

平成 29 年度

博士論文

一過性の超低強度運動によるヒト海馬パターン分離能の
向上とその脳内機構：機能的 MRI 研究

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 博士後期課程

体育科学専攻 運動生化学研究室

諏訪部 和也

目 次

目 次	i
List of Tables	vi
List of Figures	vii
List of supplemental data	ix
略称および用語の説明	x
関連論文	xiv
第 I 章 緒言	1
第 II 章 先行研究	5
1. 海馬の記憶システムとパターン分離	5
1-1. 海馬と内側側頭葉の構造	5
1-2. 記憶の分類（短期記憶と長期記憶）	7
1-3. エピソード記憶のインデックス化理論	8
1-4. 海馬歯状回が担うパターン分離	12
1-5. 海馬神経新生とパターン分離	14
1-6. ヒト海馬におけるパターン分離	15
2. 運動が海馬の学習・記憶能に及ぼす影響	17
2-1. 習慣的な運動が海馬と学習・記憶能に及ぼす影響	17
2-2. 有酸素能力と海馬の学習・記憶能の関係	19
2-3. 一過性の運動が記憶・学習能に与える影響	20
2-4. 一過性の運動が前頭前野の実行機能に与える影響	21
2-5. 一過性運動が海馬記憶能を向上させ得る神経生物学的機序	22
3. 高解像 fMRI によるヒト海馬のイメージング法	23
3-1. 機能的磁気共鳴画像法（fMRI）	23
3-2. パターン分離の神経基盤解明に向けたタスクパラダイム	25
3-3. 海馬下位領域の区分を可能にする高解像 fMRI 法の確立	26
第 III 章 研究目的および課題	29

第Ⅳ章 身体活動量、有酸素能力と類似記憶弁別能の関係：若齢成人における横断的検討（研究課題１）.....	31
1．目的	31
2．方法	32
2－１．被験者	32
2－２．実験手順.....	33
2－３．最大酸素摂取量の測定	33
2－４．IPAQによる身体活動量の測定	34
2－５．類似物体を用いた再認課題	35
2－６．BDIによる抑うつ気分の測定.....	36
2－７．統計解析.....	37
3．結果	39
3－１．グループ解析（高持久力群 vs 低持久力群）	39
3－２．相関分析.....	43
3－３．媒介分析.....	45
4．考察	47
5．要約	51
第Ⅴ章 一過性の中強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響（研究課題２－１）.....	52
1．目的	52
2．方法	53
2－１．被験者	53
2－２．実験手順.....	53
2－３．最大酸素摂取量の測定及び運動負荷の設定	54
2－４．類似物体を用いた弁別課題	55
2－５．二次元気分尺度（TDMS）	55
2－６．統計解析.....	55
3．結果	56
3－１．運動中の心拍数及び主観的運動強度（RPE）	56

3－2．類似刺激弁別成績	56
3－3．気分の変化	58
3－4．相関分析	60
4．考察	60
5．要約	62
第Ⅵ章 一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響（研究課題 2－2）	63
1．目的	63
2．方法	64
2－1．被験者	64
2－2．実験手順	65
2－3．最大酸素摂取量の測定及び運動負荷の設定	65
2－4．類似物体を用いた再認課題	65
2－5．二次元気分尺度（TDMS）	65
2－6．統計解析	66
3．結果	66
3－1．運動中の心拍数及び主観的運動強度（RPE）	66
3－2．類似物体弁別課題成績	66
3－3．気分の変化	69
3－4．相関分析	70
4．考察	71
5．要約	72
第Ⅶ章 一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める脳内機構解明： 高解像 fMRI を用いて（研究課題 3）	73
1．目的	73
2．方法	73
2－1．被験者	73
2－2．実験手順	75
2－3．類似物体を用いた再認課題	76

2-4. MRI 撮像	77
2-5. MRI データ解析	78
2-5-1. 前処理及び被験者間位置合わせ	78
2-5-2. 類似刺激弁別成功時の神経活動解析 (ROI 解析)	80
2-5-3. 領域間機能的結合性の解析 (PPI 解析)	81
3. 結果	84
3-1. 運動中の心拍数及び主観的運動強度 (RPE)	84
3-2. 類似物体弁別課題成績	84
3-3. 類似刺激弁別成功時の神経活動	85
3-4. 領域間機能的結合性	86
3-5. 領域間機能的結合性の強化と類似記憶弁別能の向上の関係 ..	87
4. 考察	88
5. 要約	91
第VIII章 総合討論	92
1. 一般討議	92
2. 一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める効果の想定される 分子メカニズム	95
3. 本研究の限界と今後の課題	96
4. 本研究の応用性・波及性と体育的意義	98
第IX章 総括	100
謝 辞	103
引用文献	104
Supplemental data	115

List of Tables

Table 1. Participant demographics, physiological characteristics.	33
Table 2. Participant demographics, physiological characteristics (High-Fit vs Low-Fit).	39
Table 3. Summary of correlation and partial correlation analysis	44
Table 4. Results of mediation analysis.	46
Table 5. Participant demographic and physiological characteristics.....	53
Table 6. Participant demographic and physiological characteristics.....	64
Table 7. Participant demographic and physiological characteristics.....	74

List of Figures

Figure 1. Neural network in the medial temporal lobe (MTL).	6
Figure 2. Categorization of memory.	8
Figure 3. Hierarchic structure of medial temporal lobe (MTL).	9
Figure 4. The indexing theory of episodic memory.	11
Figure 5. Schematic of pattern separation and input/output transfer functions.	13
Figure 6. Pattern separation in the human DG/CA3 as measured by fMRI.	16
Figure 7. Principle of BOLD effects.	25
Figure 8. Conceptual model of memory rigidity and flexibility.	32
Figure 9. Mnemonic discrimination task.	36
Figure 10. Mediation design.	38
Figure 11. Overall task performance (High-Fit vs Low-Fit).	40
Figure 12. Response proportion for eaech similarity lures (High-Fit vs Low-Fit).	41
Figure 13. Discrimination performance assessed by lure discrimination index (LDI).	42
Figure 14. Discrimination score as a function of interference levels (High-Fit vs Low-Fit).	43
Figure 15. Correlation between variables.	45
Figure 16. Mediation model.	47
Figure 17. Outline of the experimental procedures.	54
Figure 18. Overall task performance (CTL vs moderate EX).	57
Figure 19. Response proportion for eaech similarity lures (CTL vs moderate EX).	58
Figure 20. LDI for each similarity lures (CTL vs moderate EX).	59
Figure 21. Mood state (CTL vs moderate EX).	59
Figure 22. Correlation between mood change and LDI change with moderate exercise.	60

Figure 23. Overall task performance (CTL vs mild EX).	67
Figure 24. Response proportion for eaech similarity lures (CTL vs mild EX).	68
Figure 25. LDI for each similarity lures (CTL vs mild EX).	69
Figure 26. Mood change (CTL vs mild EX).	70
Figure 27. Correlation between mood change and LDI change with mild exercise.	71
Figure 28. Outline of the experimental procedures.	75
Figure 29. The ergometer next to the MRI scanner.	76
Figure 30. Continuos version of mnemonic discrimination task.	77
Figure 31. Scanning planning for EPI image.	78
Figure 32. ROI segmentation on template in the coronal view.	80
Figure 33. Overview of fMRI data analysis.	83
Figure 34. Overall task performance in the MRI scanner.	84
Figure 35. Discrimination performance assessed by lure discrimination index (LDI).	85
Figure 36. Pattern separation related activation.	86
Figure 37. Results of Psychophysiological Interaction (PPI) Analyses.	87
Figure 38. Correlation between functional connectivity change and LDI change	88
Figure 39. Summary of the fMRI results.	91
Figure 40. Overview of this study.	99

List of supplemental data

Table S1. Mnemonic discrimination task performance for experiment 1 (High-Fit vs Low-Fit).	115
Table S2. Mnemonic discrimination task performance for experiment 2-1 (CTL vs moderate exercise).	120
Table S3. Mnemonic discrimination task performance for experiment 2-2 (CTL vs mild exercise).	121
Table S4. Mnemonic discrimination task performance for experiment 3 (CTL vs mild exercise).	122
Figure S1. Response proportion for eaech similarity lures by sex in experiment 1 (High-Fit vs Low-Fit).....	116
Figure S2. Correlation between aerobic fitness and memory performance by sex in experiment 1.	117
Figure S3. Correlation between physical activity and memory performance by sex in experiment 1.	118
Figure S4. Mediation models by sex in experiment 1.	119

略称および用語の説明

- **Ach**

acetylcholine, アセチルコリン。

- **ACSM**

American College of Sports Medicine, アメリカスポーツ医学会

- **AFNI**

analysis of functional neuroimages。米国国立精神衛生研究所（National Institute of Mental Health）が提供している MRI データ解析ソフトウェア。

- **AG**

angular gyrus, 角回。

- **ANTs**

advanced normalization tools。Penn Image Computing and Science Laboratory が提供する、主に MRI 画像の標準化に用いられるソフトウェア。

- **BDNF**

brain-derived neurotrophic factor, 脳由来神経栄養因子

- **BOLD 効果**

blood oxygenation level dependent, ボールド効果。

- **CA1, CA3**

固有海馬（hippocampal proper）の下位領域。CA は、フランスの解剖学者 ガレンジョ（Garengot）が 1742 年に「アンモン角（cornu ammonis）」と名づけたことに由来している。

- **DA**

dopamine, ドーパミン。

- **Deoxy-Hb**

deoxygenated hemoglobin, 脱酸素化ヘモグロビン。

- **DG**

dentate gyrus, 齒状回。海馬体の一領域。嗅内皮質からの情報入力を CA3 に中継している。

- **DLPFC**

dorsolateral prefrontal cortex, 前頭前野背外側部

- **EC**

entorhinal cortex, 嗅内皮質。

- **EEG**

electro encephalography, 脳波。

- **FG**

fugiform gyrus, 紡錘状回。

- **fMRI**

functional magnetic resonance imaging, 機能的磁気共鳴画像法。

- **fNIRS**

functional near infrared spectroscopy, 機能的近赤外線分光法。

- **FPA**

frontopolar area, 前頭極。

- **HR**

heart rate, 心拍数

- **IGF-1**

insulin-like growth factors, インスリン様成長因子

- **LDI**

lure discrimination index, 類似刺激識別指数。パターン分離の指標。

- **LT**

lactate threshold, 乳酸性作業閾値

- **LTP**

long term potentiation, 長期増強。

- **MTL**

medial temporal lobe, 内側側頭葉領域。

- **NA**

noradrenalin, ノルアドレナリン。

- **NMDA 受容体**

グルタミン酸受容体の一種。NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) がアゴニストとして選択的に作用することから分類された。

- **Oxy-Hb**

oxygenated hemoglobin, 酸素化ヘモグロビン。

- **PET**

positron emission tomography, 陽電子放出断層画像法。

- **PHC**

parahippocampal cortex, 海馬傍回。

- **PRC**

perirhinal cortex, 嗅周皮質。

- **ROI**

region of interest, 関心領域。

- **RPE**

ratings of perceived exertion, 自覚的運動強度。Borg が 1970 年に開発した、運動中の主観的強度を示す指標。6 点から 20 点までの 15 段階からなる。

- **Sub**

subiculum, 海馬支脚。

- **Talairach 座標系**

Jean Talairach が作成した標準脳座標系。60 歳のフランス人女性の死後脳を基にして作られている。正中断面と前交連の交わる点を原点とし、

原点から正中断面と垂直に伸びる線を **X 軸**、正中断面と後交連の交わる点と原点を繋ぐ線を **Y 軸**、この 2 直線と垂直に伸びる線を **Z 軸**として表す。

- **TDMS**

two-dimensional mood scale, 二次元気分尺度。8 つの質問項目から、覚醒度及び快適度を簡便に測定することができる。

- **$\dot{V}O_2$ peak**

peak volume of oxygen consumption per minute, 最高酸素摂取量。漸増運動負荷試験による最大運動時の、 $\dot{V}O_2$ の単位時間 (min) 当たりの最大値。代表的な有酸素能力の指標となる。

- **5-HT**

5-hydroxytryptamine, セロトニン。

- **エピソード記憶 (episodic memory)**

日時や場所と関連した個人的な出来事に関する記憶。陳述記憶のうちの一つ。海馬を中心とした内側側頭葉 (MTL) が担うとされる。より詳しい説明は先行研究を参照。

関連論文

1. **Suwabe K**, Hyodo K, Byun K, Ochi G, Yassa MA, Soya H: Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults, *Hippocampus*, 27: 229-234, 2017
2. **Suwabe K**, Hyodo K, Byun K, Ochi G, Fukuie T, Shimizu T, Kato M, Yassa MA, Soya H: Aerobic fitness associates with mnemonic discrimination as a mediator of physical activity effects: evidence for memory flexibility in young adults. *Scientific Reports*, 7: 5140, doi:10.1038/s41598-017-04850-y, 2017.
3. **Suwabe K**, Byun K, Hyodo K, Reagh M Z, Roberts M J, Matsushita A, Saotome K, Ochi G, Fukuie T, Suzuki K, Sankai Y, Yassa A M, Soya H: Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. (in preparaion)

第 I 章 緒言

運動は、体力の維持増進や生活習慣病の予防のみならず、脳にも作用し、認知機能向上やメンタルヘルスにも効果があることがわかってきた。これらの運動の脳への効果を取り持つ重要な脳部位に学習・記憶の座として知られる海馬がある。海馬はいくつかの下位領域に区分されるが、その中でも歯状回（dentate gyrus; DG）は、20 世紀後半の Altman と Das (1965) の放射線写真法（autoradiography）を用いた研究以来、生涯を通じて新たな神経細胞の産生、すなわち神経新生（adult hippocampal neurogenesis; AHN）が生じている可能性が示唆されてきた脳部位であり、現在ではヒトでもこれが証明されている (Eriksson et al., 1998)。この海馬 DG の神経新生が運動で高まり、学習・記憶能の向上に繋がることが動物実験から明らかにされ (van Praag et al., 1999b)、以後、海馬への運動効果に関する研究が隆盛。ヒトを対象にした研究でもこれを支持する結果が得られ、1 年間の中強度運動が高齢者の海馬の体積を増加させ、空間記憶を向上することが明らかになった (Erickson et al., 2011)。また、神経新生の間接指標となり得る DG の局所血流量を評価した研究では、12 週間の運動トレーニングによって DG の局所血流量が増加したことから、長期的な運動継続がヒトでも神経新生を起こす可能性が示唆されている (Pereira et al., 2007)。

これらの運動効果を享受するためには、運動を継続して実践することが望まれるが、現在、日本で習慣的に運動を行う人の割合は 20% 台と低迷している。この原因のひとつに、体力の維持・増進や生活習慣病予防として推奨される中強度以上の運動は (Pescatello, 2014)、運動中にきつさを感じ、運動後に不快感を呈することから、運動継続を阻む要因となる可能性がある (Ekkekakis et al., 2006, 2008)。これまでに海馬機能向上に最適な運動条件（強度、時間、頻度、様式）はほとんど検討されていないが、中強

度以下の軽運動でも効果があるとわかれば朗報である。征矢らは運動強度を厳密に規定できる動物でのトレッドミル走運動モデルを開発、低強度の運動でも十分海馬 DG の神経細胞を活性化すること (Soya et al., 2007)、さらに、長期間 (2 ~ 6 週間) の低強度運動トレーニングは DG の神経新生増加、学習・記憶能向上に有効であり、その効果は高強度運動トレーニングよりも大きいことを示唆した (Inoue et al., 2015; Okamoto et al., 2012)。これらは海馬機能向上に向けた低強度運動の有効性を初めて示す知見であり、ヒトへの橋渡しが十分可能であることを示唆している。

このように、運動、特に低強度での運動は海馬に対して有益な効果をもたらすが、それが学習・記憶に関わる脳内システムの中でどのような意義を持つのかについて詳細な情報は得られていない。海馬を含む内側側頭葉 (MTL) 領域は、連合皮質と協調しながらエピソード記憶 (出来事に関する記憶) を担うシステムを形成しており、海馬はその中核として機能している。とりわけ DG は、新たな記憶を似て非なる記憶と区別して記録するために重要なパターン分離と呼ばれる機能を担っている。これは、類似した記憶が互いに干渉し合うことを防ぐために不可欠であり、もしこの機能が障害されれば、過去の記憶は新たに起こった似たような出来事によって上書きされてしまい、重篤な記憶障害を引き起こすことが予想される (Yassa et al., 2011c)。運動が海馬 DG のパターン分離能を高めるかどうか、この検討には、海馬下位領域の区分を可能とする高解像度の脳機能イメージング法と適切な認知課題とを組み合わせることで、パターン分離に関わる神経活動を精細に定量する必要がある。カリフォルニア大学アーバイン校の Stark らは、パターン分離能の発揮が不可欠な記憶課題を開発、その際の神経活動を海馬下位領域に区分して検討可能な高解像度機能的 MRI 法 (fMRI) を確立した (Kirwan et al., 2007b; Bakker et al., 2008; Yassa et al., 2010b)。これを応用することで、海馬のパターン分離に対する

運動効果を明らかにできる。

長期介入研究により脳への運動効果を検証する際は、睡眠・生活リズム、食事、新たなコミュニティにおける社会的活動などの交絡因子が多数影響するため、純粋な運動効果を抽出しにくい。運動それ自体の効果を検証するには、単発の運動を行う前後で、脳の生理的、機能的変化を詳細に調べる必要がある。征矢らは、一過性の 10 分間の中強度運動後に前頭前野（特に背外側部）が担う実行機能が向上することを、機能的近赤外分光法（functional near infrared spectroscopy: fNIRS）によるニューロイメージング法で明らかにした（Yanagisawa et al., 2010; Hyodo et al., 2012）。これは、Stroop テストの課題遂行時の血流動態をいわゆる事象関連局所血流応答として試行ごとに解析するものである。運動するとこの血流応答が増大し、これと同時に課題成績も向上した。同様の効果は超低強度運動（ $30\% \dot{V}O_{2peak}$ ）でも確認されている（Byun et al., 2014b）。低強度運動による一時的な前頭前野機能向上の背景にある神経生物学的機序は不明だが、低強度運動により活性化するコリン（Nakajima et al., 2003）、あるいはドーパミン（dopamine: DA）作動性神経系（Hattori et al., 1994）の関与が想定される。こうした一過性の低強度運動はこれらの神経伝達物質を介して DG のパターン分離能をも向上させる可能性は十分ある。仮に、低強度運動に応じて海馬 DG の機能が高まることが明らかになれば、低強度運動を繰り返すことによる機能・構造的適応に関しても洞察を深めることができる点で意義深い。

本研究では一過性の超低強度運動がヒト海馬のパターン分離に及ぼす影響を、海馬の下位領域まで区分できる高解像度の撮像・解析手法による最先端 fMRI を用いて明らかにすることを目的とした。そのために 3 つの研究課題を設定し、身体活動量、及び有酸素能力と類似記憶弁別能の関係（研究課題 1）、一過性の低・中強度運動が類似記憶弁別能（パターン分

離の行動指標)に及ぼす影響(研究課題2)、高解像 fMRI を用いて一過性の超低強度運動が類似記憶弁別に関連して海馬 DG の神経活動を高めるか(研究課題3)を検討した。

第Ⅱ章 先行研究

1. 海馬の記憶システムとパターン分離

1-1. 海馬と内側側頭葉の構造

海馬 (Hippocampus) は、内側側頭葉 (medial temporal lobe: MTL) の中心部に位置し、大脳辺縁系 (limbic system) の一部にもなっている。ヒトの海馬は、タツノオトシゴによく似た構造物であり、小指よりもひと回り小さい程度の大きさである。海馬は、歯状回 (dentate gyrus: DG) と固有海馬 (hippocampal proper) から成り、それに隣接した海馬支脚 (subiculum、海馬台ともいう) を加えた領域を海馬体 (hippocampal formation) と呼ぶ (Martin, 2003)。固有海馬は、Lorente de Nó (1934) により CA1~CA4 の4つの亜領域に分類されたが、現在では CA4 は歯状回門と呼ばれる。一般に、海馬と言う場合には DG と固有海馬を合わせた領域を指すことが多いが、広義には海馬体を指すこともある。本論文では、以後、単に海馬と言う場合には海馬体を指すものとする。

DG と固有海馬の主要な細胞はそれぞれ顆粒細胞 (granule cell) と錐体細胞 (pyramidal cell) であり、ともにグルタミン酸作動性神経である (Llorens-Martín et al., 2014)。海馬に入力する主な神経経路は、嗅内皮質 (entorhinal cortex) の第Ⅱ層を起点とし、海馬支脚を迂回して海馬に入力する貫通線維 (perforant path) であり、DG に投射する経路と CA3 に直接投射する経路に分かれる。DG の顆粒細胞に入力した情報は、苔状線維 (mossy fiber) によって CA3 に伝えられる。この苔状線維の終末が CA3 錐体細胞と成すシナプスは、巨大で、錐体細胞細胞体近位の樹状突起にシナプスを形成していることから、CA3 の錐体細胞を強力に脱分極させることができる”起爆シナプス (detonator synapses)”とも呼ばれる (McNaughton et al., 1987)。CA3 の錐体細胞は、貫通線維による嗅内皮質からの入力と、苔状線維による DG から

の入力を受ける。CA3 は、軸索の一部を CA1 に投射する一方（シャッフアー側枝: Schaffer collateral）、多くの軸索を自らの細胞群に向かって投射する反回側枝（recurrent collateral）を形成している。CA3 から CA1 に到達した情報は海馬支脚を介して嗅内皮質の第IV、VI層に再び戻ってくる。このようにして海馬では神経回路のループを形成しており、海馬回路（Hippocampal circuit）と呼ばれる。

MTL には、海馬体と嗅内皮質の他に、嗅周皮質（perirhinal cortex）と海馬傍回皮質（parahippocampal cortex）がある。嗅内皮質への入力のおよそ3分の2は隣接する嗅周皮質と海馬傍回皮質からの神経投射である（Squire et al., 2000）。嗅周皮質は主に外側嗅内皮質へ、海馬傍回皮質は主に内側嗅内皮質に投射している（Witter et al., 2000）。さらに、嗅周皮質と海馬傍回皮質はともに他の多くの皮質領域からの投射を受けていることから、海馬は広範囲に及ぶ皮質の情報を授受することができる（Fig. 1）。

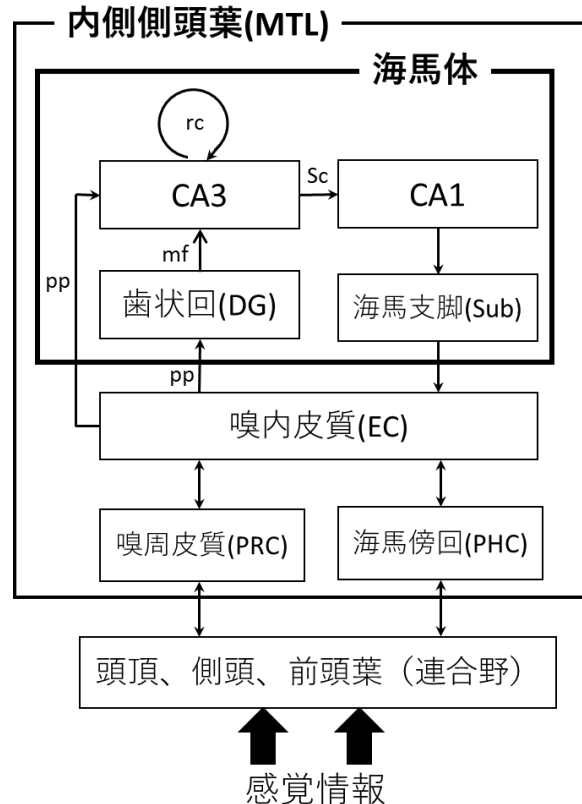


Figure 1. Neural network in the medial temporal lobe (MTL).

Note: MTL=medial temporal lobe, DG=dentate gyrus, Sub=subiculum, EC=entorhinal cortex, PRC=perirhinal cortex, PHC=parahippocampal cortex, pp=parforant path, mf=mossy fiber, rc=recurrent collateral, Sc=Schaffer collateral. Adapted from Squire et al., 2004.

1－2．記憶の分類（短期記憶と長期記憶）

記憶は、短期記憶（short-term memory）と長期記憶（long-term memory）に大別される。短期記憶には、即時記憶（immediate memory）と作業記憶（working memory）が含まれる。即時記憶は、ヒトが受容した種々の情報のうち、意識上に能動的に保持された情報を指す。即時記憶は、通常、情報を受け取ってから数秒以内に意識から消え去るが、能動的に繰り返し復唱することで数分にわたって保持することができ、これを作業記憶と呼ぶ。作業記憶として保持できる情報は限られており、およそ7つの事柄が保持できるのみである（Squire et al., 2000）。近年の見解では、短期記憶と長期記憶は、単に記銘から想起までの保持時間の違いから区分できるものではなく、例えば数分以内のごく短い保持時間であったとしても、記銘対象が作業記憶として保持できる容量を超えていたり、意識上での復唱に不向き（非言語的なもの）であったり、復唱中に途中で邪魔が入ったりする場合には、長期記憶を用いることになる（Jeneson et al., 2012）。

長期記憶は、陳述記憶（Declarative memory）と非陳述記憶（non-Declarative memory）に分けられる。陳述記憶は、さらに、日時や場所と関連した個人的な出来事に関するエピソード記憶（episodic memory）と、物事の内容に関する意味記憶（semantic memory）に分けられ、海馬を中心とした MTL が担う。一方、非陳述記憶は、手続き記憶、プライミング、古典的条件付け、非連合学習から成り、線条体や大脳皮質、扁桃核、小脳などの脳領域が担う（Squire et al., 2004）（Fig. 2）。

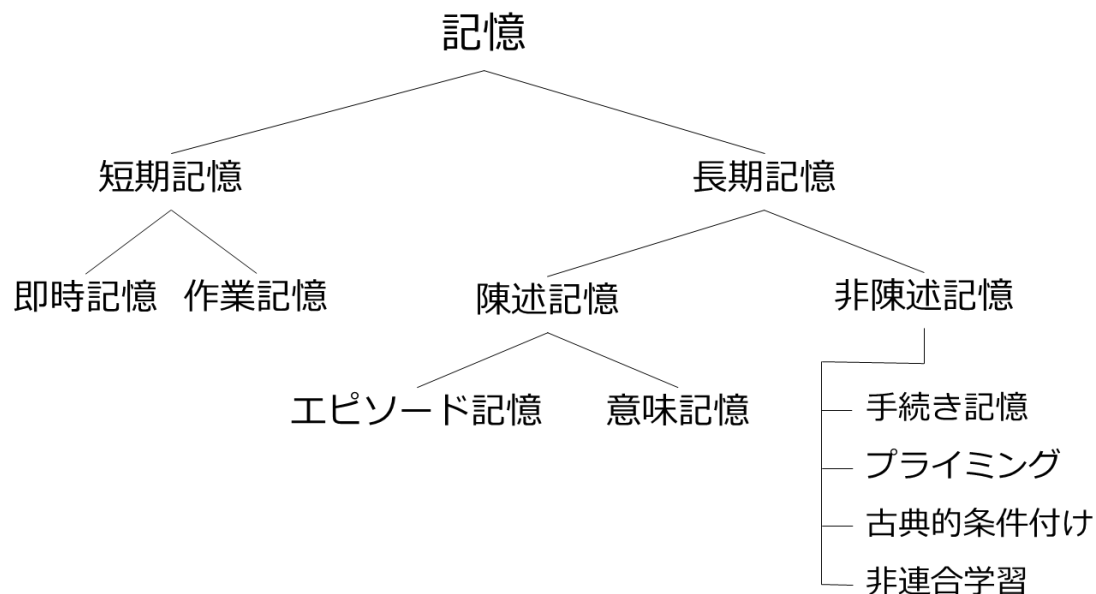


Figure 2. Categorization of memory.

Note: After Squire et al. (2004).

陳述記憶における MTL の重要性が最初に認識されたのは、健忘症患者 H.M.の症例による (Milner, 1972)。H.M.は 27 歳の時、てんかん治療のため両側の MTL を切除して以来、重度の健忘症を発症した。彼は、言語性、非言語性を問わず、あらゆる感覚受容による情報を長期に記憶することができなくなった。一方、短期記憶や非陳述記憶は保持されたままであり、知的能力の障害や知覚障害も見受けられなかった。これらの観察結果から、陳述記憶には、MTL が重要な役割を果たしているが、他の記憶や認知機能、知覚は別の異なる皮質領域の機能であり、分離可能であるという基本的な考え方が確立された (Squire et al., 2011)。

1-3. エピソード記憶のインデックス化理論

MTL はその構造的特徴から海馬を最上位とする階層構造を形成し、陳述

記憶に必要不可欠な機能を担っていると考えられている。新皮質から入力された聴覚、視覚、嗅覚、触覚などの情報は、嗅周皮質・海馬傍回皮質、嗅内皮質と上位にいくに従って徐々に高次に統合され、もっとも統合された状態で海馬にたどり着く。また、これらはループ構造になっており、海馬に到達した情報は、再び下層へと戻っていく (Fig. 3)。

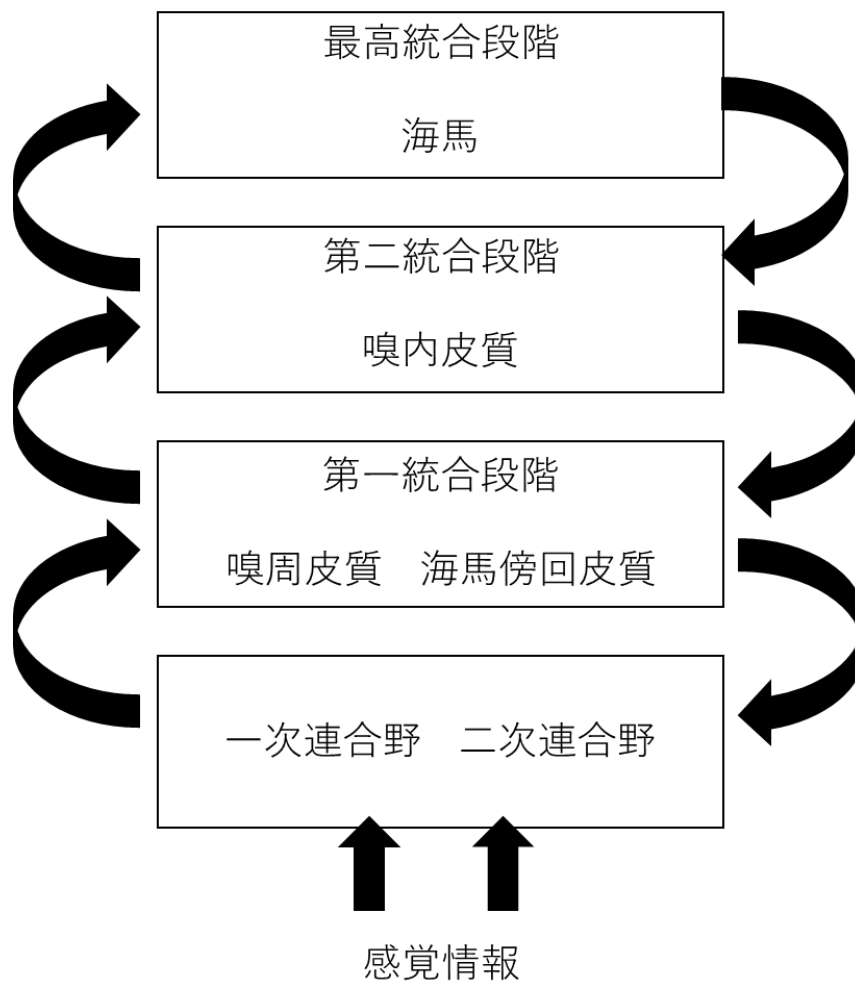


Figure 3. Hierarchic structure of medial temporal lobe (MTL).

Note: Adapted from Figure 16.1 of Rudy (2014).

