

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01828

研究課題名(和文) 身心の活力を増進する最適運動条件の橋渡し研究：意欲と認知をともに高める脳機構

研究課題名(英文) Translational study on exercise program for promoting vitality of body and mind: unravel the mechanism of enhancing motivation and cognitive function in brain.

研究代表者

征矢 英昭 (SOYA, Hideaki)

筑波大学・体育系・教授

研究者番号：50221346

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,000,000円

研究成果の概要(和文)：ストレスや運動不足は身心の活力低下を招き、認知を司る海馬の機能低下を招いている。この解決には、意欲的に継続可能な認知機能を高める運動処方の開発が必要である。そこで本研究では、低強度運動(LE)および高強度インターバルトレーニング(HIT)の効果をヒトと動物の双方で検証した。その結果、HITはLE同様認知機能向上に奏功することを掴んだ。さらに、一過性のLEが海馬機能を高めることをヒトでも実証した。加えて、習慣的なLEは病態モデル動物で低下した認知機能の改善にも有用であることを示した。これらの知見は運動処方確立にむけた臨床応用への基盤的知見になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Stress and/or lack of exercise cause lower vitality within our body and mind, especially cause cognitive dysfunction that related to hippocampus. To solve this problem, it is necessary to develop the new exercise prescription for increasing continuously willing on exercise. In this study, the effect of low intensity exercise (LE) and high intensity interval training (HIT) was both examined on human and animals studies. Our results showed that HIT could also enhance cognitive function just as LE did. In addition, acute mild exercise in human also revealed enhanced hippocampal function. Furthermore, LE was also effective for improving cognitive function in the disease animal model of cognitive dysfunction. In summary, our results demonstrated and established the new exercise prescription and is expecting to become the basic concepts for applying to clinical practice in the future.

研究分野：運動生化学

キーワード：運動 認知機能 fMRI

1. 研究開始当初の背景

ストレスや運動不足は今や地球規模で蔓延する身心の活力低下を招き、青少年にさえずつ病など、海馬や前頭皮質の機能低下に由来する疾患を増やしている。この改善には運動が有望視されるが、誰もが意欲的に継続しながら認知機能を高める運動条件を開発する必要がある。私どもは近年、低強度の運動でも海馬や前頭皮質を刺激し、新たな脳機構を介して認知機能を高めることを明らかにし^{1, 2)}、国際的にも認知されつつある。この新説を更に検証しながら最適運動条件を探索し、種々の臨床現場に橋渡しするには、先端神経科学手法を用いてメカニズムを徹底的かつ総合的に検証しながら、認知機能が低下する高齢者や疾患患者、並びに疾患動物モデルにこれを用いて効果を確認する必要がある。

2. 研究の目的

誰もが意欲的かつ継続可能な運動条件として低強度運動 (LE) および高強度インターバルトレーニング (HIT) が海馬の可塑性や認知機能に及ぼす効果とその背景となる神経基盤を、ヒトと動物の双方で検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験1: HIT が海馬の可塑性と認知機能に及ぼす効果

高強度であるが意外にも楽しみながら実施できる運動様式として、HIT が脚光を浴びている。筋など末梢機能への効果は多くの研究で報告されるも、脳機能への効果は不明であった。そこで実験1ではHITの動物モデルを確立し、海馬の可塑性と認知機能に及ぼす効果を検討した。成熟したWistar雄性ラットに対し、HIT群では30秒間のトレッドミル走運動を10セット(分速30~60m、休息2分半)、持久運動(ET)群には30分間のトレッドミル走運動(分速20m)を週5回、4週間課した。トレーニング終了後モリス水迷路試験により空間学習・記憶能の評価を行った。また、漸増負荷走行試験を課し、有酸素性持久力の評価を行った。さらに、海馬および足底筋・ヒラメ筋を摘出し免疫組織化学法・分子生物学的手法による解析を行った。

(2) 実験2: 一過性の低強度運動がヒト海馬パターン分離能に及ぼす影響

過去の動物研究から、LEは海馬歯状回(DG)を活性化し、神経新生を促進、記憶能を向上させることを明らかにした。海馬の記憶回路(嗅内皮質-DG-CA3-CA1-海馬支脚)において、DGは「パターン分離能(似て非なる物事の弁別能力)」を担うことから、LEはこの回路を活性化し、パターン分離能を向上させることが考えられた。そこで、これまでに確立したヒトでの一過性運動モデルと、高解像度機能的MRIを組み合わせることでこの仮説

