

Original article

Let's aim at our healthy longevity with positive thinking (resilience)! : The results of 351 subjects enrolled in Anti-Aging Medical Survey

Takafumi Kusano ¹⁾, Kiyoshi Yasui ²⁾

1) Division of Anti-Aging Dock, Aeba Surgical Hospital, Osaka, Japan

2) Yotsubashi Clinic, Osaka, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 021-029

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文－日本語翻訳版)

“ごきげん脳”で健康長寿を目指そう! : 抗加齢ドック健診者351名の解析

草野孝文 ¹⁾、安井 潔 ²⁾

1) 医療法人アエバ会 アエバ外科病院 アンチエイジング・ドック部

2) 医療法人弘清会 四ツ橋診療所

抄録

【目的】 アンチエイジングドックにおける神経年齢の算出には前頭前野機能評価試験であるウイスコンシンカード・ソーティング・テスト (WCST) を用いる。当院被験者を対象に WCST による神経年齢と心身ストレスとの関連について解析を行った。また、心の症状の改善とレジリアンスにより脳年齢が若返るかどうか調べた。

【方法】 2006年4月から2016年12月までの間に当院で抗加齢ドックを受けた男性179名、平均63.5歳、女性172名、平均65.7名の計351名を対象とした。に抗加齢全国共通問診票で心の症状を調査した。

【結果】 WCSTの各指標は加齢と相関した。メンタルストレスによる心の症状と加齢との相関は性差があり、若い女性では多く、加齢とともに減少した。一方、男性では加齢とともに増加した。握力を強化し、大腿四頭筋肉量、WBI、基礎代謝を増やすことがサルコペニア、フレイルを予防し、脳年齢を若く持つことに重要であることがわかった。多変量解析で糖尿病、高血圧症、肥満が前頭前野機能、脳年齢を老化させた。

【結論】 高齢女性で男性より脳年齢が若く、心の症状が少なく、レジリアンスが強いことが女性の健康寿命に寄与しているのかもしれない。脳年齢を増加させるメンタルストレスの心の症状を減らすことで、大腿筋肉量を維持しフレイルを予防し、脳年齢を若く保つことで生活習慣病、認知症を予防し、健康長寿を延伸することが示唆された。

KEY WORDS: ウィスコンシン・カード・ソーティングテスト、脳年齢、前頭前野機能、生活習慣病、フレイル、認知症、健康長寿

はじめに

アンチエイジングドック (Anti-Aging Medical Checkup: AAMC) では血管年齢、筋年齢、骨年齢、ホルモン年齢、神経年齢の各機能年齢の結果を元に、老化のバランスを改善し、健康長寿を目指すための生活習慣改善指導を行っている¹⁻³⁾。神経年齢の測定にはウィスコンシンカード分類テスト (Wisconsin Card Sorting Test: WCST) を使用している^{4,5)}。前頭前野の機能障害を調べる検査として適していると言われ、臨床現場ではよく使用されている^{6,7)}。日本脳卒中データバンクから無料ダウンロードが可能である⁸⁾。今回は我々の施設で施行した AAMC 受診者のデータを解析し、脳年齢、メンタルストレスと他の身体情報との関連について検討した。

対象ならびに方法

対象は 2006 年 6 月より 2016 年 12 月の間に当院の AAMC (当院呼称「抗加齢ドック」) を受診された男性 179 名 (平均 63.5 歳 [95%CI: 61.6 ~ 65.3])、女性 172 名 (平均 65.7 歳 [95%CI: 63.8 ~ 67.5])、計 351 名 (複数回受診を含む) とした。被験者は神経機能年齢評価の目的で WCST を受けた。

受診者に対しごきげん脳・レジアンズ指導を施行した。当院におけるレジアンズ指導は、ポジティブシンキングとなる個別的なイメージトレーニングを主体とした。例えば女性であれば心を許して相談できる友人との食事会やウインドウショッピングを企画、男性であれば音楽・スポーツ・読書などの当人が楽しめる趣味に関するイベントを準備しトレーニングするようにしている。

AAMC では筋肉、血管、神経、ホルモン、骨の機能年齢の評価及び抗加齢 QOL 共通問診票 (Anti-Aging Quality of Life Common Questionnaire; AAQOL)⁹⁾ による評価を行った。

筋量測定には生体電気インピーダンス筋肉量測定 (Physion-MD: 日本シューター、東京) を使用し、上下肢筋肉量、体重支持指数 (weight bearing index: WBI)、体脂肪率 (%)、基礎代謝 (kcal/day)、水分量 (kg)、筋肉率 (%)、骨量 (kg) を測定した。WBI は大腿四頭筋/体重比率と定義されている。これらの指標を用いて筋年齢を評価した。

脳神経機能は WCST を使用し、高次脳機能を測定した。WCST は赤、緑、黄、青の三角形、星型、十字型、丸から

なる図形のカードを示しながら、被験者の反応をみる検査である。色・形・数の 3 つの分類カテゴリーに属するが正しいかと類推するカード選びのゲームである。カテゴリー達成数 (categories achieved: CA)、正答反応使用カード数 (numbers of response cards used until the first category achieved: NUCA)、誤反応総数 (total errors: TE)、正答保持傾向値 (percentage perseverative errors of Milner: %PEM)、誤反応数値 (percentage perseverative errors of Nelson: %PEN)、反応時間: カード選択時間合計 (reaction time) のパラメーターを用いて前頭葉機能、神経年齢 (当院呼称「脳年齢」) を評価した。

ホルモン年齢についてはデヒドロエピアンドロステロン-サルフェート (dehydroepiandrosterone-sulfate: DHEA-s)、インスリン様成長因子-I (insulin-like growth factor-I: IGF-I)、コルチゾールの測定を行った。

