

総説

認知症予防における生理学的考察

Physiological considerations in the prevention of dementia

坪田裕司¹⁾、古井 透¹⁾、中村美砂¹⁾、小西正良¹⁾

高瀬敏幸²⁾、三輪レイ子²⁾、上島 健³⁾

津田勇人³⁾、大田喜一郎³⁾、富樫誠二¹⁾

要約：認知症は認知障害のために自力での日常生活や社会生活に支障が出る症候群である。認知症の予防法を、原因疾患による病理的变化にとらわれず、その発症機序から生理学的にとらえて考察した。認知症の原因疾患は各種報告があるが、しかし、病理像と周辺症状の程度が完全には一致せず、発症機序についてはまだ不明な点が多いため症候群として理解されている。最近の報告から、認知症は、軽度認知障害の段階から含め、運動介入や知的刺激、複雑な環境刺激などにより予防または改善できることが示されつつある。それらから考察すると、認知障害が進む背景には、アルツハイマー型などの病態を伴う二次性の変化と、加齢に伴う生理的变化である廃用症候群によるとされる脳機能の低下が混在していることが考えられる。しかも、二次性の変化については、廃用症候群を防ぐ運動介入などの刺激による予防法により認知障害に至らずに済む事例もある。今後は、身体活動性の維持のみでなく脳機能を維持して健康で活動的生産的な老後「productive aging」を目指すため加齢に伴う生理的变化における廃用症候群とその予防に注目することが重要と考えられた。脳外科領域において、廃用症候群のリスクが理解され、早期リハビリテーションが常識となるのに30年を要したことを考えると、人体と言う生体システムには、その生理として、成長後には刺激がなければ廃用化する仕組みが備わっていることを、気長に指摘していく必要があるだろう。

Key Words: 認知症、予防、生理的加齢変化、廃用症候群

1 はじめに

認知症とは認知障害のために十分な社会生活ができない状態になる症候群である¹⁾。言い換えれば日常生活や社会生活に支障がでる程度に

認知障害が進んだところから認知症が疑われる。その認知症の予防について加齢による脳の変化と、最近の予防に関わる知見をまとめ、その発症機序と予防法を、人体を生体システムとしてとらえてその生命維持機構にそなわる仕組みから生理学的にとらえて考察した。

Yuji Tsubota

大阪河 リハビリテーション大学
リハビリテーション学部 理学療法学専攻
E-mail : tsubotay@kawasakigakuen.ac.jp

- 1) リハビリテーション学部 理学療法学専攻
- 2) リハビリテーション学部 言語聴覚学専攻
- 3) リハビリテーション学部 作業療法学専攻

2 認知症とは？

認知症はどう定義されているのだろうか。認知症はその成因による分類で、現在日本人の認

知症患者の約半数を占めるアルツハイマー型認知症をはじめ、Lewy 小体型認知症、Pick病、進行性核上性麻痺、などの変性疾患や、脳梗塞をはじめとする脳血管障害などに起因する脳血管性認知症があげられており、その他にも病変主座による分類もある¹⁾。しかし、病理像と周辺症状の程度が完全に一致せず、発症機序にまだ不明な点が多く²⁾、それらの原因疾患を含んで、一定基準の認知障害を伴う症候群と理解されている^{2,3)}。

