

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 14 日現在

機関番号：82663

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05919

研究課題名(和文)筋収縮は脳の健康に貢献するか？筋から脳への情報伝達機構の解明と運動処方への応用

研究課題名(英文) Muscle contraction and brain health: muscle-brain interaction and application for exercise prescription

研究代表者

須藤 みず紀(SUDO, MIZUKI)

公益財団法人明治安田厚生事業団体力医学研究所・その他部局等・研究員(移行)

研究者番号：10585186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、自発的な身体活動を促す豊かな環境を確立し、各々の条件における身体活動レベル、認知機能、情動、及び骨格筋に及ぼす影響について検証した。各個体の身体活動レベルを評価により豊かな環境条件は、通常環境条件と比較して自発的な身体活動レベルの増加を促すことが示された。また、豊かな環境条件は、空間認知学習能力を向上、不安様感情の抑制を示唆した。さらに、身体活動量レベルの増加と脳機能の向上のみならず骨格筋の肥大も同時に惹起した。ヒトを対象とした検証において、受動的な筋収縮運動では情動の改善が見られなかったことから、能動的な身体活動が骨格筋の動員や脳機能の向上を介して健康をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、身体活動における重要な点である能動性と受動性に着目し、身体活動及び、運動を介した骨格筋から脳への求心的な応答が、メンタルヘルスや認知機能の変化に及ぼす機序を明らかにすることを大課題としている。そこで、能動・受動的な運動や身体活動モデルを確立し、これらの負荷がメンタルヘルスと認知機能に及ぼす影響と機序の解明を明らか目指した。本研究から得られる知見は、メンタルヘルスや認知機能の改善に対して、これまで画一的に提唱されてきた「身体活動は健康をもたらす」という漠然とした処方ではなく、健康増進を目的とした、骨格筋や脳に着目した生体を構成する各臓器の健康の重要性を明確にすることが可能となる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to examine that effects of an enriched environment (EE) on spontaneous locomotor activity, skeletal muscle and anxiety-like behavior compared with a standard environment (SE). We observed that increased exercise activity in the enriched environment improved anxiety-like behavior and spatial learning and memory. Moreover, all hindlimb muscle wet weights per BW were greater in the EE group compared with the SE group. The EE substantially increased locomotor activity and induced muscle hypertrophy in rats. An enriched environment used in the present study appeared to increase rat skeletal muscle volumes without increasing physiological and/or psychological stress.

研究分野：運動生理学

キーワード：豊かな環境 身体活動レベル 情動 認知機能 骨格筋肥大 脳の健康

1. 研究開始当初の背景

運動がメンタルヘルスの安定や認知機能の向上に有効であることを示した知見は多いが、その条件や要因を検証した詳細なエビデンスは少ないのが現状である。運動、すなわち身体活動は、生体内において様々な生理的応答を引き起こすが、これらの応答における相互作用については未だ明らかにはなっていない。ミクロな視点からみれば身体活動は、骨格筋の収縮 - 弛緩を繰り返すことによる循環や代謝といった生理的応答が複雑に絡み合い、最終的な反応として、メンタルや認知機能への効果をもたらすと考えることもできるだろう。しかしながら、実際には“身体活動は健康によい”といった画一的な提唱のみが独り歩きし、身体活動が生み出す有効性に対する機序や条件などについては、統一した見解が得られていない。

これまで、我々は、運動という物理的ストレスに対する骨格筋の適応力を組織学、及び生化学的手法を用いて明らかにしてきた。一見、筋の機能がメンタルヘルスや認知機能との間に、直接的な関係を有しているとは考えにくいかもしれない。しかし、骨格筋による収縮 - 弛緩は、筋細胞内の恒常性を変化させ、多種多様な遺伝子の発現を促し、且つ、血液を介して全身へ拡散する効果を有している。すなわち、血液を介した様々な遺伝子の拡散は、骨格筋から脳への求心的な応答により、脳内での神経活動を活性化させ、メンタルヘルスや認知機能の変化に影響を及ぼしている可能性が高いと考えられるが、明確なエビデンスがないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は、身体活動における重要な点である能動性と受動性に着目し、身体活動及び、運動を介した骨格筋から脳への求心的な応答が、メンタルヘルスや認知機能の変化に及ぼす機序を明らかにすることを大課題とした。

これまでいくつかの先行研究より、運動によるメンタルヘルスや認知機能への影響と機序について報告はあるが、その多くが「強制的な運動」を伴うモデルである。そこで、本研究は、4つの実験を設定した。動物を対象とした自発的運動促進モデルを作成し、脳機能の活性を促すことをめざした行動環境条件の確立を試みた。さらに、骨格筋と脳の相互作用を明らかにするために生化学的手法を用いた検証をおこなった。また、環境による脳機能への影響について行動実験より明らかにすることとした。骨格筋と脳の相互作用における更なる検証として、ヒトを対象とした運動実施における能動性と受動性に焦点をあてた筋収縮運動モデルを確立し、メンタルヘルスとの関係解明を試みた。

