

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：22604

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13018

研究課題名(和文)海馬における運動適応を仲介する新規メカニズムの解明：活性酸素種シグナルの関与

研究課題名(英文) Mechanisms underlying exercise-induced improvement in hippocampal plasticity: a role of reactive oxygen species

研究代表者

西島 壮 (Nishijima, Takeshi)

首都大学東京・人間健康科学研究科・准教授

研究者番号：10431678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「海馬に対する運動効果はROSシグナルを介して調節され、抗酸化物質摂取はその運動効果を阻害する」という作業仮説を検証することを目的とした。雄性C57BL/6JマウスにビタミンCとビタミンEを経口投与しながら4週間の自発走運動を行わせ、免疫組織化学的手法により海馬神経新生を解析した。運動は海馬神経新生(Ki-67陽性細胞、Doublecortin陽性細胞)を増加させたが、その効果はビタミンC・Eの濃度依存的に抑制された。運動が海馬神経新生(特に細胞増殖)を促進する背景にROSシグナルが関与する可能性が示唆されたものの、その再現性および分子メカニズムの解明は今後の課題となった。

研究成果の概要(英文)：This study tested a hypothesis that positive effects of exercise on the hippocampal plasticity is mediated by reactive oxygen species (ROS) signaling, and antioxidant supplementation could suppress the positive effects of exercise. Male C57BL/6J mice performed voluntary wheel running for 4 weeks with or without antioxidants (vitamin C and D) supplementation. We found that exercise increased the hippocampal neurogenesis (densities of Ki-67-ir cells, and Doublecortin-ir cells), which were suppressed by vitamin C and D in a dose-dependent manner. These results suggest that the exercise-induced neurogenesis is regulated, at least in part, through ROS signaling, although further study is warranted to unveil the underlying molecular mechanisms.

研究分野：運動生理・神経科学

キーワード：海馬 神経新生 活性酸素種

1. 研究開始当初の背景

運動が海馬の神経可塑性を高めるメカニズムとして栄養因子や性ホルモンの関与が報告されているが、その調節メカニズムは依然として不明な点が多い。近年、酸化ストレスの元凶とされた ROS がシグナル伝達の役割も担っていることが明らかとなり、ミトホルミシス理論 (Mitohormesis) として注目されている (Yun, Cell Metab, 2014)。これまでガン細胞や骨格筋を対象とした研究では、ROS シグナルが「細胞増殖の促進」、「抗酸化能力の向上」、「ミトコンドリア生合成の促進」に関わることが報告されている。注目すべきことに、これらは全て海馬に対する運動効果としても報告されている (図 1)。すなわち、海馬におけるこれら運動適応を調節する機序として、ROS シグナルが関与する可能性は極めて高い。

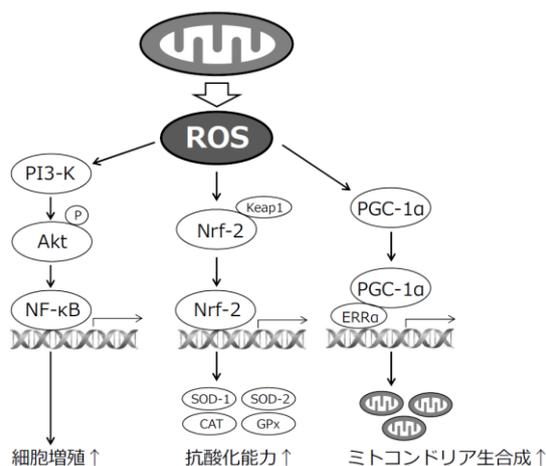


図 1. 運動による海馬の神経機能向上に関わる ROS シグナルの想定図

2. 研究の目的

本研究の目的は、「海馬に対する運動効果は ROS シグナルを介して調節され、抗酸化物質摂取はその運動効果を阻害する」という作業仮説を検証することである。

3. 研究の方法

本研究では、運動時の抗酸化物質摂取が海馬神経新生に及ぼす影響を検討した。実験には雄性 C57BL/6J マウスを用い、抗酸化物質としてビタミン C (VC) とビタミン E (VE) を経口投与した。マウスは通常ケージで飼育しながら vehicle を投与する群と、自発走運動を行わせながら vehicle、低濃度、および高濃度の VC・VE を投与する群の計 4 群に分けてから経口投与を開始した (各群 n=8)。全てのマウスに、経口投与開始前に BrdU を腹腔内投与した。4 週間の運動期間終了後に脳を摘出し、片側半球を海馬神経新生の評価に用いた。さらに、運動時の抗酸化物質摂取によって海馬神経新生が抑制された場合、そのメカニズムとして ROS シグナルの関与が想定