このような階層構造を踏まえ、エピソード記憶に関する脳内情報処理モデルとして MTL におけるインデックス化理論 (indexing theory) が広く受け

入れられている (Teyler et al., 1986, 2007; Rudy, 2014)。この理論によると、記憶の内容は海馬ではなく新皮質に蓄えられており、海馬はそれをどうやって思い出すかに関する情報を保持している。例えば、ある経験は、新皮質での神経活動パターン (a, b, c, d, e) として記憶痕跡 (memory trace) を作る。その情報は海馬に入力し、海馬内のより少ない数の神経細胞による任意の活動パターン (A) を生み出す。その際、情報伝達があったシナプス結合が長期増強 (long-term potentiation: LTP) によって強化され、その結果、新皮質での記憶痕跡 (a, b, c, d, e) は、海馬内の活動パターン (A) にとってシンプルかつ正確に符号化される (Fig. 4A)。つまり、過去の記憶 (出来事) を図書館の蔵書に例えると、海馬は蔵書一冊ずつに蔵書番号を割り振るような機能を担っていると言える。

このモデルの最大の特徴は、ある断片的な情報から記憶全体を思い出すことができる点にある。新皮質において、もとの経験を符号化していた活動パターンの一部 (a, c) が活性化すると、それが海馬に伝わり、もとの経験を符号化していた活動パターン (A) が活性化する。この海馬での活動が再び新皮質にフィードバックされ、活動パターン全体 (a, b, c, d, e) を再活性化させることで、もとの経験全体を想起することができる (Fig. 4B)。このような一部の情報から全体を再活性化するプロセスを、情報工学ではパターン補完 (pattern completion) と呼ぶ (Marr, 1971)。

しかしながら、このモデルでは、記憶容量が多くなると、新たな情報は過去の似たような情報と互いに干渉し合ってしまう、重篤な記憶障害を引き起こすことが予想される (catastrophic interference)。これを脳内の限られた神経細胞で実現するためには、パターン分離 (pattern separation) と呼ばれるプロセスが必要となることが計算論的研究から指摘されてきた (Marr, 1971)。パターン分離は、エピソード記憶の重要な特徴である、似ているが別々に起こった出来事をそれぞれ固有の表象として保持するために必要不

不可欠な機能である。パターン分離は、新皮質での似たような活動パターンを重複のない、全く異なる活動パターンとして海馬に符号化し、個別のインデックスを作成するプロセスである (Rudy, 2014)。例えば、先ほどとよく似た出来事を経験した場合、新皮質では先ほどの経験と一部が重複した活動パターン (a, b, c, f, g) が活性化する。これを海馬での活動パターン (A) として符号化してしまうと互いの記憶が干渉し合ってしまう (mnemonic interference)。これを防ぐため、海馬では全く異なるランダムな活動パターン (B) としてこれを記録する (Fig. 4C)。

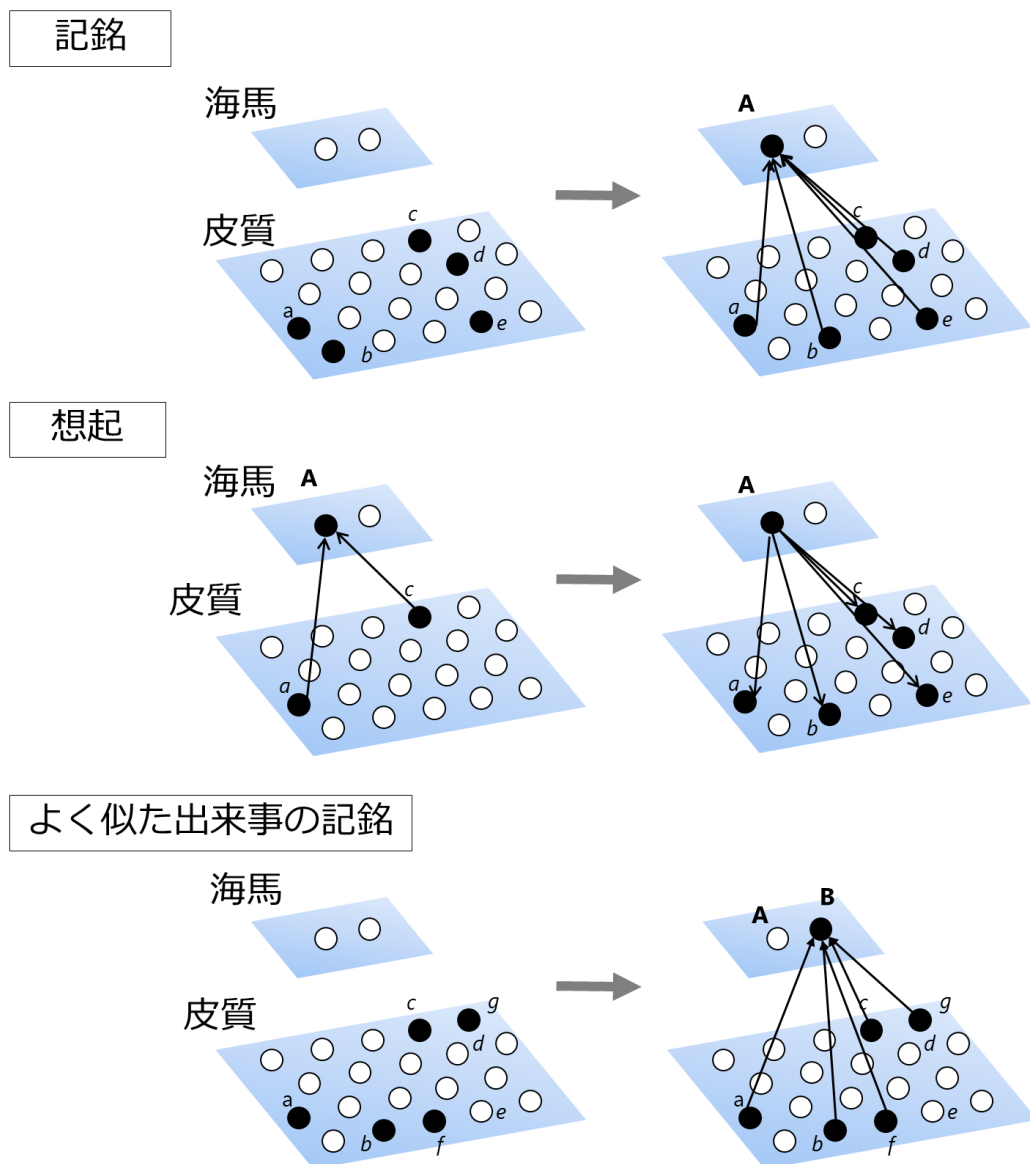


Figure 4. The indexing theory of episodic memory.

A) Memory trace formation, B) Memory retrieval from partial input, C) Distinct representation of similar experience in the hippocampus.

Note: Adapted from Figure 16.3 of Rudy (2014).

1-4. 海馬歯状回が担うパターン分離

エピソード記憶の最大の特徴のひとつは、ひとつの事項から芋づる式に関連した事項を思い出すことができること、すなわち連想記憶 (associative memory) であると言われ、1970 年代には、これを実現できる神経回路についていくつかの計算論的研究がなされた (甘利俊一, 2007)。Marr は、軸索を自身の樹状突起にフィードバックする反回側枝が自己連想回路 (auto-association network) として働くことで、パターン補完が実現できることを発見した。さらに、この反回側枝における自己連想回路への少数の神経細胞によるスパースコーディング (sparse coding)、すなわちパターン分離が、過去の似たような情報との混同や記憶の上書きを防ぎ、記憶容量を劇的に増加させることも想定された (Marr, 1971)。その後、それらを実現する脳機構として、海馬 CA3 の反回側枝がパターン補完を、海馬 DG の顆粒細胞層からの苔状線維がパターン分離を担っていることが相次いで提案された (McNaughton et al., 1987; Rolls, 1987)。

パターン補完及びパターン分離が海馬の CA3 及び DG で行われていることを実験的に確かめるには、異なる環境下での場所細胞 (place cell) の発火パターンを調べるのが有効である。海馬の CA1、CA3、DG に存在する場所細胞は、通常、同一環境下では似たような発火パターンを示すが、外部環境の変化や、同じ場所でも課題の変化により異なる発火パターンを示すことが知られており、これを再配置 (remapping) という。CA1 では、入力情報 (目印や外部環境) を段階的に変えると、それに応じて直線的に再配置が起こる割合 (発火パターンの変化) も増加する。この直線的な変化に対して、入力情報の違いの割に発火パターンがあまり変化しなければ、これは違い

があっても同様の活動パターンを促すため、パターン補完の機能を果たしているとみなすことができる。反対に、入力情報の違い以上に再配置が起こる割合が大きければ、これはわずかな違いをより大きくすることができ、パターン分離の機能を果たしているとみなすことができる (Fig. 5) (Guzowski et al., 2004; Yassa et al., 2011c)。

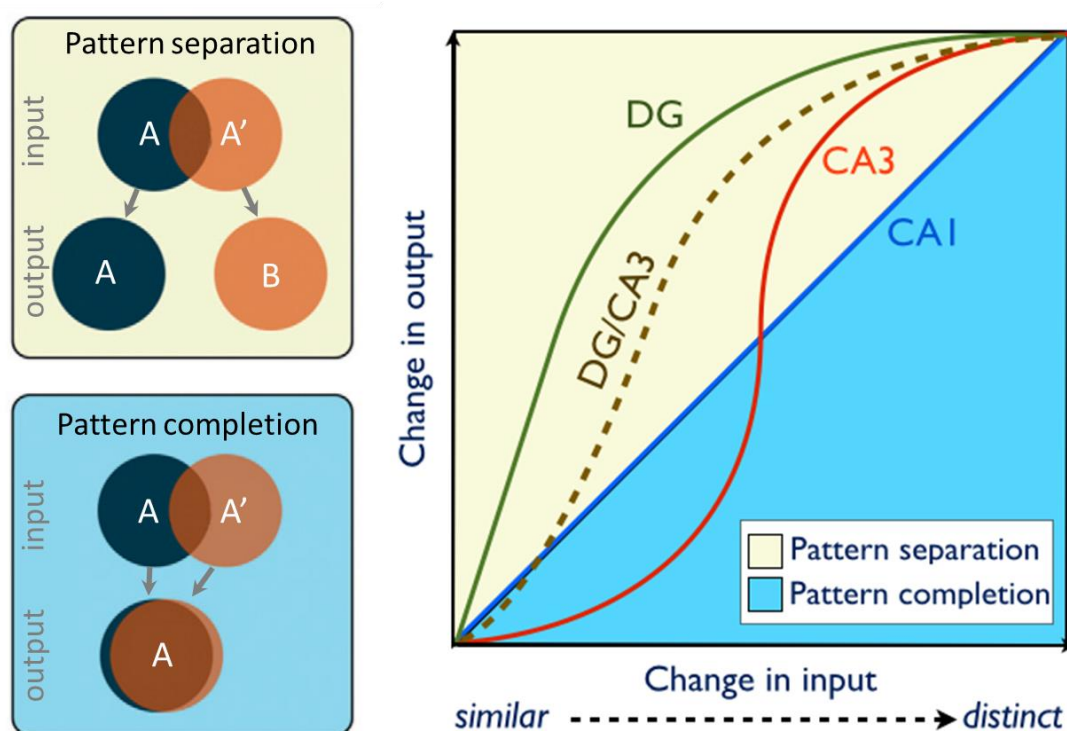


Figure 5. Schematic of pattern separation and input/output transfer functions.

Note: Adapted from Yassa and Stark (2011) and web-page of the Stark Lab (<http://faculty.sites.uci.edu/starklab/memory-aging-2>).

電気生理学的手法及び最初期遺伝子技術を用いた実験により、CA3 では、感覚入力の違いが小さい場合は CA1 に比べて再配置が起こる割合は小さく (パターン補完)、感覚入力の違いが大きい場合には、CA1 に比べて再配置が起こる割合が大きい (パターン分離) ことがわかっている (Lee et al., 2004; Leutgeb et al., 2004; Vazdarjanova et al., 2004)。また、同様の実験系により、DG は常にわずかな変化に対しても異なる活動パターンを示すこと、すなわ

ち類似記憶に対するパターン分離を担うことが明らかになっている (Leutgeb et al., 2007)。さらに、DG の損傷がパターン分離を傷害することを示す知見も動物実験から得られている。通常、ラットは2つの物体の距離がわずかでも変わると (60cm から 40cm) 探索行動を示すが、DG を選択的に破壊したラットではこれが起こらない (Hunsaker et al., 2008)。さらに、利根川らがノックアウトマウスを用いて行った実験では、DG 顆粒細胞の NMDA 受容体を選択的にノックアウトしたマウスは、恐怖条件付け記憶や水迷路を用いた空間学習課題では通常の成績を示したものの、似たような状況の弁別が必要な課題では成績が悪化した (McHugh et al., 2007)。これらの実験結果は、DG がパターン分離に必要不可欠であることを示唆している。

1-5. 海馬神経新生とパターン分離

1906 年にノーベル医学・生理学賞を受賞した Ramón y Cajal 以来、成体の脳では神経細胞は減少するのみで再生はしないと考えられてきた。しかし、現在までに、成熟したげっ歯類 (Altman et al., 1965b; Kuhn et al., 1996) やマカクザル (Gould et al., 1998)、ヒト (Eriksson et al., 1998) の海馬 DG において、生涯を通じて新しい神経細胞が生まれる神経新生 (neurogenesis) が生じていることが確認されている。新たに生まれた神経細胞は既存の神経回路に組み込まれることで機能的に働き、学習・記憶能に重要な役割を担っていると考えられている。

この DG での神経新生がパターン分離に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。最新の研究では、X 線照射により神経新生を抑制すると、パターン分離能を要する空間学習課題の成績が障害されることが報告された (Clelland et al., 2009)。別の研究では、遺伝子改変により神経新生が促進されると、モリス水迷路、新奇物体認識試験等の類似経験の弁別が必ずしも必要ではない課題の成績は変化しなかったのに対し、パターン分離

能を要する課題の成績のみ選択的に向上した (Sahay et al., 2011a)。これらの結果は、神経新生がパターン分離に重要であることを示しており、新生細胞が海馬回路の中でどのように機能するのかについて議論が活発化している (Aimone et al., 2009, 2011; Deng et al., 2010; Sahay et al., 2011b; Yassa et al., 2011c; Vivar et al., 2013; Johnston et al., 2016)。

1-6. ヒト海馬におけるパターン分離

ヒト海馬の神経活動を電気生理学的に直接測定することは難しいが、高解像度の機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いることで、課題に対する血流応答からパターン分離に関わる脳活動を評価することができる。

fMRI 実験では、全く同じ刺激を 2 回連続すると、2 回目の刺激に対する応答が減少することが知られており、繰り返しの抑制効果 (repetition-suppression effect) と呼ばれる。この現象の詳細なメカニズムは不明だが、神経順応 (neural adaptation) によるものと考えられている (Krekelberg et al., 2006)。Bakker ら (2008) は、この同一刺激提示により fMRI 信号が減少するという現象を利用して、以下のような仮説を検証した。もし、類似刺激に対して、ある領域の活動が減少すれば、これは 2 回の刺激が同一のものであると見なされたと考えられる (パターン補完)。反対に、類似刺激に対して 2 回とも同様の活動が見られれば、これは 2 つの刺激が別のものであると見なされたと考えることができる (パターン分離)。実験では、日常生活で目にする物の写真を使って、全く同じ写真を 2 回提示した場合 (同一刺激)、似ているが全く同じではない写真を提示した場合 (類似刺激)、一度しか提示しなかった場合 (新規刺激) のそれぞれの試行に対する脳活動を評価した。その結果、CA1 を含む MTL 領域では類似刺激に対する反応性は新規刺激に比べて減少していたのに対し、DG/CA3 領域は類似刺激に対して新規刺激と

同様の反応、すなわちパターン分離の反応を示した (Fig. 6A)。

類似刺激に対する反応を類似度別に調べたその後の研究では、CA1 では類似度の低下に比例して直線的に神経活動が増加した（繰り返しによる減少が見られなくなる）のに対して、DG/CA3 領域では類似度の低下に対して自然対数的に変化し、高類似度の刺激にも高い反応性を示した (Fig. 6B) (Lacy et al., 2011)。

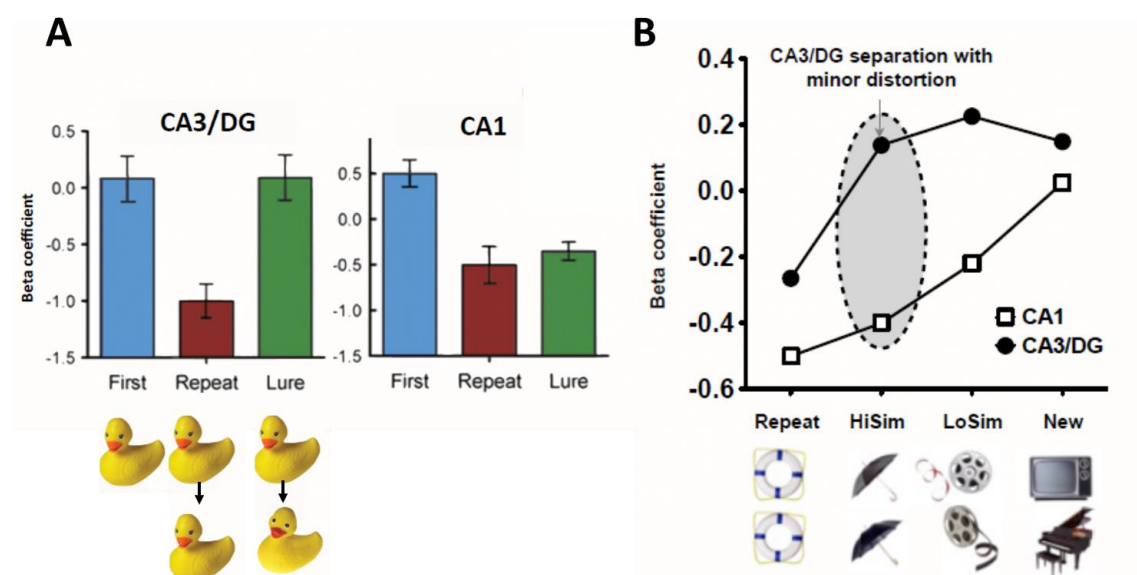


Figure 6. Pattern separation in the human DG/CA3 as measured by fMRI.

A) DG/CA3 activity for lures was comparable to activity for first presentations and not repetitions. B) DG/CA3 shows a rapid nonlinear response to even small changes in input.

Note: Adapted from A) Bakker et al. (2008) and B) Lacy et al. (2011).

上記 2 つの研究では、刺激が初めて出題されたものか、以前見たものかなどの再認に関する回答を求めなかったが (implicit version)、別の研究では、提示された写真がそれ以前に提示された写真と全く「同じ」か、「似ている」か、初めて出てきた「新しい」写真かの三択で回答させ、各課題に対する回答ごとに（類似刺激を弁別できた試行 vs 弁別できなかった試行、など）脳

活動を解析した（explicit version）（Kirwan et al., 2007b）。その結果、類似刺激に対して正しく「似ている」と回答した時には、間違っ「同じ」と回答した時に比べて、DG/CA3 のみならず、CA1 や海馬支脚といった他の海馬領域でも活動が増加していたことが明らかになった。この結果は、類似記憶弁別成功の神経基盤として、海馬全体の活動が類似刺激に対して高い反応性を示すことが重要であることを示唆している。

以上、ヒトでの海馬パターン分離の神経機構に関して、fMRI を用いて実験的に検証した研究の中でも初期の特に重要な研究を紹介した。なお、高解像度 fMRI による海馬イメージングの方法論的な詳細は、「3. 高解像 fMRI によるヒト海馬のイメージング法」に後述する。

2. 運動が海馬の学習・記憶能に及ぼす影響

2-1. 習慣的な運動が海馬と学習・記憶能に及ぼす影響

先述のように、海馬では生涯を通じて神経新生が生じているが、これを促進する要因としてエビデンスが蓄積されているのが運動である。1999 年、van Praag らは、豊かな環境で育ったマウス、特に輪回しのおもちゃがある飼育ケージで育ったマウスの海馬 DG では神経新生が盛んに生じており（van Praag et al., 1999b, 2005）、学習記憶能も高まっていること（van Praag et al., 1999a）を発見した。これをきっかけに、海馬の可塑性を高める要因として運動が注目され、研究が盛んに行われてきた。近年の研究では、輪回し運動により神経新生が促進された際、空間的なパターン分離能（タッチスクリーンにより測定）が向上しており、これらの変化には相関関係が見出されたことから、運動により増加する神経新生がパターン分離能向上に寄与する可能性が示されている（Creer et al., 2010）。

van Praag らの実験は、輪回しを飼育ゲージに設置し自発的な輪回し運動を促す実験モデルを用いて行われたため、運動の条件（強度、頻度、時間）

を統制することができなかった。Soya らは、運動条件を厳密にコントロールできる独自のトレッドミル運動モデルを開発し、運動強度の違いが海馬神経新生に及ぼす影響を検討してきた (Soya et al., 2011)。その結果、乳酸性作業閾値 (lactate threshold: LT) 以下の低強度運動を 2 週間及び 6 週間行くと、LT 以上の高強度運動を行った場合に比べて神経新生が促進されることがわかっている (Inoue et al., 2015; Inoue et al., 2015; Okamoto et al., 2012)。

ヒトを対象にした長期運動介入が海馬の可塑性に及ぼす影響に関して、Erickson らが行った研究が有名である (Erickson et al., 2011)。この研究では、1 年間の運動介入が海馬の体積を約 2 % 増加させることを見出した。しかしながら、生きたヒトの脳で生じる神経新生を直接定量することは不可能であり、間接的な評価法も考案されているが未だ不十分である (Manganas et al., 2007)。Pereira らはこの問題に対して、神経新生の間接的指標となり得る局所血流量 (cerebral blood volume) を磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) を使って測定し、運動が海馬神経新生に与える影響を検討した。この研究では、若齢成人を対象に 12 週間の有酸素運動 (強度に関する記載なし) を行わせたところ、海馬 DG 周辺の局所血流量が増加し、記憶学習能も向上、さらにこれらの変化の間には正の相関関係が見られた (Pereira et al., 2007)。

Pereira ら (2007) は、記憶課題として、パターン分離を評価できる課題を用いなかった。長期間の有酸素運動がヒトのパターン分離に与える影響に関して、McMaster 大学の Déry、Gibala ら (2013) が唯一、報告している。運動習慣のない若齢成人 13 名を対象に 6 週間の高強度インターバル運動トレーニングを実施し、その前後に有酸素能力及びパターン分離能を測定したところ、有酸素能力の変化とパターン分離に関する課題成績変化の間に正の相関関係が見られた (Déry et al., 2013)。ただし、この研究では、コントロール群が設定されていないため、課題に対する慣れ効果など、運動以外

の影響も拭えない。また、海馬の構造的な変化に関するデータがないため、神経新生の関与については全く不明である。動物で得られた知見がヒトでも起こるとしたら大変興味深いが、今後さらなる検討が必要と思われる。

2-2. 有酸素能力と海馬の学習・記憶能の関係

習慣的に行う運動が海馬の記憶機能の向上に有効であるならば、日頃から運動習慣のある人、すなわち有酸素能力の高い人ほど海馬の記憶機能が高い可能性が考えられる。Erickson et al. (2009)は、高齢者の有酸素能力 ($\dot{V}O_{2peak}$) と海馬の体積、空間記憶能力 (ワーキングメモリの要素が強い課題を使った) の三者の関係性を検討した。その結果、 $\dot{V}O_{2peak}$ と海馬体積、海馬体積と空間記憶能力、 $\dot{V}O_{2peak}$ と空間記憶能はそれぞれ正の相関関係にあり、有酸素能力が高いほど空間記憶能が高いことの仲介因子として海馬の体積が影響していることが媒介分析から明らかになった。同研究グループが行った別の研究からは、9~10歳の子どもにおいても有酸素能力が高いほど海馬の体積が大きく、海馬に関係する記憶課題の成績が優れていることが報告されている (Chaddock et al., 2010; Chaddock et al., 2010)。子どもや高齢者に加えて、若齢成人においても有酸素能力が海馬の記憶能力と相関することが明らかになっている。Baym et al. (2014)は、68名 (平均 21.8歳) の有酸素能力 ($\dot{V}O_{2peak}$) と、海馬が重要とされる物事を関連付ける記憶課題 (relational memory) と海馬機能は重要でないと言われる記憶課題 (item memory) の成績を評価した。すると、海馬に関連する記憶機能は有酸素能力と相関していた一方、海馬と関係しない記憶課題成績と有酸素能力の間に有意な関係性は認められなかった。以上のように、海馬の記憶力を規定する要因として有酸素能力が影響していることが子どもから高齢者まで認められている。

2-3. 一過性の運動が記憶・学習能に与える影響

長期運動介入研究では、睡眠・生活リズム、食事、社会的コミュニティーなどの交絡因子の影響は統制しきれない。運動それ自体の効果を検証するためには、単発の運動に対する脳の生理的、機能的変化を調べるのが有効である。しかしながら、一過性の運動が学習・記憶能に及ぼす影響を調べた研究は数が少なく、中でも、記銘前に行う運動効果を検証した研究は限られている。主な研究を以下に紹介する。

Winter ら (2007) は、新しく物の名前を学習させる課題を用いて、高強度のスプリント運動、中強度ランニング運動、運動せずに安静の3条件をクロスオーバー・デザインにて行い、学習前に行う運動が学習・記憶に与える効果を比較した。結果は、あらかじめ高強度運動をした群において、学習スピードが20%向上し、1週間後に行われた再認課題においても高い正答率を示した。また、これらの記憶能の向上は、運動による血中の脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) 及びカテコラミン濃度の変化との間に一部相関関係が認められ、一過性運動による学習・記憶能向上のメカニズムとして、神経伝達物質や神経栄養因子の関与が示唆された (Winter et al., 2007)。

Coles ら (2008) は、中強度の自転車漕ぎ運動を40分間行わせた後、単語リストの自由再生課題を行ったところ、ビデオ視聴安静群、エルゴメータ上での安静群に比べて好成績を得た。ちなみに、この研究では、エピソード記憶課題に加えて、実行機能評価課題としてタスクスイッチング課題と、ワーキングメモリ課題を行ったが、運動効果が認められたのはエピソード記憶だけであった (Coles et al., 2008)。

Labban ら (2011) は、運動を行うタイミングについて、記銘の前に運動を行う群、記銘の後に運動を行う群、運動を行わない群の3群で比較した。運動は、Coles ら (2008) と同様40分間の中強度自転車漕ぎ運動であり、記憶課題

は文章の自由再生であった。結果は、記銘の前に運動を行った群のみ、記憶課題の成績が安静群に比べて高かった。

いずれの研究も、課題達成に必ずしも類似記憶の弁別が求められる課題ではなかったため、パターン分離に対する効果は不明だが、得られた成績向上の背景には海馬の機能、とりわけパターン分離能の向上が寄与している可能性がある。

2-4. 一過性の運動が前頭前野の実行機能に与える影響

一過性の運動が認知機能に及ぼす影響に関しては、前頭前野の実行機能に関する研究が比較的多く行われている。筑波大学運動生化学研究室ヒューマンリサーチグループでは、前頭前野(prefrontal cortex: PFC)が担う実行機能(executive function)に対する効果を最新のニューロイメージング法、機能的近赤外線分光法(fNIRS)を用いて検討してきた。カラーワード・ストループテストは、実行機能の中でも、主に抑制機能を評価する代表的な認知課題である。健常な若者を対象に10分間、中強度($50\% \dot{V}O_{2peak}$)でのペダリング運動を行わせ、運動の前と運動15分後(脳全体の血流が安静レベルまで落ち着くのを待ため)にストループ課題を行った。課題中は、fNIRSプローブを前頭部に装着し、前頭前野の活動を測定した。その結果、運動後に行った課題では、運動せずに安静を保った場合に比べて、実行機能を担う左前頭前野背外側部(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)の活動が増大し、反応時間は短縮した(Yanagisawa et al., 2010)。同様の効果は、10分間の超低強度運動($30\% \dot{V}O_{2peak}$)においても確認されている(Byun et al., 2014b)。また、同様の実験モデルを用いて、高齢者を対象に実験を行ったところ、高齢者では反応時間の短縮とともに、右脳の前頭極(frontopolar area; FPA)と呼ばれる別の脳部位の活動が高まった(Hyodo et al., 2012)。これは、右FPAが本来ストループ課題遂行を司る左DLPFCや前帯状皮質(anterior cingulate

cortex: ACC) をバックアップすることで実行機能を向上させた可能性が考えられる。すなわち、若者ではもともと使っていた脳のネットワークをより働かせることにより実行機能が向上するのに対し、高齢者では代償的に働く脳部位の活動を高めることで実行機能が向上することが一連の研究から明らかになった。

2-5. 一過性運動が海馬記憶能を向上させ得る神経生物学的機序

運動が認知機能、特に海馬の記憶機能を即時的に高めるとすると、その脳内機構として、運動により高まる海馬内の神経伝達物質及び神経栄養因子の関与が想定される。

運動時及び運動後の脳内モノアミン動態に関しては、ラットを用いて研究されており、主に中～高強度運動について調べられている。ラットに中強度 (20m/min) のトレッドミル運動を 60 分間課した際の海馬内のモノアミン動態をマイクロダイアリシス法により測定した研究によると、DA 濃度は運動開始から漸増し、終了時から漸減したのに対し、セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) とノルアドレナリン (noradrenalin: NA) に関しては運動による変化は認められなかった (Goekint et al., 2012)。60 分間の中強度運動による海馬の DA 濃度増加は、それ以前の先行研究とも一致している (Chaouloff et al., 1987; Bailey et al., 1993)。一方、5-HT については、より運動時間が長く (90 分間以上)、強度が高い (25m/min) 場合には、海馬内濃度が増加する可能性がある (Béquet et al., 2001; Gomez-Merino et al., 2001)。また、NA に関しても、より高い運動強度では増加する可能性がある (Blomstrand et al., 1989; Hasegawa et al., 2008)。低強度運動時の海馬内の神経伝達物質動態に関しては、アセチルコリン (acetylcholine: ACh) に関して唯一報告がある (Nakajima et al., 2003)。Nakajima ら (2003) は、ラットに分速 0.24m の超スロー歩行をさせ、その際の海馬内 ACh 濃度をマイクロダ

イアリシス法により測定したところ、運動開始直後に増加した。さらに、この実験では、活動の指標となる局所血流量も同時に増加していたことから、増加した ACh が海馬の神経活動を促進している可能性が考えられた。

運動による海馬機能向上を担う可能性が考えられる代表的な神経栄養因子は、BDNF とインスリン様成長因子（insulin-like growth factors: IGF-1）である。Soya ら（2007）は、ラットに 30 分間の低及び中強度運動を行わせ、その際の海馬内の BDNF の mRNA とタンパク質の発現を定量した。すると、低強度運動では海馬 CA1、CA3、DG の BDNF タンパク質及び mRNA 発現がともに増加し、海馬内の BDNF を一過性に増加させるには低強度での運動で十分であることが示された。一方、中強度運動では有意な増加は認められなかった。この理由としては、中強度以上の運動では、運動によるコルチコステロン濃度の増加が、BDNF の増加に抑制的に働いたためである可能性が考えられる。

IGF-1 は、下垂体から分泌される成長ホルモンの作用により肝臓で合成・分泌され、血中に比較的高濃度で存在する。運動などの刺激により神経活動が亢進して局所血流が増加すると、IGF-1 が結合タンパクを離してフリーとなる。フリーになった IGF-1 は血液脳関門を通過して海馬など脳実質（細胞間質液）内に移行し、神経細胞に取り込まれることで神経活動がより高まることが、Torres-Aleman と Soya らの 2 国間共同研究の成果により明らかにされている（Nishijima et al., 2010）。低強度及び中強度運動により海馬内の神経活動は亢進することから（Nishijima et al., 2006）、運動後に IGF-1 が海馬の神経細胞に取り込まれ、神経活動を調節している可能性が考えられる。

3. 高解像 fMRI によるヒト海馬のイメージング法

3-1. 機能的磁気共鳴画像法（fMRI）

脳で神経活動が活発化すると、その周辺の限られた領域の血管が拡張し

て血流が増大する。これは神経活動による酸素およびグルコース代謝の増加に起因すると考えられているが、その詳細な機序はいまだ解明されていない。しかし、これらの現象は広く知られており、Fox ら (1986) の報告によると、5 %酸素消費率が上昇すると、局所脳血流は 50%程度上昇するとされる。これは脳が必要以上の酸素を神経活動部位に送り込む、いわば贅沢還流 (luxury perfusion) を意味する。このため毛細血管より静脈側の血管内では酸素化ヘモグロビン (oxygenated hemoglobin: oxy-Hb) 濃度が増加し、逆に脱酸素化ヘモグロビン(deoxygenated hemoglobin: deoxy-Hb) は流し出され、濃度が低下する。陽電子放出断層画像法 (positron emission tomography: PET) や fMRI、fNIRS などの脳機能イメージング法は、この神経活動にともなう局所的な血中酸素化動態の変化といういわば二次的な信号を捉えることにより神経活動を間接的に評価する。

fMRI は、神経活動にともなう局所的な deoxy-Hb 濃度の低下を捉えることで神経活動を評価する。MRI は、生体内の特定の原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法で、多くの場合、水素原子(プロトン)を対象とする。oxy-Hb は反磁性を示す一方、deoxy-Hb は常磁性体であるため、周囲の水素原子の磁場を乱し、局所的な信号強度 (T2 緩和時間) に影響を与える。すなわち、神経活動にともなって生じる贅沢還流により局所的に deoxy-Hb 濃度が減少すると、fMRI 信号値は増加することになる。これを BOLD (blood oxygenation level dependent) 効果と呼び、1990 年台初頭にベル研究所の小川らにより発見された (Ogawa et al., 1990, 1992)。この BOLD 効果による fMRI 信号値の変化を測定することにより、神経活動を間接的に評価することができる (Fig. 7)。

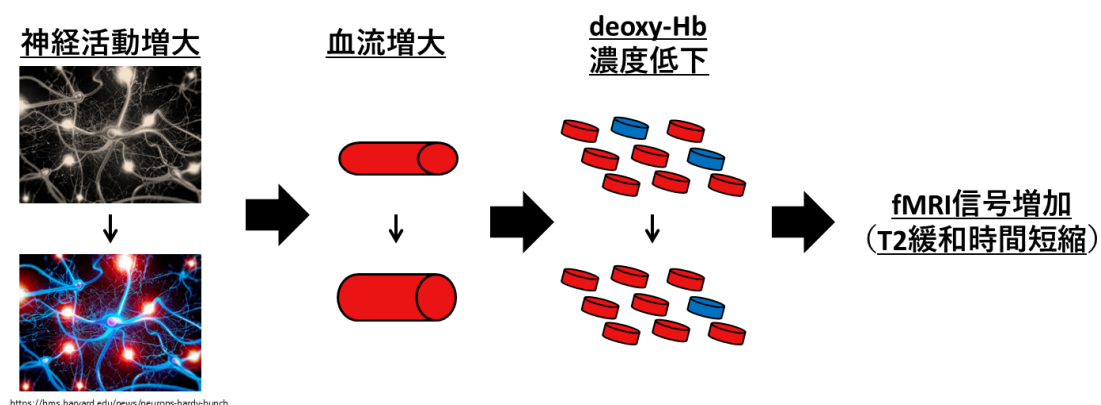


Figure 7. Principle of BOLD effects.

fMRI では、認知的な刺激に対する応答を測定することで、ある認知活動に関する脳活動を評価する。認知刺激提示の方法には、大別して、一定時間（10～30 秒間程度）同じ刺激提示を行い、その際の神経活動の総和を評価するブロックデザインと、刺激一つひとつに対する神経活動を評価する事象関連（event-related）デザインの2つがあるが、精細な認知課題を用いる場合には多くは事象関連デザインで行われる。事象関連デザインの大きな利点は、刺激一つずつに対する認知的な反応（ボタン押しによる回答など）を評価できるため、解析時に各被験者の反応（正答、誤答など）ごとに脳活動を評価できる点である。これを用いることで、神経行動関連（neuro-behavioral correlation）の視点から、ヒトの脳活動を最終的な行動（パフォーマンス）と結びつけて評価することができる。

3-2. パターン分離の神経基盤解明に向けたタスクパラダイム

多くの認知心理学的手法では、記銘と想起を2つの異なる過程として認識している。しかしながら、脳機能イメージングでは、これら2つをそれぞれ独立であると見なすことは難しく、実際に、実験者は無関連刺激（foil）として出題したつもりでも、被験者はそれを記銘しており、記銘と想起の脳活動を分離することは難しいことが、fMRI を用いた先行研究により示され