3. 研究の方法

実験：対象は、雄性の Wistar rat (6 週齢, SLC) を用いて 12 時間の明暗サイクルで一定の温度、及び湿度に保たれた部屋で飼育を行った。餌と水は自由摂取とした。ラットは 2 つの異なる条件下で飼育を行った: 通常環境条件 (standard environmental condition; SE) 群 (N=8) は、通常の飼育ケージ (40 × 25 × 20 cm) 内で飼育; 豊かな環境条件 (enriched environmental condition; EE) 群 (N= 8) は、スロープ、小さい小屋、3 つのトンネル、ホイールランニング器具を設置したケージ (60 × 40 × 40 cm) 内で飼育し、両群とも 1 ケージ 2 匹ずつの複数飼いとされた。飼育期間は、35 日間とした。

各環境条件における順化の指標として身体活動レベル (Locomotor Activity :LA) を評価した。身体活動レベルは、小動物専用の 3 軸加速センサー (Nano-Tag, キッセイコムテック社、

日本)を用いた。イソフルランによる吸引麻酔下で背部皮下にセンサーを埋め込み、縫合の処置をおこなった。センサーは、飼育終了後に体内から回収した。加速度センサーは、動きを感知し振動数として記録することができる。本研究では、明期と暗期における1日あたりの総和の平均を算出し評価した。

実験：実験と同様の条件で飼育したSE群(N=6-12)とEE群(N=6-12)を対象に、飼育終了後に脳組織、後肢骨格筋を採取した。各組織の重量を計測し、組織染色による筋細胞横断面積の解析をおこなった。摘出した脳組織は分画し海馬における脳由来神経栄養因子(**brain derived neurotrophic factor: BDNF**)の定量を行った。

実験：実験と同様の条件で飼育したSE群(N=9)とEE群(N=9)を対象に、不安水準、及び空間認知学習能力を評価した。不安水準は、明暗BOXテスト(**Light-Dark Test: LD**)、及び高架式十字迷路テスト(**Elevated Plus-Maze Test: EPM**)により検証した。テストは、それぞれ10分間とし、LDテストにおける明領域滞在時間とEPMテストにおけるopen/closed arm timeを計測し評価した。空間認知学習能力は、モリス水迷路テスト(**Morris Water Maze Test: MWM**)により評価した。

実験：健常な青年男性10名を対象とし、一過性の筋収縮刺激後の情動について検証した。筋収縮の条件は、エアロバイク条件群(最高酸素摂取量の40%, 30分)、電気刺激条件群(20Hz, 2sec ON-2sec OFF, 20分)とし、クロスオーバー法による安静条件群も設定した。測定項目は運動前後に質問紙により気分を評価し、主観的運動尺度(RPE)を記録した。

4. 研究成果

実験：暗期における1日あたりの身体活動レベルの平均は、EE群はSE群よりも有意に高いことが示された(EE: 28194 ± 6087 a.u., SE: 19757 ± 6909 a.u., $P=0.035$, Fig. 1)。明期では両群間に差はみられなかった(EE: 6704 ± 2313 a.u., SE: 5132 ± 2381 a.u., $P=0.23$)

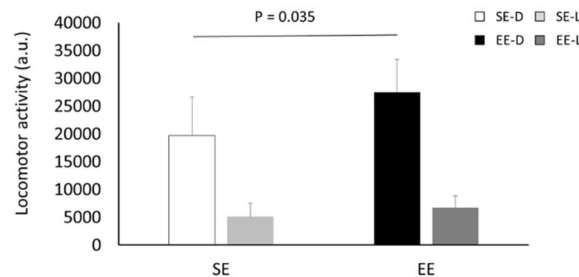


Figure 1. Locomotor activity. Activity during the dark (D) or light (L) periods. Values are expressed as mean \pm SD.

実験：ラットの後肢骨格筋を麻酔下にて摘出後、筋湿重量を測定した。Table.1に体重あたりの筋湿重量(mg/g)とSE群からの変化量(%)を示した。EE群におけるTA, Sol, Pla, Gasの体重あたりの筋湿重量は、SE群と比較して有意な増加を示した。特に、EE群のSolはSE群よりも26%の増加が見られた。EDLの筋湿重量に差異はなかった。

Table. 1 Skeletal muscle volume in SE and EE groups.

Skeletal Muscle / BW mg / g	SE (N = 12)	EE (N = 12)	Difference EE vs. SE, %	P value
TA / BW	4.56 ± 0.06	1.67 ± 0.05*	7.51	P < 0.001
EDL / BW	0.41 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.24	P = 0.894
Sol / BW	0.35 ± 0.02	0.44 ± 0.03*	26.00	P < 0.001
Pla / BW	0.86 ± 0.03	0.95 ± 0.04*	10.10	P < 0.001
Gas / BW	4.55 ± 0.22	4.81 ± 0.08*	6.00	P = 0.001

Values are expressed as mean ± SD; N, no. of animals; SE, standard environment condition; EE, enriched environment condition; BW, body weight.