神経年齢関連指標とその他の項目の関連性について解析を行った。

倫理基準

本研究を開始するに当たり被験者より文書による同意を得た。本研究は同志社大学倫理委員会の承認の基に施行した (申請番号 #0832, #14089)。

結果

WCST と加齢

WCST の結果を [Fig. 1](#) に示す。WCST 指標であるカテゴリー達成数 (CA)、正答反応使用カード数 (NUCA)、誤反応総数 (TE)、誤反応数値 (%PEN)、反応時間と実年齢との間に有意な相関性が認められた。

心の症状と加齢

日本抗加齢医学会が推奨する AAQOL のうち心の症状 21 項目の結果を示す。心の症状の合計スコアと神経年齢の関連を解析した。男性では加齢とともに心の症状は重くなり、一方、女性では逆に心の症状は軽くなった ([Fig. 2](#))。男性と女性の回帰直線が交差したのは年齢が 65 歳、心の症状の合計スコア 50 点のポイントであった。男性では 65 歳以上の者に心の症状が重い人 (合計スコア > 50) が多く、女性では若年者に心の症状が重い人 (合計スコア > 50) が多かった。

心の症状と実年齢との関連について [Table 1](#) に示した。心の症状「憂うつ」については、男性では加齢とともにス

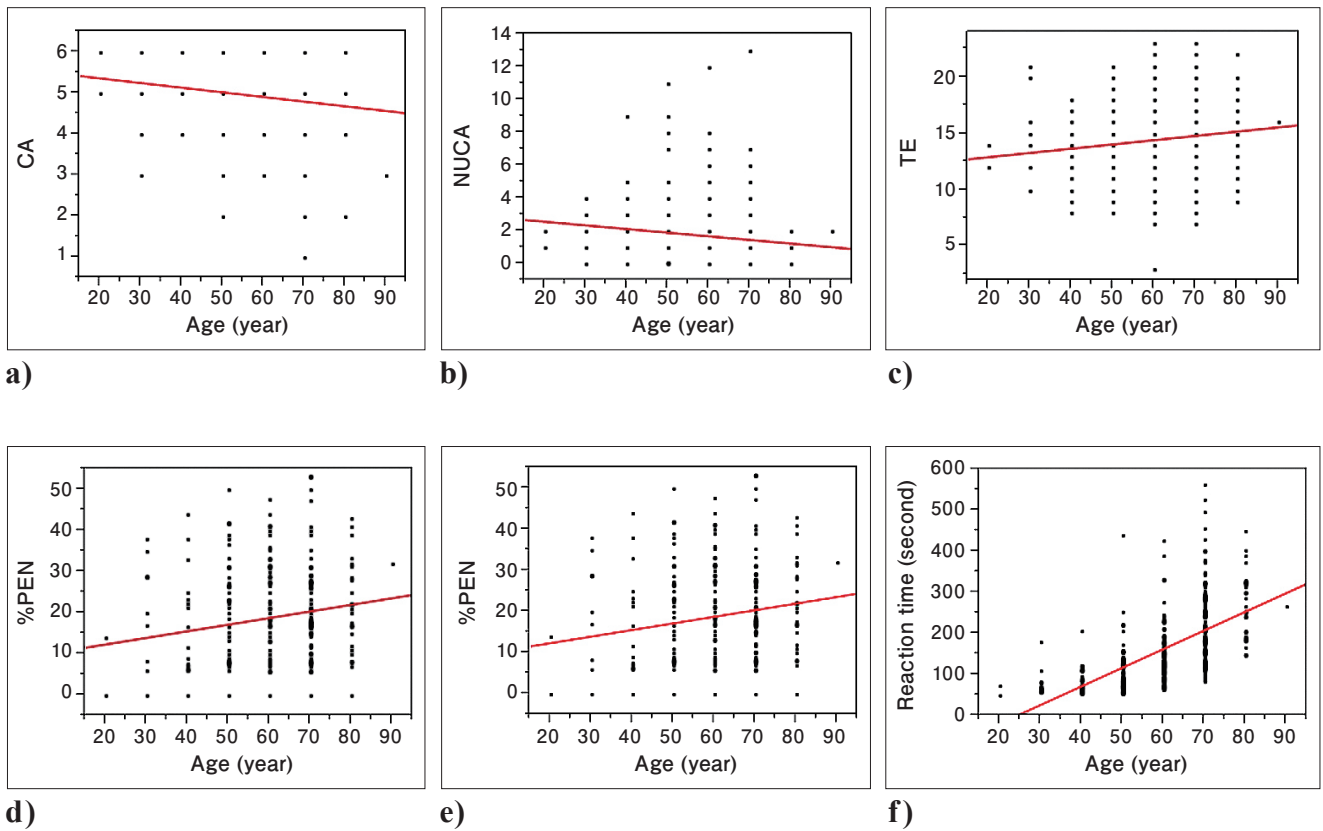


Fig. 1. Relationship between WCST parameter and aging.

a) CA, $y = -0.01x + 5.59$, $R^2 = 0.027$, $p = 0.002$. b) NUCA, $y = -0.02x + 3.02$, $R^2 = 0.019$, $p = 0.009$. c) TE, $y = 0.04x + 12.17$, $R^2 = 0.079$, $p = 0.010$. d) %PEM, $y = 0.04x + 7.18$, $R^2 = 0.002$, $p = 0.391$. e) %PEN, $y = 0.16x + 9.19$, $R^2 = 0.024$, $p = 0.004$. f) Reaction time, $y = 4.54x - 109.18$, $R^2 = 0.357$, $p < 0.001$. $n = 351$. WCST, Wisconsin Card Sorting Test; CA, categories achieved; NUCA, numbers of response cards used until the first category achieved; TE, total errors; %PEM, percentage perseverative errors of Milner; %PEN, percentage perseverative errors of Nelson.