ている (Stark et al., 2003)。よって、パターン分離に関わる脳活動を抽出したい場合は、コントロールとなる課題条件を設定し、その差分を算出することが有効となる。

記憶課題における fMRI を考える際にもう一つ問題となるのが、ベースラインの設定である。fMRI を含む多くの脳機能イメージング法では、評価したい脳部位の機能が不必要だと考えられることに従事している区間（多くの場合、+印を注視するなど）をベースラインとして設定し、それとの比較から神経活動を評価する。しかしながら、先述のように海馬は多くの脳領域から神経投射を受けているため、これまでベースラインとして考えられてきた課題に対しても活動している可能性があった。実際に MTL 領域は、静止及び動いている + 印や、初めて見る写真、見たことのある写真を注視するように指示された時にも大きく活動することが報告されている (Stark et al., 2001)。

これらの問題点に対し、Yassa ら (2010b) は、類似物体の弁別を求める再認課題を用いたタスクパラダイムを開発した。この研究では、類似刺激を正しく弁別できた試行から類似刺激に誤って同じと回答してしまった試行の脳活動を差し引くことで、パターン分離に関わる脳活動だけを抽出した。これは、類似記憶の弁別には、①提示された刺激が既出か初出かの判断をし、②もし既出の場合、同一刺激なのか、類似刺激なのか判断するというプロセスをたどるという “Recall to reject “の考え方に則っている (Kirwan et al., 2007b)。また、無関連刺激に対して正しく「新しい」と回答した試行の脳活動をベースラインとして設定することで、刺激提示やボタン押しによる回答などの影響を最小限に抑えた。

3-3. 海馬下位領域の区分を可能にする高解像 fMRI 法の確立

ヒトの海馬は脳の深部に位置する、非常に小さく、かつ複雑な構造の組織

であるので、ヒトの脳機能イメージング研究において動物研究のように海馬の下位領域まで区分して解析することは難しい。カリフォルニア大学アーバイン校の Stark らは、以下の3点について検討を重ね、ヒト海馬の高解像 fMRI 法を確立した (Kirwan et al., 2007b; Bakker et al., 2008)。

一つ目は、fMRI 画像の適切な解像度についてである。これまで MTL 領域をターゲットにした多くの研究では、3 ～ 6 mm の解像度で撮像されることが多かったが、これでは海馬の下位領域に区分するには不十分であった。毛細血管床の構造を考えると、1mm 程度の解像度が最も適当だと考えられる。Hyde らはこれを実験的に検討し、 $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm ボクセルで検出力が最も高いことを示した (Hyde et al., 2001)。Kirwan らは、これを海馬を含む MTL 領域で再検討し、低解像度 (3mm) よりも高解像度 (1.5mm) で検出力が高いことを確認している (Kirwan et al., 2007a)。

二つ目は、磁場の不均一性に由来する局所的な画像のゆがみである。EPI 法による撮像では、特に組織の境界面では画像が歪み易い。これを克服するためには、1) 高次のシム調整により磁場の均一化を図る、2) SENSE (SENSitivity Encoding) を用いることで acquisition time を短縮する、3) 高解像度で撮像することでアーチファクトを減らす、ことが有効である。

三つ目が最も重要な点であるが、被験者間の位置合わせの精度である。fMRI データ解析において各被験者の画像を平均化するためには、各被験者の脳構造を標準化して位置合わせを行う必要があり、海馬下位領域の区分に耐えうる高解像 fMRI のためには、これを正確に行うことが不可欠である。グレイスケールの画像に対して色の濃淡から位置合わせを行う従来の方法 (DARTEL 法など) では、灰白質領域の位置合わせ (辺縁系など) には不向きであり、誤差が大きくなってしまう。この問題に対し、Stark らは、各被験者画像を大まかに区分した後に位置合わせを行う ROI-LDDMM (Region of Interest-Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping) を開発 (Kirwan et

al., 2007a)、MRI データの被験者間位置合わせに用いられる他の主な方法と比較検討し、もっとも信頼性が高いことを報告している (Yassa et al., 2009)。

第Ⅲ章 研究目的および課題

研究目的

一過性の超低強度運動がヒト海馬のパターン分離に及ぼす影響を高解像度 fMRI により明らかにする。

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] 身体活動量、有酸素能力と類似記憶弁別能の関係：若齢成人における横断的検討

類似記憶弁別能に対する運動効果を検証するために、これが運動依存的な能力かどうか検討することは有用である。前頭前野の実行機能においては、一過性及び長期の運動介入に応じて向上するだけでなく、日頃の身体活動量やそれを反映する生理指標としての有酸素能力との関係性が明らかにされている。研究課題 1 では、まず海馬の類似記憶弁別能が身体活動量や有酸素能と関係しているかどうかを、研究課題 1、2 で対象とする若齢成人において横断的に明らかにすることを目的とした。

[研究課題 2] 一過性の低・中強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響：行動指標からの検討

研究課題 2-1. 一過性中強度運動が類似記憶弁別能に与える影響

先行研究から、記銘の前に行う一過性の中強度運動がその後のエピソード課題成績を向上させることは度々報告されているが、パターン分離能の指標となる類似記憶の弁別能を高めるかについて検討されていない。本研

究課題では、まず、健常成人に対する運動処方として一般的に推奨される中強度運動が、類似記憶弁別能を向上させるかどうか検証する。

研究課題 2－2．一過性超低強度運動が類似記憶弁別能に与える影響

学習記憶能に対する一過性の運動効果に関する研究は、中強度以上の運動で行われたものがほとんどで、超低強度運動の効果は全くわかっていない。しかしながら、一過性の超低強度運動により前頭前野の実行機能が向上すること（ヒト研究）、超低強度運動中に海馬 DG は活性化すること（動物研究）から、一過性の超低強度運動により類似記憶弁別能が高まる可能性がある。一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能を高めるか、研究課題 2－1 と同様の実験プロトコルを用いて検証する。

[研究課題 3] 一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める脳内機構解明：高解像度 fMRI を用いて

研究課題 2－2 において、超低強度運動が類似記憶弁別能を向上させた場合、この効果の脳内機構として海馬の機能的な活動増加が関与するかを高解像度 fMRI により明らかにする。仮説として、一過性の低強度運動は、海馬内における類似記憶弁別成功時の活動を増加させ、さらにこの活動増加は周囲の皮質領域と連動すると考えられる。

第Ⅳ章 身体活動量、有酸素能力と類似記憶弁別能の関係：若齢成人における横断的検討（研究課題１）

１．目的

海馬は可塑性が高く、運動などの生活習慣による影響を受けやすい脳部位である。過去の横断的研究から、有酸素能力の高い人は海馬の体積が大きく、海馬が関係すると考えられる記憶課題成績が優れていることが子どもや高齢者を対象にした研究において報告されている (Erickson et al., 2009; Chaddock et al., 2010a)。これらの関係性の背景には、海馬のパターン分離能が関与している可能性があるが、類似記憶弁別能を評価した研究は行われておらず、パターン分離能との関係は明らかでない。動物実験では、自発的輪回し運動により DG 神経新生が増加したマウスでは、パターン分離能が向上することが明らかとなっていることから (Creer et al., 2010)、ヒトにおいても身体活動量やそれを反映する客観的な指標としての有酸素能力がパターン分離能と関係している可能性がある。

パターン分離能を認知課題成績から評価するためには、類似刺激に対する弁別能力を類似度別、すなわち記憶の干渉レベル (mnemonic interference level) を振り分けて測定することが有用であることが示されている。若者と高齢者の類似記憶弁別能を類似度毎に比較した研究では、高類似度及び低類似度における弁別率には差がなかったものの、中等度の類似度において特異的に加齢による弁別能の低下が認められた (Fig. 8: memory rigidity) (Yassa et al., 2011a; Stark et al., 2013; Reagh et al., 2014a)。この中等度の類似刺激における弁別率の低下は、DG/CA3 領域におけるパターン分離に関わる神経活動の低下と一致していたことから、パターン分離能の低下は中類似度における弁別能を特異的に低下させる可能性が考えられた (Yassa et al., 2011b)。これらの実験結果から、類似刺激に対する弁別能力を類似度別に測定し、類似度と弁別能の関係を調べることで DG/CA3 のパターン分離能の

認知指標として有用である可能性がある。

以上のことから、研究課題 1 では、若齢健常成人を対象に、類似記憶弁別能を評価し、これと身体活動量、及びそれを反映する客観的な指標としての有酸素能が関係しているかどうか明らかにすることを目的とした。仮説として、身体活動量や有酸素能力が高いものでは、中等度の類似刺激に対する弁別能が選択的に向上しており、類似度と弁別能の間には対数曲線のような関係（memory flexibility）が見られる可能性が考えられる。

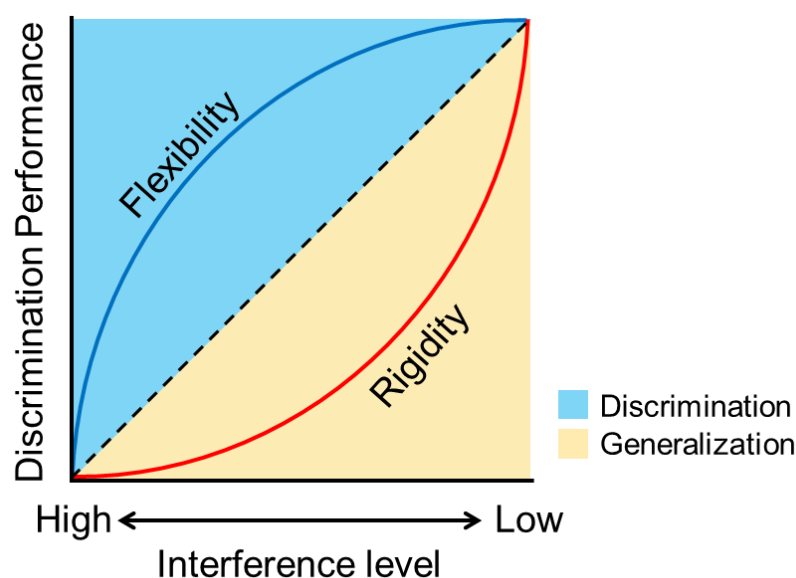


Figure 8. Conceptual model of memory rigidity and flexibility.

2. 方法

2-1. 被験者

大学生・大学院生 75 名（女性 30 名）が実験に参加した。すべての被験者は、中枢神経系疾患の既往歴がなく、視覚・色覚に異常がないことを確認した。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者の特性は Table 1 に示した。

Table 1. Participant demographics, physiological characteristics.

Measure	All	Male	Female
Sample Size	75	45	30
Age[yr]	20.2(1.57)	20.2(1.42)	20.2(1.81)
Height [cm]	165.5(8.10)	170.3(6.00)	158.3(4.78)
Weight [kg]	59.3(11.13)	64.9(10.64)	51.0(4.91)
BMI [kg/m ²]	21.5(2.93)	22.4(3.36)	20.3(1.48)
BDI-2	6.5(4.75)	6.6(4.53)	6.4(5.15)
IPAQ			
TPA [METs-hour/wk]	29.7(18.21)	33.4(18.30)	24.1(17.38)
MVPA [METs-hour/wk]	26.2(18.55)	31.1(18.79)	18.8(17.26)
LPA [METs-hour/wk]	3.5(6.40)	2.3(4.34)	5.3(6.28)
Graded exercise test			
VO _{2peak} [ml/kg/min]	41.7(7.55)	45.6(6.43)	36.0(5.02)
HR _{peak} [bpm]	176.8(12.79)	178.9(12.39)	173.2(12.88)
Wr _{peak} [Watt]	217.7(51.80)	250.2(30.41)	161.4(26.07)

Note: BMI = Body Mass Index; BDI = Beck Depression Inventory; IPAQ = International Physical Activities Questionnaire; TPA = Total physical activity; MVPA = moderate to vigorous physical activity; LPA = low physical activity; METs = metabolic equivalent of task; $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ = Peak oxygen uptake; HR = Heart rate; WR = Work road. Values are mean (SD).

2-2. 実験手順

被験者は2回実験室に来室した。1回目の来室時には、運動負荷試験を行い、最大酸素摂取量 (volume per time oxygen maximan: $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$) を測定した。2回目の実験では、類似記憶弁別課題を行った。どちらの実験条件でも、実験開始24時間前から激しい運動及びカフェイン、アルコールの摂取を控えるように指示した。

2-3. 最大酸素摂取量の測定

運動負荷試験では、リカンベント式自転車エルゴメータ (ストレングス

エルゴ 240、三菱電機) によりペダリング運動を行わせた。負荷 30W での 3 分間のウォーミングアップの後、1 分間に 20W ごと (女性は 15W/分) 負荷を漸増するランプ負荷法により、疲労困憊に至るまで運動を継続させた。ペダルの回転速度は 60rpm を維持させた。運動中は呼気ガス分析機 (AE-300S、ミナト医科学) を装着し、呼気ガスを採取、分析した。また、無線式スポーツ心拍計 (POLAR Heart Rate Monitor, POLAR ELACTRO) により心拍数 (HR) を、Borg scale (Borg G., 1970) により主観的運動強度 (Rate of Perceived Exertion: RPE) をそれぞれ毎分測定した。疲労困憊の基準は、①酸素摂取量のプラトーあるいはレベリングオフ、②呼吸商が 1.10 以上、③年齢別予測最大心拍数 (220 - 年齢) の 10 拍/分以内、④RPE が 19 以上であること、以上の項目に 2 つ以上該当した場合とした。運動中の酸素摂取量のうち、最高値を $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ とした。

2-4. IPAQ による身体活動量の測定

身体活動量の測定には、国際標準化身体活動量質問紙 (International Physical Activity Questionnaire; IPAQ) の日本語版を用いた (www.ipaq.ki.se)。この質問紙では、最近 1 週間の歩行及び中、高強度の身体活動を行った時間を活動内容ごとに回答させ、各活動に対する METs (metabolic equivalent of task) からエネルギー消費量を算出する。本研究では、エネルギー消費量の算出は行わず、1 週間の活動時間を METs で重み付けした MET-hour/week から身体活動量を評価することとし、中～高強度の身体活動量 (moderate to vigorous physical activity: MVPA)、低強度の身体活動量 (low physical activity: LPA)、その合計として総身体活動量 (total physical activity: TPA) についてそれぞれ算出した (Van Holle et al., 2015)。

2-5. 類似物体を用いた再認課題

類似物体を用いた再認課題は、記銘課題と再認課題の2つから成る（Fig. 9）。記銘課題では、日常生活で目にする物体の写真196枚をスクリーンに提示し、それが屋内にあるものか、屋外にあるものかの二択で回答させた。記銘課題で回答を求める目的は、被験者に刺激を注視させること及びそれを確認することであり、被験者には正解はないので思ったように回答するように指示した。再認課題では、記銘課題と全く同じ同一刺激64枚、記銘課題で提示された写真と似ているが全く同じではない類似刺激128枚、記銘課題では提示されなかった無関連刺激64枚の計256枚の写真を提示し、「同じ」、「似ている」、「新しい」の3択で回答させた。被験者には、提示された写真が記銘課題で提示された写真と全く同じ場合は「同じ」、似ているが全く同じではない場合は「似ている」、初めて出てきた新しい場合は「新しい」と回答するように指示した。どちらの課題でも刺激提示は2秒間とし、各刺激の間は0.5秒とした。

全ての被験者には、本番の前に類似刺激対6セットを含む短い練習問題に取り組ませた。この時、一度も「似ている」と回答しなかった被験者に対しては、課題をきちんと理解しているかどうか口頭で確認した。

類似刺激に対する弁別率の評価として、類似刺激に正しく「似ている」と回答できた割合（正答率）から、無関連刺激に誤って「似ている」と回答してしまった割合を差し引いた類似刺激弁別指数（lure discrimination index: LDI）を算出した。また、研究課題1は横断研究であるため、類似刺激に対して「似ている」または「新しい」と答える判断基準の個人差を考慮するため、各刺激に対して「同じ」と答えた割合の逆数（「似ている」または「新しい」と回答した割合とほぼ同義）を弁別率（Discrimination Score: DS）として算出した。加えて、同一刺激に対する再認成績の指標として、同一刺激に正しく「同じ」と答えた割合から無関連刺激に誤って同じと答えた割合を

差し引いた値を同一刺激の再認指数（Target recognition: TR）として算出した。

Yassa ら (2011a) は、各類似刺激対に対する弁別率を再認課題における類似度（mnemonic similarity）と定義し、類似刺激に対する弁別能を類似度別に評価している（Yassa et al., 2011a）。本研究でもこの定義に則り、先行研究で予め類似度が評定されている刺激セットを用い、類似刺激を3段階の類似度に分類した（高類似度（DS_high）、中程度の類似度（DS_mid）、低類似度（DS_low））。

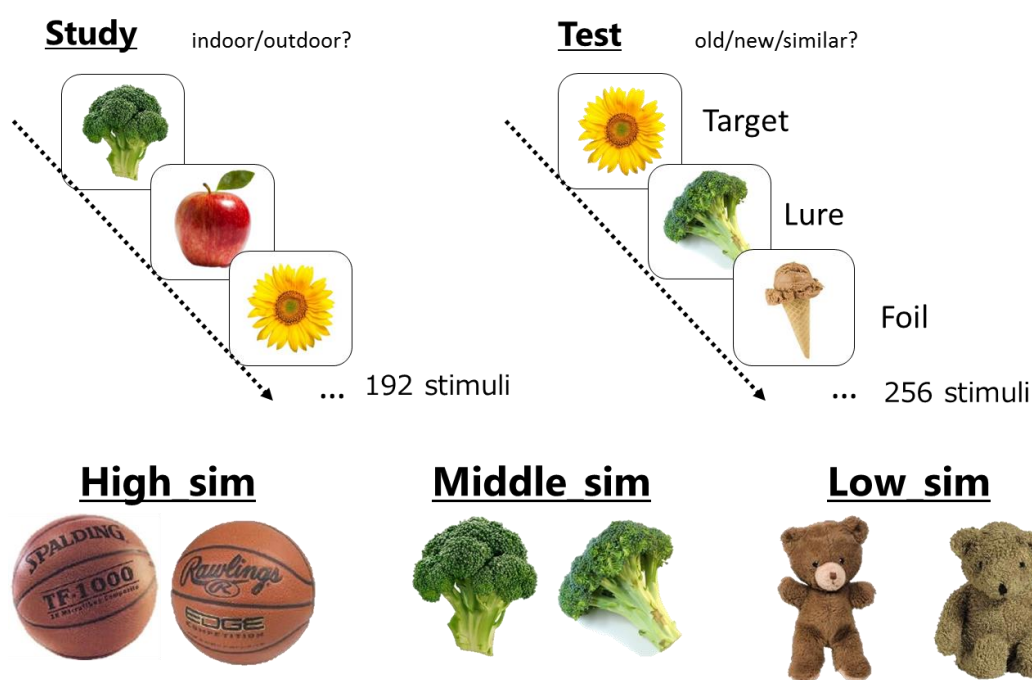


Figure 9. Mnemonic discrimination task.

2-6. BDIによる抑うつ気分の測定

抑うつ気分の測定には、世界的に最も頻用される質問紙の一つであるベック抑うつ尺度（The Beck Depression Inventory (BDI) -2）を用いた。これまで、抑うつ気分は類似記憶弁別能と関係されていることから（Déry et al., 2013; Shelton et al., 2013; Leal et al., 2014）、本研究でも想定される交絡因子として測定した。

2-7. 統計解析

まず、被験者集団を最大酸素摂取量における男女それぞれの中央値で二分して、有酸素能力の高い High-Fit 群（37 名）と有酸素能力の低い Low-Fit 群（37 名）に群分けした。ちょうど中央値の男性 1 名は、グループ解析からは除外した。被験者の特性を表す各種測定項目、TPA、MVPA、LPA、有酸素能力、再認課題成績に関して、対応のない t 検定により比較した。さらに、各試行に対する弁別率について、グループ（High-Fit, Low-Fit）×類似度（同じ、高類似、中類似、低類似、無関連）の 2 要因の二次元配置分散分析を行い、その後の検定としてボンフェローニ（Bonferroni's）の多重比較補正検定を用いた。

次に、群間比較で差の見られた類似度において、身体活動量及び有酸素能力と、弁別能力との関係を全ての被験者を対象に検討した。まず、体力や認知能力に影響すると考えられる交絡因子（性別、年齢、BMI、BDI-2）と、有酸素能力（ $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ ）、類似記憶弁別課題の成績の間に強い関係性が見られるかどうか、ピアソン（Pearson's）の相関分析により検討した。弱い効果量以上の相関係数（ $r > 0.2$ ）が見られた変数に関しては、共変量として今後の相関分析に組み込んだ。

次に、身体活動量、有酸素能力、弁別能力の 3 者の関係性が有意だった場合、媒介分析を行った。これは、独立変数と従属変数の関係性を介在する因子（媒介因子）を探る分析手法である。最もよく用いられる媒介分析の手法に Baron and Kenny (1986) による回帰分析を用いたモデルがある。このモデルでは、媒介効果を検証するにあたって 4 つの条件を満たす必要がある。すなわち、①独立変数が有意に従属変数を説明していること、②独立変数が有意に媒介変数を説明していること、③独立変数が従属変数を説明する式に媒介変数を投入した時、媒介変数が従属変数を有意に説明すること、④その時

に独立変数が従属変数を説明する効果が有意に低下すること、である (Fig. 10)。

この媒介効果 (④) が有意であるかどうかは、独立変数が媒介変数を介して従属変数に与える間接効果 (indirect effect; $\text{path } a \times \text{path } b$) が有意であるかを求める必要がある。この間接効果の有意性の検定として、本研究では Bootstrapping 法を用いた。これは、標準化偏回帰係数 a と b の分布から正規分布に従う乱数を生成し、その積の分布の 95%信頼区間が 0 を含まなければ有意であると定義する手法で、サンプル数が少ない場合に有効な統計手法である。

本研究では、身体活動量によって向上した有酸素能が類似記憶弁別能と関係するという仮説を検討するため、独立変数に身体活動量 (TPA)、従属変数に類似刺激弁別率 (DS)、媒介変数に有酸素能 ($\dot{V}O_{2\text{ peak}}$) をおいたモデルを作成した。

データは平均値と標準偏差で示した。統計処理には SPSS for Windows (SPSS Inc., ver. 19.0)、媒介分析には PROCESS macro for SPSS 用いた。有意水準は 5%とした。

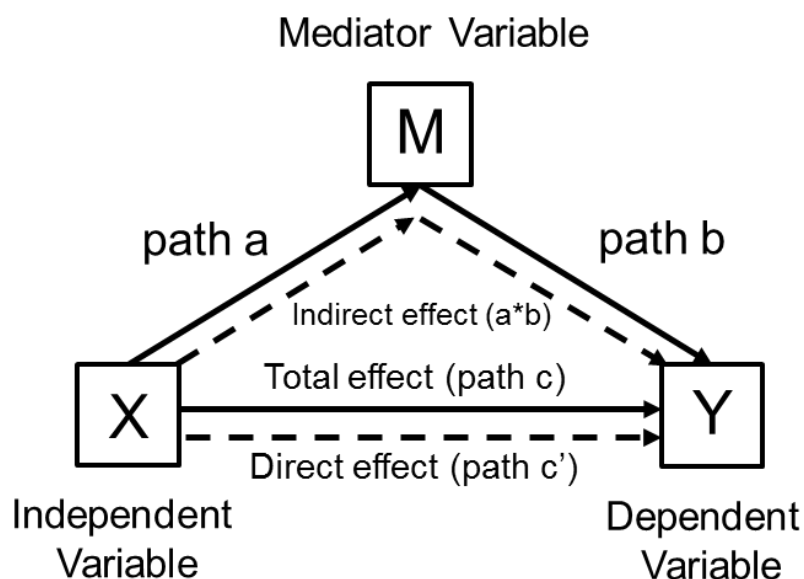


Figure 10. Mediation design.

3. 結果

3-1. グループ解析（高持久力群 vs 低持久力群）

まず、有酸素能の高低で類似記憶弁別能を比較した。 $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の中央値は、男性 46.6 ml/kg/min、女性 36.2 ml/kg/min であった。男女別の $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の範囲は、男性：High-Fit 群 57.8 – 46.6 ml/kg/min、Low-Fit 群 46.1 – 30.7 ml/kg/min、女性：High-Fit 群 45.1 – 36.9 ml/kg/min、Low-Fit 群 35.6 – 27.3 ml/kg/min であった。被験者の特性を表す各種測定項目、TPA、有酸素能力の比較結果は Table 2 に示す。TPA、MVPA と $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ は High-Fit 群で有意に高く (TPA: $t(72) = 3.54$, $p < 0.01$; MVPA: $t(72) = 3.54$, $p < 0.01$; $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$: $t(72) = 6.84$, $p < 0.001$)、BMI は Low-Fit 群で有意に高かった ($t(72) = 2.08$, $p < 0.05$)。

Table 2. Participant demographics, physiological characteristics (High-Fit vs Low-Fit).

Measure	High-Fit	Low-Fit	P-value
Sample Size	37 (15 female)	37 (15 female)	
Age[yr]	20.1(1.51)	20.4(1.62)	.376
Height [cm]	165.0(7.82)	165.9(8.55)	.633
Weight [kg]	56.9(8.55)	61.4(12.88)	.079
BMI [kg/m ²]	20.8(1.82)	22.2(3.57)	.041
BDI-2	6.3(5.17)	6.8(4.36)	.640
IPAQ			
TPA [METs-hour/wk]	36.8(16.78)	22.4(16.85)	<.001
MVPA [METs-hour/wk]	33.4(17.69)	18.8(16.54)	<.001
LPA [METs-hour/wk]	3.4(6.42)	3.6(6.46)	.858
Graded exercise test			
$VO_{2\text{ peak}}$ [ml/kg/min]	46.4(5.94)	36.9(5.93)	<.001
HR_{peak} [bpm]	175.3(12.54)	177.8(12.95)	.427
Wr_{peak} [Watt]	227.3(46.44)	205.2(52.93)	.067

Note: BMI = Body Mass Index; BDI = Beck Depression Inventory; IPAQ = International Physical Activities Questionnaire; TPA = Total physical activity; MVPA = moderate to vigorous physical activity; LTP = low physical activity; METs = metabolic equivalent of task; $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ = Peak oxygen uptake; HR = Heart rate; WR = Work road. Values are mean \pm SD. P-values for the independent t-tests comparing High-Fit vs. Low-Fit.

各課題条件における回答率は Fig. 11 に示す。いずれの課題条件に対する回答率にも群間に有意な差は認められなかったが、類似刺激に対して正しく「似ている」と答えた割合は High-Fit 群で高い傾向 ($t(72) = 1.86, p = 0.067$)、誤って「同じ」と答えた割合は Low-Fit 群で低い傾向 ($t(72) = 1.98, p = 0.052$) が見られた。

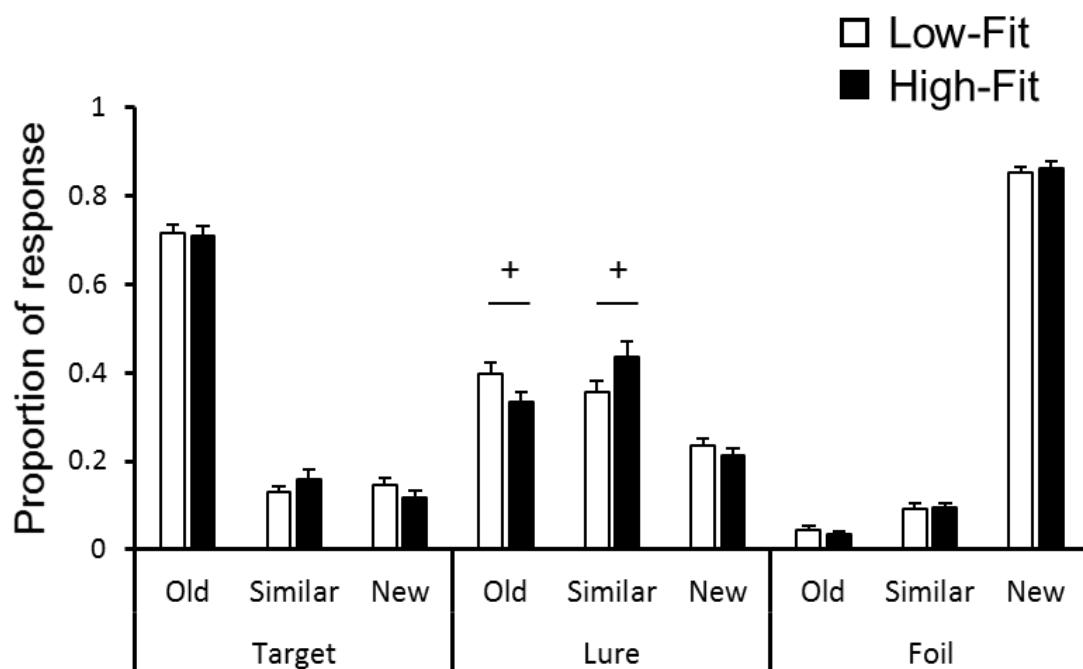
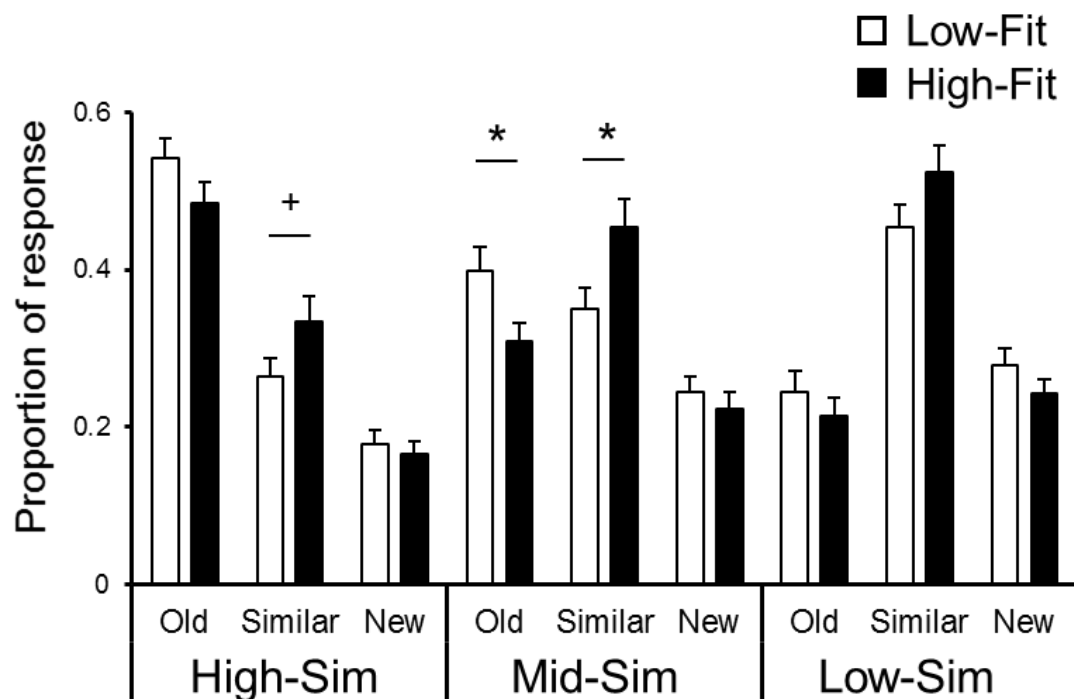


Figure 11. Overall task performance (High-Fit vs Low-Fit).



Note: Values are mean \pm SE, $^+p < 0.1$ with independent t-test.

Figure 12. Response proportion for each similarity lures (High-Fit vs Low-Fit).

Note: Values are mean \pm SE, $^*p < 0.05$, $^+p < 0.1$ with independent t-test.

類似度ごとにみた類似刺激に対する回答率は Fig. 12 に示す。中程度の類似刺激において、正しく「似ている」と回答できた割合が High-Fit 群で高く ($t(72) = 2.41$, $p = 0.018$)、誤って「同じ」と答えてしまう割合が High-Fit 群で低かった ($t(72) = 2.35$, $p = 0.022$)。すなわち、類似刺激に対して「似ている」の正答と「同じ」の誤答がトレードオフの関係であった可能性が示唆された。

High-Fit 群と Low-Fit 群における類似刺激弁別指数 (LDI) を Fig. 13 に示す。二次元配置分散分析の結果、類似度の主効果が認められ ($F(2, 144) = 103.43$, $p < 0.001$)、グループに対する主効果は有意傾向が認められた ($F(1, 72) = 2.86$, $p = 0.095$)。交互作用は有意ではなかった ($F(2, 144) = 1.26$, $p = 0.29$)。

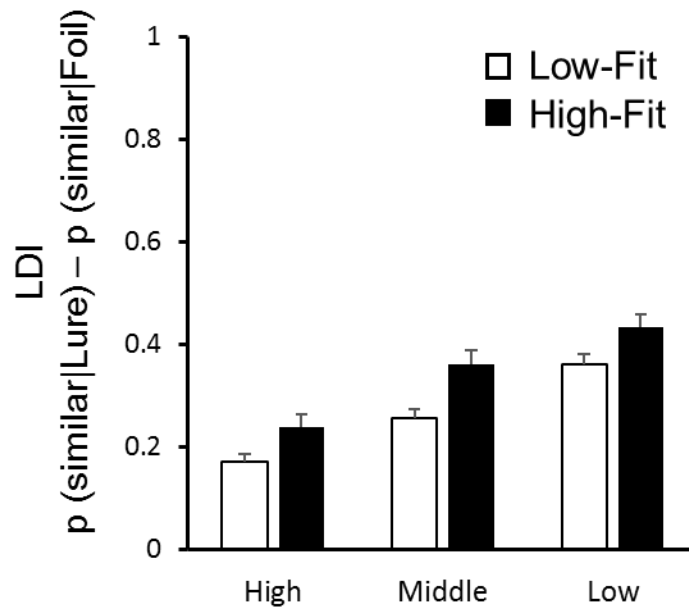


Figure 13. Discrimination performance assessed by lure discrimination index (LDI). Lures split into high, middle and low mnemonic similarity. There is significant main effect of fitness levels, but no interaction. Values are mean \pm SE.