を検証した。健常若齢成人を対象に、10分間のLE(30%V02peak)又は安静の後、MRI内にて記憶課題を行わせ、内側側頭領域の神経活動を測定した。

(3) 実験3: 習慣的な低強度運動が2型糖尿病で低下した海馬グリコーゲン代謝と認知機能に及ぼす効果

生活習慣の乱れで生じる2型糖尿病は慢性的な高血糖や様々な合併症を伴うが、その一つに海馬に関連した認知機能の低下が問題視され、これには海馬の乳酸利用に関わる糖代謝異常が関与することが想定された。これに対し、健常な動物で認知機能向上効果が認められる低強度運動トレーニング(LET)が有用であるかどうか検討した。健常動物(LET0)と2型糖尿病動物(OLTEF)を用い、予め測定した相対的同一強度のLE(LET0: 分速20m、OLTEF: 分速12.5m)を4週間実施し(30分/日、5日/週)、その後、モリス水迷路試験により空間学習・記憶能の評価を行った。またマイクロ波照射法を用いて海馬グリコーゲン代謝および認知機能関連因子(海馬グリコーゲン、MCT、GLUT、BDNF、TrkB、CREB)をウエスタンブロッティングにより検証した。

4. 研究成果

(1) 実験1:

HIT群ならびにET群は対照群(Con)と比較して、ミトコンドリアの酸化能力の指標であるCS活性が有意に高い値を示すとともに、疲労困憊時間に至るまでの時間が有意に延長したことから、HITによる有酸素性持久力の向上が示唆された。このとき、HIT群およびET群において、海馬内神経可塑性因子発現や海馬神経新生が高まるとともに、モリス水迷路試験の成績が向上していた。これらの結果から、HITは海馬の神経可塑性を高め、認知機能を高めたことが想定されるとともに、HITは意欲的に実施でき、認知機能を向上させる運動条件として有用であることが示唆された。

(2) 実験2:

一過性LEは海馬の記憶システムに関わる脳部位(DG/CA3、CA1、海馬支脚、嗅内皮質、海馬傍回)の活動を増加させ、パターン分離能を向上させた。さらに、記憶能向上はDG/CA3と海馬傍回、角回、紡錘状回との機能的結合性増加と関連したことから、歯状回と周辺皮質とのネットワーク強化が記憶能向上の神経基盤として浮上した(図1)。これらは、ヨガや太極拳などに相当するLEに応じて海馬が即時的に活性化し、記憶能が向上することを初めて示す知見であり、今後、海馬機能を標的とした運動プログラム開発に繋がると期待される。

(3) 実験3:

OLTEF ラットでは LETO と比べ、海馬グリコーゲン量の増加および MCT2 発現量が低値を示したことから、2 型糖尿病に伴う認知機能低下には MCT2 を介した乳酸取り込みが減少し、これを補うように海馬グリコーゲン貯蔵が増加していることが示唆された。さらに、4 週間の LET により、低下した MCT2 発現が LETO ラットと同等レベルにまで回復すると同時に、低下した空間認知機能が改善した。これらの結果から、4 週間の LET は低下した MCT2 の発現量を回復させることで海馬機能を改善させることが示唆された。この成果は、2 型糖尿病の合併症である認知機能低下に対して、新たな臨床標的となる MCT2 を介した脳内乳酸輸送の不全を提案するとともに、その改善法としての運動療法の有用性を示唆する。

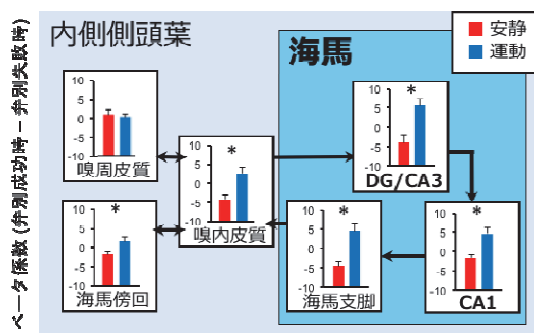


図1 一過性 LE により活性化した海馬の記憶回路

<引用文献>

- 1) Nishijima T, Piriz J, Duflot S, Fernandez AM, Gaitan G, et al: Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron* 67: 834-846, 2010
- 2) Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, et al: Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 13100-13105, 2012

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 43 件)

- ① Soya M, Matsui T, Shima T, Jesmin S, Omi N, Soya H. Hyper-hippocampal glycogen induced by glycogen loading with exhaustive exercise. *Scientific Reports*, 査読有, 2018, 10.1038/s41598-018-19445-4
- ② Kujach S, Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, Laskowski R, Dan I, Soya H.

A transferable high-intensity intermittent exercise improves executive performance in association with dorsolateral prefrontal activation in young adults. *Neuroimage*, 査読有, 169 巻, 2018, 117-125.