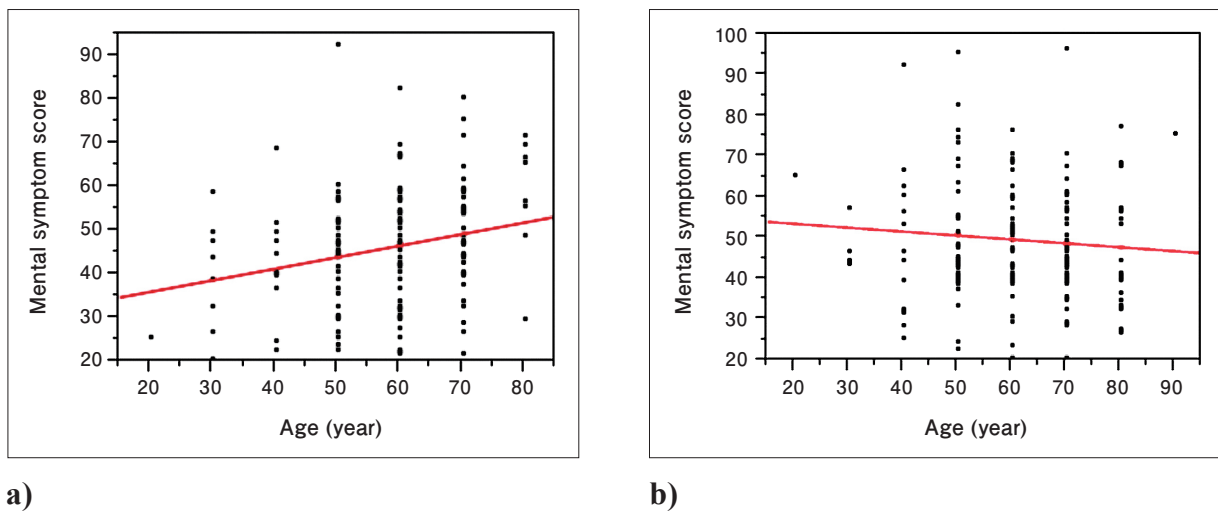


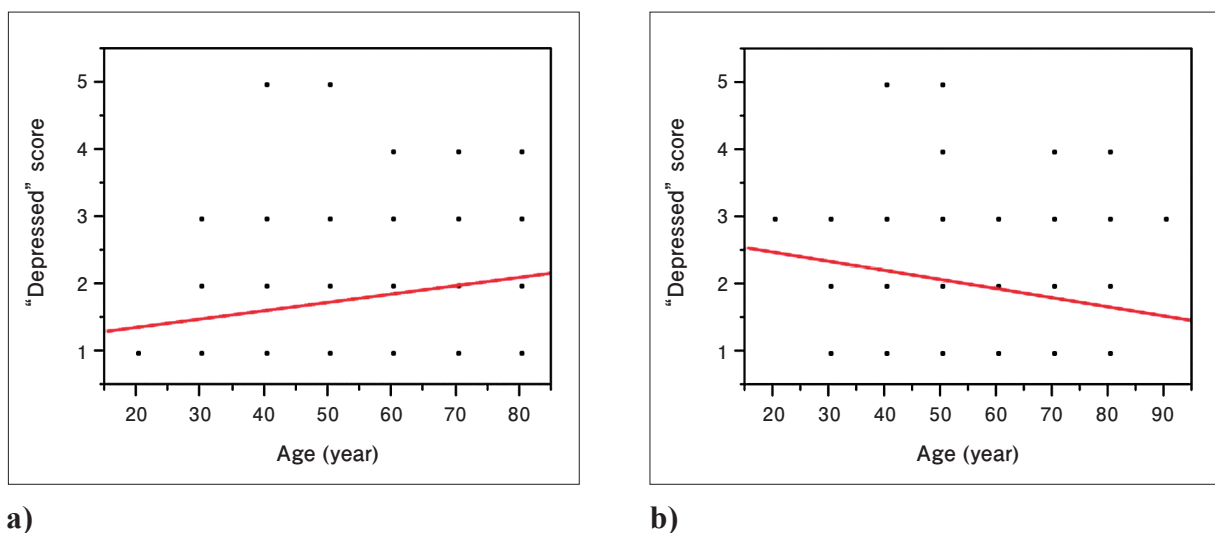
Fig. 2. Relationship between mental symptoms in AAQOL and aging.

a) Male, $y = 0.26x + 30.75$, $R^2 = 0.059$, $p = 0.001$, $n = 179$. b) Female, $y = -0.10x + 55.6$, $R^2 = 0.008$, $p = 0.245$, $n = 172$. Y axis shows the total score of mental symptoms in AAQOL. AAQOL, Anti-Aging Quality of Life Common Questionnaire; AAQOL; CI, confidence interval.

Table 1. Correlation analysis between aging and “Mental symptom” score in AAQOL.