次に、弁別率 (DS) の比較を Fig. 14 に示す。二次元配置分散分析の結果、類似度の主効果が認められ ($F(4, 288) = 597.67, p < 0.001$)、グループに対する主効果は認められなかった ($F(1, 72) = 2.41, p = 0.12$)。有意な交互作用が認められたため ($F(4, 288) = 2.87, p = 0.03$)、ボンフェローニの方法によるその後の検定を行ったところ、High-Fit 群は中等度の類似刺激に対する弁別率 (DS_mid) が有意に高い値ことが明らかになった。一方、同一刺激、高類似刺激、低類似刺激、無関連刺激に対する弁別率は、High-Fit 群と Low-Fit 群の間に有意な差は認められなかった (DS_Target: $F(1, 288) = 0.02, p = 0.88$; DS_High: $F(1, 288) = 2.40, p = 0.12$; DS_Low: $F(1, 288) = 0.81, p = 0.37$; DS_Foil: $F(1, 288) = 0.84, p = 0.36$)。つまり、High-Fit 群と Low-Fit 群の類似刺激弁別率の差は、中等度の類似度特異的に観察された。(注意：同一刺激に対する「同じ」の回答は正答である。)

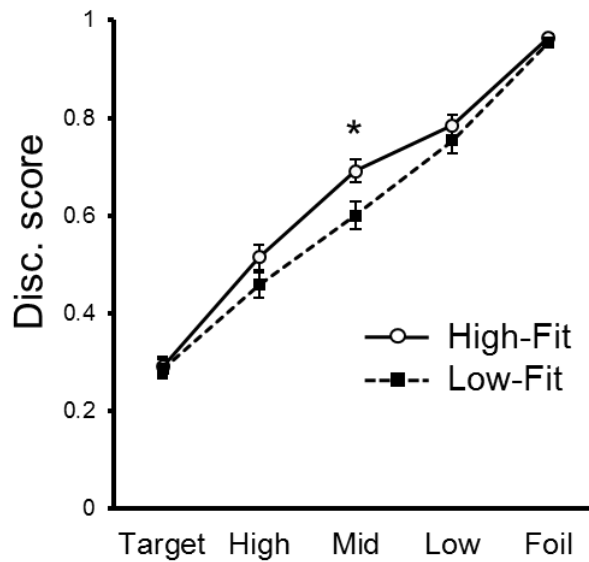


Figure 14. Discrimination score as a function of interference levels (High-Fit vs Low-Fit).

Note: Discrimination score = $1 - p(\text{"old"}|\text{Type})$. Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$.

3 - 2 . 相 関 分 析

ピアソンの相関分析の結果、性別は有意に TPA 及び $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ と相関していた。年齢、BMI、BDI-2 は、TPA、 $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ 及びいずれの課題成績とも有意な関係性は認められなかった (Table 3)。よって、性別のみ TPA と $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の共変量として次の偏相関分析に用いた。

性を共変量に設定した偏相関分析の結果、TPA、MVPA と $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ はそれぞれ DS_mid と正の相関関係が認められた。さらに、TPA と $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の間に正の相関関係が認められた (Fig. 15)。

Table 3. Summary of correlation and partial correlation analysis

	Fitness (VO _{2peak})	Physical Activity (TPA)	Target Recognition	Discrimination Score		
				High	Mid	Low
Sex	-.629**	-.251*	-.070	.055	-.054	-.144
Age	-.136	-.169	.077	.033	-.043	-.013
BMI	.013	.057	.172	.020	.100	.037
BDI-2	-.087	-.090	.085	-.088	-.185	-.035
VO _{2peak} #	-	-	-.146	.200	.339**	.222
TPA #	.453**	-	-.219	.135	.261*	.044
MVPA #	.505**	-	-.221	.175	.302*	.080
LTP #	-.140	-	-.001	-.112	-.113	-.103

Note: BDI = Beck Depression Inventory; VO_{2 peak} = Peak oxygen uptake; TPA = Total physical activity; MVPA = moderate to vigorous physical activity; LTP = lowphysical activity. Values are Pearson 's product-moment correlation coefficient. # partial correlation coefficient controlled for sex as a covariate, * p < 0.05, ** p < 0.01.

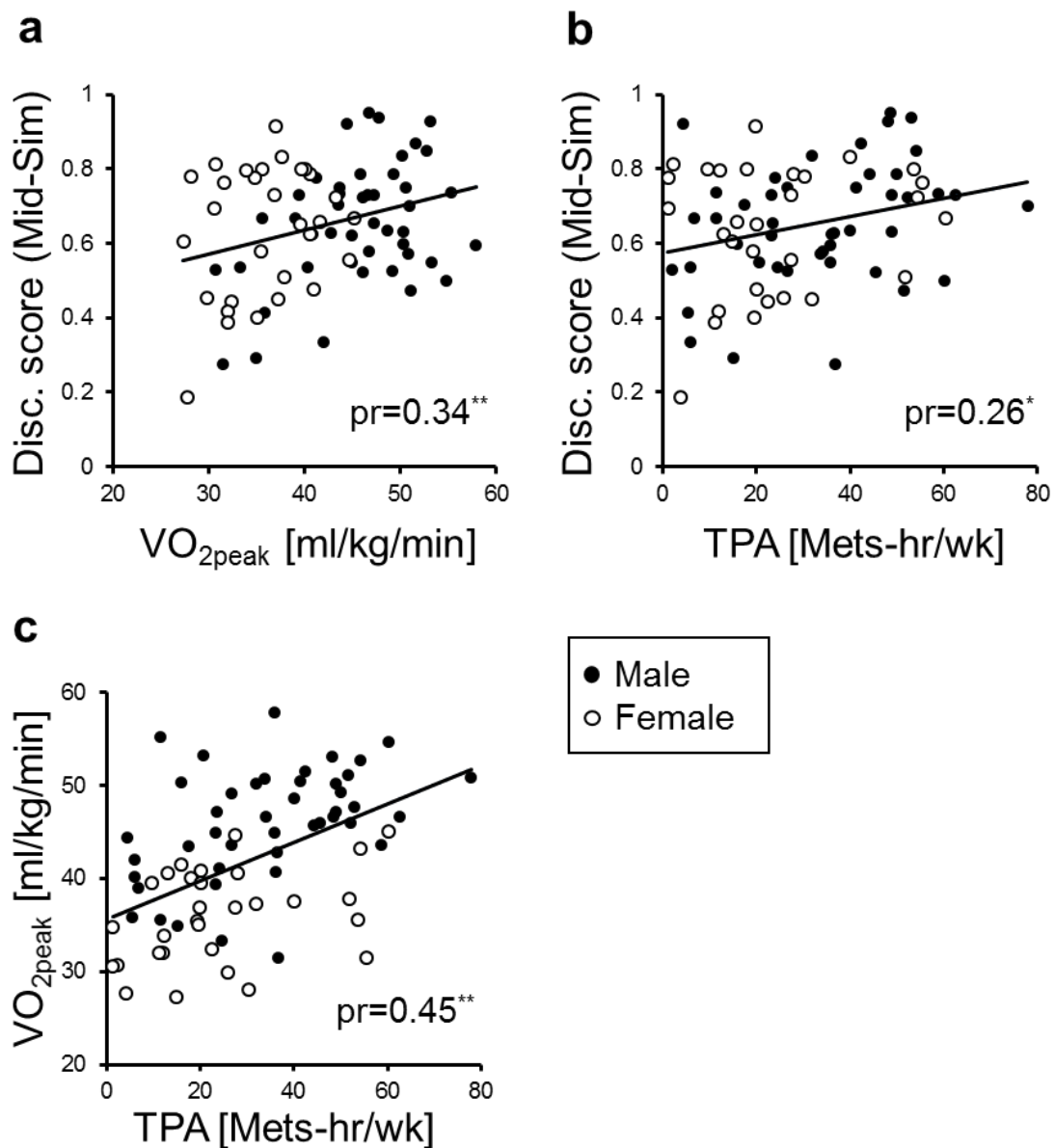


Figure 15. Correlation between variables.

A) Relationship between aerobic fitness ($\dot{V}O_{2peak}$) and discrimination score for middle-similarity bins. B) Relationship between physical activity and discrimination score for middle-similarity bins. C) Relationship between physical activity and aerobic fitness ($\dot{V}O_{2peak}$). Discrimination score = $1 - p(\text{"old"}|\text{Lure})$, pr = partial correlation coefficient after controlling for sex. $^*p < 0.05$.

3-3. 媒介分析

相関分析により、TPA、 $\dot{V}O_{2peak}$ 、DS_{mid}の3者の関係性がそれぞれ有意

であることが明らかになったため、媒介分析を行った。Table 4 と Fig. 16 は、媒介分析の結果を示している。まず、TPA は DS_mid (path c) 及び $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ (path a) をそれぞれ有意に説明していた。TPA と DS_mid の式に $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ を予測変数として加えると、 $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ は有意に DS_mid を説明しており (path b)、TPA が DS_mid を説明する力は弱まり、有意でなくなった (path c')。この媒介効果の有意性を Bootstrapping 法により検定したところ、間接効果の 95%信頼区間にゼロが含まれていないことが確認できた (standardized indirect effect: 0.13, 95% CI: 0.023 to 0.278)。このことから、 $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ が TPA と DS_mid の関係を有意に媒介することが明らかとなった。

Table 4. Results of mediation analysis.

Dependent variable: Discrimination score for middle-similarity-lures							
Independent variable: Total Physical Activity (TPA)							
Mediator variable: Aerobic fitness ($VO_{2\text{ peak}}$)							
Controlling variable: sex							
	R^2	ΔR^2	B	SE B	β	t value	ΔF
IV to MV (path a)							
Model	.519**						18.56
TPA			0.151	0.035**	.364	4.31	
Sex			-8.223	1.293**	-.537	-6.36	
Total effect of IV on DV (path c)							
Model	.071						5.26
TPA			0.002	0.001*	.269	2.29	
Sex			0.005	0.040	.013	0.11	
Direct effect of MV on DV (path b) & IV on DV (path c')							
Model	.132*	.061*					5.00
TPA			0.001	0.001	.356	2.24	
$VO_{2\text{ peak}}$			0.008	0.004*	.139	1.09	
Sex			0.069	0.048	.205	1.43	

Note: R^2 = coefficient of determination; B = unstandardized regression coefficient; SE = standard error. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

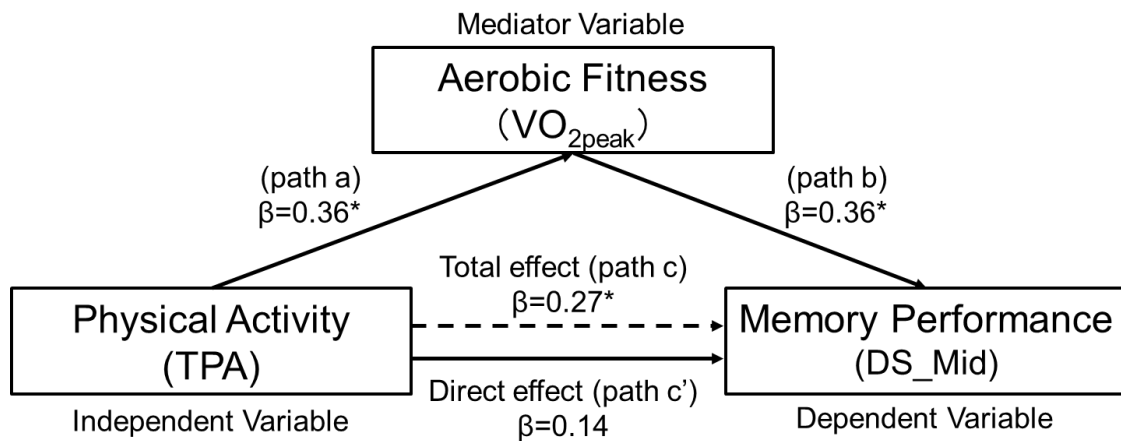


Figure 16. Mediation model.

Aerobic fitness (VO_{2peak}) as a mediator of the effect of physical activity on discrimination score for middle-similarity lures (DS_Mid). Path c: total effect of TPA on DS_Mid, path a: effect of TPA on VO_{2peak}, path b: effect of mediator on DS_Mid, path c': direct effect of TPA on DS_Mid through a mediator. Sex was entered as a covariate for all paths. β indicate standardized regression coefficient. * $p < 0.05$.

4. 考察

研究課題 1 では、身体活動量 (TPA) やそれを反映する客観的な生理学的指標としての有酸素能力 (VO_{2 peak}) が、パターン分離能の指標である類似記憶弁別能と関係しているかどうか検証した。被験者を性別ごとに有酸素能の高低で二分して類似刺激に対する弁別率を比較したところ、High-Fit 群は Low-Fit 群に比べて、中等度の類似刺激における弁別率が優れていることが明らかになった。身体活動量、有酸素能と類似記憶弁別能の三者の関係を相関分析により全ての被験者で検討したところ、それぞれ正の相関関係にあることが確認された。さらに、媒介分析の結果、身体活動量と有酸素能はそれぞれ類似記憶弁別能の予測因子として有意であり、身体活動量が類似記憶弁別能に与える影響は有酸素能により媒介されることが明らかになった。これらの結果は、身体活動の結果向上した有酸素能が海馬のパターン分離能と関係しているという本研究課題の仮説を支持する。

類似度と弁別率の関係は、Low-Fit 群では直線的、High-Fit 群では非直線（対数曲線的）であった。これとは逆の関係性が、加齢による記憶能の低下において観察されている。Reagh et al. (2014)らは、物体の位置情報に関する類似記憶弁別課題を用いて、若齢成人と健常高齢者の弁別能を比較したところ、類似度が中程度～やや低い刺激に対する弁別率が加齢により低下していることを報告している。Wilson et al. (2006) は、高齢者でみられるこのような類似度と弁別率の非直線的な関係を *memory rigidity* と呼び (Fig. 8)、これが DG/CA3 領域のパターン分離能の低下に起因することを動物研究の結果から提唱した。さらに、近年の fMRI による研究から、*memory rigidity* が見られる健常高齢者では、DG/CA3 領域における中類似刺激に対するパターン分離関連神経活動が低下していることが確認されている。本研究課題において観察された、有酸素能力が高い若齢成人における類似度と弁別率の関係は、*memory rigidity* の逆、すなわち *memory flexibility* と言え、この背景に有酸素能力が高いものでは DG のパターン分離能が向上していた可能性が考えられる。

相関分析の結果も、グループ解析の結果を支持した。過去の横断研究では、有酸素能力が海馬の記憶能と関係していることが、子ども (Chaddock et al., 2010; Chaddock et al., 2010)、若齢成人 (Baym et al., 2014)、高齢者 (Erickson et al., 2009)で示されている。しかしながら、これらの先行研究では、類似記憶弁別能を評価できる認知課題を用いていないため、パターン分離との関係はわかっていなかった。唯一、若齢成人を対象に運動トレーニングによる類似記憶弁別能の変化を調べた研究では、有酸素能力と類似記憶弁別能の変化との間には正の相関関係があることが報告されている (Déry et al., 2013)。しかしながら、この研究では類似度別での検討は行っておらず、海馬のパターン分離能の関与を言及するには不十分であった。本研究では、類似記憶弁別能を類似度別に詳しく検討したことで、有酸素能力が高いもの

では類似度と弁別能の關係に *memory flexibility* が觀察され、この背景には DG のパターン分離能向上があるという新たな仮説が浮上した。

有酸素能力と類似記憶弁別能に加えて身体活動量を含めた三者の關係性を媒介分析により検討したところ、三者はそれぞれ互いに正の相関關係にあり、身体活動量の類似記憶弁別能に対する効果は有酸素能により媒介されることが明らかになった。この結果から、類似記憶弁別能の予測因子である有酸素能力は、身体活動量により増加したものである可能性が高いことが確認できた。また、有酸素能力を媒介因子にした場合、身体活動量と類似記憶弁別能の關係は有意ではなくなったことから (*path c'*)、日頃の身体活動の評価指標として、質問紙 (IPAQ) により調査した活動量よりも、最大酸素摂取量から評価した有酸素能力の方が優れている可能性も示唆された。これは、運動による様々な認知機能に対する効果を媒介する生理学的指標として有酸素能力が重要であるとする有酸素能仮説 (*cardiovascular fitness hypothesis*) と一致する (Etnier et al., 1997; Aberg et al., 2009)。

身体活動量、有酸素能力と同一刺激の再認指数 (TR) との間に有意な關係性は認められなかった。これは、海馬が関わる記憶課題の成績 (*relational memory task*) が有酸素能力と相関した一方で、海馬との関わりが少ない単一物体の再認課題 (*item memory task*) 成績と有酸素能力との間には有意な關係性はなかったとする先行研究の結果と一致する (Baym et al., 2014)。TR は、海馬周囲の領域が担っているとされ、海馬に選択的に損傷がある人でも、この TR には影響がないことが示されている (Kirwan et al., 2012)。これらを踏まえると、有酸素能力は海馬の機能、特に DG のパターン分離と特に關係している可能性がある一方、海馬以外の脳領域が司る記憶能とは關係がない、あるいは小さいことが考えられる。

本研究課題では、IPAQ により測定した総身体活動量 (TPA) を中～高強度 (MVPA) と低強度 (PA) の活動に二分して解析した。その結果、MVPA

は中等度の類似刺激弁別率との関係が見られたのに対し、LPA では有意な関係性は認められなかった。しかしながら、この結果から LPA は海馬機能と無関係であると結論付けるには時期尚早だと考える。LPA と DS の間に有意な関係性が見られなかった原因として、質問紙法の限界が考えられる。今回用いた IPAQ は、低強度の身体活動を低く見積もってしまうことが指摘されていることから (Van Holle et al., 2015)。この解決策には、3次元加速度計などにより、強度別の身体活動量を客観的に評価することが挙げられる (Hayes et al., 2015)。

身体活動量が高く、有酸素能力が高い人ほど類似記憶弁別能が高いという今回得られた結果の背景には、運動により DG の可塑性が高まることに関係しているかもしれない。動物研究から、習慣的に運動を行うことで海馬 DG の神経新生が高まることが明らかになっている (Inoue et al., 2015; Lee et al., 2013; Okamoto et al., 2012; van Praag et al., 1999b)。さらに、運動による神経新生の増加は、パターン分離能の向上と関係していることも先行研究の結果から示唆される (Creer et al., 2010)。ヒトを対象にした研究においても、若齢成人に 12 週間の有酸素トレーニングを行わせた際の有酸素能力の向上と、類似記憶弁別能の向上が相関することが報告されている (Déry et al., 2013)。今回得られた結果は、有酸素能力と類似記憶弁別能の相関関係であり、運動との因果関係はわからない。今後は介入研究により、運動がパターン分離能を高めるかを明らかにする必要がある。

研究課題 1 では、海馬のパターン分離能を間接的に評価できる行動指標としての類似記憶弁別能と有酸素能力との関係を検討したが、これが海馬 DG の機能的な違いに起因するかどうかは明らかではない。これを確かめるためには、高解像 fMRI を用いて課題遂行時の海馬の神経活動を評価する必要がある。また、有酸素能力と類似記憶弁別能との関係性には、どのような脳の構造的特徴が介在しているのかも興味深い。子どもや高齢者を対象に

した研究では、海馬の体積が仲介因子として関係していることが報告されている (Erickson et al., 2009; Chaddock et al., 2010a)。また、加齢による類似記憶弁別能の低下との関係が報告されている、嗅内皮質から DG に投射する貫通線維の統合性も関係しているかもしれない (Yassa et al., 2010a; Bennett et al., 2016)。

5. 要約

若齢成人を対象にパターン分離能の指標である類似記憶弁別能が身体活動量 (TPA) や有酸素能力 ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) と関係しているかどうか検証したところ、High-Fit 群は Low-Fit 群に比べて中等度の類似刺激に対する弁別能が高かった。さらに、媒介分析の結果、身体活動量が高いほど中等度の類似刺激における弁別能が優れており、この関係には有酸素能が媒介因子として関与していることが明らかになった。これらの関係性の背景には、運動による海馬 DG への効果が関係している可能性がある。

第Ⅴ章 一過性の中強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響 (研究課題2

－ 1)

1. 目的

習慣的に行う運動は、海馬 DG の神経新生を促進して学習・記憶能を向上させる。DG は、海馬の記憶システムにおいて、似て非なる記憶の弁別能、すなわちパターン分離を担っていると考えられており、類似物体やわずかな空間的差異の弁別能力から評価されている。動物研究では、輪回し運動によりこのパターン分離能が高まること、さらに課題成績の向上は神経新生の増加と相関することが明らかにされている (Creer et al., 2010)。これら長期の運動効果は、単発の運動でも海馬、特に DG の機能が向上する可能性を彷彿とさせる。

一過性の運動が学習・記憶能に及ぼす影響に関しては、アメリカスポーツ医学会 (American College of Sports Medicine; ACSM) が一般的な健常成人に対する運動処方として推奨する、中強度以上の運動用いた研究が多い。記録の前に行う中強度運動がその後のエピソード記憶課題の成績を向上させることが度々報告されているが、類似記憶の弁別能 (パターン分離能の指標) に関して検討した報告はない。パターン分離はエピソード記憶の成立に必要な不可欠であることから、一過性運動後に学習・記憶能が高まる背景にはパターン分離能の向上がある可能性が考えられる。

本研究課題では、パターン分離能に対する一過性の運動効果を検証する第一ステップとして、一過性の中強度運動が類似刺激の弁別能を向上させるかどうか検証する。

2. 方法

2-1. 被験者

大学生・大学院生 21 名（女性 10 名）が実験に参加した。すべての被験者は、中枢神経系疾患の既往歴がなく、視覚・色覚に異常がないことを確認した。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者の特性は Table 5 に示した。

Table 5. Participant demographic and physiological characteristics.

Measure	All	Male	Female
Sample Size	21	11	10
Age [yr]	20.5(1.40)	20.2(1.25)	20.8(1.55)
Height [cm]	164.8(7.63)	169.9(4.99)	158.5(5.22)
Weight [kg]	57.7(6.28)	60.5(5.86)	54.7(5.48)
BMI [kg/m ²]	21.5(1.94)	21.0(2.05)	22.2(1.66)
Graded exercise test			
VO _{2peak} [ml/kg/min]	41.0(7.37)	46.3(5.42)	35.2(3.96)
HR _{peak} [bpm]	180.0(8.71)	179.0(9.79)	181.1(7.72)
RPE _{peak}	19.4(0.93)	19.5(0.52)	19.3(1.25)
WR _{peak} [W]	211.0(49.94)	248.6(34.79)	169.6(23.70)
Exercise session			
HR [bpm]	130.0(7.17)	131.4(6.68)	128.4(7.72)
RPE	12.7(1.59)	13.1(1.51)	12.3(1.64)
WR [W]	91.9(26.15)	112.1(16.56)	69.8(13.20)

Note: BMI = Body Mass Index; $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ = Peak oxygen uptake; HR = Heart rate; WR = Work road; RPE = rating of perceived exertion. Values are mean (SD).

2-2. 実験手順

実験は、運動を行う運動条件と、運動せずに安静を保つ安静条件の 2 条件を同一被験者が行う、クロスオーバー・デザインにて実施した。2 回の実

験は 48 時間以上空けて行い、同一時刻に実験を開始した。順序効果を相殺するためどちらの条件を先に行うかは無作為に割り付けた。被験者には、実験の前日は十分な睡眠をとらせ、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、実験当日の激しい運動、カフェインの摂取は禁止し、食事は実験開始 2 時間前までに完了させた。

被験者は来室後、15 分間安静にした。その間、体調チェックと認知課題のやり方の確認（4 問）を行った。その後、二次元気分尺度（TDMS）により運動または安静開始前の気分を測定した。運動は、リカンベント式自転車エルゴメータでのペダリング運動とし、被験者ごとに推定した $50\% \dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の負荷で 10 分間行った。回転速度は 60bpm に統一した。運動中は心拍数及び RPE を測定した。安静条件では、エルゴメータ上で 10 分間安静を保った。運動及び安静終了直後、再び気分を測定し、運動及び安静終了 5 分後、記銘課題を開始した。記銘課題終了後気分を測定し、約 45 分間座位安静を保った。その間、眠気を覚ます目的で刺激の少ないビデオを視聴させた。その後、再認課題を行った（Fig. 17）。

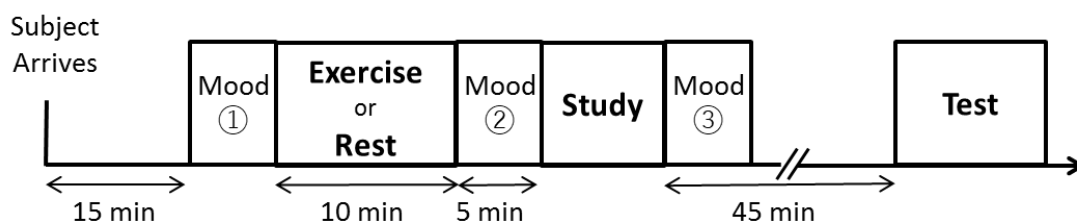


Figure 17. Outline of the experimental procedures.

2-3. 最大酸素摂取量の測定及び運動負荷の設定

各被験者は、予め運動負荷試験を行い、 $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ を測定した。運動負荷試験は、研究課題 1 と同様の方法を用いた。運動負荷試験の結果をもとに、横軸に運動負荷（W）、縦軸にその時点の酸素摂取量をプロットし線形近似式を算出、 $50\% \dot{V}O_{2\text{ peak}}$ となる運動負荷を被験者ごとに推定した。

2－4．類似物体を用いた弁別課題

再認課題は、研究課題 1 と同様の方法により実施した。類似刺激に対する弁別率の評価は、類似刺激に正しく「似ている」と回答できた割合（正答率）から、無関連刺激に誤って「似ている」と回答してしまった割合を差し引いた類似刺激弁別指数（lure discrimination index; LDI）を算出し評価した。LDI は、類似度ごとに、高い(LDI_high)、中程度(LDI_middle)、低い(LDI_low)で評価した。

2－5．二次元気分尺度（TDMS）

TDMS は、気分を快適度と覚醒度を 2 軸とする平面上に位置付けるモデル（双極二次元空間モデル）に基づいて開発された（坂入洋右，征矢英昭，2003; Sakairi et al., 2013）。この質問紙法の特徴は，質問内容が単純かつ質問数を最小限に留めているため，ある時点での気分を分刻みで繰り返し簡便に測定できる点にある。被験者が自分の心理状態を正確に把握できなかったり，正直に報告しなかったりした場合，結果が不適切なものになってしまうことには注意すべきであるが，その限界を踏まえて活用すれば有用性は高い。

落ち着いた，イライラした，無気力な，活気にあふれた，リラックスした，ピリピリした，だらけた，イキイキしたの 8 つの質問項目に対して，「全くそうではない」から「非常にそう」までの 6 段階で回答させ，快適度と覚醒度を算出した。

2－6．統計解析

まず、運動条件と安静条件の同一刺激、類似刺激、無関連刺激のそれぞれの回答率について、対応のある t 検定により比較した。次に、LDI について、

条件（運動、安静）×類似度（高、中、低）の2要因の二次元配置分散分析を行い、その後の検定としてボンフェローニの多重比較補正検定を用いた。

TDMS に関しては、条件（運動、安静）と時間（安静/運動前、安静/運動後、記銘課題後）の2要因の二次元配置分散分析を行い、その後の検定としてボンフェローニの多重比較補正検定を用いた。

運動による気分の変化と課題成績の条件間の違いの関係性をみるため、運動により変化があった気分については、運動または安静前後での変化における条件間の差 ($\text{postEX-preEX} - (\text{postCTL} - \text{preCTL})$) と、各類似度のLDIの条件間の差との関係をピアソンの積率相関係数を用いて分析した。

データはすべて平均値と標準誤差で示した。統計処理には SPSS for Windows (SPSS Inc., ver. 19.0) を用い、有意水準は 5%とした。

3. 結果

3-1. 運動中の心拍数及び主観的運動強度（RPE）

運動中の心拍数は 130.0 ± 7.2 拍/分、RPE は 12.7 ± 1.6 ポイントであった (Table 4)。これらは、ACSM の運動処方ガイドラインで示されている中強度 (moderate) の範囲内であることを確認した。

3-2. 類似刺激弁別成績

各刺激条件に対する回答は、Fig. 18 に示す。類似刺激に対して誤って「同じ」と回答した割合は、運動条件で有意に低く ($t(20) = 2.75, p = 0.012$)、正しく「似ている」と回答した割合は有意に高かった ($t(20) = 2.72, p = 0.013$)。類似刺激に対して新しいと答えた割合に有意な違いは認められなかった ($t(20) = 0.53, p = 0.80$)。同一刺激と無関連刺激に対する回答に有意な差は認められなかった。

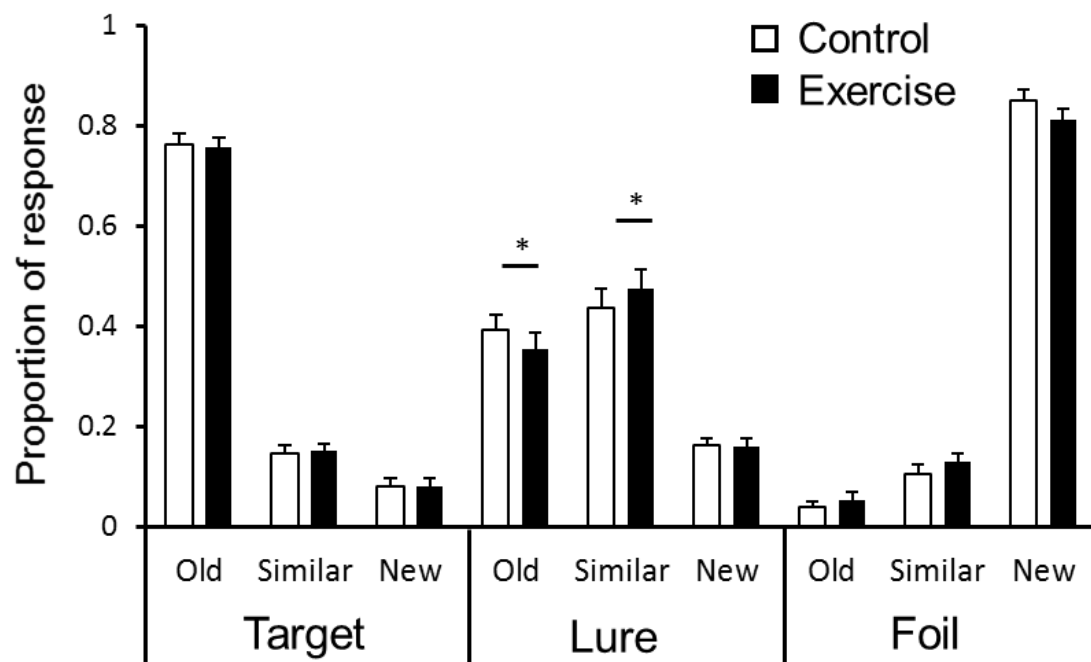


Figure 18. Overall task performance (CTL vs moderate EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$ with paired t-test.

類似度ごとにみた類似刺激に対する回答率は Fig. 19 に示す。高類似刺激において、正しく「似ている」と回答できた割合が EX 条件で高く ($t(20) = 4.58$, $p < 0.001$)、誤って「同じ」と答えてしまう割合が EX 条件で低かった ($t(20) = 2.16$, $p < 0.05$)。また、誤って「新しい」と回答した割合も EX 条件で高かった ($t(20) = 2.17$, $p < 0.05$)。

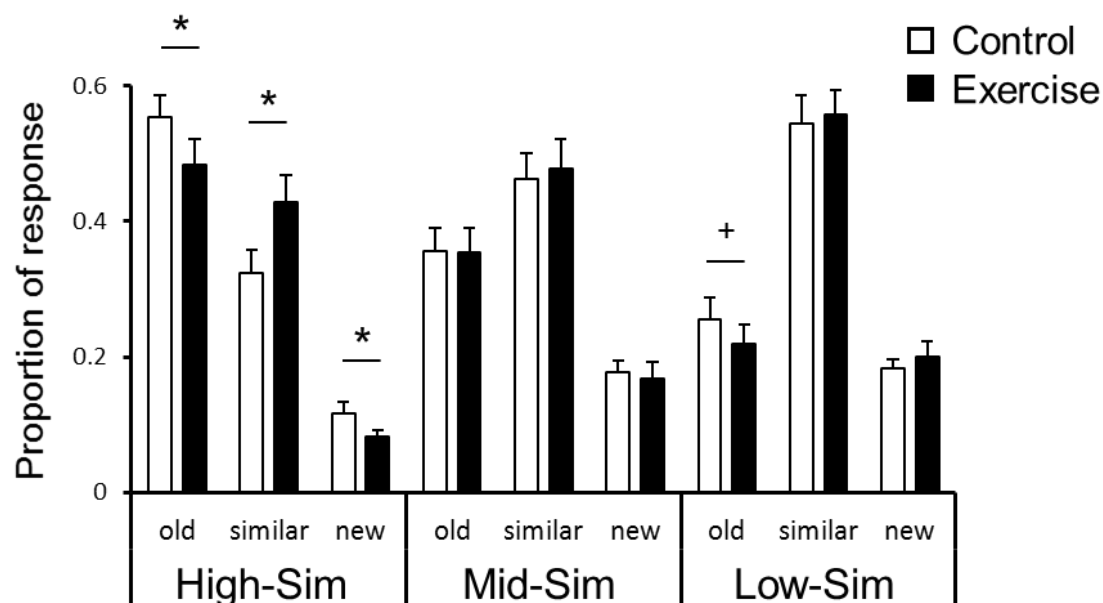


Figure 19. Response proportion for each similarity lures (CTL vs moderate EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$, + $p < 0.1$ with paired t-test.