認知症の診断が困難を伴うのは、だれしも加齢に伴い物忘れなどが進み生理的な記憶力低下などを示し、認知症状を示すからである。何らかの原因疾患を含む変化を病態生理学的あるいは病理学的変化とするならば、人体の加齢に伴う生理学的変化は単純に加齢変化あるいは老化現象と言われ、特段病的なものとしてされていない。だれしもが寿命を迎えることを異常なことととらえないように、加齢変化は誰にも訪れる通常の変化だと考えられるので、加齢に伴う生理学的変化と言われているのである。しかし、認知症の理解を混乱させているのは、単に加齢に伴い認知症状を示すようになることではなく、そのまま認知症にいたらない場合も多いからである。これは加齢に伴う良性の物忘れと言われ、人体に普通に見られる生理的加齢変化の範疇と認識されている。その症状は、軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) あるいは加齢に伴う記憶障害 (age-associated memory impairment; AAMI) と言われている⁴⁾が、MCIのまま老後を不自由なく活動的に過ごす人も多いのである。しかし、武田らによれば、年当たりMCI患者の6-25%が認知症を発症し、一般より高率に認知症になる^{5,6)}。即ち、MCIは認知症への前段階を含み、認知症の予兆として注意すべき症状であるが、病的とはされていない加齢による脳の生理的变化という程度に終わる人が大部分であるため、それらの因果関係はまだ

不明である。

3 加齢による脳神経の変化

では、加齢による脳神経の生理学的変化とはどのようなものか。脳体積や脳重量は、加齢に伴い減少することが知られている⁷⁻⁹⁾。しかし、Alzheimer病(AD)患者と健常者では大脳半球の重量に差は無かったとする報告もある¹⁰⁾。またこの点において、脳全体で詳細に神経細胞数の変化を記載した報告は見当たらないのであるが、部分的な観察例は報告がある。実際は、海馬など一部の領域で加齢による神経細胞数の減少が報告され、複数の領域での観察例では、特に連合野で多いが、その程度は、認知症やADより程度が軽く、加齢による神経細胞減少の程度は、腎血流量や肺機能の低下に比べれば、はるかに軽度であるとする報告もある¹¹⁾。一方、シナプス説 (Synaptic aging) と呼ばれ、加齢による脳容積や脳重量の減少は、神経突起の減少であり細胞数はさほど減少しないとする説もある^{12,13)}。

以上から、ヒトでは個体差も大きく、その実像はまだ不明な部分が多いが、原因疾患がなくても、加齢に伴い脳全体では萎縮し重量体積が減少する傾向にあり、一部の領域で神経細胞数あるいは樹状突起やシナプスが減少する事は明らかかなようである。この脳神経の加齢変化が、症状的には物忘れと言う形での機能低下として現れることとなり、これらが病的変化との区別を困難にしていることになる。そして、この脳神経の変化は、加齢に伴う廃用症候群の一つと理解されている。

4 認知症は予防できるか

次に現在知られている予防法について考えてみる。最近の報告から、認知症は、軽度認知障害の段階から含め、有酸素運動などの運動介入

や知的刺激、複雑な環境刺激などにより予防できることが示されつつある。

4.1 動物実験およびヒトでの予防事例

認知症の原因疾患のなかでも日本人で最多と言われるADは、脳における β アミロイド異常蛋白の蓄積により発症するが、APOE4遺伝子の変異型はその発症リスクを50%押し上げるとも言われている。それらの発症機序をもとに多数のトランスジェニックマウスが作成され、ADモデルとして種々の研究に用いられてきた。特にモデルとして認知されたこれらシステムを用いて展開された研究成果は、2005年にはScience誌のニュース¹⁴⁾にもなり、ADの予防法となる一連の成果が報告されている¹⁵⁾。

その多くは、通常のケージ飼育でなく、滑車がありエクササイズ量が増え、段差やおもちゃによる複雑な環境刺激が β アミロイドを減少させたもの^{16, 17)}、複雑な環境刺激が認知機能低下を予防したとする報告¹⁸⁾や、エクササイズが認知機能を改善し β アミロイドを減少させたとするもの¹⁹⁻²¹⁾である。その他、エクササイズでアミロイド蓄積が減少した例²²⁾や海馬神経新生が増強されたとする報告²³⁾、エクササイズや複雑な環境刺激が脳新皮質神経の樹状突起の複雑化とシナプス数の増大をもたらした^{24, 25)}、エクササイズと食餌制限が、神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) を増強し、脳新皮質神経の変性を減少させた報告²⁶⁾などが年を追うごとに増えている。