Mental symptoms	Male	R ²	p value	Female	R ²	p value
Depressed	0.01x + 1.13	0.032	0.017	- 0.01x + 2.77	0.037	0.011
Lapse of memory	0.02x + 2.32	0.036	0.011	0.02x + 2.17	0.046	0.005
No feeling of happiness	0.02x + 0.96	0.028	0.006	- 0.01x + 2.77	0.025	0.040
Feeling of uselessness	0.01x + 1.09	0.048	0.026	- 0.01x + 2.56	0.014	0.127
Nothing to look forward to in life	0.02x + 0.81	0.034	0.006	- 0.01x + 2.58	0.005	0.198
Loss of motivation	0.01x + 1.41	0.034	0.013	- 0.01x + 2.30	0.001	0.090
Daily life is not enjoyable	0.02x + 0.74	0.080	<0.001	- 0.01x + 2.74	0.001	0.073
Loss of confidence	0.01x + 1.35	0.023	0.045	- 0.01x + 2.91	0.021	0.056
Inability to sleep because of worries	0.02x + 0.94	0.083	<0.001	0.003x + 2.35	0.001	0.616
Difficulty in falling asleep	0.03x + 0.85	0.069	<0.001	0.01x + 1.95	0.023	0.045

Male; 63.5 years (95% CI: 61.6 ~ 65.3), n = 179. Female; 65.7 years (95% CI : 63.8 ~ 67.5), n = 172. AAQOL, Anti-Aging Quality of Life Common Questionnaire; AAQOL; CI, confidence interval.

**Fig. 3. Relationship between mental symptom “depressed” and aging.**

a) Male, $y = 0.01x + 1.13$, $R^2 = 0.032$, $p = 0.017$, $n = 179$. b) Female, $y = -0.01x + 2.77$, $R^2 = 0.037$, $p = 0.011$, $n = 172$. Y axis shows scores of mental symptom “depression” in AAQOL. AAQOL, Anti-Aging Quality of Life Common Questionnaire; AAQOL; CI, confidence interval.

コアが増え、女性では逆にスコアが少なくなった (Fig. 3)。同様の男女差は他の項目でも認められ、男性では「幸せと感じない」、「生きがいがいい」、「日常生活が楽しくない」、「自信を失った」のスコアが加齢とともに増加したが、女性では加齢とともにこれらの症状スコアが軽減した。「ど忘れする」、「心配事で眠れない」、「寝つきが悪い」スコアは男女共に加齢とともに増加した。

神経年齢との相関性

体組成変化と神経年齢との相関を解析した結果を Table 2 に示す。

男性では握力、筋肉率、基礎代謝、上腕筋量、大腿筋量が神経年齢と負の相関性を示し、筋肉量の多寡が神経年齢へ影響が大きい結果となった。特に大腿筋量と上腕筋量を増やすことが神経年齢を若返りに関連した。

女性では体格指数 (body mass index: BMI)、体脂肪率、ウエストの増加が神経年齢の老化と正の相関を認めた。握力、WBI は神経年齢と負の相関を認めた。握力、WBI を増やすことが、神経年齢を若く保つために大切であるといえる。

握力の強化は男女共に神経年齢の若返りに関連することが示された。

Table 2. Correlation analysis between neural age and physical information.

	Male	R ²	p value	Female	R ²	p value
BMI [kg/m ²]	- 0.61x + 73.56	0.011	0.160	1.64x + 23.73	0.083	<0.001
Body Fat [%]	0.45x + 47.70	0.017	0.081	1.30x + 24.78	0.166	<0.001
Waist [cm]	0.04x + 55.20	0.000	0.828	0.64x + 11.57	0.133	<0.001
Grip strength (right) [kg]	- 0.88x + 88.48	0.122	<0.001	- 0.69x + 75.22	0.066	<0.001
WBI	- 5.45x + 62.82	0.000	0.688	- 44.6x + 93.25	0.046	0.005
Muscle mass [%]	0.69x + 31.90	0.019	0.036	- 0.67x + 81.99	0.014	0.122
Basal metabolic rate [kcal]	- 0.03x + 96.53	0.083	<0.001	- 0.02x + 82.46	0.017	0.093
Brachial muscle [kg]	-16.97x + 71.63	0.032	0.017	11.37x + 56.50	0.004	0.428
Femoral muscle [kg]	- 5.42x + 78.80	0.049	0.003	- 5.36x + 75.31	0.017	0.088

Male; 63.5 years (95% CI: 61.6 ~ 65.3), n = 179. Female; 65.7 years (95% CI : 63.8 ~ 67.5), n = 172. BMI, body mass index; WBI, weight bearing index = leg extension strength ÷ body weight; CI, confidence interval.

ストレスホルモンであるコルチゾール、ストレス耐性の指標と言われる DHEA-s / コルチゾール比 (D/C 比) と神経年齢の関係を Fig. 4 に示す。コルチゾールと神経年齢の関連については、男性では有意な相関性はみられなかったが、女性では極めて弱い正の相関 (R² = 0.025) が認められた。D/C 比は、男女ともに神経年齢と弱い負の相関性 (男性 : R² = 0.116、女性 : R² = 0.070) を示し、D/C 比が高まるとともに神経年齢の若返りがみられた。

生活習慣病と神経年齢の関係について多変量解析を行った (Table 3)。神経年齢の老化に関与するリスク因子として、男性では糖尿病、高血圧症が挙げられた。女性では、肥満のみが神経年齢の老化リスク因子となった。

神経年齢の推移に影響する要因

AAMC を複数回受診したりピーター被験者は男性 64 名、女性 40 名、延 104 名であった。これらの被験者に対しごきげん脳・レジリアンス指導を行い、指導前後での心の症状の変化と神経年齢に及ぼす影響について一元配置分散分析 (one-way analysis of variance: ANOVA) にて解析した。

男性では「憂うつ」スコアの改善は神経年齢を若返りに関連し、「憂うつ」スコアの増悪は神経年齢の老化に関連した (Fig. 5)。「生きがいがない」症状スコアの悪化は神経年齢を老化と関連性が認められた。「役に立つ人間でない」症状スコアの悪化は神経年齢を老化と関連性が認められた。