類似度により 3 段階に分類した類似刺激に対する LDI を Fig. 20 に示す。二次元配置分散分析の結果、有意な交互作用 ($F(2, 40) = 4.25$, $p = 0.021$) と類似度による主効果が認められた ($F(2, 40) = 67.29$, $p < 0.001$)。条件の違いによる主効果は認められなかった ($F(1, 20) = 1.07$, $p = 0.31$)。その後の検定の結果、類似度が高い刺激に対する LDI が運動条件で有意に高く、中程度及び低い類似度の刺激では差は認められなかった (LDI_high: $F(1, 20) = 16.39$, $p = 0.001$; LDI_middle: $F(1, 20) = 0.06$, $p = 0.82$; LDI_low: $F(1, 20) = 0.11$, $p = 0.743$)。

3-3. 気分の変化

運動による気分の変化を Fig. 21 に示す。覚醒度に対する二次元配置分散分析の結果、有意な交互作用が認められた ($F(2, 40) = 23.38$, $p < 0.001$)。その後の検定により、運動後に覚醒度が高まり ($F(1, 20) = 18.90$, $p <$

0.001)、安静条件では各制度が低下していたことが明らかになった($F(1, 20) = 6.04, p < 0.01$)。快適度に関しては有意な交互作用及び主効果は認められなかった。

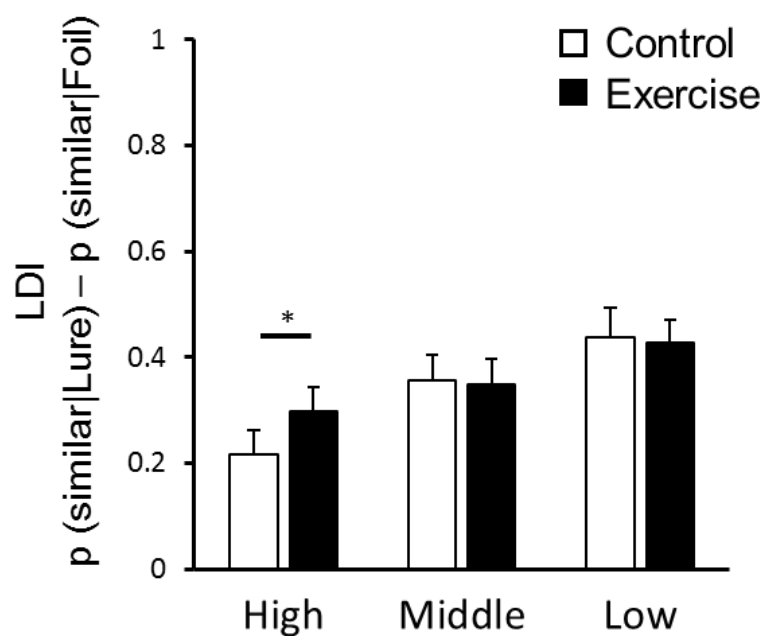


Figure 20. LDI for each similarity lures (CTL vs moderate EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$.

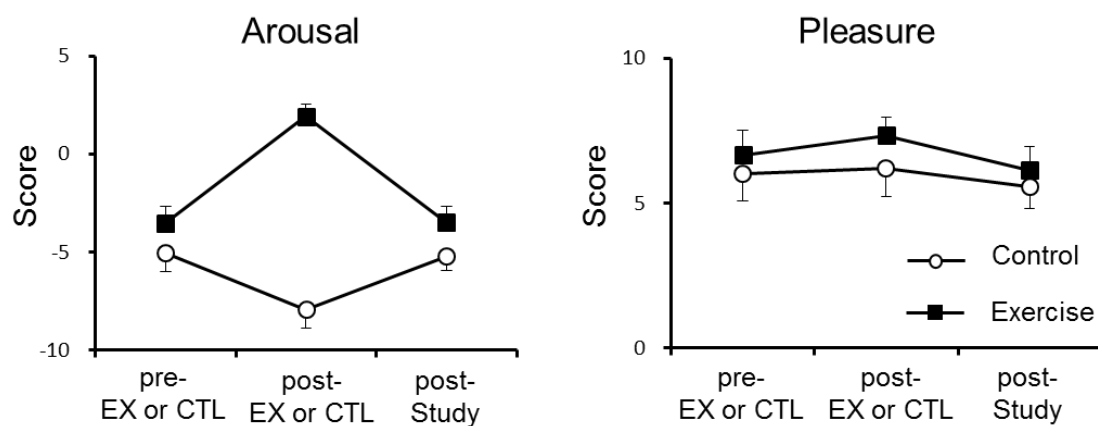


Figure 21. Mood state (CTL vs moderate EX).

Note: Values are mean \pm SE.

3-4. 相関分析

運動により有意に成績が向上した LDI_high に関して、運動による気分の変化と課題成績の条件間の差の関係性を調べた (Fig. 22)。覚醒度及び快適度の変化と LDI_high の変化には有意な関係性は認められなかった (Arousal: Pearson's $r(21) = -0.166$, $p = 0.487$; Pleasure: Pearson's $r(21) = 0.144$, $p = 0.534$)。

運動により覚醒度が増加したため、運動による覚醒度の変化と LDI の条件間の差の関係性を類似度別に調べたところ、いずれの類似度においても有意な関係性は認められなかった (High: Pearson's $r(20) = -0.13$, n.s.; Middle: Pearson's $r(20) = -0.27$, n.s.; Low: Pearson's $r(20) = -0.36$, n.s.)。

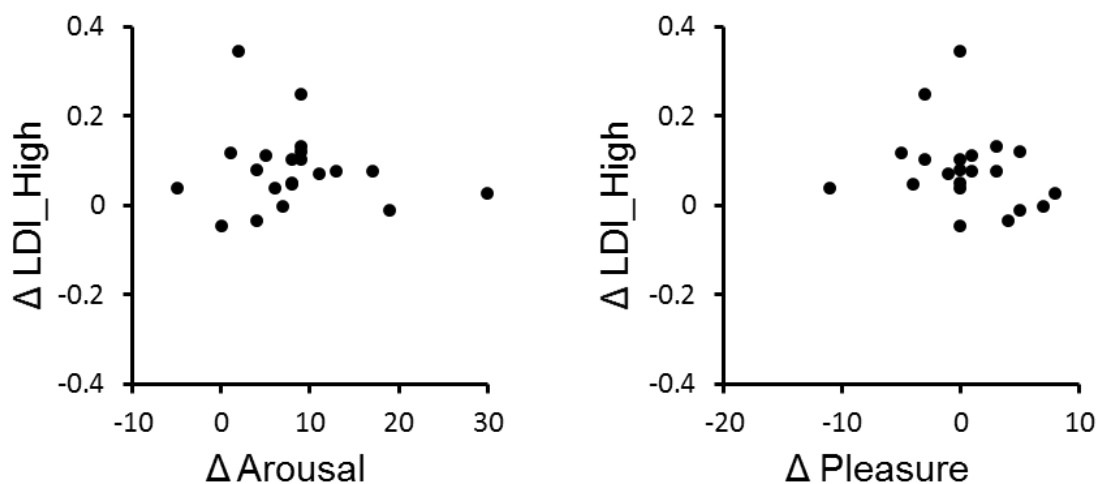


Figure 22. Correlation between mood change and LDI change with moderate exercise.

4. 考察

本研究課題は、一過性の中強度運動によりパターン分離能の指標である類似記憶弁別能が高まるかどうか検証した。その結果、10 分間の中強度運動後に記銘課題を行った場合、安静条件に比べて、高い類似度の刺激の弁別率 (LDI_high) が高く、一過性の中強度運動が類似記憶弁別能を高めることが明らかとなった。

各刺激に対する回答は、先行研究と同等の回答率であった (Stark et al., 2013; Borota et al., 2014)。類似刺激における「同じ」の回答率と「似ている」の回答率はトレードオフの関係になっており、運動条件で「同じ」の回答率が低かった代わりに正しく「似ている」と答えた割合が高かった。さらに、類似度別に LDI をみると、類似度が高い類似刺激で弁別率が高かった。これらの結果は、中強度運動によりパターン分離能が向上したことを強く示唆している。

これまでのいくつかの研究により、一過性運動は遅延自由再生課題 (Coles et al., 2008; Labban et al., 2011; Salas et al., 2011) や語彙学習課題 (Winter et al., 2007)、顔一名前連合記憶課題 (Griffin et al., 2011) に対してポジティブな効果があることが報告されてきた。パターン分離はこれらの記憶課題遂行に重要であると考えられるが、パターン分離の指標である類似刺激の弁別に特化した課題を用いて検証されたことはなかった。今回得られた結果は、運動がエピソード記憶を向上させる背景にはパターン分離の向上がある可能性を示唆している。

運動以外の刺激によるパターン分離能の一時的な変化は、先行研究により報告されている。Segal (2012) らは、恐怖刺激を見せた被験者のうち、交感神経活動の指標である唾液中のアミラーゼ濃度が高まったものほど類似物体弁別課題における LDI が高かったことを示している (Segal et al., 2012)。このようなパターン分離能の一時的な変化は、神経伝達物質や神経栄養因子の影響による可能性が考えられる。海馬 DG の神経調節システムの一つとして、内側中核 (medial septum; MS) からの ACh 作動性神経による調節がある (Hasselmo et al., 1995, 2006)。ラットに低速歩行のような超低強度の運動を行わせた場合でも、海馬内の ACh 濃度が増加することがわかっている (Nakajima et al., 2003)。

神経伝達物質以外にも、海馬内の BDNF は中強度運動により増加することが分かっており、これが一過性に効果を発揮している可能性も考えられる (Soya et al., 2007)。

5. 要約

若齢成人を対象に 10 分間の中強度運動及び安静の後にパターン分離能の指標である類似刺激の弁別能を評価した結果、類似度が高い刺激において運動後に高い弁別能を示した。この結果から、一過性の中強度運動は類似記憶弁別能を向上させることが明らかとなった。

第VI章 一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響 (研究課題

2-2)

1. 目的

研究課題 2-1 では、一過性の中強度運動 ($50\% \dot{V}O_{2\text{ peak}}$) が類似記憶弁別能を高めることが明らかになった。しかしながら、中強度運動は主観的には運動中「ややきつい」と感じる程度の運動であり、低体力者や運動に意欲的でない人には実践しづらい運動強度と言わざるを得ない。これに対し、 $30\% \dot{V}O_{2\text{ peak}}$ 程度の超低強度運動は、運動時の心拍数が 100 拍/分前後、RPE は 9~11 程度（「かなり楽である～楽である」）の運動であり、誰でも実践しやすい運動強度である。

低強度運動の認知機能への効果に関する研究は全く行われていなかったが、近年、当研究室が世界に先駆けて行ってきた。ヒトを対象にした研究では、10 分間 $30\% \dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の強度で運動した後、Stroop 課題の成績が向上すること、その際、前頭前野背外側部において課題に関連した脳活動が運動後に増加することが明らかになった (Byun et al., 2014b)。動物を使った研究では、2 週間及び 6 週間の低強度運動トレーニングで神経新生が促進され、空間学習記憶能が向上することがわかっている (Inoue et al., 2015; Inoue et al., 2015; Okamoto et al., 2012)。また、同じくラットによる実験から、低強度運動中に海馬 DG の神経活動が亢進することが確認されている (Soya et al., 2007)。以上の結果から、一過性の低強度運動でも海馬 DG が担う類似記憶弁別能を向上させる可能性がある。

2. 方法

2-1. 被験者

大学生・大学院生 20 名（女性 8 名）が実験に参加した。すべての被験者は、中枢神経系疾患の既往歴がなく、視覚・色覚に異常がないことを確認した。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者の特性は Table 6 に示した。

Table 6. Participant demographic and physiological characteristics

Measure	All	Male	Female
Sample Size	20	12	8
Age [yr]	20.6(1.73)	20.8(1.52)	20.0(2.08)
Hight [cm]	166.7(6.42)	170.4(4.55)	160.0(2.81)
Wight [kg]	59.7(13.78)	64.9(14.55)	49.8(2.33)
BMI [kg/m ²]	21.3(3.88)	22.3(4.51)	19.5(0.92)
Graded exercise test			
VO _{2peak} [ml/kg/min]	40.5(7.60)	42.5(8.40)	36.8(4.18)
HR _{peak} [bpm]	175.5(13.40)	176.0(11.43)	174.6(17.25)
RPE _{peak}	19.2(1.39)	19.5(0.66)	18.4(2.07)
Wr _{peak}	202.3(48.39)	229.7(34.77)	151.4(18.74)
Exercise condition			
HR [bpm]	100.3(6.93)	99.4(7.30)	101.9(6.40)
RPE	10.4(2.11)	10.2(1.88)	10.6(2.64)
WR	46.4(17.04)	50.3(15.65)	31.8(7.15)

Note: BMI=Body Mass Index; VO_{2peak}=Peak oxygen uptake; HR=Heart rate; WR=Work road; RPE=rating of perceived exertion. Values are mean (SD).

2-2. 実験手順

実験は、運動を行う運動条件と、運動せずに安静を保つ安静条件の2条件を同一被験者が行う、クロスオーバー・デザインにて実施した。2回の実験は48時間以上空けて行い、同一時刻に実験を開始した。順序効果を相殺するためどちらの条件を先に行うかは無作為に割り付けた。被験者には、実験の前日は十分な睡眠をとらせ、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、実験当日の激しい運動、カフェインの摂取は禁止し、食事は実験開始2時間前までに完了させた。

実験の流れは研究課題2-1と同様である。運動は、リカンベント式自転車エルゴメータでのペダリング運動とし、被験者ごとに推定した30% $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の負荷で10分間行った。

2-3. 最大酸素摂取量の測定及び運動負荷の設定

各被験者は、予め運動負荷試験を行い、 $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ を測定した。運動負荷試験は、研究課題1と同様の方法を用いた。運動負荷試験の結果をもとに、横軸に運動負荷 (W)、縦軸にその時点の酸素摂取量をプロットし線形近似式を算出、30% $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ となる運動負荷を被験者ごとに推定した。

2-4. 類似物体を用いた再認課題

類似物体を用いた課題は、研究課題1、研究課題2-1と同様の方法により実施した。類似記憶弁別能は、研究課題2-1と同様に、類似刺激弁別指数 (lure discrimination index: LDI) を算出し、評価した。

2-5. 二次元気分尺度 (TDMS)

研究課題2-1と同様の方法により測定した。

2-6. 統計解析

まず、運動条件と安静条件の同一刺激、類似刺激、無関連刺激のそれぞれの回答率について、対応のある t 検定により比較した。次に、各刺激条件の LDI について、条件（運動、安静）と類似度（高、中、低）の 2 要因の二次元配置分散分析を行い、その後の検定としてボンフェローニの多重比較補正検定を用いた。

TDMS に関しては、条件（運動、安静）と時間（安静/運動前、安静/運動後、記銘課題後）の 2 要因の二次元配置分散分析を行い、その後の検定としてボンフェローニの多重比較補正検定を用いた。

LDI の条件間の違いと気分の変化の関係性を調べるため、運動または安静前後での気分の変化における条件間の差 ($\text{postEX-preEX} - (\text{postCTL} - \text{preCTL})$) と、運動により有意に変化した類似度の LDI における条件間の差との関係をピアソンの積率相関係数を用いて分析した。

データはすべて平均値と標準誤差で示した。統計処理には SPSS for Windows (SPSS Inc., ver. 19.0) を用い、有意水準は 5%とした。

3. 結果

3-1. 運動中の心拍数及び主観的運動強度 (RPE)

運動中の心拍数は 100.3 ± 6.9 拍/分であり、ACSM の運動処方ガイドラインで示されている超低強度 (very light) の範囲内であることを確認した。RPE は 10.4 ± 2.1 ポイントであった (Table 5)。

3-2. 類似物体弁別課題成績

各刺激に対する回答率は Fig. 23 に示す。類似刺激に対して誤って「同じ」と回答した割合は、運動条件で有意に低く ($t(19) = 2.267, p = 0.035$)、正しく「似ている」と回答した割合は有意に高かった ($t(19) = 2.530, p = 0.020$)。

類似刺激に対して新しいと答えた割合に有意な違いは認められなかった ($t(19) = 0.565, p = 0.578$)。同一刺激と無関連刺激に対する回答に有意な差は認められなかった。

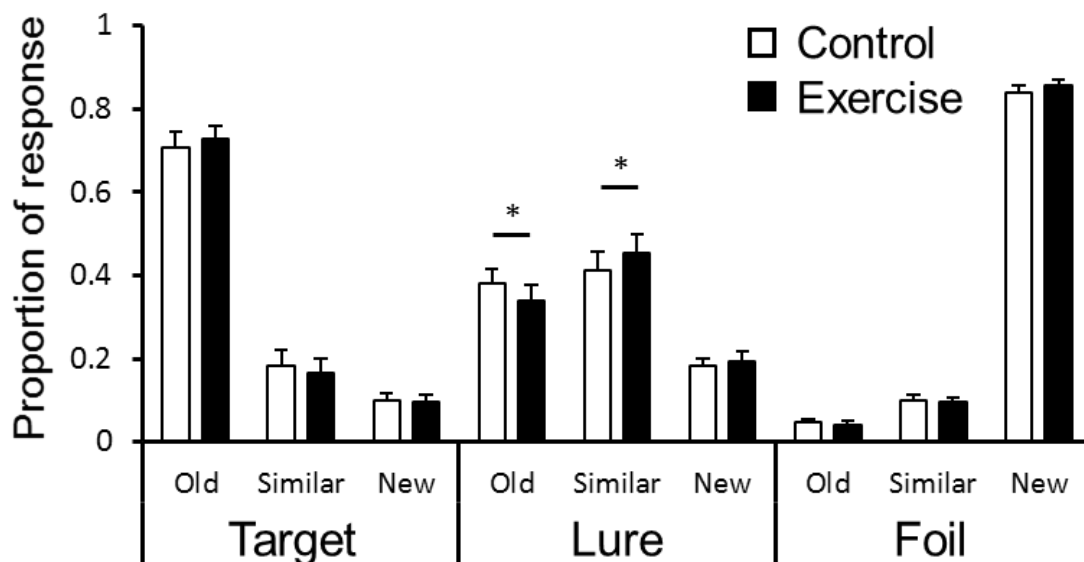


Figure 23. Overall task performance (CTL vs mild EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$ with paired t-test.

類似度ごとにみた類似刺激に対する回答率は Fig. 24 に示す。高類似刺激において、正しく「似ている」と回答できた割合が EX 条件で高く ($t(19) = 3.07, p < 0.01$)、誤って「同じ」と答えてしまう割合が EX 条件で低い傾向が見られた ($t(19) = 1.92, p < 0.1$)。中類似刺激において、正しく「似ている」と回答できた割合が EX 条件で高く ($t(19) = 2.35, p < 0.05$)、誤って「同じ」と答えてしまう割合が EX 条件で低かった ($t(19) = 2.30, p < 0.05$)。

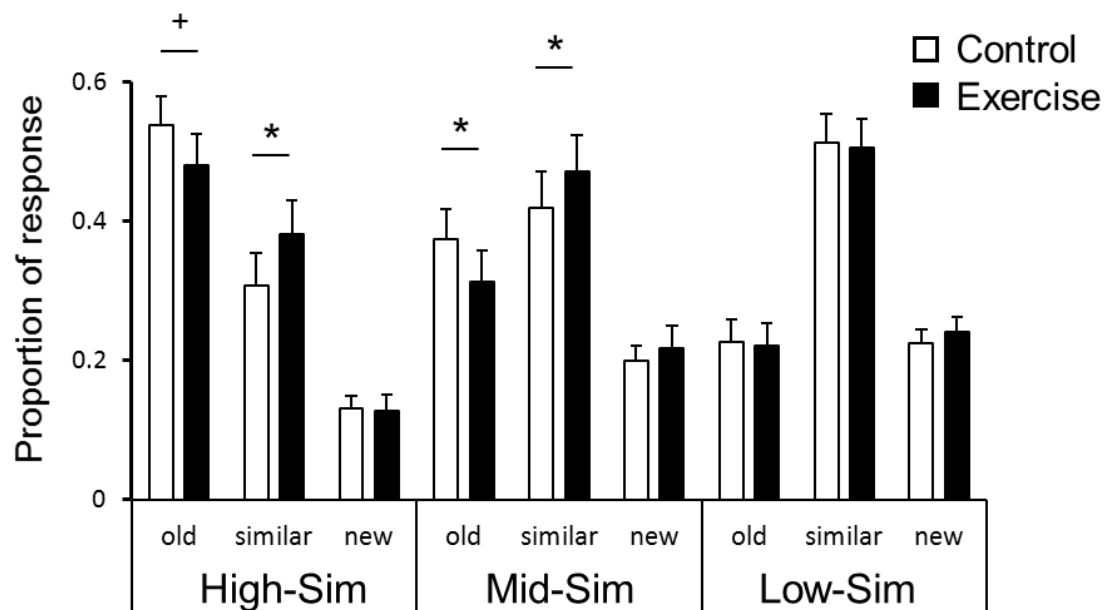


Figure 24. Response proportion for each similarity lures (CTL vs mild EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$, + $p < 0.1$ with paired t-test.

類似度により 3 段階に分類した類似刺激に対する LDI を Fig. 25 に示す。二次元配置分散分析の結果、有意な交互作用 ($F(2, 38) = 3.80, p = 0.031$) と類似度による主効果 ($F(2, 38) = 32.96, p < 0.001$)、条件の違いによる主効果が認められた ($F(1, 19) = 5.07, p = 0.036$)。その後の検定の結果、類似度が高い刺激及び中程度の刺激 (LDI_high: $F(1, 19) = 13.08, p = 0.002$; LDI_middle: $F(1, 19) = 5.04, p = 0.037$) に対する LDI が運動条件で有意に高く、低い類似度の刺激では差は認められなかった (LDI_low: $F(1, 19) = 0.008, p = 0.93$)。

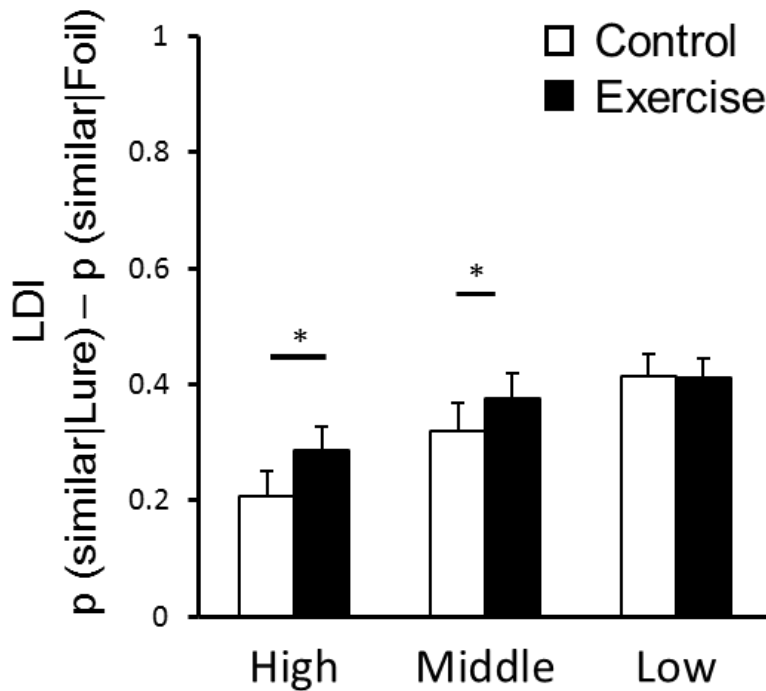


Figure 25. LDI for each similarity lures (CTL vs mild EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$ after Bonferroni's correction.

3-3. 気分の変化

気分の変化を Fig. 26 に示す。覚醒度に対する二次元配置分散分析の結果、有意な交互作用 ($F(2, 38) = 14.01, p < 0.001$) が認められた。その後の検定により、運動により覚醒度が高まったことが明らかになった ($F(1, 19) = 13.264, p < 0.001$)。安静による覚醒度の低下は認められなかった ($F(1, 19) = 2.29, p = 0.115$)。

快適度に関しては有意な交互作用 ($F(2, 38) = 1.73, p = 0.192$) 及び条件の主効果 ($F(2, 38) = 0.62, p = 0.443$) は認められなかった。時間の主効果が認められ ($F(2, 38) = 0.561, p < 0.01$)、ボンフェローニの多重比較補正の結果、記銘課題後に快適度が低下していたことが明らかになった。

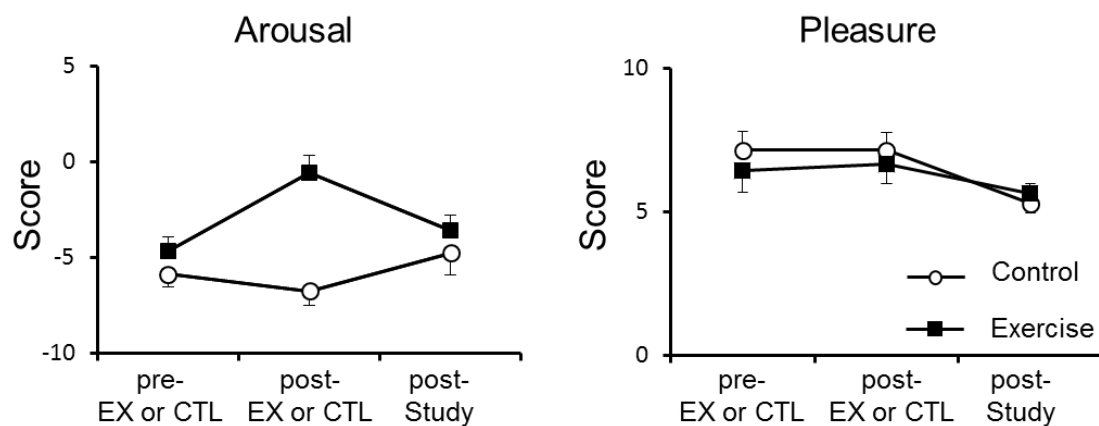


Figure 26. Mood change (CTL vs mild EX).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$.

3-4. 相関分析

運動により有意に成績が向上した LDI_high と LDI_middle に関して、運動による気分の変化と課題成績の条件間の差の関係性を調べた (Fig. 27)。覚醒度の変化と LDI の変化を調べたところ、高い類似度の弁別率 (LDI_high) の間に有意な正の相関関係が認められた (LDI_high: Pearson's $r(20) = 0.545$, $p = 0.013$; LDI_middle: Pearson's $r(20) = 0.052$, $p = 0.827$)。快適度の変化は、いずれの類似度においても有意な関係性は認めらなかった (LDI_high: Pearson's $r(20) = -0.197$, $p = 0.404$; LDI_middle: Pearson's $r(20) = -0.170$, $p = 0.474$)。

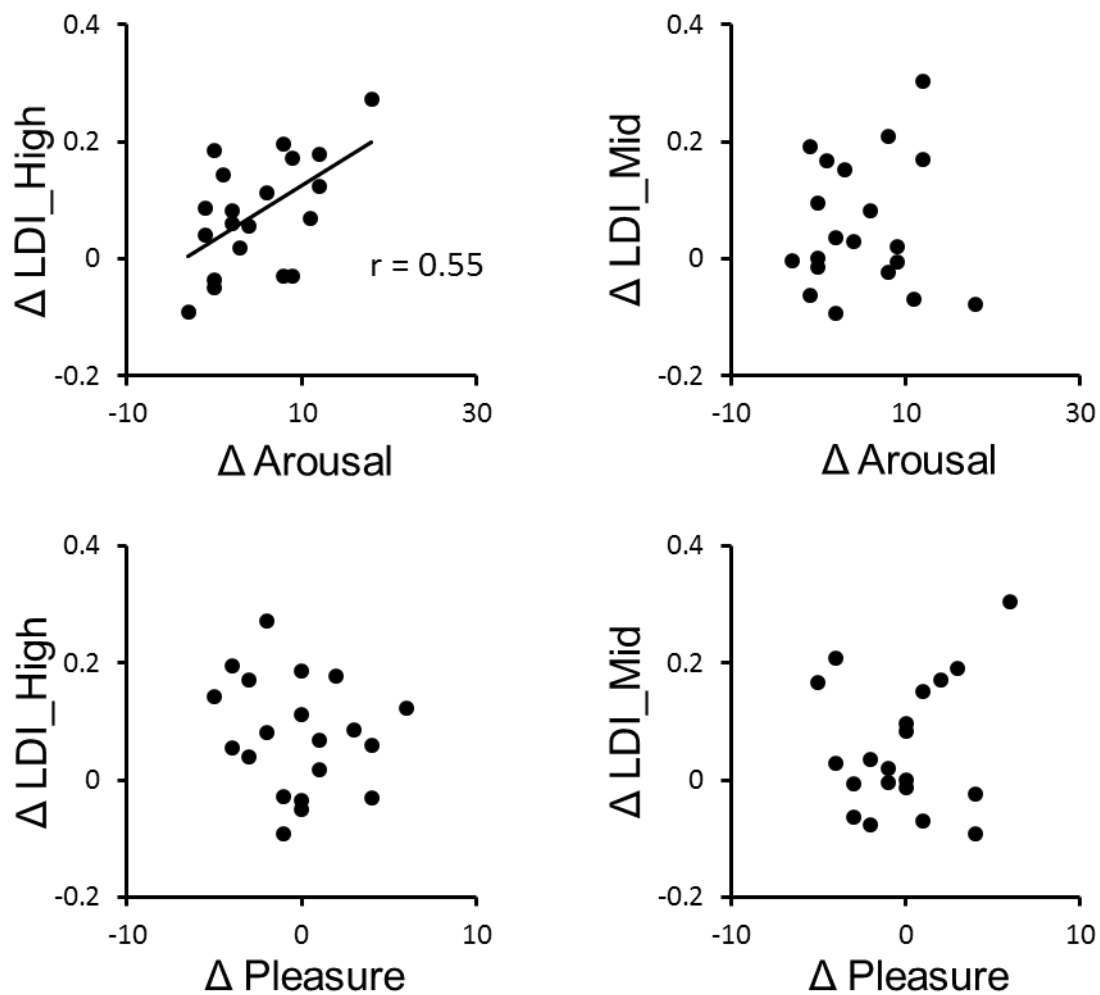


Figure 27. Correlation between mood change and LDI change with mild exercise.

4. 考察

本研究課題は、一過性の超低強度運動によりパターン分離能の指標である類似記憶弁別能が高まるかどうか検証した。その結果、10 分間の超低強度運動後に記銘課題を行うとことで、安静条件に比べて、高、中程度の類似刺激の弁別率（LDI_high、LDI_middle）が高くなることが明らかとなった。

各刺激に対する回答は、研究課題 2 - 1 と同等の回答率であった。類似刺激における「同じ」の回答率と「似ている」の回答率はトレードオフの関係になっており、運動条件では「同じ」の回答率が低かった代わりに正しく「似

ている」と答えた割合が高かった。さらに、類似度別に LDI をみると、類似度が高い類似刺激、中程度の類似刺激で弁別率が高かった。これらの結果は、超低強度運動により海馬 DG のパターン分離能が高まった可能性を強く示唆している。

また、超低強度運動による類似記憶弁別能の向上は、運動による心理的な覚醒度の増加と相関していた。この結果は、運動によって覚醒度が高まることで課題成績の向上に関与していた可能性を示している。脳内の覚醒状態を制御する代表的な神経伝達物質に ACh がある。内側中核 (medial septum; MS) からの ACh 作動性神経は海馬にも投射しており、DG の神経活動調節システムの一つとして関与している可能性も考えられている (Hasselmo et al., 1995, 2006)。ラットに低速歩行のような超低強度の運動を行わせると、海馬内の ACh 濃度が増加することがわかっていることから (Nakajima et al., 2003)、超低強度運動によるパターン分離能向上の脳内機構として、ACh による神経調整機構が関与している可能性がある。

5. 要約

若齢成人を対象に、10 分間の超低強度運動及び安静後、パターン分離能の指標である類似刺激弁別指数 (LDI) から評価した結果、運動は類似度が高、中程度の刺激における類似記憶弁別能を向上させることが明らかになった。また、超低強度運動による心理的な覚醒度の増加と高類似度における LDI の向上が相関していたことから、弁別能向上の背景に、運動により増加する覚醒度に関連するような神経伝達物質の増加が一部関与していることが示唆された。

第Ⅶ章 一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める脳内機構解明：

高解像 fMRI を用いて（研究課題 3）

1. 目的

研究課題 2 で得られた結果から、一過性の中強度運動によりパターン分離の指標である類似記憶弁別能が向上すること、同様の効果は超低強度運動でも確認され、一過性運動がパターン分離能を高める効果は超低強度運動でも十分に得られることが明らかとなった。これを踏まえ研究課題 3 では、超低強度運動後に類似記憶弁別能が向上する神経基盤を明らかにするため、高解像 MRI を用いて、類似記憶弁別課題中の海馬内の神経活動を評価した。

高解像度 fMRI を用いた先行研究から、類似記憶弁別成功時には、弁別失敗時に比べて、DG/CA3 領域だけでなく、海馬全体（CA1、海馬支脚）において活動が高まることがわかっている (Kirwan et al., 2007b)。よって、超低強度運動が類似記憶弁別能を向上させる脳内神経基盤として、海馬内のパターン分離に関わる神経活動を増加させることが予想される。また、海馬は MTL 領域やその周辺の新皮質と連携してエピソード記憶システムを形成していることから、低強度運動は海馬とこれらの脳部位の機能的な結びつきを強化する可能性がある。

2. 方法

2-1. 被験者

大学生・大学院生 16 名（女性 12 名）が実験に参加した。すべての被験者は、中枢神経系疾患の既往歴がなく、視覚・色覚に異常がないことを確認した。予め被験者には研究の目的、方法、予想されうる危険性を書面にて

十分説明した上で参加の同意を得た。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会規定に基づいて実施した。被験者の特性は Table 7 に示した。

Table 7. Participant demographic and physiological characteristics

Measure	All	Male	Female
Sample Size	16	4	12
Age[yr]	21.1(2.00)	20.8(2.06)	21.3(2.05)
Height [cm]	164.2(9.12)	176.1(8.03)	160.3(5.25)
Weight [kg]	55.4(7.74)	64.7(7.10)	52.3(5.12)
BMI [kg/m ²]	20.5(1.56)	20.8(0.62)	20.4(1.78)
BDI-2	4.4(3.88)	7.3(3.77)	3.5(3.58)
RAVLT (Total learning)	56.9(5.97)	52.3(5.32)	58.4(5.52)
RAVLT (Immediate recall)	12.2(1.72)	11.8(2.22)	12.3(1.61)
RAVLT (Delayed recall)	11.9(1.73)	11.8(2.22)	12.0(1.65)
Graded exercise test			
VO _{2peak} [ml/kg/min]	37.9(8.21)	50.0(3.55)	33.8(4.09)
HR _{peak} [bpm]	172.2(10.22)	173.0(7.39)	171.9(11.28)
RPE _{peak}	19.4(0.89)	19.8(0.50)	19.3(0.97)
WR _{peak}	179.3(50.47)	258.8(23.23)	152.8(16.18)
Exercise condition			
HR [bpm]	102.0(8.64)	106.4(9.13)	100.5(8.34)
RPE	10.6(1.31)	11.3(0.96)	10.3(1.37)
WR	38.4(15.59)	62.5(2.65)	30.4(6.97)

Note: BMI = Body Mass Index; BDI = Beck Depression Inventory; RAVLT = Ray auditory verbal learning test; VO_{2peak} = Peak oxygen uptake; HR = Heart rate; WR = Work road; RPE = rating of perceived exertion. Values are mean (SD).