ヒトにおいても、ADにおいて、運動介入により β 蛋白の蓄積に改善を認めた例²⁷⁻³¹⁾も多い。それら以外にも、ヒトの認知障害、認知症に身体活動やエクササイズが有効とする報告³²⁻³⁵⁾も多数蓄積されてきた。

以上のように運動介入による認知症の予防効果については、脳血流の増大刺激や運動による感覚神経や運動神経を通じての中樞神経への刺

激増強などがその機序と考えられているが、実際に、脳神経におけるBDNFの増加による神経変性への抵抗性増大や免疫機能の改善などにより具体的な予防プロセスも解明が進みつつある。

このように、軽度認知障害、認知症は、上記の運動刺激や複雑な環境要因、精神的知的な刺激によりかなりの範囲で予防できる可能性がある。ただし、予防できるが、もともと認知障害と上記各種疾患とは一意対応しない場合も多く、たとえば、ADによる器質障害が進んでいるにも関わらず亡くなるまで明晰であった例も散見されており、もう少し深くその周辺を考察する必要がある^{3, 36, 37)}。

4.2 加齢変化の生理学的機序における廃用症候群と予防

以上の分析から、有効な認知症予防法を考えるためには、脳の加齢変化と原因疾患についてもう少し生理学的に整理する必要がある。その代表は、廃用症候群である。前項の報告から考察すると、認知症の理解において、その原因疾患においても予防論においても、現状では脳機能にも廃用症候群が存在すると言う視点がそれらの解析に不十分であると考えられる。

筋疾患、筋の廃用症候群による筋萎縮は良く知られており、教科書的には成人で1週間安静による15%の筋力低下などが知られている。長期安静による筋萎縮や筋力低下は生体システムとしては、体内のエネルギー収支節約のために我々が身に付けてきた当然の生理的反応である。これは海外ではDisuse syndromeと呼ばれ、辞書には、「心身の不使用・不活発によって機能低下をきたした病態」とある³⁸⁾。健常者でも加齢にともない脳神経において廃用症候群が進むことは当然と理解されており、その機序は、加齢が進み身体活動が減って、脳血流が盛んになる機会も少なく、知的刺激や環境刺激が乏しくなることと理解されている。

知的刺激、特に高度な思考については、25歳でまだピークを迎えない知的能力もある。ウェクスラー成人知能検査（Wechsler adult intelligence scale; WAIS）で、動作性検査成績は16歳ですでにピークに達し、30歳まで同じレベルで維持されるが、30歳以降は直線的に低下し、72歳ではピーク時の約6割まで低下する。数唱、算数は30歳まで、類推抽象能力も同じく下がるようである。言語性検査では、すべてが20から40歳までにピークに達するが、しかし、理解や単語は70歳を過ぎても大きな低下を示さず、80～90%レベルを維持するという³⁾。これらは脳神経における廃用症候群を示すものと考えられるが、まだ十分な解析がされておらず、高度な知性や認知能力について確立された客観的評価法や測定装置の開発が今後必要である。

この先行して理解の進んだ筋の廃用症候群を防ぐため、たとえば脳外科においても可能な限り即時ベッドサイドリハビリテーションが始められるようになったのは、実は近年のことであり、ようやく筋における廃用症候群の影響が正しく認識されてきたとも言える。脳外科において早期リハビリテーションの必要性が理解され、導入されるまで昭和30年台から約30年かかっている³⁹⁾。

それなのに、脳神経における、廃用症候群の進行程度は未だ明確でなく、筋におけるように客観的に検討されていない。事実としては、滑車や段差、おもちゃの存在などによる刺激的な環境下で飼育されたモデル動物は加齢後も学習機能が高く、ヒトにおいても刺激の多い知的な生活をする高齢者は認知症に至る割合が低いことは前項にもあるように良く知られている。まれに剖検された例からはアルツハイマー型退行変性が高度に進行していたのに亡くなるまで高度な知性を保っていた例も報告されているが、そのほとんどは知的な生活を送っていたのである^{3, 36, 37)}。しかし、脳機能において、刺激のな

