

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：34533

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16535

研究課題名(和文) 認知機能の維持・改善に対する新たな運動手法の確立

研究課題名(英文) Establishment of alternative exercise methods for maintaining or improving cognitive function

研究代表者

宮本 俊朗 (Miyamoto, Toshiaki)

兵庫医療大学・リハビリテーション学部・講師

研究者番号：30709340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、認知機能の維持・改善のための新しい運動手法を確立することを目的に、神経筋電気刺激、運動課題と認知課題を同時に実施する二重課題、低負荷高速自転車運動を用いて、それぞれの脳由来神経栄養因子への影響を検証した。その結果、神経筋電気刺激や低負荷高速自転車運動では脳由来神経栄養因子が有意に増加した。また、脳由来神経栄養因子は運動課題に対して反応し、二重課題による相乗的な反応を認めなかった。脳由来神経栄養因子は運動が認知機能を改善するメカニズムの中心的役割を担っているため、神経筋電気刺激や低負荷高速自転車運動は中高強度の有酸素運動の代替手段となりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study examined the effects of neuromuscular electrical stimulation, combining cognitive and physical exercise, and low-resistance and high-velocity ergometry exercise to brain-derived neurotrophic factor to establish new exercise methods for maintaining or improving cognitive function. This study showed that brain-derived neurotrophic factor significantly increased during neuromuscular electrical stimulation or low-resistance and high-velocity ergometry exercise, and that there was no synergistic response of brain-derived neurotrophic factor to combining cognitive and physical exercise. This study suggested that neuromuscular electrical stimulation or low-resistance and high-velocity ergometry exercise may have potential to be alternative exercise methods since brain-derived neurotrophic factor is potential mediators responsible for the beneficial effects of physical exercise on cognitive function.

研究分野：運動生理学

キーワード：神経筋電気刺激 脳由来神経栄養因子 運動 認知機能 二重課題

1. 研究開始当初の背景

運動療法は、糖・脂質代謝の改善、降圧効果、呼吸循環機能改善など様々な生理学的変化を惹起し、心・脳血管疾患の発症率低下に大きく寄与することがわかっている(Sigal et al., 2006). さらに近年、認知症やうつ病、統合失調症などの予防・改善にも有効であることが示されており(Coelho FG, et al., 2013), 運動療法は高齢者の健康増進に重要な役割を担っている. しかしながら、益々進む超高齢社会において、加齢によるサルコペニアや認知症によって自力では運動療法を実施できない人々が多く存在する. このような人々は、身体の不活動がもたらす不利益を被り、悪化の一途をたどってしまうため、代替となる運動療法の開発が急務となっている.

その一つとして神経筋電気刺激(Neuromuscular Electrical Stimulation: 以下 NMES) が注目されている. NMES は末梢神経を刺激して筋収縮を誘発するものであり、自発的な努力を必要としない. NMES は、随意運動と異なって速筋線維を選択的に動員し、また、循環器や関節への負担が少ないという特徴を有している. このため、自発的に運動ができない寝たきり高齢患者においても、運動の効果を享受できる手段として期待されている.

NMES によって、2 型糖尿病患者の食後血糖値の上昇が抑制でき、また、中・長期的なトレーニング効果として、健常者を対象として、4 週間の NMES を実施したところ、下肢の筋力増強だけでなく、換気性作業閾値、最大酸素摂取量が増加するなど持久力も向上させることが明らかとなっている. これら一連の研究結果は、NMES 法が筋力・持久力の改善や糖尿病治療における運動療法の代替的手段として使用できることを強く示唆する内容である.

一方で、近年、運動療法が認知機能の維持・改善に有効であることが科学的に明らかとされている. 主に海馬から発現する脳由来性神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor; 以下 BDNF)は脳神経を保護したり、脳神経同士のシナプス結合の亢進や脳の可塑性を高めたりする機能を有しており、認知症予防・改善のキーマediatorとして注目を集めている(Erickson KI et al., 2012). 認知症や糖尿病患者では、BDNF 発現量は有意に低下しているが、運動療法によって増加し、海馬の容量も増大することが示されている(Erickson KI et al., 2011). しかしながら、BDNF の発現には中等強度以上の負荷が必要であり、低体力の高齢者や、認知症が進行した患者では実施が困難である. NMES は、自発的な努力なしで筋収縮が可能であることから、認知症患者のような自発的に運動課題を遂行できない患者であっても適応できるものと考えられる. しかしながら、BDNF の発現や認知機能の維持・改善に対する NMES の有効性については明らかとなっ

ていない.