2-2. 実験手順

各被験者は、予め運動負荷試験を行い、最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2\text{ peak}}$) を測定した。運動負荷試験及び運動負荷の推定は、研究課題 1 と同様の方法により行った。

実験は、運動を行う運動条件と、運動せずに安静を保つ安静条件の 2 条件を同一被験者が行う、クロスオーバー・デザインにて実施した。2 回の実験は 48 時間以上空けて行い、同一時刻に実験を開始した。順序効果を相殺するためどちらの条件を先に行うかは無作為に割り付けた。被験者には、実験の前日は十分な睡眠をとらせ、飲酒、激しい運動は控えさせた。また、実験当日の激しい運動、カフェインの摂取は禁止し、食事は実験開始 2 時間前までに完了させた。

実験の流れは Fig. 28 に示す。被験者は来室して検査着に着替えた後、15 分間安静にした。その間、体調チェックと認知課題の練習を行った。その後、TDMS により運動または安静開始前の気分を測定した。運動は、MRI 室に設置したリカンベント式自転車エルゴメータ (Corival Recumbent, Lode 社) で行い (Fig. 29)、被験者ごとに推定した 30% $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ の負荷で 10 分間行った。回転速度は 60bpm に統一した。運動中は心拍数及び RPE を測定した。安静条件では、エルゴメータ上で 10 分間安静を保った。運動及び安静終了の直前に再び気分を測定し、運動及び安静終了後には速やかに MRI 装置に移動し、撮影準備を開始した。MRI の撮像準備完了を待ち、課題を開始した。1 回目の実験終了後、構造画像を撮像した。

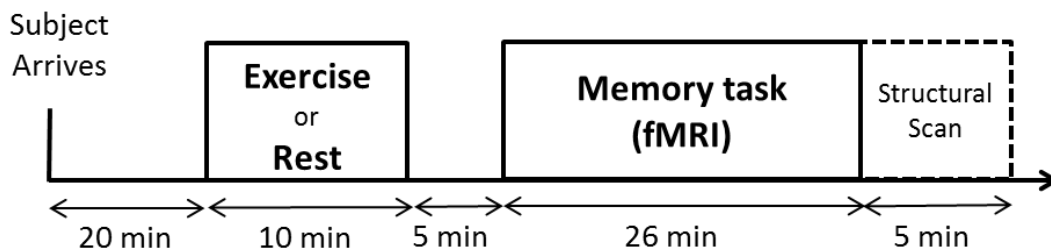


Figure 28. Outline of the experimental procedures.



Figure 29. The ergometer next to the MRI scanner.

2-3. 類似物体を用いた再認課題

記銘・想起が一体となった連続バージョンの類似物体の再認課題を用いた (Fig. 30)。刺激には研究課題 1 と同じ写真を用いた。課題は 4 セットに分けて行った。1 セットには、同一刺激 48 枚 (24 ペア)、類似刺激 48 枚 (24 ペア)、無関連刺激 48 枚の計 144 枚の写真を提示した。刺激提示は 2 秒間とし、各刺激の間は 0.5 秒と、同一刺激と類似刺激のそれぞれの刺激対が提示される間隔は、10~40 枚になるように調整した。被験者は提示された刺激がそれ以前に提示された写真と全く「同じ」か、「似ている」が少し違うか、初めて出てきた「新しい」写真かの三択で、専用のボタンを押して回答した。課題は、刺激提示ソフト **Presentation (NBS)** を用いて、作成、実行した。刺激は、液晶プロジェクターで投射し、ヘッドコイルに設置された鏡を介して被験者に提示した。

類似記憶弁別能は、研究課題 2 と同様に、類似刺激に正しく「似ている」と回答できた割合 (正答率) から無関連刺激に誤って「似ている」と回答してしまった割合を差し引いた値を類似刺激弁別指数 (lure discrimination

index; LDI) として算出した。なお、研究課題 2 で用いた記銘/再認バージョンの課題よりも類似刺激の数が少なかったため、類似度別に分類せず、全ての類似刺激に対する LDI をまとめて算出した。

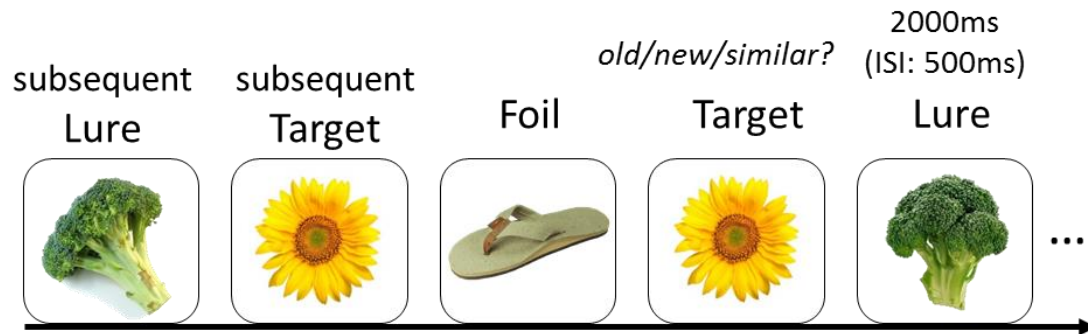


Figure 30. Continuous version of mnemonic discrimination task.

2 - 4 . MRI 撮 像

撮影には、筑波大学サイバニクス研究センターに設置されている 3 テスラの MRI 装置 (Ingenia 3.0T, PHILIPS) を用いた。ヘッドコイルは、32 チェンネルの専用ヘッドコイル (dStream Head 32ch coil, PHILIPS) を用いた。機能画像は、T2*-weighted gradient-echo echo planar imaging (GE-EPI) 法により、課題遂行中の海馬及びその周囲をターゲットに撮像した。EPI 画像の撮像条件は、撮像面範囲 (field of view; FoV) = 96mm×96 mm, 撮像マトリックス (acquisition matrix) = 64×64 pixels, 繰り返し時間 (repetition time; TR) = 2000 ms, エコー時間 (echo time; TE) = 35 ms, フリップ角 (flip angle) = 70°, SENSE factor = 2, スライス厚 = 1.5 mm、スライス間隔 = 0 mm、ボクセルサイズ (isotropic resolution) = 1.5 mm×1.5 mm×1.5 mm とした。1 ボリュームにつき 19 スライスとし、海馬の長軸に平行に、transverse にて撮像した。撮像範囲は、両側の MTL 全体を覆うように決定した。Fig. 31 は、ある被験者の EPI 画像の撮像プランニング画面であり、オレンジで囲まれた領域が撮像範囲である。

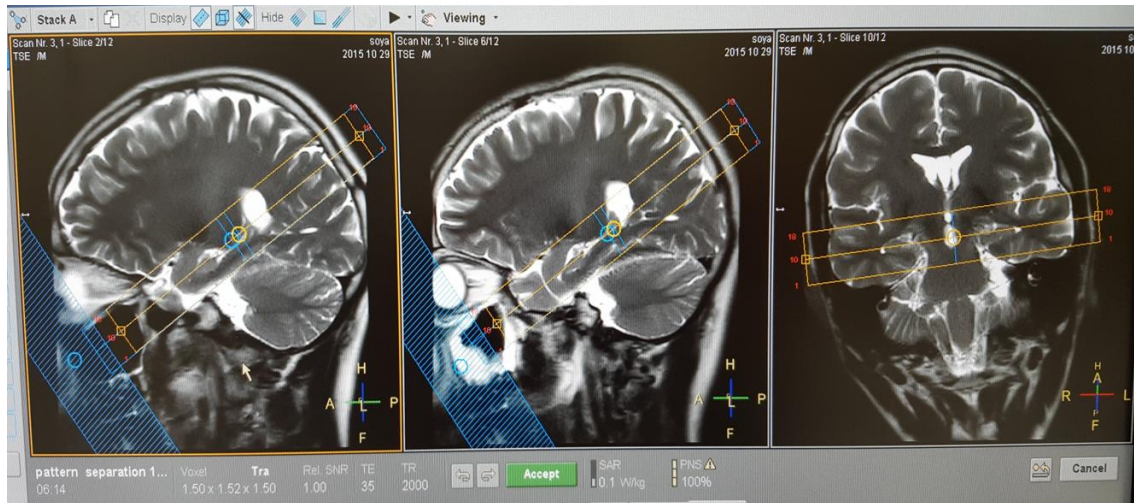


Figure 31. Scanning planning for EPI image.

構造画像として、全脳の T1 強調画像を Magnetization prepared acquisition by gradient echo (MPRAGE) 法にて撮像した。MPRAGE 画像の撮像条件は、繰り返し時間 (repetition time; TR) = 12 ms, エコー時間 (echo time; TE) = 5.9 ms, フリップ角 (flip angle) = 9°, SENSE factor = 2、スライス厚 = 1.26 mm、スライス間隔 = 0.63 mm、ボクセルサイズ 0.65 mm×0.65 mm×0.65 mm、FoV = 384mm×384 mm、スライス枚数 = 250 枚とした。

2-5. MRI データ解析

MRI データ解析は全て Mac OS X Yosemite (10.10)を用いて行った。fMRI データ解析の大まかな流れは Fig. 33 に示す。

2-5-1. 前処理及び被験者間位置合わせ

MRI 画像の前処理は AFNI (Analysis of Functional NeuroImages) を用いて行った。構造画像に対する前処理として、頭蓋骨の除去 (3dSkullStrip) を行った。機能画像に対する前処理として、スライスタイミング補正 (3dTshift)、体動補正 (3dvolreg)、マスキング (3dAutomask) を行った。その後、各被験

者の機能画像と構造画像を位置合わせした (`align_epi_anat`)。位置合わせに失敗した画像については、手動で大まかな位置合わせを行い (`nudging`)、再度自動による位置合わせを実施した。その後、スムージング (`3dmerge`) を施した。

被験者間の位置合わせは、ANTs (Advanced Normalization Tools)を用いて行った。まず、非線形変換 `symmetric image normalization (SyN)`法により各被験者の構造画像を MTL 及び海馬下位領域を予め区分したテンプレートに変形 (`warp`) した (Avants et al., 2008)。SyN 法は微分同相写像 (`diffeomorphic`) を用いた非線形変換アルゴリズムであり、DARTEL など他の主要な方法と比較しても精度が高いことが報告されている (Klein et al., 2009)。次に、構造画像をテンプレートに変換した際の変換パラメータを用いて、機能画像をテンプレートに変形した。

課題に対する事象関連神経活動の解析は、海馬の下位領域 (CA3/DG、CA1、海馬支脚)、MTL 領域 (嗅内皮質 (EC)、嗅周皮質 (PRC)、海馬傍回 (PHC))、側頭極 (TP)、扁桃体 (Amygdala) の 8 つの関心領域 (ROI) に絞った (Reagh et al., 2014a) (Fig. 32)。テンプレートにおける MTL 領域の区分は、Insausti らの方法に則って行われた (Insausti et al., 1998)。海馬下位領域の区分は Duvernoy ら (1998) のアトラスが参考にされた (Duvernoy, 1998)。DG と CA3 は互いに入り組んだ構造をしており、これらを区分することは非常に困難なため、CA3/DG はひとつの領域としてまとめて解析した (CA2, CA4 も含む)。

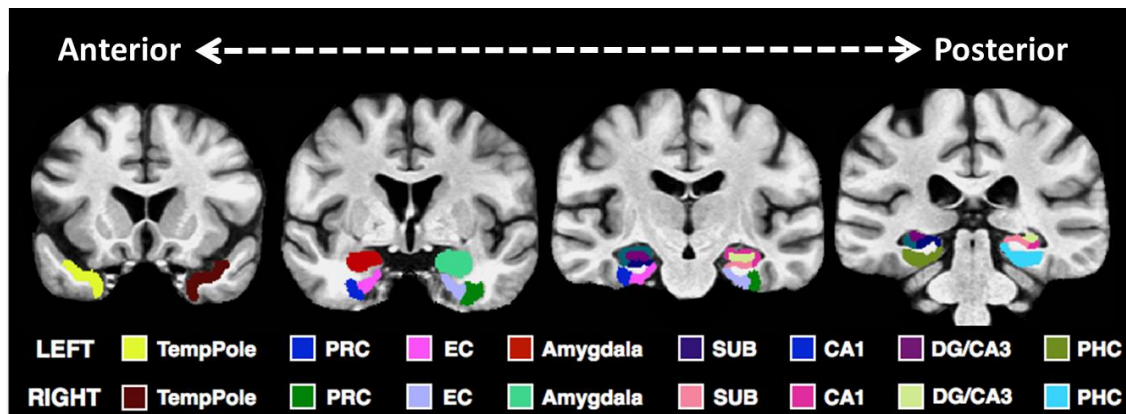


Figure 32. ROI segmentation on template in the coronal view.

Note: TempPole = temporopolar cortex; PRC = perirhinal cortex; EC = entorhinal cortex; Sub = subiculum; DG = dentate gyrus; PHC = parahippocampal cortex.

2-5-2. 類似刺激弁別成功時の神経活動解析 (ROI 解析)

課題に対する事象関連神経活動の抽出には、AFNI (3dDeconvolve) を用いて実施した。以下の4つの回帰子 (regressor) を立て、重回帰分析 (multiple linear regression analysis) によりベータ係数 (β coefficient) を算出した (一般線形モデル (general linear model: GLM))。①同一課題に正しく「同じ」と回答 (Target Old: TO)、②同一刺激に誤って「似ている」と回答 (Target Similar: TS)、③類似刺激に正しく「似ている」と回答 (Lure Similar: LS)、類似刺激に誤って「同じ」と回答 (Lure Old: LO)。血液動態反応 (hemodynamic response) の推定には tent function を使い、刺激提示後 12 秒間を解析区間に対して6つのタイムポイントから血流動態反応をボクセルごとに推定した。無関連刺激に正しく「新しい」と回答した時の信号をベースラインとし、その他の課題条件に関しては junk として回帰子を立て、解析から除外した。さらに、LS から LO を差し引いた値 (LS-LO) をパターン分離関連神経活動を反映する指標として算出した (Yassa et al., 2011b)。

本研究では、構造画像のテンプレートにおける各 structural ROI と、本実験で課題に対して反応を示したボクセル (functional ROI) を統合した hybrid

functional/structural ROI を作成した。まず、課題条件 (TO、TS、LO、LS) と実験条件 (CTL、EX) の二元配置分散分析を ROI 内の全ての voxel に対して行い (3danova)、F マップを作成し (voxelwise threshold $p < 0.05$, clusterwise threshold ≥ 19 voxels)、同一刺激及び類似刺激に対して反応したボクセル (task active voxel) を抽出した。これを構造画像における ROI で mask し、8つの ROI 内の task active voxel における各課題条件に対するベータ係数の平均値を集団解析に用いた。この手法は、ある課題条件に偏ることなく、課題に対して反応したボクセルに絞って解析することで、集団解析で有意となる閾値が保守的になりすぎること (第2種の過誤) を防ぐために有効な手法として先行研究でも用いられている (Yassa et al., 2011b; Reagh et al., 2014b)。

本研究では、運動は海馬内のパターン分離に関連した活動を高めるという仮説を検証するため、パターン分離を反映する脳活動として算出した LS-LO の β 係数に対して、実験条件 (運動、安静) と脳部位 (DG/CA3, CA1, Sub, TP, PRC, EC, PHC, Amygdala) の2要因の二次元配置分散分析を行った。有意な交互作用が得られた場合、その後の検定として Holm 法により多重比較補正を行った。

2-5-3. 領域間機能的結合性の解析 (PPI 解析)

海馬と他の領域間の機能的な結合性 (functional connectivity) を調べるため、psychophysiological interaction analysis (PPI) (context-dependent correlation analysis と呼ばれる) を行った (McLaren et al., 2012)。PPI 解析は、AFNI を用いて行った。この解析では、ある課題条件下 (例えば LS) において、参照領域 (seed) と活動パターンが相関する脳領域を探索することができる。例えば、参照領域として DG/CA3 を指定し、DG/CA3 の活動増加と相関して領域 A の活動が高まっていた場合、DG/CA3 と領域 A の機能的結合性が高

いといえる。

本研究では、運動による DG/CA3 とその周辺領域との機能的結合の変化を探索的に検討するため、参照領域を両側 DG/CA3 とし、類似刺激弁別成功時 (LS) の活動パターンの相関性を PPI 解析により撮像範囲全体を対象にボクセル毎に算出した。まず、DG/CA3 内の各 voxel の時系列データを平均した (3dmaskave)。次に、刺激に対する血流応答反応 (hemodynamic response function: HRF) の標準モデルを生成し、予想される神経活動を抽出した (3dTfitter)。その後、各試行 (LS、LO) の時間情報をもとに、予想される神経活動を試行毎に算出した。これを再び標準 HRF モデルと掛け合わせ、各試行の予想された神経活動から生じ得る BOLD 信号を算出し、各試行における DG/CA3 の fMRI 信号とした。これを回帰子として用い、voxel 毎に GLM 解析を行うことで、算出された β 係数はある試行における DG/CA3 領域との相関性を示し、 β 係数が大きいほど相関性が高いと言える。最後に、算出された β 係数に対して対応のある t 検定により運動条件及び安静条件を比較し、運動により相関性が変化した領域を探索した ($p < 0.05$, FWE corrected)。

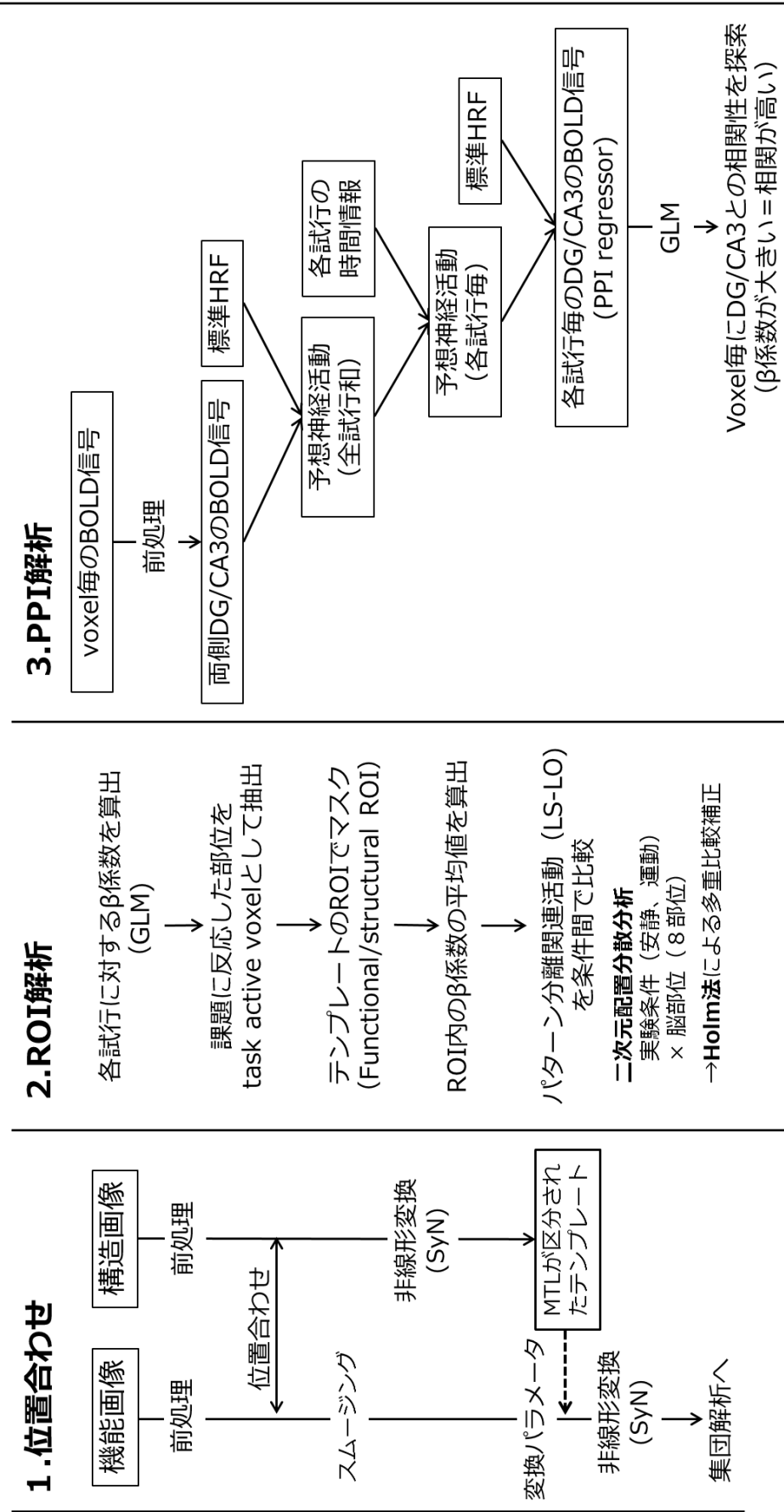


Figure 33. Overview of fMRI data analysis.

3. 結果

3-1. 運動中の心拍数及び主観的運動強度（RPE）

運動中の心拍数は 102.0 ± 8.6 拍/分、RPE は 10.6 ± 1.3 ポイントであった（Table 6）。これらは、ACSM の運動処方ガイドラインで示されている超低強度（very light）の範囲内であることを確認した。

3-2. 類似物体弁別課題成績

各刺激に対する回答率は Fig. 34 に示す。類似刺激に対して正しく「似ている」と回答した割合は運動条件で有意に高かった ($t(15) = 2.931, p = 0.010$)。同一刺激に「似ている」と答えた割合は運動条件で高かった ($t(15) = 2.379, p = 0.031$)。その他の回答に有意な差は認められなかった。

LDI に対する対応のある t 検定の結果、運動条件で高値となった ($t(15) = 2.618, p = 0.019$)（Fig. 35）。

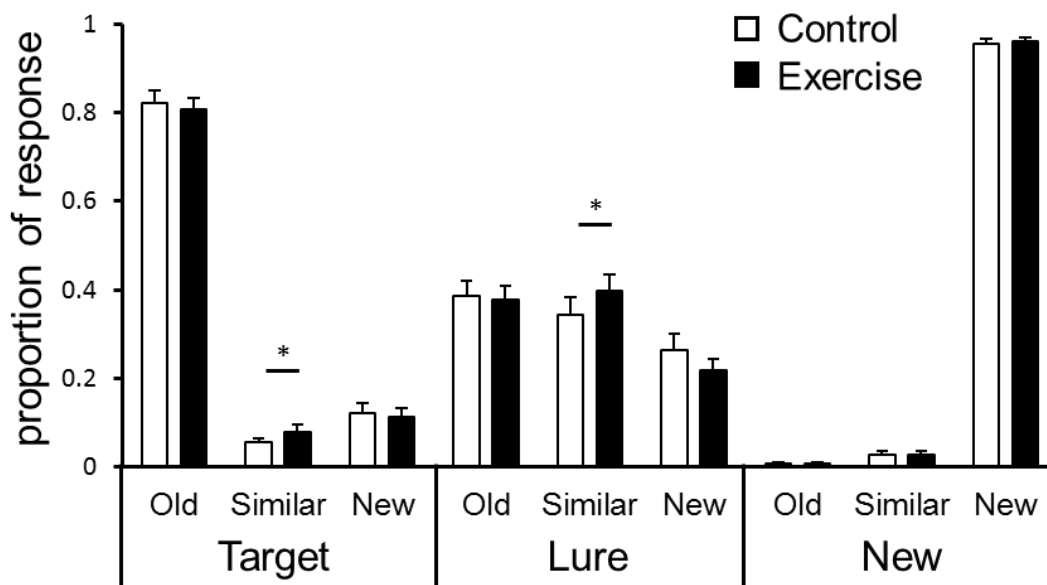


Figure 34. Overall task performance in the MRI scanner.

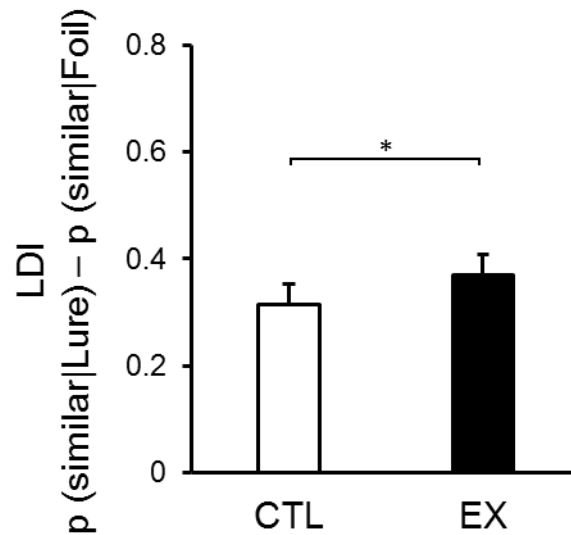


Figure 35. Discrimination performance assessed by lure discrimination index (LDI).

3-3. 類似刺激弁別成功時の神経活動

類似刺激弁別成功時の神経活動を Fig. 36 に示す。二次元配置分散分析の結果、条件に対する主効果が有意であり ($F(1, 15) = 18.88, p < 0.001$)、条件と脳領域の交互作用が認められた ($F(7, 105) = 5.18, p < 0.001$)。Holm 法によるその後の検定の結果、運動条件の活動は安静条件に比べて、海馬の下位領域全体 (DG/CA3 ($F(1,15) = 9.70, p < 0.001$); CA1 ($F(1,15) = 10.26, p < 0.05$); 海馬支脚 ($F(1,15) = 16.98, p < 0.001$))と、嗅内皮質 ($F(1,15) = 10.92, p < 0.01$)、海馬傍回 ($F(1,15) = 5.71, p < 0.05$)において有意に高かった。

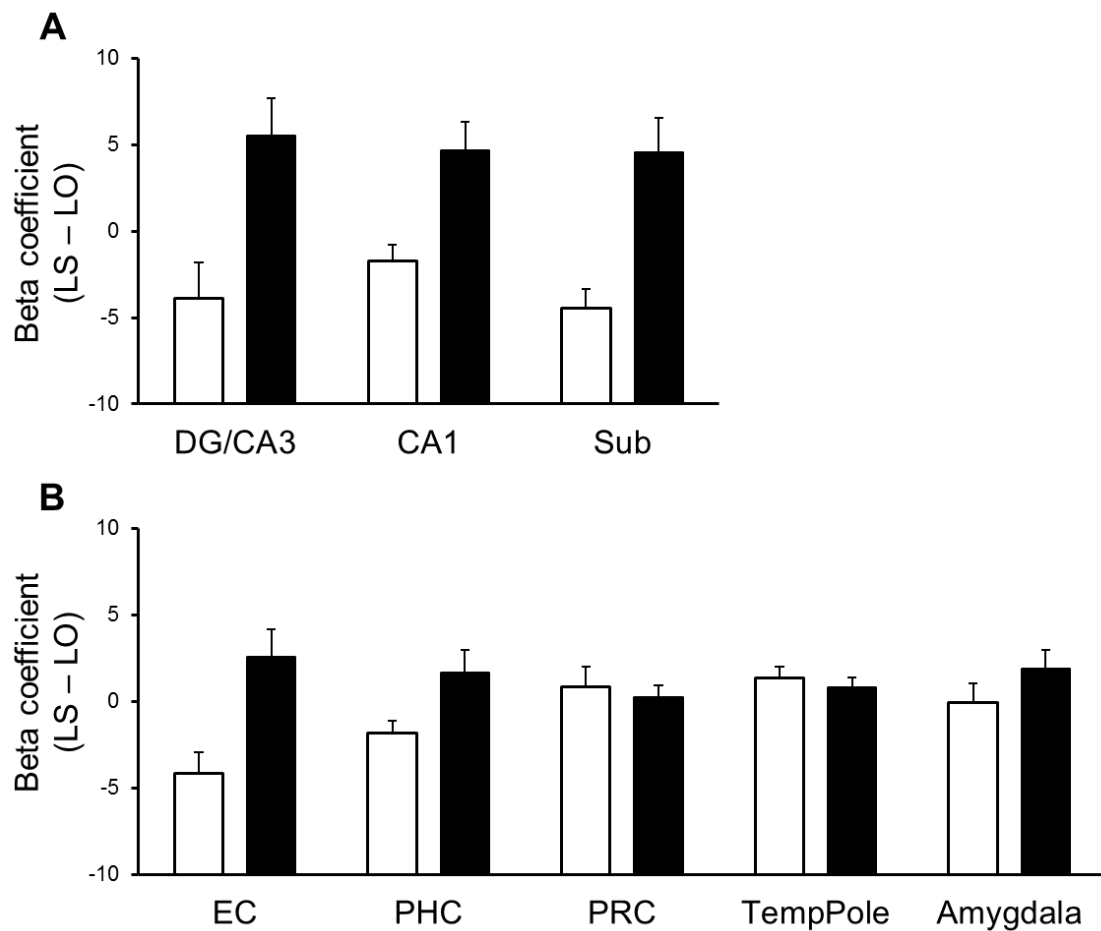


Figure 36. Pattern separation related activation.

A) in the hippocampal subfields, B) surrounding cortex.

Note: DG = dentate gyrus; Sub = subiculum; EC = entorhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex; PRC = perirhinal cortex; TempPole = temporopolar cortex.

3 - 4 . 領域間機能的結合性

運動が海馬と他の脳領域との機能的結合性 (functional connectivity) に及ぼす影響を検証するため、PPI解析を行った。左右の DG/CA3 領域を参照領域とし、類似刺激弁別成功時 (LS) の活動パターンの相関性が超低強度運動により変化した領域を探索したところ、左角回 (angular gyrus)、左紡錘状回 (fusiform gyrus)、左海馬傍回 (parahippocampal cortex)、左一次視覚野 (primary visual cortex) において有意な相関性の増加が見られた ($p < 0.05$, FWE corrected)。また、左側頭極 (temporal pole) においては、有意な相関性

の低下（負の相関の増加）が見られた（Fig. 37）。

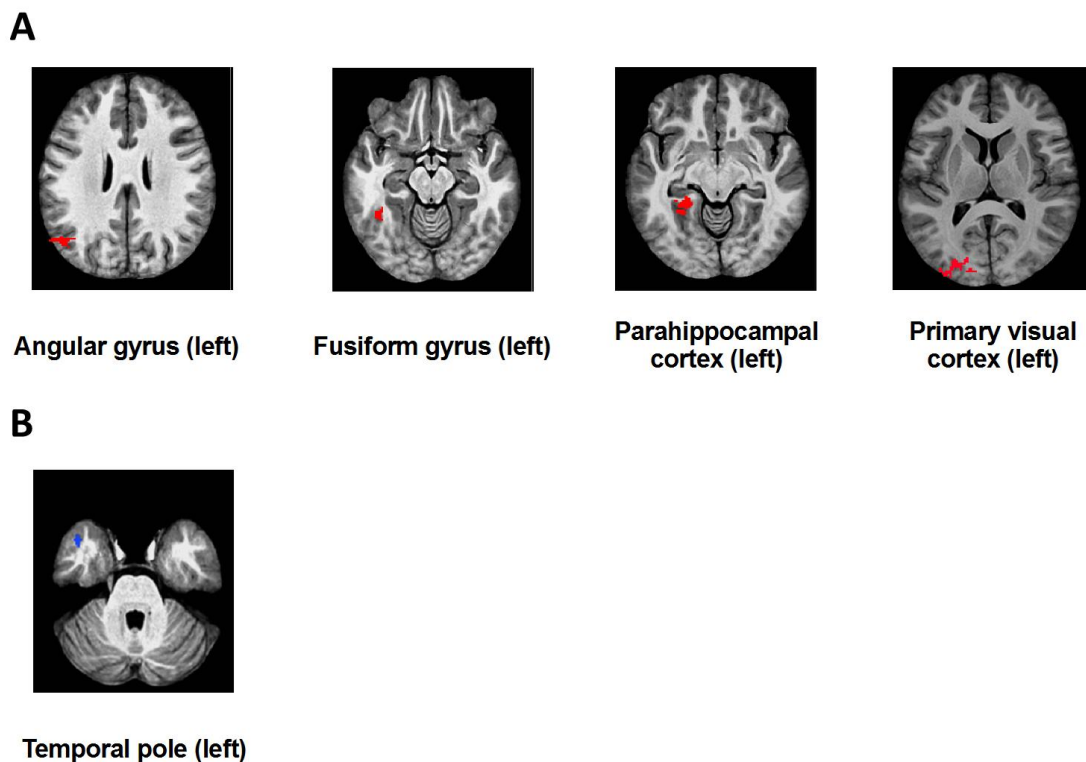


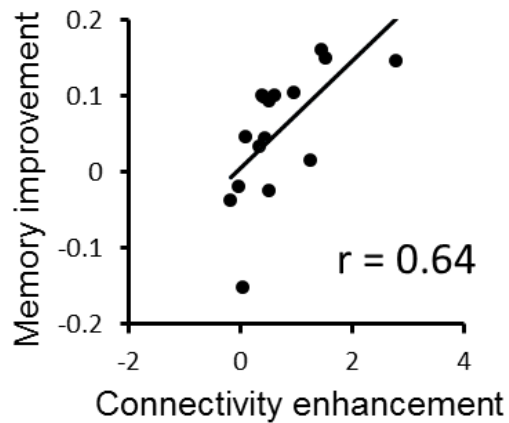
Figure 37. Results of Psychophysiological Interaction (PPI) Analyses.

A) Regions enhancing positive correlation with DG/CA3, B) regions enhancing negative correlation with DG/CA3.

