

氏名(本籍)	李 旼 喆 (韓 国)
学位の種類	博士(体育科学)
学位記番号	博 甲 第 6634 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	負荷付き自発運動で高まる海馬の機能に関する神経科学的研究：脳由来神経栄養因子 (BDNF) の関与
主 査	筑波大学教授 医学博士 征 矢 英 昭
副 査	筑波大学教授 医学博士 大 森 肇
副 査	筑波大学教授 教育学博士 西 保 岳
副 査	筑波大学准教授 医学博士 野 上 晴 雄

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

本研究では、海馬機能を高める運動条件として、下肢速筋の肥大を促す、“負荷付き輪回し運動装置”を用い、走行距離よりも力型の仕事量を高める運動が海馬に関連した認知機能を高めるかどうかを検証することを目的とした。

(対象と方法)

実験には、成熟した Wistar 系雄ラットを用い、個々に体重当たり 30% の負荷付き自発運動 (RWR)、ならびに負荷無し自発運動 (WR) を 4 週間行わせ、以下 3 つの研究課題を検討した。

(結果)

研究課題 1：負荷付き自発運動の特性

Ishihara ら (1998) により報告された負荷付き自発運動の走行パラメーターの特性と筋適応とストレス関連因子に与える効果を、成熟したラットにおいて体重 30% 負荷で再検討した。その結果、RWR 群では WR 群に対して、平均走行距離は有意な低下がみられたが、仕事量では圧倒的な増加を示した。速筋型の足底筋の肥大やミトコンドリア酵素活性 (CS) の増加を示すことなどから RWR の妥当性を確認した。更に、ストレス関連因子である血漿コルチコステロン濃度、副腎湿重量及び胸腺湿重量はいずれも群間での有意差がみられなかった。

研究課題 1-2 では、遺伝子発現の定量法を確立するために、RT-PCR 法を用い、ラットの各脳部位での成長ホルモン受容体 (GHR) を測定し、測定方法としての妥当性を検討した。その結果、ラットの各脳部位と下垂体での total GHR, V1 と V4 GHR mRNA 発現が見られ、ラットの脳と下垂体で発現する GHR mRNA は主に V1 GHR mRNA であった。これにより、RT-PCR 法を用いることで、遺伝子発現の定量法を確立することができた。

研究課題 1-3 では、海馬機能の発達には BDNF が不可欠であることから、負荷付き自発運動を用いて、海馬の BDNF 及びその作用に関わる受容体や細胞内情報伝達因子の遺伝子発現が高まるかどうかを検証した。その結果、RWR 群では、WR 群と同様に海馬 BDNF mRNA とその特異的受容体である TrkB mRNA や細胞内

情報伝達系の発現が有意に増加することが初めて明らかとなった。これにより、負荷付き自発運動が海馬適応に有効な運動条件であることを実証することができた。

研究課題 2：負荷付き自発運動は海馬空間認知機能を高めるか？

負荷付き自発運動による海馬 BDNF 発現の増加に起因するのであれば、負荷付き自発運動による海馬空間認知機能の向上が期待される。負荷付き自発運動が海馬空間認知機能を高める効果があるかどうか、更にもうその際、海馬 BDNF の関与があるかどうかについて検討した。その結果、RWR 群は記憶再認テストにおける成績を向上させるとともに、海馬の BDNF や p-CREB 蛋白質を有意に増加させ、空間認知機能の向上に関与することを明らかにした。これは、自発走では長い距離を走らずとも、適度な負荷をつけて筋活動レベルを高めれば、より短い走行距離で海馬機能を高めることと、運動で高まる BDNF signaling が海馬空間認知機能に関与することが確認できた。

研究課題 3：負荷付き自発運動が海馬神経新生に及ぼす影響

海馬神経新生の促進は認知機能を高めるとされている。このことから、負荷付き自発運動が負荷無し自発運動に比べて、同等かもしくはそれ以上の効果を海馬の神経新生に及ぼすかを検討した。その結果、RWR は空間認知機能を担うとされる海馬の神経新生を有意に増加させることを確認した。これは、海馬神経新生に対し、力優先型の自発運動が従来の距離優先型の運動様式に匹敵する効果をもつことを示唆するものである。

(考察)

本研究により、自発走では、適度な負荷をつけて総仕事量さえ高めれば、たとえ走行距離が短くとも、海馬の BDNF 作用を介して神経新生や空間認知機能を高めることが明らかとなった。これは走行距離だけでなく高い負荷（仕事量）条件も、海馬の神経脳可塑性や認知機能を高める要因となりうるということが初めて示唆された。さらに、研究が進めば、海馬の可塑性を高める要因として、新たに“力”の要素を加えることができ、今後、自発的に短時間で行う筋トレーニングが海馬の可塑性を高めるなど、脳機能を高める新たな運動処方開発に道を開く可能性が期待できる。

審査の結果の要旨

本研究のオリジナリティは、昨今国際的に注目されている、“運動が認知機能を高める効果”に新たな視点を与えるものとして高く評価できる。研究は、認知機能増進に負荷付き自発運動（筋トレーニング）が有効とする仮説を新たに提案する。具体的には、軸回りのトルクで負荷を付けられる特殊な輪回し運動装置を導入。体重当たり 30% 程度の重りをつけると、走行距離は減少するものの海馬の BDNF（脳由来神経栄養因子）作用を介して空間認知機能を高めることを世界で初めて明らかにした。すなわち、運動効果が単に走る距離などの量に依存して生じるとする通説を打ち破り、質（運動の様式や強度）を重視した高い費用対効果が可能とするもので、低体力の高齢者や脆弱者、疾患患者にとり朗報となる。今後、認知機能を高める新たな運動処方開発に道を開く可能性があり、関係する研究領域の発展への寄与は大きい。

平成 25 年 1 月 17 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（体育科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。