2. 研究の目的

本研究では、NMES を用いた新しい運動手法が認知機能のキーマediatorである BDNF の発現に与える影響を明らかとし、認知機能の維持・改善に対する NMES の有効性を検証することを目的としている.

3. 研究の方法

認知機能維持・改善のための新しい運動手法の確立のため以下の 4 課題を遂行することとした.

(1) 2 型糖尿病患者における中・長期の NMES が BDNF に与える影響の検証

① 対象

神戸市立医療センター中央市民病院の糖尿病外来に通院中の男性 2 型糖尿病患者 14 名(年齢: $63.7 \pm 0.63.0$ 歳, 身長: 167.9 ± 1.9 cm, 体重: 76.1 ± 3.5 kg) を対象とした.

② 研究デザイン

研究デザインは AB/BA クロスオーバー比較介入試験とし、全ての対象者に対して、平常通り生活習慣を送る 8 週間 (CON), NMES の介入 8 週間 (INT) の 2 条件をランダムに行った (UMIN0000180005).

③ NMES による介入

刺激装置にはベルト電極式の NMES 装置(ホーマイオン研究所製)を使用し、両下肢に対して、1 回 40 分、週 5 回を 8 週間実施した. 刺激強度は患者の耐えられる最大の強度とし、対象者は実施した刺激強度を毎日記録した. また、刺激周波数は 4Hz とした.

④ 血液検査

空腹時に橈骨動脈より採血し、血漿 BDNF を測定した.

⑤ 統計学的解析

それぞれの 8 週間について変化量を算出し、 t -検定を行った. 有意水準は 5% として、平均値 ± 標準偏差で表した.

(2) NMES が BDNF に及ぼす急性効果の検証

① 対象

若年成人男性 13 名(年齢: 21.7 ± 0.6 歳, 体重: 61.7 ± 8.8 kg) を対象とした.

② 研究デザイン

研究デザインはランダム化比較対照試験とし、全ての対象者に対して、安静施行(Control) と両下肢に対する NMES を実施する NMES 施行の 2 条件を別々の日に実施した. 各施行は 30 分として、その前後において、血液検査を実施した.

③ NMES の実施

刺激装置にはベルト電極式の NMES 装置（ホーマーイオン研究所製）を使用した。刺激強度は不快感や疼痛を生じない程度で最大の強度とし、刺激周波数は 4Hz とした。

④ 統計学的解析

血漿 BDNF に対して、反復測定二元配置共分散分析を実施した後、Tukey の事後検定を実施した。有意水準を 5% とし、データは全て平均値±標準偏差として表した。

(3) 認知課題と運動課題を同時に実施する二重課題時の BDNF の反応

① 対象

若年成人男性 13 名（年齢：21.7±0.6 歳、体重：61.7±8.8kg）を対象とした。

② 研究デザイン

研究デザインはランダム化比較対照試験とし、全ての対象者に対して、安静（CON）、認知課題（CE）、運動課題（PE）、認知課題と運動課題を同時に実施する二重課題（CCPE）の 4 条件を別々の日に実施した。各施行は 30 分として、その前後において、血液検査を実施した。

③ 認知課題の実施

30 分の認知課題は記憶更新課題、ストループ課題、遅延再生課題、言語学習課題で構成した。

④ 運動課題の実施

自転車エルゴメーターを使用して、最高酸素摂取量の 60% の運動強度で 30 分間実施した。

⑤ 二重課題の実施

60% 運動強度の自転車エルゴメーター運動を実施しながら、記憶更新課題、ストループ課題、遅延再生課題、言語学習課題を実施した。

⑥ 統計学的解析

血漿 BDNF に対して、反復測定二元配置分散分析を実施した後、Tukey による事後検定を実施した。有意水準を 5% とし、データは全て平均値±標準偏差として表した。

(4) 低負荷高速自転車運動時の BDNF の反応の検証

① 対象

若年成人男性 17 名（年齢：21.5±0.7 歳、体重：60.4±5.9kg）を対象とした。

② 研究デザイン

研究デザインはランダム化比較対照試験とし、全ての対象者に対して、安静（control）と 2 種類の運動課題（低負荷自転車運動、低負荷高速自転車運動）をそれぞれの対象者に対してランダムに実施し、課題前後において