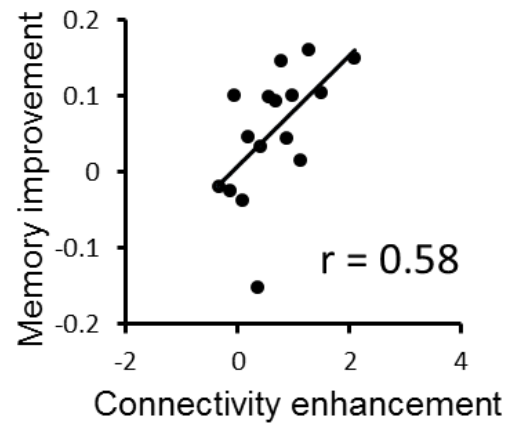
3－5．領域間機能的結合性の強化と類似記憶弁別能の向上の関係

DG/CA3 と他の領域との連携強化が、運動後に増加した弁別能の向上に貢献しているかを検討した。運動による DG/CA3 との機能的結合性の強化と運動による LDI の向上（EX-CTL）の関係を検討したところ、左角回 (Pearson's $r = 0.64$, $p < 0.01$)、紡錘状回 (Pearson's $r = 0.57$, $p < 0.05$)、海馬傍回 (Pearson's $r = 0.62$, $p < 0.01$)において有意な正の相関関係が認められた (Fig. 38)。

left angular gyrus



left fusiform gyrus



left parahippocampal cortex

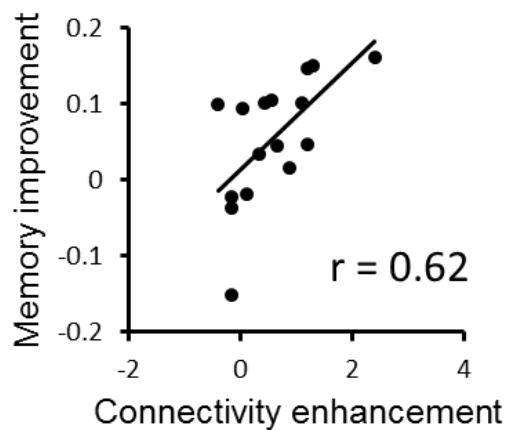


Figure 38. Correlation between functional connectivity change and LDI change

4. 考察

本研究課題では、研究課題 2-2 で明らかになった一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能を高める効果の神経基盤を高解像度 fMRI を用いて検討した。まず、運動 5 分後に MRI 装置内で記憶課題に取り組んだ場合でも、類似記憶弁別能の向上効果が見られることを確認した。その上で、海馬内及び MTL において、類似刺激弁別に関わる活動を安静及び運動条件で比較したところ、海馬内の全ての領域（DG/CA3、CA1、海馬支脚）と嗅内皮質、

海馬傍回において、運動条件で有意な高値を示した。さらに、DG/CA3 領域と角回、海馬傍回、紡錘状回との機能的結合性は超低強度運動により増加し、この増加は類似記憶弁別成績の向上と相関していたことから、超低強度運動は海馬と他の脳領域との連携を強化することで記憶機能を向上させる可能性が示唆された。

本実験では、運動終了後すぐに MRI 装置に被験者を移動し、運動終了 5 分後に記憶課題を開始した。これは、過去の研究から運動により増加した心拍数や皮膚血流、中大脳動脈血流量などの、fMRI 信号に影響を与える可能性のあるパラメータが運動終了 5 分以内に安静レベルまで低下することに基づいている (Byun et al., 2014a)。パターン分離に関連した脳活動を抽出するため、類似記憶に正しく「似ている」と答えた時の活動（弁別成功時）ー類似記憶に誤って「同じ」と答えた時の活動（弁別失敗時）を算出した (Yassa et al., 2010b)。この評価法により海馬およびその周辺皮質の神経活動を評価したところ、超低強度運動は DG/CA3、CA1、海馬支脚、嗅内皮質、海馬傍回における活動を増加させた。一方、側頭極や扁桃体といった MTL ネットワーク外の領域では運動による活動増加は観察されなかったことから、MTL 内の機能的活動増加は、運動による脳全体の血流動態の変化によるものではないと考えられる。MTL 領域は、記憶システムに重要な神経回路を形成しており、連合皮質からの入力情報は海馬傍回、嗅内皮質を介して DG から海馬内に入力し、CA3、CA1、海馬支脚、嗅内皮質、海馬傍回を通して連合皮質に戻る。これらの領域は、海馬と共に感覚情報（視覚情報）処理や過去の記憶の想起に関わっていると考えられており、本実験でこれらの領域の活動が機能的に増加した結果は、DG/CA3 を起点とした MTL ネットワーク全体の機能が向上した結果であると考えられる。

超低強度運動は MTL 領域の活動を高めただけでなく、DG/CA3 と周辺皮質（角回、海馬傍回、紡錘状回）との機能的結合性を高めた。さらに、この

機能的結合性の増加は、類似記憶弁別能の向上と相関していた。これらの結果は、記憶は DG/CA3 と新皮質との機能的結合性を高めることで強化されるという最近の研究結果からも支持される (Reagh et al., 2017)。角回は、末梢からのあらゆる知覚情報と高次中枢からのトップダウン予測が統合される場所として知られ、記憶の想起、特に *recollection* の成功にも関わっていることがわかっている (Ciaramelli et al., 2008; Vilberg et al., 2008; Seghier, 2013)。紡錘状回は、視覚の腹側経路の一部で高次視覚野であり、物体や顔の認知といった高次の視覚的理解にとって重要な部位であることが指摘されている (Weiner et al., 2016)。海馬傍回は、連想記憶に関わる神経回路の一部であると考えられている (Aminoff et al., 2013)。総じて、これら 3 つの領域は物事の正確な記憶の表象に重要であり、DG/CA3 とこれらの領域との連携が超低強度運動により強化されたことで、類似記憶弁別能が向上した可能性が考えられる。

興味深いことに、運動により DG/CA3 領域と機能的結合性が増加した脳領域はいずれも左半球に位置していた。しかしながら、角回、紡錘状回、海馬傍回いずれの脳部位においても、機能的左右差についていくつかの報告があるものの、一致した見解は得られていない (Saygin et al., 2011; Seghier, 2013)。運動効果の左右差を議論するためには、記憶課題を工夫するなどして今後更なる検討が必要である。

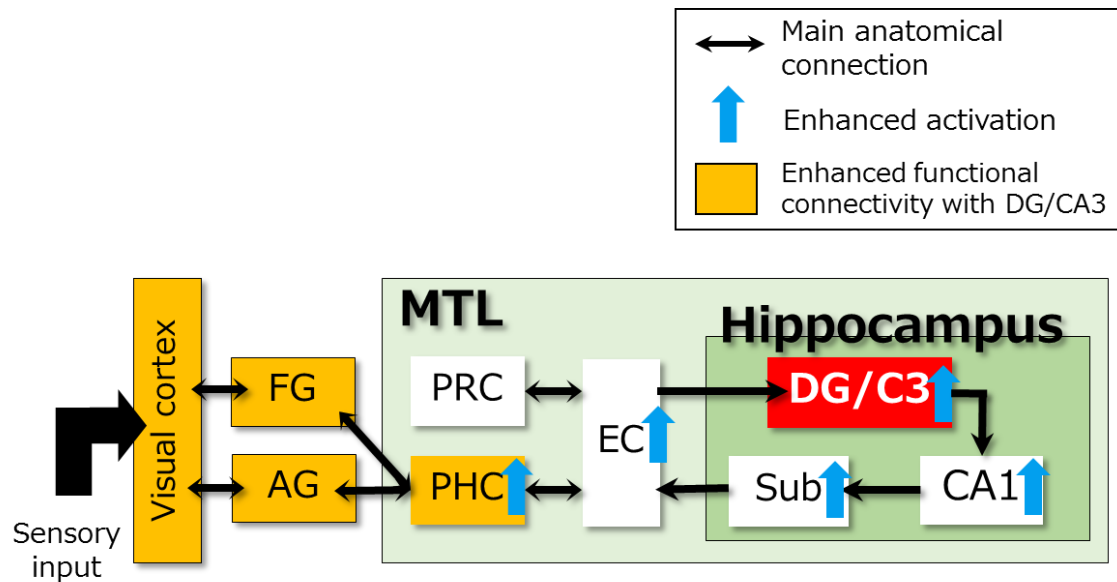


Figure 39. Summary of the fMRI results.

Note: MTL = medial temporal lobe; DG = dentate gyrus; Sub = subiculum; EC= entorhinal cortex; PRC = perirhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex; FG = fusiform gyrus; AG=angular gyrus.

5. 要約

一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能を高める神経基盤を高解像度fMRIを用いて検討した結果、超低強度運動は海馬内（DG/CA3、CA1、海馬支脚）及び海馬周辺皮質（嗅内皮質、海馬傍回）における類似刺激弁別成功時の神経活動を増加させること、DG/CA3領域と物事の正確な記憶と関連する他の領域（角回、海馬傍回、紡錘状回）との機能的結合性（functional connectivity）を高めることが明らかとなった。さらに、このDG/CA3と周辺皮質との連携強化は類似記憶弁別能の向上と相関していたことから、超低強度運動は海馬と他の脳領域との連携を強化することで記憶機能を向上させる可能性が示唆された（Fig. 39）。

第Ⅳ章 総合討論

1. 一般討議

これまで、運動は海馬、とりわけ DG の可塑性を高め、海馬が担う空間学習・記憶能を高めることが多くの動物実験から明らかにされてきた。征矢らは、これらの効果が高強度運動よりも低強度運動で顕著であること (Inoue et al., 2015; Okamoto et al., 2012)、さらに一過性の低強度運動により海馬 DG の神経活動は亢進すること (Soya et al., 2007) を見出してきた。しかしながら、これらの低強度運動が海馬 DG の重要な機能であるパターン分離に及ぼす影響については検討されてこなかった。DG が担うパターン分離に対する運動の効果を検証するためには、機能的 MRI (fMRI) を用いて、ヒトを対象にした実験を行うことが有用であると考えられた。

本研究では、海馬下位領域まで区分可能な最先端の高解像度 fMRI を用いて、一過性の超低強度運動がヒト海馬のパターン分離能を高めるかどうか明らかにすることを目的とした。この目的を達成するため、研究課題 1 では、まず、パターン分離能の行動指標である類似記憶弁別能と身体活動量、及びそれを反映する生理学的指標としての有酸素能との関係を横断的に検討した。研究課題 2 では、一過性の中強度、及び超低強度運動がパターン分離能の行動指標である類似記憶弁別能に及ぼす影響を検討した。そして、研究課題 3 では、高解像度 fMRI を用いて研究課題 2 で得られた効果の脳内神経基盤を検討した。

本研究では、研究全体を通して再認成績を類似度別に評価できる記憶課題を用いた。これまでの研究から身体活動量や有酸素能力が海馬の記憶能と相関することが、空間記憶や連想記憶のパラダイムを用いて度々報告されてきた (Erickson et al., 2009; Chaddock et al., 2010a; Baym et al., 2014)。また、運動効果を検証した研究においても、文章や単語リストの再生課題成績

が運動後に向上することが報告されている (Coles et al., 2008; Labban et al., 2011)。しかしながら、いずれの研究においても、課題に使用された刺激対の類似度の統制は行っておらず、類似記憶弁別能、すなわち DG が重要なパターン分離能に関する情報は得られていなかった。本研究の研究課題 1 では、類似刺激に対する弁別能を 3 段階の類似度別に評価し、身体活動量及び有酸素能との関係を検討し、中程度の類似刺激特異的に正の相関関係が確認された。研究課題 2 - 1 及び 2 - 2 では、一過性の中強度及び超低強度での運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響を検討した結果、中強度運動では最も類似度の高い高類似刺激において、超低強度運動では高類似度及び中類似度の刺激において弁別率が向上した。高類似刺激に対しては DG/CA3 領域が選択的に機能的に活性化することから (Lacy et al., 2011)、中強度及び超低強度運動による高類似記憶の弁別能向上の背景には、DG/CA3 の機能向上が関わっている可能性が示唆された。

研究課題 3 では、一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能を高めた背景に海馬のパターン分離能が関与するかを検証するため、高解像度 fMRI により海馬下位領域及びその周辺の活動を評価した。その結果、超低強度運動は海馬の全ての下位領域 (DG/CA3、CA1、海馬支脚) 及び嗅内皮質、嗅周皮質において、パターン分離能の指標になる脳活動 (LS-LO) を高めることが明らかになった。さらに、運動により DG/CA3 と連携が強化される脳内ネットワークを探索したところ、物事の正確な記憶に関わる脳部位 (角回、紡錘状回、海馬傍回) との機能的な結合度が高まることが明らかになった。超低強度運動による類似記憶弁別能の向上とこれらの機能的な連携強化が相関したことから、超低強度運動による弁別能向上には、DG/CA3 が他の脳領域と協調的に働くことが重要であることが示唆された。海馬の DG はパターン分離にとって最重要部位であることは動物研究から示されているが (McHugh et al., 2007; Hunsaker et al., 2008)、本研究の結果は DG が単独で機

能しているわけではなく、周囲の関連する領域と連携することで高い記憶パフォーマンスを発揮している可能性を示唆している。

研究課題 1 では、有酸素能力が高いことによる影響は、中等度の類似刺激に対する弁別能に限定された。これは一見、研究課題 2 - 1 及び 2 - 2 において、運動が高類似記憶の弁別能を向上させた結果と矛盾するようにも思える。しかしながら、これは研究課題 1 が横断的検討による被験者間比較であったのに対し、研究課題 2 - 1 及び 2 - 2 が同じ被験者が 2 条件行う被験者内比較（クロスオーバーデザイン）であったことによるものだと考えられる。個人内におけるパターン分離能向上効果は、最も類似度の高い類似刺激（最も高度なパターン分離が必要）において顕著に見られた一方、個人間におけるパターン分離能の差異は、高類似刺激では床面効果（floor effect）のため検出されづらく、中等度の類似刺激（難し過ぎず、簡単過ぎない）において顕著に観察された可能性が考えられる。

一過性の超低強度及び中強度運動による記憶能の向上は、海馬が関わる記憶能に限定される可能性が考えられる。本研究で用いた再認課題では、類似刺激に対する弁別成績の他に、同一刺激に対する正答率から再認指数（target recognition: TR）を算出し、類似度によらない再認記憶（recognition memory）成績を評価することができる。海馬の選択的な損傷により記憶障害を呈する被験者を対象にした研究から、類似刺激弁別指数（LDI）は低下していたものの、TR は健常対照群と差がなかったことが報告されていることから（Kirwan et al., 2012）、TR は海馬以外の MTL 領域の機能を反映していると考えられる。研究課題 2 - 1、2 - 2、研究課題 3 に一貫して、一過性の超低強度～中強度運動は TR を変化させなかった。したがって、超低強度～中強度運動は海馬の機能、特に DG のパターン分離能を向上させる可能性がある一方、海馬以外の脳領域が司る記憶能には影響しない、あるいは小さい可能性が示唆された。エピソード記憶に対する一過性の運動効果を

検討した先行研究でも、文章や単語リストの自由再生課題や物体とその名前の連合記憶課題などの海馬が関わりとされる記憶課題を用いた研究ではポジティブな効果を報告している一方 (Winter et al., 2007; Coles et al., 2008; Labban et al., 2011)、単純な物体再認課題を用いた研究では効果がなかったことから (Hopkins et al., 2012)、一過性の運動効果が海馬に特異的である可能性が支持される。

2. 一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める効果の想定される分子メカニズム

超低強度運動が海馬のパターン分離能を即時的に高める効果の神経生物学的な分子メカニズムとして、運動により高まる神経活動調節系の関与が想定される。中強度運動では、脳幹網様体賦活系 (reticular-activating system: RAS) の活性化が想定されているが、低強度運動による RAS の活性化は疑問視されている (Ohiwa et al., 2006)。低強度運動では、内側中核 (MS) 由来のコリン作動性神経 (Nakajima et al., 2003)、あるいは腹側被蓋野 (VTA) 由来の DA 作動性神経系 (Hattori et al., 1994) のような他の調節機構の関与が想定される。ラットに中強度 (20m/min) のトレッドミル運動を 60 分間課した際の海馬内のモノアミン動態をマイクロダイアリシス法により測定した研究によると、DA 濃度は運動開始から漸増し、終了時から漸減した (Goekint et al., 2012)。Nakajima ら (2003) は、ラットに分速 0.24m の超低速歩行をさせ、その際の海馬内 ACh 濃度をマイクロダイアリシス法により測定したところ、運動開始直後に増加した。さらに、この実験では、神経活動の指標となる局所血流量も同時に増加していたことから、増加した ACh が海馬の神経活動を促進している可能性が考えられた。

運動による海馬機能向上を担うメカニズムとして、神経栄養因子が関与している可能性も考えられる。Soya (2007) は、ラットに 30 分間の低強度運

動を行わせたところ、代表的な神経栄養因子である BDNF のタンパク質及び mRNA 発現が海馬内 (CA1、CA3、DG) で増加することが示した。また、IGF-1 は運動などの刺激により神経活動が亢進して局所血流が増加すると、血液脳関門を通過して海馬など脳実質 (細胞間質液) 内に移行し、神経細胞に取り込まれることが明らかにされている (Nishijima et al., 2010)。低強度では海馬内の神経活動は亢進することから (Nishijima et al., 2006)、運動後に IGF-1 が海馬の神経細胞に取り込まれ、神経活動を調節している可能性が考えられる。

一方、血中に増加したアドレナリンが扁桃体での NA 分泌を介して記憶の固定化を促進することがよく知られているが (McGaugh, 2000)、運動時の血中アドレナリン濃度増加は乳酸閾値 (lactate threshold: LT、 $50 \sim 60\% \dot{V}O_{2peak}$ に相当) とほぼ一致して生じることがわかっており (McMorris et al., 2000)、本研究で行った 10 分間の超低強度運動 ($30\% \dot{V}O_{2peak}$) により血中アドレナリン濃度が増加していた可能性は極めて低い。

3. 本研究の限界と今後の課題

本研究では、一過性の運動が海馬 DG が担うパターン分離能に及ぼす影響に関して検討したが、運動を長期間繰り返し行った場合の効果については検討されなかった。しかしながら、研究課題 1 では、身体活動の結果高まる有酸素能力と DG 特異的な記憶能が相関することが横断的研究により示されたことから、運動が海馬の記憶能にとって有益な効果を有する可能性が考えられた。研究課題 2-2、研究課題 3、並びに過去の動物研究の結果 (Inoue et al., 2015; Okamoto et al., 2012) を踏まえると、超低強度運動を繰り返し行うことにより海馬のパターン分離能が慢性的に向上する可能性がある。さらに、このような長期的な効果の背景には運動で増加する DG の神経新生が関与している可能性が高い (Creer et al., 2010)。これをヒトで検証す

るためには、神経新生を評価する非侵襲的な方法が必要である。MR スペクトロスコピー (MR spectroscopy) を用いて神経新生を評価する試みはあるものの、問題点も多く、未だ確立されていない (Manganas et al., 2007)。この代替案として、神経新生と同時に生じる局所的な血流量を、造影剤 (ガドリニウム) を使った MRI 撮像から測定する方法があり (Pereira et al., 2007)、今後低強度運動の長期的な効果を検証する際にはこれを測定する必要がある。

研究課題 3 では、一過性の超低強度運動による類似記憶弁別能の向上効果の背景に DG/CA3 の機能亢進がみられるかどうか明らかにすることを目的とし、高解像度の fMRI 画像を得るため、撮像範囲を海馬とその周辺 (MTL 領域) に限定した。そのため、今回撮像範囲外であった脳部位 (例えば前頭前野 (PFC)) が超低強度運動による類似記憶弁別能向上に関与しているかどうかは不明である。最近の研究から、類似記憶弁別能には PFC を含む新皮質も関与していることが明らかにされていることから (Pidgeon et al., 2016)、今後行う実験では、全脳を対象に fMRI 撮像を行い、検討する必要がある。

研究課題 2-1、2-2 では、運動後に記銘及び想起課題を行ったため、運動が記憶における記銘・保持 (固定化)・想起のどのプロセスに影響を及ぼした結果、類似記憶弁別能が向上したのか、本研究から明らかでない。パターン分離は物事の正確な記銘に重要な機能であり、これが超低強度運動後に高まることが研究課題 3 の fMRI 実験から明らかになったため、超低強度運動は記銘のプロセスにおいて効力を発揮した可能性が考えられる。一方、想起に影響した可能性に関して、研究課題 2-2 では、10 分間の超低強度運動終了から約 1 時間後に想起課題を行っており、その時点までには運動により増加することが想定される DA や ACh などの神経伝達物質は安静レベルに戻っていたと予想させることから (Nakajima et al., 2003; Goekint

et al., 2012)、超低強度運動の効果が想起に影響した可能性は低い。超低強度運動が記憶の固定化（consolidation）に影響した可能性は考えられる。記憶の保持期間に限定して運動効果を検証する場合には、記銘課題の後に介入を行い、介入による一過性の生理的変化が安静レベルに戻った後に想起課題を行う実験デザイン（Borota et al., 2014）が有効であり、今後の課題である。

本研究の結果から、超低強度が海馬機能向上に最適な運動強度であるかどうかはわからない。ただし、行動指標に対しては超低強度と中強度では同程度の効果が見られたため、少ない仕事量で同等の効果が得られる超低強度がより効率的だと言える。高強度運動との比較は今後の課題であるが、これまでの動物研究から、神経新生や場所学習課題に対する長期運動効果は低強度運動の方が高強度に比べて大きいこと（Inoue et al., 2015; Inoue et al., 2015; Okamoto et al., 2012）、海馬内の遺伝子やタンパク質発現の変化をより多く引き起こすことから（Inoue et al., 2015）、低強度がより効果的である可能性が考えられる。

4. 本研究の応用性・波及性と体育的意義

本研究により、 $30\%\dot{V}O_{2peak}$ の超低強度運動を 10 分間行うことにより、海馬の記憶能が向上することが明らかになった。この運動強度は、ゆったりとした速さでのウォーキングや、ヨガや太極拳など東洋で古くから親しまれてきた伝統的な身体技法に相当する。これらの運動は、高齢者や低体力者、運動に苦手意識のある人でも、比較的簡単に取り組むことができる運動であり、このような運動でも海馬機能に有益な効果があることを初めて明らかにした本研究の意義は大きいと言える。

海馬は、加齢による影響を受けやすく（Raz et al., 2005）、軽度認知症（mild cognitive impairment: MCI）やアルツハイマー型認知症（Alzheimer's

dementia: AD) でもっとも顕著に萎縮が生じる脳部位でもある (Llorens-Martín et al., 2014)。また、うつ病などの精神疾患においても重症度に応じて海馬の萎縮が確認されている (MacQueen et al., 2003)。このような海馬の病変がみられる疾患患者に対して超低強度運動の効果が確認されれば、補完的代替医療法として低強度運動を提案できる。

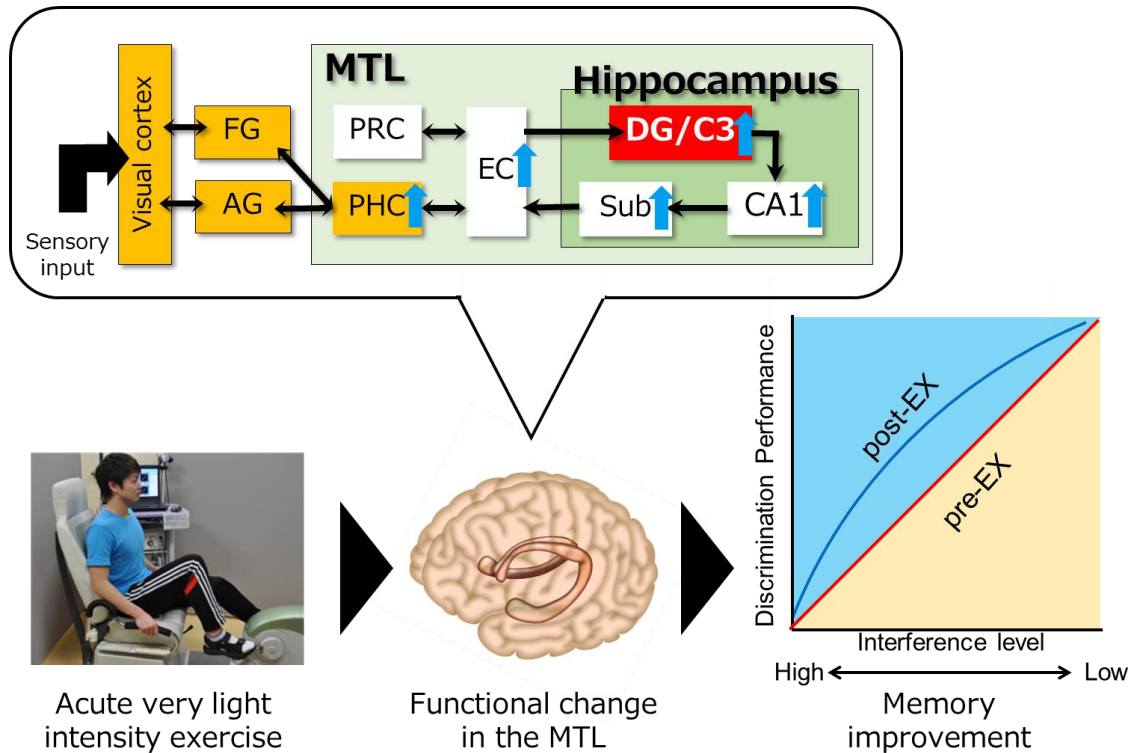


Figure 40. Overview of this study.

Note: MTL = medial temporal lobe; DG = dentate gyrus; Sub = subiculum; EC = entorhinal cortex; PRC = perirhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex; FG = fusiform gyrus; AG = angular gyrus.

第Ⅸ章 総括

本研究は、一過性の超低強度運動が海馬のパターン分離能を高めるか、高めるとすればその脳内機構として海馬内の機能的な活性化が関与するかどうかを明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために、パターン分離能の行動指標である類似記憶弁別能を評価できる再認記憶課題と、海馬下位領域まで区分可能な高解像度の機能的 MRI を用いて 3 つの研究課題：[研究課題 1]身体活動量、有酸素能力と類似記憶弁別能の関係：若齢成人における横断的検討（研究課題 1）、一過性の低・中強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響：行動指標からの検討（研究課題 2）、一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める脳内機構解明：高解像度 fMRI を用いて（研究課題 3）を設定した。各課題の検討結果、及び結論は以下の通りである。

[研究課題 1]身体活動量、有酸素能力と類似記憶弁別能の関係：若齢成人における横断的検討

類似記憶弁別能に対する運動効果を検証するために、まず類似記憶弁別能が日頃の身体活動量やそれを反映する生理指標としての有酸素能との関係を検討することは有用であると考えられた。そこで研究課題 1 では、健康若齢成人における身体活動量、有酸素能力と類似記憶弁別能の関係を横断的に検討した。被験者集団（N=75）を有酸素能の高低で二分し、類似記憶弁別能を比較したところ、有酸素能の高いグループは低いグループに比べて中等度の類似刺激に対する弁別能が高かった。さらに、身体活動量が高いほど中類似刺激の弁別能が優れており、この関係には有酸素能が媒介因子として関与していることが明らかになった。これら関係性の背景には、運動による海馬 DG への効果が関係している可能性が示唆された。

[研究課題 2] 一過性の低・中強度運動が類似記憶弁別能に及ぼす影響：行動指標からの検討

研究課題 2－1．一過性中強度運動が類似記憶弁別能に与える影響

中強度運動は、運動処方として一般的に推奨される運動強度であり、記憶機能に及ぼす影響に関しても、記銘の前に行う一過性の中強度運動がその後の記憶課題成績を向上させることが先行研究において度々報告されているが、類似記憶弁別能を評価した研究はなく、パターン分離能を高めるかは不明であった。本研究課題では、一過性の中強度運動が類似記憶弁別能を向上させるかどうか、健常若齢成人を対象に検証した。その結果、一過性の中強度運動は高類似刺激の弁別能を向上させることが明らかとなった。

研究課題 2－2．一過性超低強度運動が類似記憶弁別能に与える影響

学習記憶能に対する一過性の運動効果に関する研究は、中強度以上の運動で行われたものがほとんどで、超低強度運動の効果は全く不明であった。研究課題 2－1 と同様の実験プロトコルを用いて、一過性の超低強度運動が類似記憶弁別能に与える影響を検証した結果、超低強度運動は中～高類似度の刺激に対する弁別能を向上させることが明らかになった。また、超低強度運動による心理的な覚醒度の増加と高類似刺激に対する弁別能の向上が関連していたことから、弁別能向上の背景には運動により増加する覚醒度に関連する神経伝達物質の増加が一部関与している可能性が示唆された。

[研究課題 3] 一過性の超低強度運動がパターン分離能を高める脳内機構解明：高解像度 fMRI を用いて

研究課題 3 では、研究課題 2－2 で明らかになった超低強度運動が類似記憶弁別能を高める効果の背景にある脳内機構として、海馬 DG の関与を

高解像度 fMRI により明らかにすることを目的とした。その結果、超低強度運動は海馬内（DG/CA3、CA1、海馬支脚）及び海馬周辺皮質（嗅内皮質、海馬傍回）における類似刺激弁別成功時の神経活動を増加させること、DG/CA3 領域と物事の正確な記憶と関連する他の領域（角回、海馬傍回、紡錘状回）との機能的結合性（functional connectivity）を高めることが明らかとなった。さらに、この DG/CA3 と周辺皮質との連携強化は類似記憶弁別能の向上と相関していたことから、超低強度運動は海馬と他の脳領域との連携を強化することで記憶機能を向上させる可能性が示唆された。

[結論]

本研究により、一過性の超低強度運動は海馬の記憶能を向上させることが明らかとなり、この効果の脳内神経基盤として海馬のパターン分離能の向上、さらに DG/CA3 領域と正確な記憶に関わる他の周辺皮質との機能的連携の強化が関与している可能性が示唆された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、終始懇篤なご指導とご高閲を賜りました筑波大学体育系征矢英昭教授に対し、深く感謝の意を表します。また、ご多忙の中、副査を引き受けていただいた同系・大森肇教授、坂入洋右教授、医学医療系・根本清貴准教授には、貴重なご指導とご助言を賜りました。深く感謝いたします。さらに、本研究に際し、適宜ご協力やご助言を頂きました Michael A. Yassa 准教授をはじめとするカリフォルニア大学アーバイン校 Translational Neurobiology 研究室の皆様、明治安田厚生事業団体力医学研究所の兵頭和樹研究員、そしてビヨン・ビヨンホ助教をはじめとする筑波大学征矢研究室諸氏には深く感謝いたします。

最後に、快く実験に参加してくださった実験参加者の皆様に対し、心より御礼申し上げます。誠にありがとうございました。

引用文献

- Aberg MAI, Pedersen NL, Torén K, Svartengren M, Bäckstrand B, Johnsson T, Cooper-Kuhn CM, Aberg ND, Nilsson M, Kuhn HG.** Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106: 20906–20911, 2009.
- Aimone JB, Deng W, Gage FH.** Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron* 70: 589–596, 2011.
- Aimone JB, Wiles J, Gage FH.** Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding. *Neuron* 61: 187–202, 2009.
- Altman J, Das GD.** Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 207: 953–956, 1965a.
- Altman J, Das GD.** Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 124: 319–335, 1965b.
- Aminoff EM, Kveraga K, Bar M.** The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn. Sci.* 17: 379–390, 2013.
- Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC.** Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med. Image Anal.* 12: 26–41, 2008.
- Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN.** Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. *J. Appl. Physiol.* 74: 3006–30012, 1993.
- Bakker A, Kirwan CB, Miller M, Stark CEL.** Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science* 319: 1640–1642, 2008.
- Baron RM, Kenny DA.** The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* 51: 1173–1182, 1986.
- Baym CL, Khan NA, Pence A, Raine LB, Hillman CH, Cohen NJ.** Aerobic fitness predicts relational memory but not item memory performance in healthy young adults. *J. Cogn. Neurosci.* 26: 2645–2652, 2014.
- Bennett IJ, Stark CEL.** Mnemonic discrimination relates to perforant path integrity: An ultra-high resolution diffusion tensor imaging study. *Neurobiol. Learn. Mem.* 129: 107–112, 2016.
- Béquet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY.** Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat

hippocampus: Effect of glucose supplementation. *Acta Physiol. Scand.* 173: 223–230, 2001.

Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme E a. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 136: 473–481, 1989.

Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med.* 2: 92–98, 1970.

Borota D, Murray E, Keceli G, Chang A, Watabe JM, Ly M, Toscano JP, Yassa MA. Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nat. Neurosci.* 17: 201–203, 2014.

Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Kujach S, Kato M, Soya H. Possible influences of exercise-intensity-dependent increases in non-cortical hemodynamic variables on NIRS-based neuroimaging analysis during cognitive tasks : Technical note. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* 18: 327–332, 2014a.

Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: An fNIRS study. *Neuroimage* 98: 336–345, 2014b.

Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Kim JS, Voss MW, Vanpatter M, Pontifex MB, Raine LB, Konkel A, Hillman CH, Cohen NJ, Kramer AF. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res.* 1358: 172–183, 2010a.

Chaddock L, Hillman CH, Buck SM, Cohen NJ. Aerobic fitness and executive control of relational memory in preadolescent children. *Med Sci Sport. Exerc* 43: 344–349, 2010b.

Chaouloff F, Laude D, Merino D, Serrurier B, Guezennec Y, Elghozi JL. Amphetamine and alpha-methyl-p-tyrosine affect the exercise-induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat. *Neuropharmacology* 26: 1099–1106, 1987.

Ciaramelli E, Grady CL, Moscovitch M. Top-down and bottom-up attention to memory: A hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia* 46: 1828–1851, 2008.

Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD, Fragniere A, Tyers P, Jessberger S, Saksida LM, Barker R a, Gage FH, Bussey TJ. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*

325: 210–203, 2009.

Coles K, Tomporowski PD. Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sport. Sci* 26: 333–344, 2008.

Creer DJ, Romberg C, Saksida LM, van Praag H, Bussey TJ. Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 2367–2372, 2010.

Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 11: 339–350, 2010.

Déry N, Pilgrim M, Gibala M, Gillen J, Wojtowicz JM, Macqueen G, Becker S. Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: opposing effects of aerobic exercise and depression. *Front. Neurosci.* 7: 66, 2013.

Duvernoy H. *The human hippocampus.* Springer-Verlag, 1998.

Ekkekakis P, Hall EE, Petruzzello SJ. The relationship between exercise intensity and affective responses demystified: To crack the 40-year-old nut, replace the 40-year-old nutcracker! *Ann. Behav. Med.* 35: 136–149, 2008.