い一人暮らしの影響などは正確に把握されていない。高齢者が疾患などにより突然安静生活を強いられ、ストレスの高い不自由な環境で過ごす1ヶ月は、脳神経における廃用症候群をかなり進めるものと考えられるが、実際に一人暮らしで他人との交流や刺激に乏しい生活環境にあり、認知症と判断された患者が、デイケアで外出するようになって回復した例なども臨床現場では観察されている⁴⁰⁾。最近になり脳外科領域でも精神心理領域における廃用症候群への対策について論議がなされるようになってきた⁴¹⁾。

5 生体システムにおける廃用症候群

進化するヒトゲノムにとって、生体1個体は、遺伝子の入れ物、運び屋にすぎない。個体を設計し調節する遺伝子は、進化の過程で充分洗練されて現在のヒトを形作っている。しかし、進化遺伝学的には、繁殖後に、ある程度子孫が成長した段階以降は、その遺伝子を持つ個体に有利に働く自然淘汰圧は存在せず、寿命後期に優れた効果を持つ遺伝子では選択されないことになる。どちらかと言えば、より進化した次世代に食餌エネルギーや生活環境を明け渡す仕組みになっている。従って、50～60歳を過ぎるた生体を積極的に維持するDNAの指令はないものと考えられる。つまり、子孫の離乳成長後は、積極的に生体維持するシステムは存在せず、遺伝子による成長ホルモン等の維持が低下する時期には、おだやかに廃用症候群が進み、やがては寿命を迎える仕組みになっている。しかしながら、進化の結果、生体システムとして適応してきた人体は、良くできた生体調節機構をもち、その恒常性維持機構などにより子育て後もしばらく機能維持されることになる。廃用症候群においても、ありがたいことに、筋や脳神経において、その組織が積極的に使われている間は、その機能が維持されるシステムになっている。

筋で良く知られているように90歳からの筋力トレーニングでも十分に筋は肥大し筋力は増強されるのである。

従って、筋のみによらず、脳神経においても、神経における樹状突起やシナプスの数に示される脳内ネットワーク即ち各種脳機能、知性といった領域においても、成長後に廃用症候群が進む時期には、それらの機能維持のために積極的な刺激が必要とすることになる。

6 認知症と廃用症候群

以上から、軽度認知障害からはじまる脳の加齢変化は、廃用症候群による脳機能の低下という正常な生理的变化であるが、それは筋肉における同様に刺激を与えることである程度低下しないように維持できる事は明らかである（4.1参照）。従って、今後の研究では、まず、その機能低下や変化の実態を客観的に定量することが望まれる。ヒトにおいては、シナプスの活性や断面積の定量あるいは膜電位の長期増強などを測定することが困難である。また、倫理的に対照実験が組めないため、十分な運動刺激や精神心理的刺激を用意した環境で、廃用症候群の進行を予防した上で、知能検査などによる認知障害の進行度合いの定量と、ADなどの病因との関係を再検討していく必要がある。その上で、脳機能の廃用症候群を防ぐ意味でも、これが加齢の背景で常に進むことから、常に運動刺激や精神心理的刺激により廃用症候群を予防するという視点が、高齢者の脳神経領域において今以上に理解されて良いのではないだろうか。

今後十分な検討が必要であるが、これまで認知症の原因疾患とされてきた多くの退行変性疾患は、発症との相関性が高いために主要な原因として着目されているが、主な認知障害の原因は脳の廃用症候群による機能低下が交絡している割合も十分に考えられる（図1）。すなわち、