血液検査を実施した。それぞれの課題実施時間は 40 分とした。

③ 自転車エルゴメーターを使用した運動課題

自転車エルゴメーターを使用して低負荷自転車運動（low）と低負荷高速自転車運動（low-high）を実施した。それぞれの運動課題の負荷は最高酸素摂取量の 40% の負荷とし、自転車運動のクランク回転数は low で 60rpm、low-high で 100rpm とした。

④ 統計学的解析

血清 BDNF に対して、反復測定二元配置分散分析を行った後、Bonferroni の事後検定を行った。有意水準を 5% とし、データは全て平均値±標準偏差として表した。

4. 研究成果

(1) 2 型糖尿病患者における中・長期の NMES が BDNF に与える影響の検証

それぞれの 8 週間における BDNF の変化量を図 1 に示す。

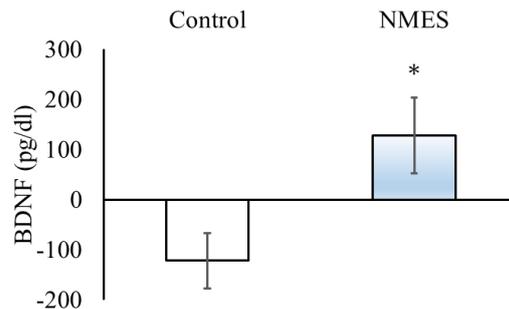


図 1 8 週間の NMES による BDNF の変化量

8 週間の NMES による介入によって、BDNF が有意に上昇したことから、NMES の継続的な実施が認知機能維持・改善に対する有酸素運動の代替的手段となりうる可能性が示唆された。

(2) NMES が BDNF に及ぼす急性効果の検証

Control および NMES における BDNF の変化を図 2 に示す。

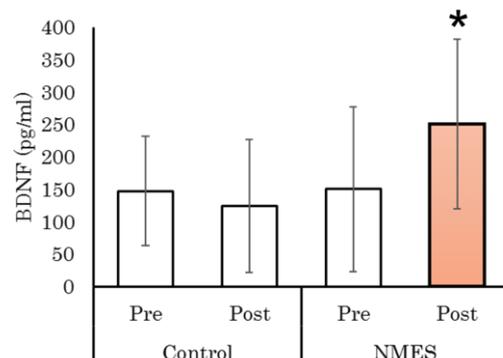


図 2 NMES に対する BDNF の急性反応

30分間のNMESによりBDNFが一過性に上昇することが明らかとなった。NMES時の酸素摂取量は4.9ml/min/kgであったため、軽強度の運動強度であってもNMESはBDNFを一過性に上昇させることが示唆された。

(3) 認知課題と運動課題を同時に実施する二重課題時のBDNFの反応

各条件におけるBDNFの前後の値を図3に示す。

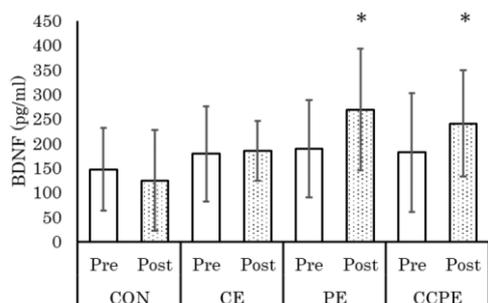


図3 各課題に対するBDNFの反応性

BDNFはPEおよびCCPEで有意に上昇したが、CEでは有意な変化を認めなかった。また、BDNFは身体運動に対して二重課題を実施しても認知課題の相乗的増加は認めないことが示された。以上のことより、BDNFは身体運動の課題に特異的に反応することが示唆された。

(4) 低負荷高速自転車運動時のBDNFの反応の検証

各条件におけるBDNFの変化を図4に示す。

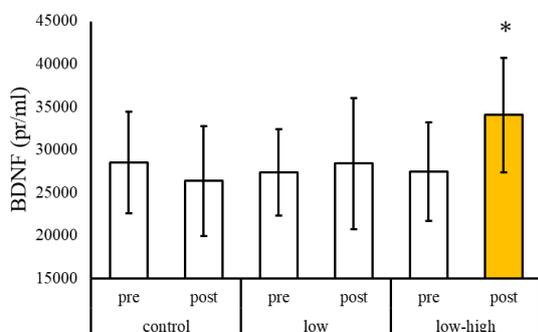


図4 各施行に対するBDNFの反応性

低負荷自転車運動ではBDNFは有意な上昇を認めなかったが、低負荷高速自転車運動ではBDNFが有意に上昇した。このことより、低負荷にしても回転数を増加させることによって、BDNFが上昇することが示され、高負荷の有酸素運動を実施できない対象者に認知症予防の運動手法として実施できる可能性が示唆された。