女性ではこれらのスコア変化と神経年齢との間に有意な相関性は認められなかった。

考察

Frey BS による論文「Happy People live longer!」を元に、日本抗加齢医学会前理事長、坪田一男慶応義塾大学眼科教授は「ごきげん脳」の概念を提唱している。「食事」や「運動」と「健康長寿」の関係が多くの人に認知されつつあるが、しかし「ごきげん」「幸せ」といった心の症状がもたらす影響については、まだあまりよく知られていない。

心理学の領域では、「レジリエンス (resilience) とは、社会的ディスアドバンテージや、己に不利な状況において、そういった状況に自身のライフタスクを適応させる個人の能力」と定義されている。「ごきげん」の概念も「レジリアンス」と同様にメンタルストレス対策に位置付けられる。メンタルストレス対策は、「食事」や「運動」と並ぶ健康長寿の 3 本のひとつである。我々のクリニックでもメンタルストレス対策に力を入れ、ドック受診者に対しごきげん脳・レジリアンス指導を積極的に施行している。

糖化ストレスの原因となるカロリー過剰¹¹⁻¹⁵⁾と酸化ストレスについては、老化促進因子として多くのエビデンスが存在する。さらにメンタルストレスも視床下部・下垂体・副腎皮質系機能を介して、内分泌系、自律神経系、免疫系に影響を及ぼすことで、結果として老化を促進する。長期間にわたる強度のメンタルストレス負荷はうつ病の要因となる。うつ病では高コルチゾール血症が高率に存在こと、神経栄養因子が減少し海馬神経を傷害する可能性があることが報告されている¹⁶⁾。さらに、機能的 MRI を用いた脳機能解析によるメンタルストレスや情動制御の神経回路に関する研究も進んできている。最近の小西らは脳老化や認知障害が前頭前野腹側部と関連があること⁶⁾、Monchi らは尾状核との関連があることを指摘している⁷⁾。また快い刺激は左前頭前野が関与しているとの報告もある^{17,18)}。

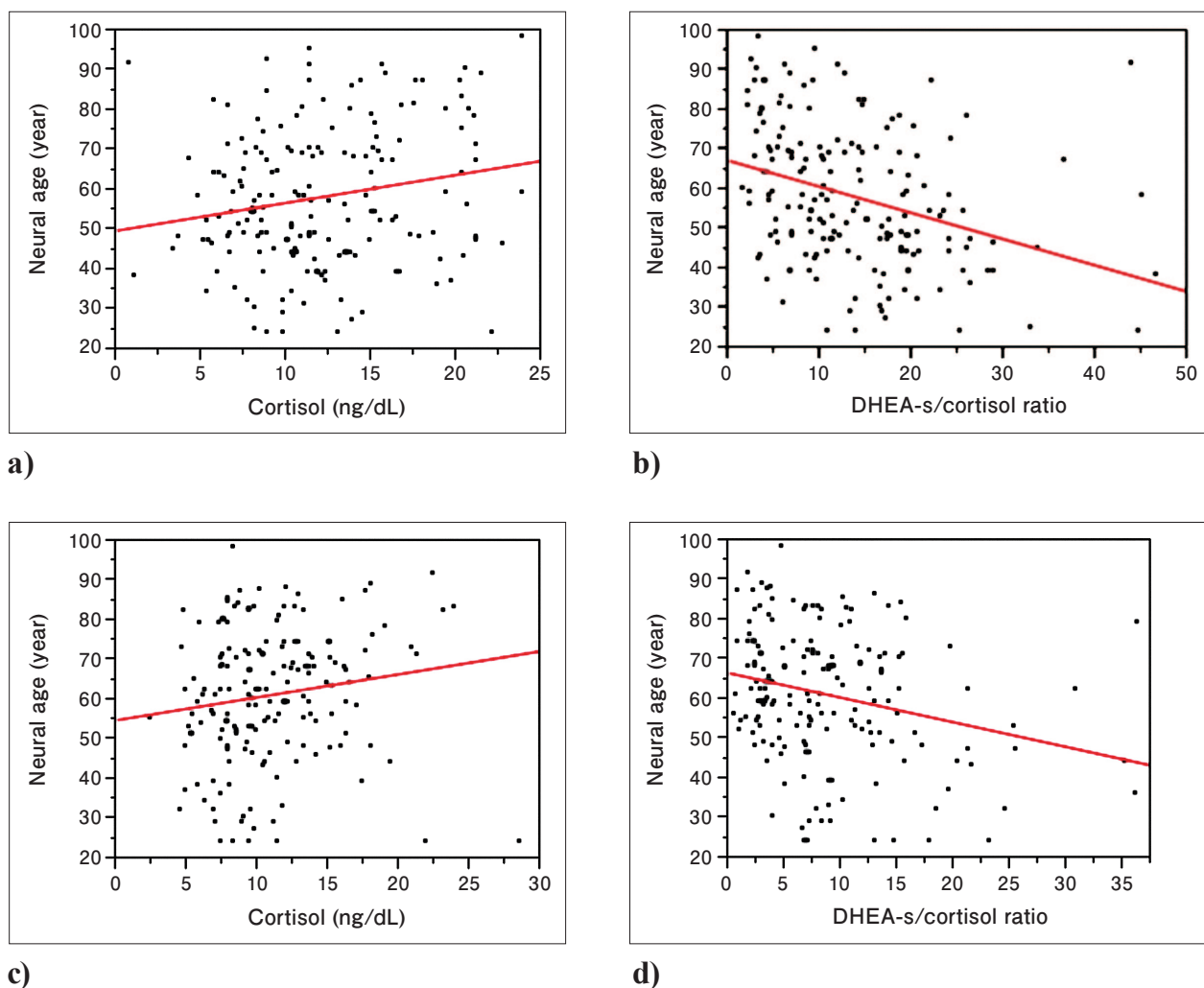


Fig. 4. Stress-related hormones and neural age.