廃用症候群によるAAMIの進行とその他の原因疾患により認知能力は低下するが、知的で活動的な生活は認知能力を維持しその低下に抵抗することになる。しかし、廃用症候群による機能低下については現在十分考慮されていないため、定量化の手法の研究も少ない。場合によってはADによる退行性変化を認めながらも認知障害を認めない人がいることから、逆に考えると廃用症候群のもたらす認知障害の程度は予想外に大きいかもしれない。

従って、適切な刺激により廃用症候群に抵抗できていれば、これらの器質障害が生じて、実例があるように一般的に認知障害はある程度抑えることが出来る可能性がある。身体活動や知的刺激により脳内ネットワークが活性化され、神経の新生、シナプス増強や関連酵素の活性化などを通して脳神経の機能が維持されることが期待される。脳神経には可塑性があり、各種脳障害で失われた諸機能が、リハビリテーション実施後には回復する可能性がある。近年の症例から、特にADについては、通常の器質障害における脳リハビリテーションと同様に対応でき、

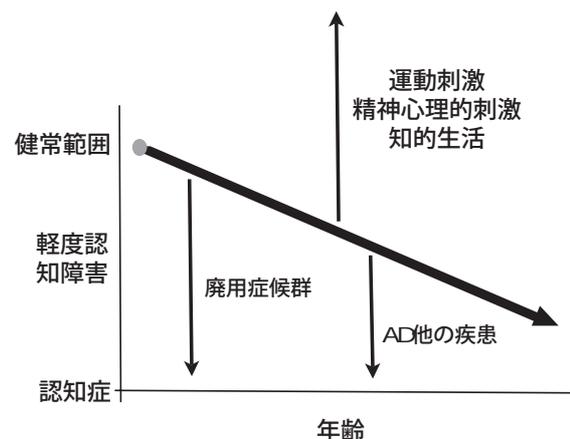


図1. 認知症発症に至る過程を説明する模式図

我々が認知症に至るには、加齢に伴い認知機能を低下させる廃用症候群とAlzheimer病(AD)を始めとする器質障害の影響と、トレーニングや対人関係知的刺激などの予防効果とが、どちらのバランスに傾くかによっていると考えられる。

さらに早期からの予防措置により日常生活に支障ないレベル、即ち認知障害の出ないレベルで寿命を迎えられる可能性が示されている。必要なのは、脳神経における廃用症候群も、筋に同じく加齢に伴う生理的変化のひとつであり、我々ヒトの身体に本来備わった反応であるが、それは単純に受け入れるものではなく、もちろん認知症も含めて、予防方法によりコントロールして、生き生きと寿命まで過ごすことができるものという理解であろう。

近年日本でも地域在住高齢者を生産的な存在として捉えたプロダクティブエイジングの思想が導入され、高齢者の健康にも再度配慮が唱えられている^{42, 43)}。今後は、認知症の予防も含め、健康で活動的な知的な老後を過ごすために、筋と脳神経システムである我々の生体システムにおいて両方の刺激を、トレーニングあるいは生活環境はもちろん高齢者のケアや入院環境の改善により、常に配慮することが必要であるものと考えられる。脳外科領域で早期リハビリテーションが定着するのに30年要したことを考えると、人体と言う生体システムには、その生理機能として、成長期には成長ホルモンを始め身体を維持成長させる仕組みが存在しているが、成長後には刺激がなければ廃用化する仕組みがあり、また、刺激があれば身体機能が維持される仕組みが備わっていることを、気長に教育していく必要があるかもしれない。

人によってはリハビリテーションしないで従順に死を受容する考え方もある。しかし、いずれ寿命は来るのである。それまで、自立して惚けることなく社会参加しながらプロダクティブエイジングを迎え、その上でいつかは寿命を迎えることも、人の生として選択枝のうちである。在野の言葉では、昔から望ましい寿命の迎え方として”いきいきぽっくり”という言葉がある。高齢化社会を迎えてその前半を実現するには、ある程度の努力が前提となることが明確になっ