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3件)

(1) Miyamoto T, Hashimoto S, Yanamoto H,

Ikawa M, Nakano Y, Sekiyama T, Kou K, Kashiwamura SI, Takeda C, Fujioka H: Response of brain-derived neurotrophic factor to combining cognitive and physical exercise. *Eur J Sport Sci.* 2018. doi: 10.1080/17461391.2018.1470676. (査読有)

(2) Miyamoto T, Iwakura T, Matsuoka N, Iwamoto M, Takenaka M, Akamatsu Y, Moritani T: Impact of Prolonged Neuromuscular Electrical Stimulation on Metabolic profile and cognition-related blood parameters in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Cross-over Trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.032. (査読有)

(3) Miyamoto T, Kou K, Yanamoto H, Hashimoto S, Ikawa M, Sekiyama T, Nakano Y, Kashiwamura SI, Takeda C, Fujioka H: Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation on Brain-derived Neurotrophic Factor. *Int J Sports Med.* 39(1):5-11, 2018. doi: 10.1055/s-0043-120343. (査読有)

[学会発表] (計5件)

(1) Miyamoto T, Nishiwaki E, Uho T, Mizutani R, Masuda M, Takeda C, Fujioka H: Response of Brain-derived Neurotrophic Factor to High-speed and Low-resistance Cycling Exercise in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. 23rd annual Congress of the European College of Sport Science, 2018.

(2) Miyamoto T, Kou K, Hashimoto S, Yanamoto H, Ikawa M, Sekiyama T, Nakano Y, Kashiwamura S, Takeda C, Fujioka H: The Acute Response of Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor to Neuromuscular Electrical Stimulation in Healthy Adults. WCPT-AWP & PTAT Congress 2017, 2017.

(3) 宮本俊朗, 森谷敏夫: 神経筋電気刺激療法は心臓リハビリテーションの補足・代替療法になり得るか? 血糖コントロールに対する神経筋電気刺激療法の可能性 (シンポジウム). 第22回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2016

(4) Miyamoto T, Iwakura T, Morino T,

Iwamoto M, Takenaka M, Akamatsu Y, Moritani T: Prolonged Electrical Muscle Stimulation Increases Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in Type 2 Diabetes. 21st annual Congress of the European College of Sport Science, 2016

- (5) 宮本俊朗, 岩倉敏夫, 森野隆弘, 岩本昌子, 竹中麻理子, 松岡直樹, 森谷敏夫: 継続的な骨格筋電気刺激の使用が2型糖尿病患者の糖・脂質代謝に与える影響ランダム化クロスオーバー比較試験. 第51回日本理学療法学会大会, 2016

6. 研究組織

- (1) 宮本 俊朗 (Miyamoto Toshiaki)

兵庫医療大学・リハビリテーション学部・講師

研究者番号: 30709340

- (2) 研究協力者

森谷 敏夫 (Moritani Toshio)

京都大学・名誉教授

研究者番号: 90175638

岩倉 敏夫 (Iwakura Toshio)

神戸市立医療センター中央市民病院・糖尿病内分泌内科・医長

松岡 直樹 (Matsuoka Naoki)

神戸市立医療センター中央市民病院・糖尿病内分泌内科・部長

岩本 昌子 (Iwamoto Masako)

神戸市立医療センター中央市民病院・栄養管理部・主査

竹中 麻里子 (Takenaka Mariko)

神戸市立医療センター中央市民病院・栄養管理部・管理栄養士

藤岡 宏幸 (Fujioka Hiroyuki)

兵庫医療大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号: 10252777

竹田 千佐子 (Takeda Chisako)

兵庫医療大学・看護学部・教授

研究者番号: 10148273

柏村 信一郎 (Kashiwamura

Shin-ichiro)

兵庫医療大学・共通教育センター・教授

研究者番号: 00185761