a) Cortisol in male, b) DHEA-s/Cortisol ratio in male, c) Cortisol in female, d) DHEA-s/Cortisol ratio in female. Y axis shows neural age. Serum cortisol concentration shows positive correlation to neural age in male (a); $y = 0.70x + 5.04$, $R^2 = 0.037$, $p = 0.091$, $n = 179$ and in female (c); $y = 0.60x + 54.74$, $R^2 = 0.025$, $p = 0.039$, $n = 172$. DHEA-s/Cortisol ratio shows negative correlation in male (b); $y = -0.66x + 67.43$, $R^2 = 0.116$, $p < 0.001$, $n = 179$ and in female (d); $y = -0.64x + 66.82$, $R^2 = 0.070$, $p < 0.001$, $n = 172$. DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate.

Table 3. Multiple logistic regression analysis by using the neural as the target variable.

	Male				Female			
	Odds ratio	95% CI	p value		Odds ratio	95% CI	p value	
Hypertension	1.02	1.00 1.05	<0.05		1.01	0.99 1.04	0.21	
Diabetes	1.03	1.01 1.06	<0.05		1.03	0.99 1.07	0.12	
Dyslipidemia	1.00	0.98 1.09	0.69		0.99	0.97 1.01	0.52	
Metabolic syndrome	1.01	0.99 1.04	0.23		1.00	0.95 1.05	0.90	
Obesity	1.00	0.98 1.02	0.73		1.04	1.01 1.07	<0.01	

Male; 63.5 years (95% CI: 61.6 ~ 65.3), $n = 179$. Female; 65.7 years (95% CI : 63.8 ~ 67.5), $n = 172$. CI, confidence interval.

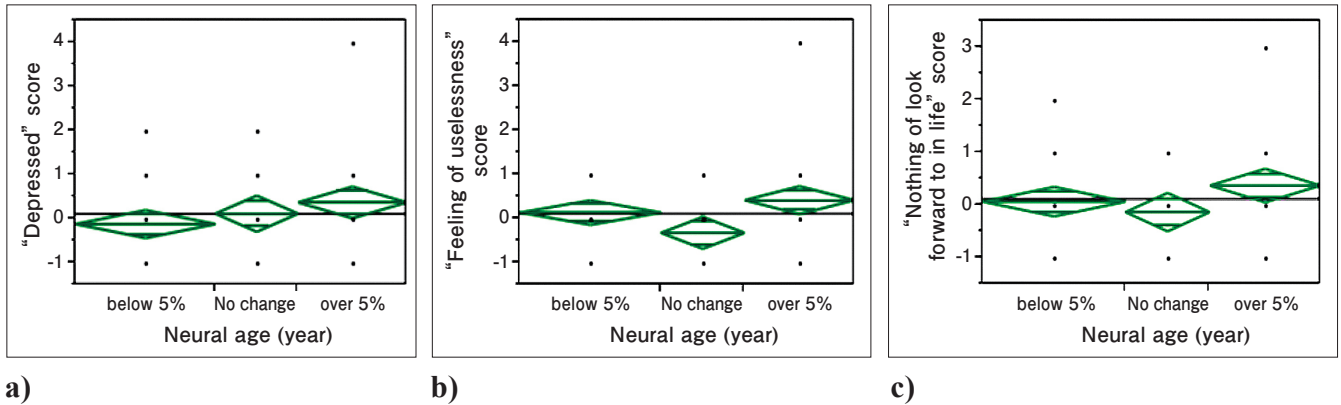


Fig. 5. Mental symptoms and neural age in male.

a) “Depressed”, b) “Feeling of uselessness”, c) “Nothing to look forward to in life”. Y axis shows the Score change of mental symptoms in AAQOL (n=351). Improvement in “Depressed” tends to rejuvenate neural age (Difference 0.38, 95% CI: -0.10 ~ 0.87, p = 0.09). Deterioration in “Depressed” proceed ageing neural age (Difference 0.39, 95% CI: 0.002 ~ 0.78, p < 0.05). Deterioration in “Feeling of uselessness” ages neural age (Difference 0.39, 95% CI: 63.8 ~ 67.5, p < 0.05). Deterioration in “Nothing to look forward to in life” ages neural age (Difference 0.56, 95% CI: 0.13 ~ 0.99, p < 0.01). AAQOL, Anti-Aging QOL Common Questionnaire; Difference, different values from “No change”; CI, confident interval.

今回の調査で神経年齢評価に用いた WCST は、主に前頭前野機能障害の程度を反映すると言われている^{4,5)}。WCST の各指標は加齢との強い相関がみられ、神経年齢の指標として臨床的に有用であることが認識される。また、心の症状と加齢との相関には性差があることが示された。心の症状の合計スコアは若い女性で高く、特に若い女性に対してメンタルヘルスの必要性がうかがわれた。これは最近の Foster らの結果と一致している¹⁹⁾。近年、日本においても女性の社会進出が活発化したが、男女間の雇用条件格差などの問題は依然残されている。精神的ゆとりが少ない女性、精神的に追い詰められた女性が増えている現状を反映している可能性がある。