Ekkekakis P, Lind E. Exercise does not feel the same when you are overweight: the impact of self-selected and imposed intensity on affect and exertion. *Int. J. Obes.* 30: 652–660, 2006.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19: 1030–1039, 2009.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108: 3017–3022, 2011.

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn a M, Nordborg C, Peterson D a, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 4: 1313–1317, 1998.

Etnier JL, Salazar W, Landers DM, Petruzzello SJ, Han M, Nowell P. The influence of physical fitness and exercise upon cognitive functioning: A meta-analysis. *J. Sport Exerc. Psychol.* 19: 249–277, 1997.

Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects.

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83: 1140–1144, 1986.

Goekint M, Bos I, Heyman E, Meeusen R, Michotte Y, Sarre S. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor. *J. Appl. Physiol.* 112: 535–541, 2012.

Gomez-Merino D, Béquet F, Berthelot M, Chennaoui M, Guezennec CY. Site-dependent effects of an acute intensive exercise on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in rat brain. *Neurosci. Lett.* 301: 143–146, 2001.

Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95: 3168–3171, 1998.

Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav* 104: 934–941, 2011.

Guzowski J, Knierim J, Moser E. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron* 44: 581–584, 2004.

Hasegawa H, Piacentini MF, Sarre S, Michotte Y, Ishiwata T, Meeusen R. Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. *J. Physiol.* 586: 141–149, 2008.

Hasselmo ME, Giocomo LM. Cholinergic modulation of cortical function. *J. Mol. Neurosci.* 30: 133–135, 2006.

Hasselmo ME, Schnell E, Barkai E. Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region CA3. *J. Neurosci.* 15: 5249–5262, 1995.

Hattori S, Naoi M, Nishino H. Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Res. Bull.* 35: 41–49, 1994.

Hayes SM, Alosco ML, Hayes JP, Cadden M, Peterson KM, Allsup K, Forman DE, Sperling RA, Verfaellie M. Physical Activity Is Positively Associated with Episodic Memory in Aging. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 21: 780–790, 2015.

Van Holle V, De Bourdeaudhuij I, Deforche B, Van Cauwenberg J, Van Dyck D. Assessment of physical activity in older Belgian adults: validity and reliability of an adapted interview version of the long International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-L). *BMC Public Health* 15: 433, 2015.

Hopkins ME, Davis FC, Vantieghem MR, Whalen PJ, Bucci DJ. Differential

effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. *Neuroscience* 215: 59–68, 2012.

Hunsaker MR, Rosenberg JS, Kesner RP. The role of the dentate gyrus, CA3a,b, and CA3c for detecting spatial and environmental novelty. *Hippocampus* 18: 1064–1073, 2008.

Hyde JS, Biswal BB, Jesmanowicz A. High-resolution fMRI using multislice partial k-space GR-EPI with cubic voxels. *Magn. Reson. Med.* 46: 114–125, 2001.

Hyodo K, Dan I, Suwabe K, Kyutoku Y, Yamada Y, Akahori M, Byun K, Kato M, Soya H. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiol. Aging* 33: 2621–2632, 2012.

Inoue K, Hanaoka Y, Nishijima T, Okamoto M, Chang H, Saito T, Soya H. Long-term mild exercise training enhances hippocampus-dependent memory in rats. *Int. J. Sports Med.* 36: 280–285, 2015a.

Inoue K, Okamoto M, Shibato J, Lee MC, Matsui T, Rakwal R, Soya H. Long-Term Mild, rather than Intense, Exercise Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis and Greatly Changes the Transcriptomic Profile of the Hippocampus. *PLoS One* 10: e0128720, 2015b.

Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P, Laakso MP, Pitkänen A. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am. J. Neuroradiol.* 19: 659–671, 1998.

Jeneson A, Squire LR. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learn. Mem.* 19: 15–25, 2012.

Johnston ST, Shtrahman M, Parylak S, Goncalves JT, Gage FH. Paradox of pattern separation and adult neurogenesis: A dual role for new neurons balancing memory resolution and robustness. *Neurobiol. Learn. Mem.* 129: 60–68, 2016.

Kirwan B, C, Hartshorn A, Stark SM, Goodrich-Hunsaker NJ, Hopkins RO, Stark CEL. Pattern separation deficits following damage to the hippocampus. *Neuropsychologia* 50: 2408–2414, 2012.

Kirwan CB, Jones CK, Miller MI, Stark CEL. High-resolution fMRI investigation of the medial temporal lobe. *Hum. Brain Mapp.* 28: 959–966, 2007a.

Kirwan CB, Stark CEL. Overcoming interference: an fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe. *Learn. Mem.* 14: 625–633, 2007b.

- Klein A, Andersson J, Ardekani B a, Ashburner J, Avants B, Chiang M-C, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, Song JH, Jenkinson M, Lepage C, Rueckert D, Thompson P, Vercauteren T, Woods RP, Mann JJ, Parsey R V.** Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 46: 786–802, 2009.
- Krekelberg B, Boynton GM, van Wezel RJA.** Adaptation: from single cells to BOLD signals. *Trends Neurosci.* 29: 250–256, 2006.
- Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH.** Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J. Neurosci.* 16: 2027–2033, 1996.
- Labban JD, Etnier JL.** Effects of acute exercise on long-term memory. *Res. Q. Exerc. Sport* 82: 712–721, 2011.
- Lacy JW, Yassa MA, Stark SM, Muftuler LT, Stark CEL.** Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn. Mem.* 18: 15–18, 2011.
- Leal SL, Tighe SK, Yassa MA.** Asymmetric effects of emotion on mnemonic interference. *Neurobiol. Learn. Mem.* 111: 41–48, 2014.
- Lee I, Yoganarasimha D, Rao G, Knierim JJ.** Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature* 430: 456–459, 2004.
- Lee MC, Inoue K, Okamoto M, Liu YF, Matsui T, Yook JS, Soya H.** Voluntary resistance running induces increased hippocampal neurogenesis in rats comparable to load-free running. *Neurosci. Lett.* 537: 6–10, 2013.
- Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser M-B, Moser EI.** Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315: 961–966, 2007.
- Leutgeb S, Leutgeb JK, Treves A, Moser M-B, Moser EI.** Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science* 305: 1295–1298, 2004.
- Llorens-Martín M, Blazquez-Llorca L, Benavides-Piccione R, Rabano A, Hernandez F, Avila J, DeFelipe J.** Selective alterations of neurons and circuits related to early memory loss in Alzheimer’s disease. *Front. Neuroanat.* 8: 38, 2014.
- Lorente de Nó R.** Studies on the structure of the cerebral cortex. II, Continuation of the study of the ammonic system. *J. für Psychol. und Neurol.* 46: 113–177, 1934.
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT,**

- Nahmias C, Young LT.** Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100: 1387–1392, 2003.
- Manganas LN, Zhang X, Li Y, Hazel RD, Smith SD, Wagshul ME, Henn F, Benveniste H, Djuric PM, Enikolopov G, Maletic-Savatic M.** Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 318: 980–985, 2007.
- Marr D.** Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 262: 23–81, 1971.
- Martin J.** *Neuroanatomy: Text and Atlas*. McGraw Hill Professional, 2003.
- McGaugh JL.** Memory-a century of consolidation. *Science* 287: 248–51, 2000.
- McHugh TJ, Jones MW, Quinn JJ, Balthasar N, Coppari R, Elmquist JK, Lowell BB, Fanselow MS, Wilson M a, Tonegawa S.** Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 317: 94–99, 2007.
- McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC.** A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *Neuroimage* 61: 1277–1286, 2012.
- McMorris T, Sproule J, Draper S, Child R, Sexsmith JR, Forster CD, Pattison J.** The measurement of plasma catecholamine and lactate thresholds: A comparison of methods. *Eur. J. Appl. Physiol.* 82: 262–267, 2000.
- McNaughton BL, Morris RGM.** Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends Neurosci.* 10: 408–415, 1987.
- Milner B.** Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin. Neurosurg.* 19: 421–446, 1972.
- Nakajima K, Uchida S, Suzuki A, Hotta H, Aikawa Y.** The effect of walking on regional blood flow and acetylcholine in the hippocampus in conscious rats. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 103: 83–92, 2003.
- Nishijima T, Piriz J, Duflot S, Fernandez AM, Gaitan G, Gomez-Pinedo U, Verdugo JMG, Leroy F, Soya H, Nuñez A, Torres-Aleman I.** Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron* 67: 834–846, 2010.
- Nishijima T, Soya H.** Evidence of functional hyperemia in the rat hippocampus during mild treadmill running. *Neurosci. Res.* 54: 186–191, 2006.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW.** Brain magnetic resonance imaging with

contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87: 9868–9872, 1990.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89: 5951–5955, 1992.

Ohiwa N, Saito T, Chang H, Nakamura T, Soya H. Differential responsiveness of c-Fos expression in the rat medulla oblongata to different treadmill running speeds. *Neurosci. Res.* 54: 124–132, 2006.

Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen BS, Soya H. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109: 13100–13105, 2012.

Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small S a. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104: 5638–5643, 2007.

Pescatello LS. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* Wolters Kluwer, 2014.

Pidgeon LM, Morcom AM. Cortical pattern separation and item-specific memory encoding. *Neuropsychologia* 85: 256–271, 2016.

van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 13427–13431, 1999a.

van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* 2: 266–270, 1999b.

van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J. Neurosci.* 25: 8680–8685, 2005.

Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb. Cortex* 15: 1676–1689, 2005.

Reagh ZM, Murray EA, Yassa MA. Repetition reveals ups and downs of hippocampal, thalamic, and neocortical engagement during mnemonic decisions. *Hippocampus* 27: 169–183, 2017.

- Reagh ZM, Roberts JM, Ly M, DiProspero N, Murray E, Yassa MA.** Spatial discrimination deficits as a function of mnemonic interference in aged adults with and without memory impairment. *Hippocampus* 24: 303–314, 2014a.
- Reagh ZM, Yassa MA.** Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111: E4264–E4273, 2014b.
- Rolls ET.** Information Representation, Processing, and Storage in the Brain: Analysis at the Single Neuron Level. *Neural Mol. Bases Learn.* .
- Rudy JW.** The Hippocampus index and Episodic Memory. In: *The Neurobiology of Learning and Memory*. 2014, p. 304–326.
- Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O’Carroll CM, Kheirbek M a, Burghardt NS, Fenton A a, Dranovsky A, Hen R.** Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 472: 466–470, 2011a.
- Sahay A, Wilson D a, Hen R.** Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron* 70: 582–588, 2011b.
- Sakairi Y, Nakatsuka K, Shimizu T.** Development of the Two-Dimensional Mood Scale for self-monitoring and self-regulation of momentary mood states. *Jpn. Psychol. Res.* 55: 338–349, 2013.
- Salas CR, Minakata K, Kelemen WL.** Walking before study enhances free recall but not judgement-of-learning magnitude. *J. Cogn. Psychol.* 23: 507–513, 2011.
- Saygin ZM, Osher DE, Koldewyn K, Reynolds G, Gabrieli JDE, Saxe RR.** Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. *Nat. Publ. Gr.* 15: 321–327, 2011.
- Segal SK, Stark SM, Kattan D, Stark CE, Yassa MA.** Norepinephrine-mediated emotional arousal facilitates subsequent pattern separation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 97: 465–469, 2012.
- Seghier ML.** The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* 19: 43–61, 2013.
- Shelton DJ, Kirwan CB.** A possible negative influence of depression on the ability to overcome memory interference. *Behav. Brain Res.* 256: 20–26, 2013.
- Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, Chang H, McEwen BS, Nishijima T.** BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358: 961–967, 2007.
- Soya H, Okamoto M, Matsui T, Lee M-C, Inoue K, Nishikawa S, Soya S, Fujikawa T, Rakwal R, Hyukki C, Nishijima T.** Brain activation via exercise:

exercise conditions leading to neural activation & hippocampal neurogenesis. *J. Exerc. nutrition Biochem.* 15: 1–10, 2011.

Squire L, Stark C, Clark R. The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 279–306, 2004.

Squire LR, Kandel ER. *Memory: From Mind to Molecules.* Henry Holt and Company, 2000.

Squire LR, Wixted JT. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H . M . *Annu. Rev. Neurosci.* (2011). doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113720.

Stark CE, Squire LR. When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98: 12760–12766, 2001.

Stark CEL, Okado Y. Making memories without trying: medial temporal lobe activity associated with incidental memory formation during recognition. *J.*

Stark SM, Yassa MA, Lacy JW, Stark CEL. A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 51: 2442–2449, 2013.

Teyler TJ, DiScenna P. The hippocampal memory indexing theory. *Behav. Neurosci.* 100: 147–154, 1986.

Teyler TJ, Rudy JW. The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus* 17: 1158–1169, 2007.

Vazdarjanova A, Guzowski JF. Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J. Neurosci.* 24: 6489–6496, 2004.

Vilberg KL, Rugg MD. Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia* 46: 1787–1799, 2008.

Vivar C, van Praag H. Functional circuits of new neurons in the dentate gyrus. *Front. Neural Circuits* 7: 15, 2013.

Weiner KS, Zilles K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia* 83: 48–62, 2016.

Wilson IA, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends Neurosci.* 29: 662–670, 2006.

- Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, Krueger K, Fromme A, Korsukewitz C, Floel A, Knecht S.** High impact running improves learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 87: 597–609, 2007.
- Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, Van Haeften T.** Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 911: 1–24, 2000.
- Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, Kato M, Okamoto M, Kyutoku Y, Soya H.** Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage* 50: 1702–1710, 2010.
- Yassa MA, Lacy JW, Stark SM, Albert MS, Gallagher M, Stark CEL.** Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus* 21: 968–979, 2011a.
- Yassa MA, Mattfeld AT, Stark SM, Stark CEL.** Age-related memory deficits linked to circuit-specific disruptions in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108: 8873–8878, 2011b.
- Yassa MA, Muftuler LT, Stark CEL.** Ultrahigh-resolution microstructural diffusion tensor imaging reveals perforant path degradation in aged humans in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 12687–12691, 2010a.
- Yassa MA, Stark CEL.** A quantitative evaluation of cross-participant registration techniques for MRI studies of the medial temporal lobe. *Neuroimage* 44: 319–327, 2009.
- Yassa MA, Stark CEL.** Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 34: 515–525, 2011c.
- Yassa MA, Stark SM, Bakker A, Albert MS, Gallagher M, Stark CEL.** High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage* 51: 1242–1252, 2010b.
- 甘利俊一. 脳は理論でわかるかー学習、記憶、認識の仕組み. In: 脳研究の最前線 下. 2007, p. 299–364.
- 坂入洋右, 征矢英昭. 新しい感性指標～運動時の気分測定～. *体育の科学* 53: 845–850, 2003.

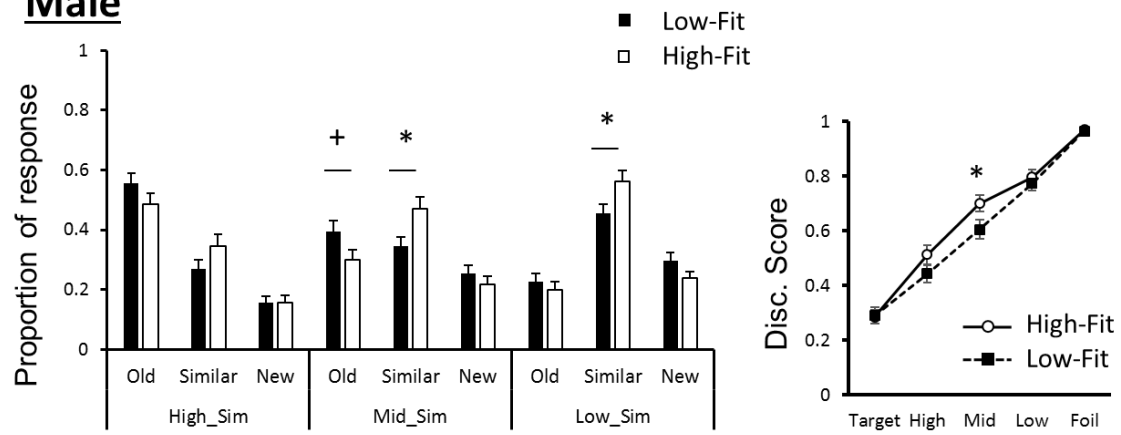
Supplemental data

Table S1. Mnemonic discrimination task performance for experiment 1 (High-Fit vs Low-Fit).

Measure		All	High-Fit	Low-Fit	P-value
Targets	Old	0.71 (0.12)	0.71 (0.12)	0.71 (0.12)	.882
	Similar	0.15 (0.10)	0.16 (0.12)	0.13 (0.08)	.221
	New	0.13 (0.09)	0.12 (0.09)	0.15 (0.10)	.223
Lures	Old	0.37 (0.14)	0.33 (0.13)	0.40 (0.15)	.067
	Similar	0.40 (0.18)	0.44 (0.20)	0.36 (0.15)	.052
	New	0.22 (0.11)	0.21 (0.10)	0.23 (0.11)	.359
Foils	Old	0.04 (0.05)	0.04 (0.03)	0.05 (0.06)	.363
	Similar	0.09 (0.07)	0.09 (0.07)	0.09 (0.07)	.958
	New	0.86 (0.09)	0.86 (0.09)	0.85 (0.09)	.652
High-sim	Old	0.51 (0.16)	0.49 (0.16)	0.54 (0.16)	.126
	Similar	0.30 (0.17)	0.33 (0.20)	0.27 (0.14)	.087
	New	0.17 (0.10)	0.17 (0.10)	0.18 (0.11)	.611
Mid-sim	Old	0.35 (0.17)	0.31 (0.14)	0.40 (0.18)	.018
	Similar	0.40 (0.20)	0.45 (0.21)	0.35 (0.17)	.022
	New	0.23 (0.12)	0.22 (0.13)	0.25 (0.12)	.461
Low-sim	Old	0.23 (0.15)	0.22 (0.13)	0.25 (0.16)	.371
	Similar	0.49 (0.19)	0.52 (0.20)	0.45 (0.18)	.123
	New	0.26 (0.12)	0.24 (0.12)	0.28 (0.13)	.204
TR		0.67 (0.12)	0.67 (0.13)	0.67 (0.11)	.832
LDI_High		0.21 (0.18)	0.24 (0.22)	0.17 (0.14)	.121
LDI_Mid		0.31 (0.20)	0.36 (0.23)	0.26 (0.16)	.026
LDI_Low		0.40 (0.20)	0.43 (0.22)	0.36 (0.17)	.119
DS_Target		0.29 (0.12)	0.29 (0.12)	0.29 (0.12)	.882
DS_High		0.49 (0.16)	0.51 (0.16)	0.46 (0.16)	.126
DS_Mid		0.65 (0.17)	0.69 (0.14)	0.60 (0.18)	.018
DS_Low		0.77 (0.15)	0.78 (0.13)	0.75 (0.16)	.371
DS_Foil		0.96 (0.05)	0.96 (0.03)	0.95 (0.06)	.363

Note: TR=target recognition, LDI=lure discrimination index, DS=discrimination score. Values are mean (SD). P-values for the independent t-tests comparing High-Fit vs. Low-Fit.

Male



Female

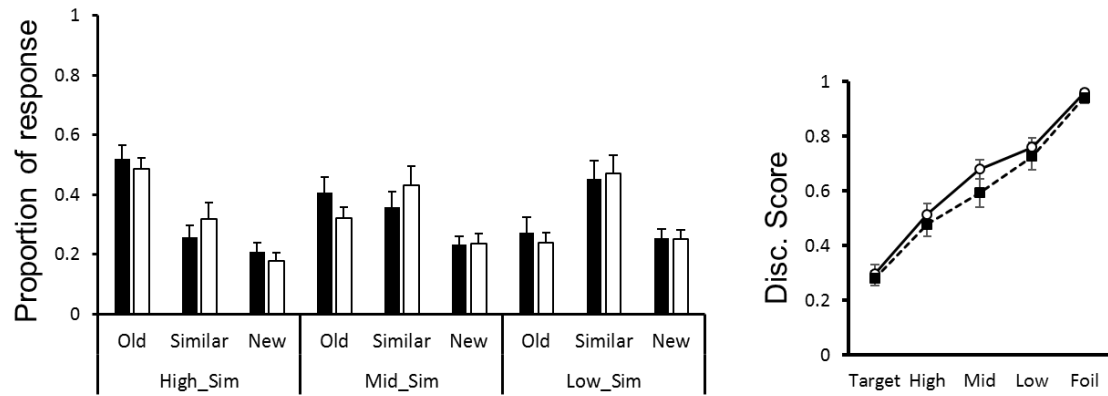
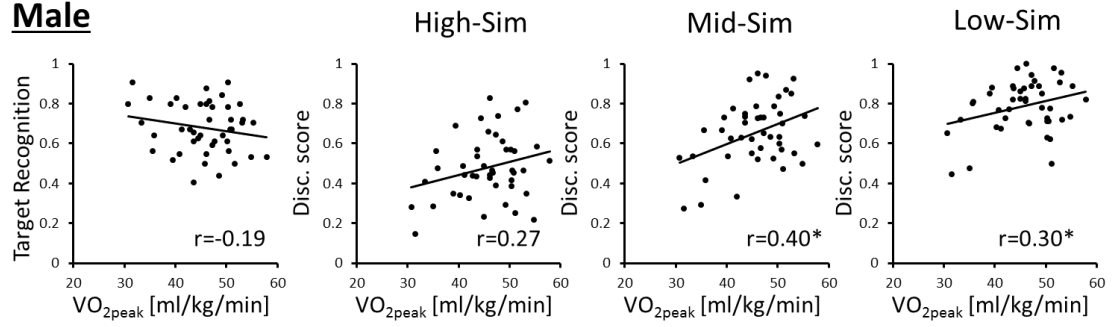


Figure S1. Response proportion for each similarity lures by sex in experiment 1 (High-Fit vs Low-Fit).

Note: Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$, + $p < 0.1$ with independent t-test.

Male



Female

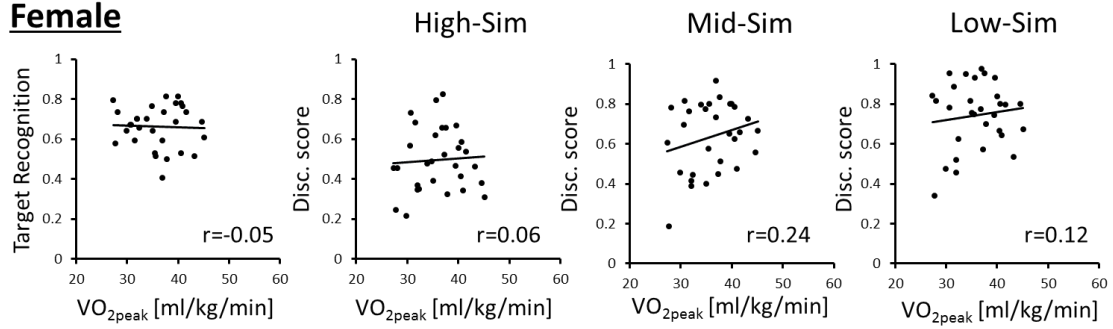


Figure S2. Correlation between aerobic fitness and memory performance by sex in experiment 1.

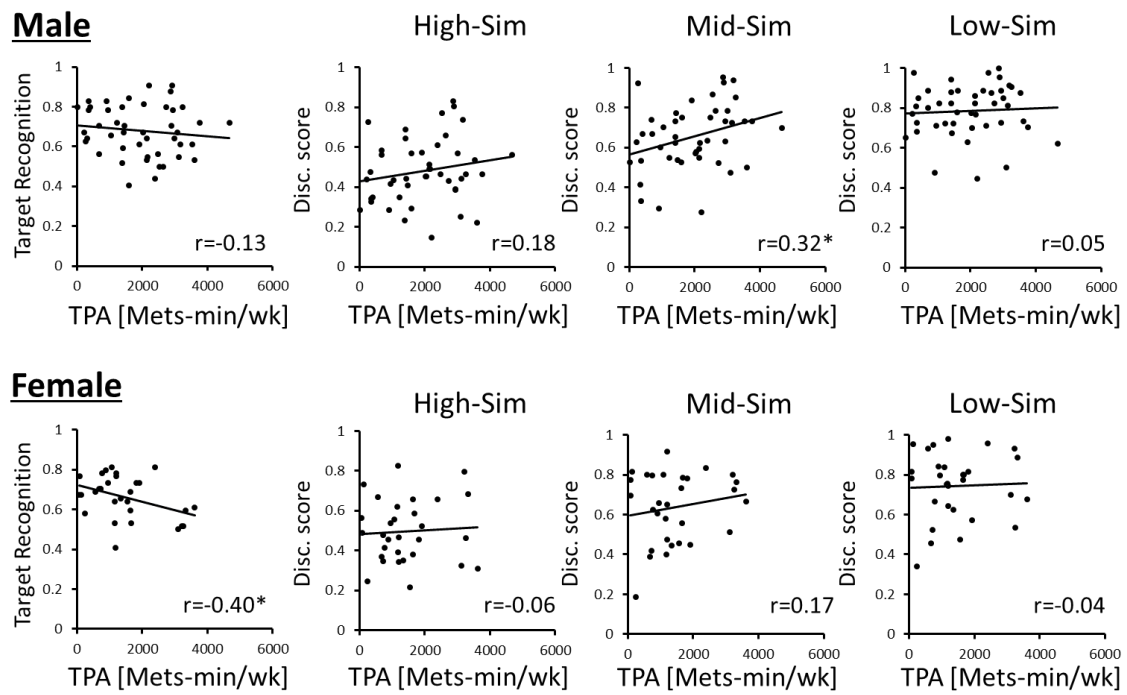


Figure S3. Correlation between physical activity and memory performance by sex in experiment 1.

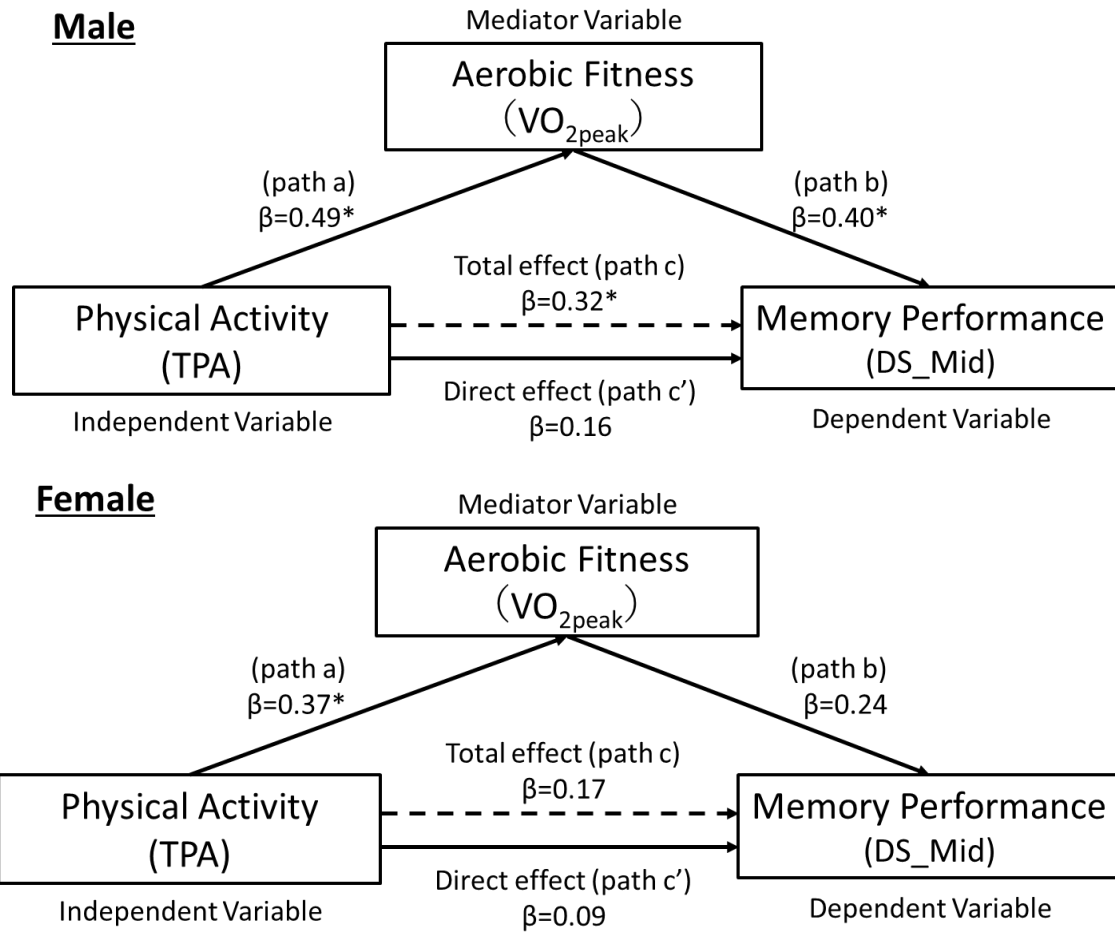


Figure S4. Mediation models by sex in experiment 1.

Table S2. Mnemonic discrimination task performance for experiment 2-1 (CTL vs moderate exercise).

Measures		Condition		P-value
		CTL	EX	
Targets	Old	0.76 (0.02)	0.76 (0.02)	.703
	Similar	0.15 (0.02)	0.15 (0.01)	.671
	New	0.08 (0.02)	0.08 (0.02)	.957
Lures	Old	0.39 (0.03)	0.35 (0.03)	.012
	Similar	0.44 (0.04)	0.47 (0.04)	.013
	New	0.16 (0.01)	0.16 (0.02)	.803
Foils	Old	0.04 (0.01)	0.05 (0.01)	.213
	Similar	0.11 (0.02)	0.13 (0.02)	.167
	New	0.85 (0.02)	0.81 (0.02)	.067
High-sim	Old	0.55 (0.03)	0.48 (0.04)	.043
	Similar	0.32 (0.03)	0.43 (0.04)	.000
	New	0.12 (0.02)	0.08 (0.01)	.042
Mid-sim	Old	0.36 (0.03)	0.35 (0.04)	.910
	Similar	0.46 (0.04)	0.48 (0.04)	.564
	New	0.18 (0.02)	0.17 (0.02)	.697
Low-sim	Old	0.25 (0.03)	0.22 (0.03)	.071
	Similar	0.54 (0.04)	0.56 (0.04)	.604
	New	0.18 (0.01)	0.20 (0.02)	.360
TR		0.72 (0.02)	0.70 (0.02)	.396
LDI_High		0.22 (0.04)	0.30 (0.04)	.000
LDI_Mid		0.36 (0.05)	0.35 (0.05)	.816
LDI_Low		0.44 (0.05)	0.43 (0.04)	.743
DS_Target		0.24 (0.02)	0.24 (0.02)	.703
DS_High		0.45 (0.03)	0.52 (0.04)	.043
DS_Mid		0.64 (0.03)	0.65 (0.04)	.910
DS_Low		0.75 (0.03)	0.78 (0.03)	.071
DS_Foil		0.96 (0.01)	0.95 (0.01)	.213

Note: TR=target recognition, LDI=lure discrimination index, DS=discrimination score. Values are mean (SD). P-values for paired t-tests comparing control vs. exercise condition.

Table S3. Mnemonic discrimination task performance for experiment 2-2 (CTL vs mild exercise).

Measures		Condition		P-value
		CTL	EX	
Targets	Old	0.71 (0.04)	0.73 (0.03)	.197
	Similar	0.18 (0.04)	0.16 (0.03)	.120
	New	0.10 (0.02)	0.10 (0.02)	.910
Lures	Old	0.38 (0.04)	0.34 (0.04)	.035
	Similar	0.41 (0.04)	0.45 (0.05)	.020
	New	0.18 (0.02)	0.19 (0.02)	.578
Foils	Old	0.05 (0.01)	0.04 (0.01)	.570
	Similar	0.10 (0.01)	0.09 (0.01)	.620
	New	0.84 (0.02)	0.85 (0.01)	.355
High-sim	Old	0.54 (0.04)	0.48 (0.04)	.071
	Similar	0.31 (0.05)	0.38 (0.05)	.006
	New	0.13 (0.02)	0.13 (0.02)	.881
Mid-sim	Old	0.37 (0.04)	0.31 (0.05)	.033
	Similar	0.42 (0.05)	0.47 (0.05)	.030
	New	0.20 (0.02)	0.22 (0.03)	.558
Low-sim	Old	0.23 (0.03)	0.22 (0.03)	.775
	Similar	0.51 (0.04)	0.51 (0.04)	.782
	New	0.22 (0.02)	0.24 (0.02)	.381
TR		0.66 (0.03)	0.69 (0.03)	.000
LDI_High		0.21 (0.04)	0.29 (0.04)	.002
LDI_Mid		0.32 (0.05)	0.37 (0.04)	.037
LDI_Low		0.41 (0.04)	0.41 (0.03)	.930
DS_Target		0.29 (0.04)	0.27 (0.03)	.197
DS_High		0.46 (0.04)	0.52 (0.04)	.071
DS_Mid		0.63 (0.04)	0.69 (0.05)	.033
DS_Low		0.77 (0.03)	0.78 (0.03)	.775
DS_Foil		0.95 (0.01)	0.96 (0.01)	.570

Note: TR=target recognition, LDI=lure discrimination index, DS=discrimination score. Values are mean (SD). P-values for paired t-tests comparing control vs. exercise condition.

Table S4. Mnemonic discrimination task performance for experiment 3 (CTL vs mild exercise).

Measures		Condition		P-value
		CTL	EX	
Targets	Old	0.82 (0.03)	0.81 (0.03)	.426
	Similar	0.05 (0.01)	0.08 (0.02)	.031
	New	0.12 (0.02)	0.11 (0.02)	.569
Lures	Old	0.39 (0.03)	0.38 (0.03)	.635
	Similar	0.34 (0.04)	0.40 (0.04)	.010
	New	0.26 (0.04)	0.22 (0.03)	.050
Foils	Old	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	.751
	Similar	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	.880
	New	0.96 (0.01)	0.96 (0.01)	.550
TR		0.82 (0.03)	0.80 (0.03)	.419
LDI		0.31 (0.04)	0.37 (0.04)	.019
DS		0.61 (0.03)	0.62 (0.03)	.635

Note: TR=target recognition, LDI=lure discrimination index, DS=discrimination score. Values are mean (SD). P-values for paired t-tests comparing control vs. exercise condition.