顕著な筋湿重量の増加を示したヒラメ筋に筋細胞横断面積は、**EE** 群において **SE** 群よりも有意な増加を示した (EE: $1729 \pm 224 \mu\text{m}^2$, **SE**: $1589 \pm 144 \mu\text{m}^2$, **P < 0.05**)。また、海馬における **BDNF** タンパク質発現量は、両群間に有意な差異はみられなかった。

実験：不安様感情は、**2** 種類の評価法を用いた。**LD** テストにおける明領域の滞在時間を評価した **EE** 群では **SE** 群と比較して明領域の滞在時間が有意に長いことが示された (**EE**: $163 \pm 32 \text{ sec}$, **SE**: $69 \pm 31 \text{ sec}$, **P < 0.05**)。また、**EPM** テストにおける **open/closed arm time** は、**EE** 群において **SE** 群よりも有意に高い値を示した (EE: $39.4 \pm 15.8 \text{ sec}$, **SE**: $24.0 \pm 15.1 \text{ sec}$, **P < 0.05**)。空間認知学習能力は、**EE** 群が **SE** 群よりもプラットホームまでの到達時間が有意に短縮された (EE: $11.5 \pm 1.9 \text{ sec}$, **SE**: $17.9 \pm 3.4 \text{ sec}$, **P < 0.05**)。

実験：一過性の筋収縮モデルとして能動的な刺激としてエアロバイク条件群、受動的な刺激として電気刺激条件群を比較した。その結果、**RPE** は、両条件とも安静条件群と比較して差異は見られなかった。質問紙による情動の変化は、エアロバイク条件群においては、覚醒度、活性度、快適度、リラックス感、落ち着き感が有意に変化した (**p < 0.05 vs.** 安静条件群) が、電気刺激条件群では情動における有意な変化はみられなかった。

これらの結果より、自発的な運動を促す豊かな環境は、通常環境と比較して、1) 暗期における身体活動レベルが増加することを示し、2) 後肢筋の肥大を惹起した。さらに、3) 脳機能 (情動、認知機能) の向上の可能性が示唆された。また、4) 能動的な全身性の運動が受動的な局所の筋収縮を比較して、メンタルヘルスに有効であることが示唆された。以上、自発的な身体活動レベルの増加を促すような豊かな環境は、認知機能の向上、情動の安定をもたらすことが示唆された。さらに、骨格筋の肥大の可能性も示された。以上のことから、身体活動量の増加による健康増進という画一的な提唱ではなく、身体活動における骨格筋の動員が、脳機能の向上をもたらす可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mizuki Sudo, Soichi Ando, Yuko maher Nakanishi, Toshiya Nagamatsu	4. 巻 115
2. 論文標題 Effects of enriched environment on rat skeletal muscle and plasma concentration of noradrenalin and cortisol.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bulletin of the Physical Fitness Research Institute	6. 最初と最後の頁 30-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuki Sudo, Soichi Ando	4. 巻 117
2. 論文標題 Reduction in anxiety-like behavior in environmental enrichment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Physical Fitness Research Institute	6. 最初と最後の頁 17-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 4件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 須藤みず紀
2. 発表標題 「骨格筋は『脳を守る』ための鍵となれるか？」
3. 学会等名 第73回日本体力医学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤みず紀, 安藤創一
2. 発表標題 ラットにおける豊かな環境飼育は自発的な身体活動量と空間学習記憶能力を増加させる
3. 学会等名 第73回日本体力医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤みず紀
2. 発表標題 環境による身体活動量の違いが脳機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第1回運動と脳の勉強会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sudo M, Ando S
2. 発表標題 An enriched environment increases locomotor activity and induces skeletal muscle hypertrophy in rats
3. 学会等名 23rd European College of Sport Science（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sudo M, Ando S
2. 発表標題 Increased exercise activity in an enriched environment improves anxiety-like behavior and cognition.
3. 学会等名 65th Annual Congress of the American College of Sports Medicine（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤みず紀
2. 発表標題 豊かな環境は心身の健康を促進する？ - 環境がもたらす筋と脳の関係 -
3. 学会等名 第1回スポーツニューロサイエンス研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須藤みず紀
2. 発表標題 運動はメンタルヘルスと認知機能の向上に貢献できるのか？
3. 学会等名 小の月の会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須藤みず紀，安藤創一，永松俊哉
2. 発表標題 発的な運動を促す豊かな環境は不安感情様の低下と骨格筋量の増加を惹起する
3. 学会等名 第72回日本体力医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須藤みず紀，安藤創一，永松俊哉
2. 発表標題 豊かな環境が骨格筋と生理的ストレス応答に及ぼす影響
3. 学会等名 第25回日本運動生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須藤みず紀，安藤創一
2. 発表標題 異なる条件における豊かな環境暴露による身体活動量と不安様感情の関係性．
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sudo M, Ando S.
2. 発表標題 Spontaneous locomotor activity reduces anxiety-like behavior in environmental enrichment.
3. 学会等名 4th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sudo M, Ando S.
2. 発表標題 Environmental enrichment increases spontaneous locomotor activity in rats.
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 66th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考