- ③ Matsui T, Omuro H, Liu Y, Soya M, Shima T, McEwen B. S., Soya H. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 査読有, 114 巻, 2017, 6358-6363, 10.1073/pnas.1702739114
- ④ Suwabe K, Hyodo K, Byun K, Ochi G, Fukuie T, Shimizu T, Kato M, Yassa M. A., Soya H. Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults. *Hippocampus*, 査読有, 27 巻, 2017, 229-234.
- ⑤ Shima T, Matsui T, Jesmin S, Okamoto M, Soya M, Inoue K, Liu Y, Torres-Aleman I, McEwen BS, Soya H. Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 査読有, 60 巻, 2017, 597-606

[学会発表] (計 99 件)

- ① Jang SY, Soya H. Hippocampal leptin is essential for the synergistic effect of combined mild exercise and Astaxanthin on neurogenesis and spatial memory. The 8th Asia Conference on Kinesiology, 韓国 Daegu, 2017. 12.3. *Young Investigators Award 1st Place*
- ② Okamoto M, Pereira AC, Gray JD, Davidson RL, Kogan JF, Larson CS, McEwen BS, Soya H. Mild exercise causes dynamic change of hippocampal gene expression in response to acute stress, Society for Neuroscience (国際学会), 2017. 11.11-15, Washington D. C., USA.
- ③ Oomura K, Shima T, Oharazawa A, Soya H. High-intensity interval training effectively enhances adult hippocampal neurogenesis compared to endurance training in rats. European College of Sport Science 2017 (国際学会), ESSEN, Germany, 2017. 7. 6, *Young Investigators Award*
- ④ Matsui T, Torres-Aleman I, Soya H. Dopaminergic activity-dependent astrocytic glycogenolysis in exercising rat hippocampus. SOCIETY FOR NEUROSCIENCE 2016 (国際学会), 2016. 11.13, San Diego, USA
- ⑤ Soya H. Mild exercise as a potential tool for hippocampal remodeling.

Tsukuba-UCI Science Partnership
Conference (国際学会), 2015. 12. 11,
California, USA

[図書] (計 45 件)

- ① 征矢英昭, 他. 講談社, もっとなっとく使えるスポーツサイエンス, 2017, 208 (84-85, 146-147, 150-158, 172-173)
- ② ビクター・カッチ, ウィリアム・マッカードゥル, フランク・カッチ, 田中喜代次, 西平賀昭, 征矢英昭, 他. 西村書店, カラー運動生理学大事典, 2017, 648 (336-393)
- ③ 征矢英昭, 他. 株式会社大修館書店, たくましい心とかしこい体ー身心統合のスポーツサイエンスー, 2016, 256 (52-80)
- ④ 熊谷秋三, 田中茂穂, 藤井宣晴, 島孟留, 征矢英昭 他. 株式会社杏林書院, 身体運動・座位行動の科学 ~疫学・分子生物学から探る健康~, 2016, 257 (191-200)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 3 件)

- ① 名称: 認知機能向上のための運動療法において使用するための, カロテノイドを含む認知機能向上組成物
発明者: 征矢英昭, 陸 彰洙
権利者: アスタリール株式会社, 国立大学法人 筑波大学
種類: 特許
番号: 2017-218424
取得年月日: 2017年
国内外の別: 国内
- ② 名称: カロテノイドを含む, 空間認知機能の向上組成物
発明者: 征矢英昭, 陸 彰洙
権利者: アスタリール株式会社, 国立大学法人 筑波大学
種類: 特許
番号: 2017-218423
取得年月日: 2017年
国内外の別: 国内
- ③ 名称: 活動意欲向上剤
発明者: 征矢英昭, 松井崇, 島孟留, 征矢茉莉子
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 2017-036271
取得年月日: 2016年08月05日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等
征矢研究室ホームページ
<http://soyalab.taiiku.tsukuba.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

征矢英昭 (SOYA Hideaki)

筑波大学・体育系・教授

研究者番号: 50221346

(2) 研究分担者

McHugh Thomas (MAKKHYU Tomasu)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合
研究センター・チームリーダー

研究者番号: 50553731

功刀 浩 (KUNUGI Hiroshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究セン
ター・神経研究所 疾病研究第三部・部長

研究者番号: 40234471

大石 久史 (OISHI Hisashi)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 30375513

岡本 正洋 (OKAMOTO Masahiro)

筑波大学・体育系・助教

研究者番号: 30726617

松井 崇 (MATSUI Takashi)

筑波大学・体育系・助教

研究者番号: 80725549