てきたと言える。リハビリテーションに関わるものとしては、広い予防医学の観点からも健康で活動的な知的な老後の実践を啓蒙していくことも重要ではないだろうか。

7 まとめ

認知症は人体の加齢に伴う生理的変化の一つでもある。最近の動物モデルやヒトの研究から、運動介入や知的刺激あるいは複雑な生活環境刺激により、軽度認知障害の改善予防や蓄積した認知症関連蛋白の減少など、認知症予防の可能性を示す報告が増えてきた。軽度認知障害や、Alzheimer病やパーキンソン病による認知症発症は、脳への知的刺激や運動による刺激である程度予防できると考えられている。それらをもとに、人体の加齢による変化を生体システムの変化としてとらえて生理学的に考察し、認知症の予防法を考察した。その結果、いずれも脳神経における廃用症候群による変化が関与すると考えることが出来、特に各種刺激でMCIやAlzheimer型認知症が予防できる最近の知見から、これらについては廃用症候群の関与が高く、従って、筋の廃用症候群と同様に、各種の刺激やトレーニングにより維持予防も可能であることが考えられ、また実際に実践して活動的で知的な老後を送る事例も報告されている。廃用症候群は、筋や脳神経において、その組織が積極的に使われている間は維持され予防されるシステムになっている。従って、筋のみによらず、脳神経、知性といった領域においても、成長後は維持のために一定の刺激が必要と言うことになる。これからは、健康で活動的な老後を過ごすために、脳機能においても成人後は廃用症候群により機能低下する恐れはあるが、脳機能はトレーニングや各種刺激により維持されうることを、今以上に理解することが必要と考えられた。

〔引用文献〕

- 1) 池田学 認知症の分類と病態. 臨床と研究 2008, 16:474-7.
- 2) 坂田増弘、水谷俊雄、天野直二 病理学的多様性—生理的加齢と病的加齢—. 老年精神医学雑誌 1998, 9:1155-63.
- 3) 高山豊 脳の老化と認知障害—生理的老化に伴う認知障害の特徴と病的状態への移行について—. *Cognition and Dementia* 2002;1(1):9-14.
- 4) 水上勝義 認知症の初期診断. 臨床と研究 2008, 85(4):478-82.
- 5) 武田雅俊、工藤喬、田中稔久、大河内正康 MCI—その概念の変遷と有用性—. 老年精神医学雑誌 2001;12:1253-61.
- 6) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1133-42.
- 7) 杉本貴人、福谷祐賢、綱沢卓也、藤渡辰馬、塩沢真揮、佐々木一夫、伊崎公德、石崎良夫 加齢に伴う大脳および小脳の形態学的変化—画像解析装置を用いた頭部MRIの計測学的検討—. 老年精神医学雑誌 1999,10(4):459-63.
- 8) Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ, Figiel GS, Webb MC, Spritzer CE, Djang WT. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):527-36.
- 9) 北島美香、興梠征典、高橋睦正 高齢者における画像診断の問題点—加齢に伴う脳の変化を中心—. 臨床と研究 1996,73(1):13-9.
- 10) Roessmann U. Weight ratio between the infratentorial and supratentorial portions of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974;33(1):164-70.
- 11) 東儀英夫 脳の老化と老年者の神経学. 理学療法 1989,16:407-10.
- 12) 安藤進 脳老化の生化学. 日本臨床 1985,43(7):97-101.
- 13) Tanaka Y, Ando S. Synaptic aging as revealed by changes in membrane potential and decreased activity of Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase. *Brain Res* 1990;506(1):46-52.
- 14) Marx J. Alzheimer's disease. Play and exercise protect mouse brain from amyloid buildup. *Science* 2005;307(5715):1547.
- 15) Cracchiolo JR, Mori T, Nazian SJ, Tan J, Potter H, Arendash GW. Enhanced cognitive activity--over and above social or physical activity--is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88(3):277-94.
- 16) Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnic Z, Lee VM, Hersh LB, Sapolsky RM, Mirnic K, Sisodia SS. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005;120(5):701-13.
- 17) Ambree O, Leimer U, Herring A, Gortz N, Sachser N, Heneka MT, Paulus W, Keyvani K. Reduction of amyloid angiopathy and Abeta plaque burden after enriched housing in TgCRND8 mice: involvement of multiple pathways. *Am J Pathol* 2006;169(2):544-52.
- 18) Jankowsky JL, Melnikova T, Fadale DJ, Xu GM, Slunt HH, Gonzales V, Younkin LH, Younkin SG, Borchelt DR, Savonenko AV. Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25(21):5217-24.
- 19) Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response

- coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation* 2008; 5:13.
- 20) Parachikova A, Nichol KE, Cotman CW. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiol Dis* 2008;30(1):12-9.
- 21) Nichol KE, Parachikova AI, Cotman CW. Three weeks of running wheel exposure improves cognitive performance in the aged Tg2576 mouse. *Behav Brain Res* 2007;184(2):124-32.
- 22) Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005;25(17):4217-21.
- 23) Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000;20(8):2926-33.
- 24) Comery TA, Stamoudis CX, Irwin SA, Greenough WT. Increased density of multiple-head dendritic spines on medium-sized spiny neurons of the striatum in rats reared in a complex environment. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66(2):93-6.
- 25) Greer ER, Diamond MC, Murphy GM, Jr. Increased branching of basal dendrites on pyramidal neurons in the occipital cortex of homozygous Brattleboro rats in standard and enriched environmental conditions: a Golgi study. *Exp Neurol* 1982;76(2):254-62.
- 26) Mattson MP, Duan W, Wan R, Guo Z. Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations. *NeuroRx* 2004;1(1):111-6.
- 27) Steptoe A, Butler N. Sports participation and emotional wellbeing in adolescents. *Lancet* 1996;347(9018):1789-92.
- 28) Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144(2):73-81.
- 29) Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Cmaj* 2008;178(5):548-56.
- 30) Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, Brooks WM, Swerdlow RH. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71(3):210-6.
- 31) Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008;12(1):72-80.
- 32) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58(3):498-504.
- 33) 加藤守匡、坂巻裕史、朝田隆、征矢英昭 運動介入. *Modern Physician* 2006, 26:1882-4.
- 34) 志村正子、牛島一成、渡辺裕晃、吉村政俊、山中隆夫 長期的有酸素運動による心身医学的変動—心身両面の相互関係と個人差—. *心身医* 2001, 41:271-80.
- 35) 牛島一成、志村正子、渡辺裕晃、山中隆夫 有酸素運動が体力および精神状態に及ぼす長期的影響と短期的精神影響. *心身医* 1998,38:259-66.
- 36) Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, Masdeu J, Kawas C, Aronson M, Wolfson L. Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38(11):1682-7.
- 37) Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW, Jr., Rubin EH, Morris JC. Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56(3):361-7.
- 38) 上田敏、大川弥生 編 “リハビリテーション医学

- 大辞典” 医歯薬出版, 東京, 1996.
- 39) 石田暉、Evidence：早期リハビリテーションの有効性. 総合臨床 2002, 51:3134-42.
- 40) 小澤勲 “認知症とは何か” 岩波書店, 東京, 2005.
- 41) 猪飼哲夫 脳卒中患者と廃用症候群. 臨床スポーツ医学 2006, 23(10):1153-7.
- 42) 野村卓生、甲田宗嗣、重森健太、吉本好延、佐藤厚 予防医学的観点からの運動行動変容への取り組みの知見の整理. 日本衛生学雑誌 2008, 63(3): 617-27.
- 43) Butler RN, Gleason HP. 岡本 祐三訳 “プロダクティブ・エイジング—高齢者は未来を切り開く” 日本評論社, 東京, 1998.