDNF に関する報告は数少ないが、筋力トレーニングよりも有酸素運動の方が血中 BDNF に影響を与える可能性が考えられる<sup>6), 11)</sup>。また、SSE は脳に負荷を与えながら動く dual task 運動であり、dual task 運動は前頭葉の脳賦活や脳萎縮の程度と関連していること等が報告されている<sup>3), 4), 18)</sup>。単純な運動と比べ、より脳への刺激が大きい SSE への取り組みが、血中 BDNF 濃度に影響を与えた可能性が考えられる。

#### 3. SSE 継続年数と血中 Aβ 及び BDNF

これまでに運動継続年数と血中 Aβ 及び BDNF の関連性を示した報告は筆者が知る限りでは行われていない。SSE の実践回数や 1 回あたりの実施時間を考慮した上で、対象者の人数を増やし、より厳密な群分けをおこない、更なる検討が必要とされる。

### 【結論】

本研究は、SSE と血中 Aβ 及び BDNF の関連性を初めて検討した研究である。SSE 実践有無と血中 Aβ 及び BDNF との関連について、SSE を実践しない高齢者よりも SSE を実践している高齢者の方が血中 Aβ 及び BDNF の値が高かったことが確認された。血中 Aβ 値が高いことは、アルツハイマー病や認知機能障害のリスクが低いことを示し、血中 BDNF 値が高いことと高い認知機能指数は関連があるため、SSE を実践する高齢者の認知機能は SSE を実践しない高齢者と比較して、より良好である可能性が考えられる。

### 【参考文献】

- 1) 阿部巧, 辻大士, 北濃成樹, 村木敏明, 堀田和司, 大藏倫博 (2015): 脳機能賦活運動“スクエアステップ”が地域在住女性高齢者の認知機能に与える影響—介入前の認知機能水準および年齢に着目して—. 日本老年医学会雑誌 52(2):162-169.
- 2) Abbott RD, White LR, Ross GW (2004): Walking and dementia in physically capable elderly men. JAMA292: 1447-1453.
- 3) Anat Mirelman, Inbal Maidan, Freek Nieuwhof et al (2014): Increased frontal brain activation during walking while dual tasking: an fNIRS study in healthy young adults. J Neuroeng Rehabil11: 85.

- 4) Anguera JA, Boccanfuso J, Rintoul JL et al (2013): Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*501(7465):97-101.
- 5) Camila Vieira Ligo Teixeira, Sebastião Gobbi, Jessica Rodrigues Pereira et al (2013): Effects of square - stepping exercise on cognitive functions of older people. *PSYCHOGERIATRICS*13:148-156.
- 6) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS et al (2011): Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*108: 3017-3022.
- 7) Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA (2012): The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*18(1): 82-97.
- 8) Law LL, Rol RN, Schultz SA et al (2018): Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Amst*6(10): 188-195.
- 9) Larson EB, Wang L, Bowen JD (2006): Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*144: 73-81.
- 10) Laske C, Stellos K, Hoffmann N, S et al (2011): Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Neuropsychopharmacol*14(3): 399-404.
- 11) Levinger I, Goodman C, Matthews V et al (2008): BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle - aged individuals. *Med Sci Sports Exerc*40:535-541.
- 12) Li G, Peskind ER, Millard SP et al (2009): Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PLoS One*4(5): e5424.
- 13) Robert S, Patricia A, Lei Yu, Lisa L et al (2013): Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. *Neurology*81(4):314-321.
- 14) Neshatdoust S, Saunders C, Castle SM et al (2016): High-flavonoid intake induces cognitive improvements linked to changes in serum brain-derived neurotrophic factor: Two randomised, controlled trials. *Nutr Healthy Aging*4(1):81-93.
- 15) Shigematsu, R., & Okura, T (2006): A novel exercise for improving lower-extremity functional fitness in the elderly. *Aging Clinical and Experimental Research*18(3):242-248.
- 16) 重松良祐 (2016): 転倒予防や認知機能向上のための運動プログラム“スクエアステップ” : 日本運動疫学会プロジェクト研究“介入研究によるエビデンス提供”, *運動疫学研究* 18(2): 105-12.
- 17) Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM et al (2013): Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiol Aging*34:822-831.
- 18) Takao Suzuki, Hiroyuki Shimada, Hyuma Makizako, Takehiko Doi, Daisuke Yoshida et al (2013): A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: *PLoS One*8(4): e61483.