実年齢と心の症状の合計スコアの散布図において、男女の回帰直線が交差し逆転するのは、およそ実年齢 65 歳。合計スコア 50 点であった。特に「憂うつ」症状が、男性で加齢とともに増加し、女性では逆に少なくなった。男性では他に「生きがいが無い」「役に立つ人間でない」の症状を有する者が多くみられた。血中ストレス関連ホルモン解析からは、男性ではコルチゾールが加齢とともに高くなり、D/C 比は低下することが示された。ストレスに曝露されると、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone: CRH) が視床下部から放出され、下垂体に作用し、次に下垂体から ACTH(adrenocorticotrophic hormone) が放出され、ACTH は副腎皮質を刺激し、コルチゾールおよび DHEA が放出される。ただしコルチゾール放出が優位である。これらのことから、メンタルストレスは心脳連関、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA-axis) に影響し、コルチゾールを増やし、DHEA を減少させ、神経年齢の老化させる方向に作用したと推測される。

今回、レジリアンス指導前後の解析の結果、男性では、増悪した「生きがいが無い」、「憂うつ」、「役に立つ人間で

ない」症状が改善することによって神経年齢の若返りがみられた。コルチゾールはレジリアンスと関与し、うつ病では血中コルチゾール濃度が高値を呈する。一方、DHEA はストレスへの応答や精神疾患に関与しており、D/C 比は、ストレスへの脆弱性を示す重要なパラメーターになり得ることが示されている。また、老化予防はメンタルストレスと酸化ストレスと糖化ストレスに対する対策と言われている。今回得られた結果はこれらの概念に相反しない。

フレイルとは、加齢とともに生理的な予備能が低下し、身体へのストレスに対して脆弱性を示す状態と定義されている²⁰⁾。フレイルは可逆性であり、早期からの適切な介入により、要介護状態や自立性の欠如、転倒、骨折、死亡などの予防が可能である。一方サルコペニアは、握力、歩行速度の低下に加えて、筋量の低下で診断される。握力、歩行速度の低下に関しては両者の診断基準は重複しているため、フレイルとサルコペニアはオーバーラップする概念である。

フレイルとサルコペニアは高齢者の自立度に大きな影響を及ぼす。高齢者における自立度と神経年齢との関連を解析した報告では、自立した生活を送る高齢者²¹⁾、デイケア施設に通所する要支援高齢者²²⁾、介護老人保健施設入所中の要介護高齢者²³⁾における神経年齢の違いについて検討している。その結果、フレイルとサルコペニアに直接的関連のある筋年齢が自立度に及ぼす影響と同等以上に、神経年齢の老化が自立度を損なう影響が顕著であった²⁴⁾。

今回はフレイル・サルコペニアに関連する指標にも注目し、神経年齢との関連について解析した。体組成検査では、神経年齢は男性では BMI は低いほど老化し、握力、大腿四頭筋、WBI、基礎代謝を増やしていた。このことはサルコペニア、フレイルを予防することが、神経年齢を若く保つために重要であることを示唆している²⁵⁾。興味深いこと

に女性においてはBMIが高いほど神経年齢が老化し、体脂肪率、ウエスト値が高いほど神経年齢は高く、握力、大腿四頭筋、WBIが高いほど神経年齢は若かった。今回の著者らの調査では肥満は男女共に神経年齢を老化させたが、BMIは加齢とともに性差があり、男性で減少し、女性では増加した。肥満、BMIが高い方が心不全でなくなる率が低いことが報告されていて、“肥満パラドックス”として論じられていることは加齢とともに男性の方が体格は弱くなり、がんや生活習慣病の罹患率が高くなることは興味深い²⁶⁻²⁸⁾。

生活習慣病と神経年齢との多変量解析で、糖尿病、高血圧症、肥満は神経年齢、前頭前野機能を老化させた。糖尿病と認知障害との関係についてはいくつかの論文があり²⁹⁻³¹⁾、インスリン抵抗性とインスリン高値、インスリン分解酵素がアミロイドベータの分解にも関与して高血糖がアミロイドベータの蓄積することが論じられている^{32, 33)}。糖尿病、肥満は糖化ストレスが強い疾患の代表である。糖化ストレスとは、血糖・中性脂肪・中性脂肪の上昇がアルデヒド基を有する糖化反応中間体(3-deoxyglucosone: 3DG, glyoxal, methylglyoxal, glyceraldehydeなど)を生成し、生体内蛋白に対しAmadori修飾、カルボニル化修飾を惹起し、糖化最終生成物(advanced glycation end products: AGEs)を生成する一連の反応を意味する。アミロイドベータの糖化による毒性の増強、神経原線維化の亢進がアルツハイマー型認知症の進行に関与する^{34, 35)}。多変量解析で神経年齢に関与する因子として糖尿病・肥満が捉えられたことは、糖化ストレスが神経年齢の老化リスク因子であることを支持する所見である。高血圧症については脳血管障害との関係なども論じられている^{36, 37)}。

高齢女性では男性より“ごきげん脳”で、神経年齢が若いことが、レジアンスの強さがうかがわれ、疾病予防し、健康寿命を延伸していることが示唆された。

まとめ

- 1) WCSTは前頭前野機能障害を調べることができ、各指標は神経年齢の指標として臨床的に有意義である。
- 2) メンタルストレスが心脳連関、視床下部-下垂体-副腎系に影響し、コルチゾールを増やし、DHEAを減少させ、神経年齢の老化に関わった。
- 3) 「憂うつ」などの心の症状は加齢とともに男性では増加し、女性では逆に少なくなった。特に男性では、「生きがいが無い」、「憂うつ」、「役に立つ人間でない」といった心の症状の悪化している者が多く認められ、これらを改善することは神経年齢の老化予防に有効であった。
- 4) 握力、大腿四頭筋、WBI、基礎代謝を増やし、サルコペニア、フレイルを予防することが、神経年齢を若く保つために有効であった。
- 5) 糖尿病、高血圧症、肥満は神経年齢、前頭前野機能の低

下させる因子として抽出された。

6) 高齢女性は、男性に比べて“ごきげん脳”であること、神経年齢が若いこと、レジアンスが強いことが示され、これらの特性が疾病予防し、健康寿命を延伸している可能性が示唆された。

結語

高齢者の女性は神経年齢が若く、男性より“ごきげん脳”であった。心の症状を改善させ、大腿筋肉量の維持・増量を図り、フレイル状態、神経年齢老化を予防し、“ごきげん脳”を作ることが、生活習慣病・認知症の予防、健康寿命の延伸に重要である。“ごきげん脳”で健康長寿を目指そう。

利益相反申告

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究の概略は第17回日本抗加齢医学会(2017年6月2-4日、東京)、第31回日本臨床内科医会総会(2017年10月8日、大阪)にて発表した。

参考文献

- 1) 米井嘉一. アンチエイジングドックについて. *Modern Physician*. 2007; 27: 1057-1060.
- 2) 伊藤 光. アンチエイジングドック支援システム Aging Check® の使用経験. *Modern Physician*. 2006; 26: 605-608.
- 3) Yonei Y, Miuno Y. The human dock of tomorrow: Annual health check-up for antiaging. *Ningen Dock*. 2005; 19: 5-8.
- 4) Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia*. 1995; 33: 1027-1046.
- 5) Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12: 1-47.
- 6) Konishi S, Nakajima K, Uchida I, et al. Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nat Neurosci*. 1998; 1: 80-84.
- 7) Monchi O, Petrides M, Petre V, et al. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2001; 21: 7733-7741. 2.0
- 8) 脳卒中データバンク. ウィスコンシンカードソーティングテスト Ver.2.0. <http://strokedatabank.ncvc.go.jp/archive>
- 9) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res*. 2016; 3: 177-185.
- 10) Frey BS. Psychology: Happy people live longer. *Science*. 2011; 331: 542-543.
- 11) Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2014; 5: 3557.
- 12) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009; 325: 201-204.
- 13) Lane MA, Black A, Handy A, et al. Caloric restriction in primates. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 928: 287-295.
- 14) Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012; 489: 318-321.
- 15) Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2017; 8: 14063.
- 16) Demuyser T, Bentea E, Deneyer L, et al. Disruption of the HPA-axis through corticosterone-release pellets induces robust depressive-like behavior and reduced BDNF levels in mice. *Neurosci Lett*. 2016; 626: 119-125.
- 17) Suardi A, Sotgiu I, Costa T, et al. The neural correlates of happiness: A review of PET and fMRI studies using autobiographical recall methods. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2016; 16: 383-392.
- 18) Luo Y, Kong F, Qi S, et al. Resting-state functional connectivity of the default mode network associated with happiness. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016; 11: 516-524.
- 19) Foster SN, Hansen SL, Capener DC, et al. Gender differences in sleep disorders in the US military. *Sleep Health*. 2017; 3: 336-341.
- 20) Kusunoki H, Shinmura K. Association between glycative stress, frailty, and sarcopenia. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 292-298.
- 21) Miyazaki R, Ishii K, Ichikawa H, et al. Community medicine and anti-aging: Effects of combining a long-term pedometer-based physical activity program with anti-aging medical checkups on health and anti-aging medical indicators in community-dwelling older adults (Yurin study 1). *Anti-Aging Med*. 2010; 7: 143-152.
- 22) Yabukita H, Miyazaki R, Nomoto K, et al. Characteristics of physical functions in elderly people requiring support. *Anti-Aging Med*. 2013; 10: 16-20.
- 23) Ishikawa M, Ishikawa S, Kamata H, et al. Efficacy of a health promotion program with facial mimetic muscle training in residents of a medical care facility for the elderly. *Anti-Aging Med*. 2010; 7: 120-128.
- 24) Yonei Y, Takabe W, Yagi M. What does the Anti-Aging Medical Checkup show? : Data presentation. *Health Evaluation and Promotion*. 2017; 44: 600-605.
- 25) Dye L, Boyle NB, Champ C, et al. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc*. 2017; 76: 443-454.
- 26) Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115: 1428-1434.
- 27) Costanzo P, Cleland JG, Pellicori P, et al. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: Relationship of body mass index to prognosis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 610-618.
- 28) Gupta T, Kolte D, Mohananeey D, et al. Relation of obesity to survival after in-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2016; 118: 662-667.
- 29) 小原知之. 糖尿病と認知症の疫学. *BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩*. 2016; 68: 719-727.
- 30) Espeland MA, Carmichael O, Hayden K, et al. Long-term impact of weight loss intervention on changes in cognitive function: Exploratory analyses from the Action for Health in Diabetes Randomized Controlled Clinical Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; Aug 25.
- 31) 清原 裕. 変貌する日本人の生活習慣病の現状と課題 : 久山町研究. *臨床病理*. 2015; 63: 623-630.
- 32) Su F, Shu H, Ye Q, et al. Brain insulin resistance deteriorates cognition by altering the topological features of brain networks. *Neuroimage Clin*. 2016; 13: 280-287.
- 33) Leal MC, Fernandez Gamba A, Morelli L, et al. Cerebral proteolysis of amyloid-b peptide: Relevance of insulin-degrading enzyme in Alzheimer's disease. *Medicina (B Aires)*. 2009; 69: 466-472. (in Spanish)
- 34) Barić N. Role of advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Glycative Stress Res*. 2014; 1: 68-83.
- 35) Barić N. Role of advanced glycation end products (AGEs) on the reactive oxygen species (ROS) generation in Alzheimer's disease amyloid plaque. *Glycative Stress Res*. 2015; 2: 140-155.
- 36) 二宮利治, 清原 裕. 高血圧と認知症. *日本臨牀*. 2011; 69: 2064-2070.
- 37) Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 2017; 74: 1246-1254.