される。そこで ROS シグナルの中心的役割を担う PGC-1 $\alpha$  の mRNA 発現、およびその下流で発現調節を受けるシトクローム C (ミトコンドリア生合成の指標) およびグルタチオンペルオキシダーゼ 1 (GPx1、抗酸化酵素のひとつ) のタンパク発現を検討した。

4. 研究成果

海馬神経新生の代表的な指標である幼若神経細胞 (Doublecortin 陽性細胞) は運動によって増加したが、高濃度 VC・VE 摂取群でその増加は見られなかった。さらに、低濃度および高濃度 VC・VE 摂取群では運動による細胞増殖能 (Ki-67 陽性細胞) の増加が見られなかったことから、細胞増殖能の抑制が神経新生を抑制する一因となる可能性が示唆された。

この神経新生抑制メカニズムを探るため、もう一方の片側海馬を用いて PGC-1 $\alpha$  mRNA 発現、シトクローム C および GPx1 のタンパク発現を測定した。しかしながら、運動による増加はみられず、運動が海馬における ROS シグナルを亢進させるか明らかにすることはできず、またビタミン C・E による発現抑制も確認できなかった。

さらに本研究では、ビタミン C・E 以外の抗酸化物質でも同様の結果が得られるか、再検証した。エダラボン (医療用の活性酸素消去剤) を用いて検討したところ、投与濃度及び方法の条件検討を繰り返し行ったものの、これまでの研究結果を支持する成果を得ることができなかった。

以上の結果から、運動が海馬神経新生 (特に細胞増殖) を促進する背景に ROS シグナルが関与する可能性が示唆されたものの、その再現性および分子メカニズムの解明は今後の課題となった。

運動時には骨格筋における ROS 産生が顕著に増加することから、運動時の酸化ストレス軽減を意図した抗酸化物質 (サプリメント) の摂取も広く行われている。しかしながら、その有効性に関しても一貫した見解が得られているわけではない (Peternelj, Sports Med, 2011)。逆に、抗酸化物質を多量摂取した場合は期待する運動効果が得られない可能性も高く (Ristow, PNAS, 2009)、本研究もこの知見を支持するものとなった。今後、さらに抗酸化物質の過剰摂取の弊害を明らかにすることは、抗酸化物質の適正利用につながる基礎的知見を提供するために重要な課題になると考えられる。

## 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7件)

- ① Nishii A, Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Adaptive changes in the sensitivity of the dorsal raphe and hypothalamic paraventricular nuclei to acute exercise, and hippocampal neurogenesis may contribute to the antidepressant effect of regular treadmill running in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11. 235, 2017. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00235. (査読有)
- ② Sato K, Nishijima T, Yokokawa T, Fujita S. Acute bout of exercise induced prolonged muscle glucose transporter-4 translocation and delayed counter-regulatory hormone response in type 1 diabetes. *PLoS ONE*, 12(6), e0178505, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0178505. (査読有)
- ③ 西島 壮、「運動と栄養による認知症予防」、介護福祉・健康づくり、4: 66-69、2017
- ④ Nishijima T, Kamidozono Y, Ishiizumi A, Amemiya S, Kita I. Negative rebound in hippocampal neurogenesis following exercise cessation. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 312: R347-357, 2017. DOI: 10.1152/ajpregu.00397.2016. (査読有)
- ⑤ Trueba-Saiz A, Fernandez AM, Nishijima T, Santi A, Munive V, Mecha M, Torres-Aleman I. Circulating insulin like growth factor I regulates its receptor in the brain. *Endocrinology*, 158: 349-355, 2017. DOI: 10.1210/en.2016-1468. (査読有)
- ⑥ Nishijima T, Torres-Aleman I, Soya H. Exercise and cerebrovascular plasticity. *Progress in Brain Research*, 225: 243-268, 2016. DOI: 10.1016/bs.pbr.2016.03.010. (査読有)
- ⑦ 西島 壮、「身体不活動を知り健康生活に活かす」、食育フォーラム、10: 9-24、2016

[学会発表] (計9件)

- ① Nishijima T, Exercise and neuro-vascular/neuro-trophic coupling, ARIHHP-NIPS Joint Workshop 2018, Ibaraki, Feb. 2018.
- ② 船橋大介、武藤直也、北 一郎、西島 壮、マウス体内埋込型の小型活動量計の妥当性検証、第72回日本体力医学会大会、

愛媛、2017年9月

- ③ 船橋大介、武藤直也、北 一郎、西島 壮、単独飼育がマウスの身体活動量と海馬神経新生に及ぼす影響、第1回スポーツニューロサイエンス研究会、愛媛、2017年9月
- ④ 西島 壮、身体活動の減少と脳機能の相互関連、日本運動生理学会大会シンポジウム「脳-身体-環境の連関について、行動神経科学的アプローチからの知見を運動生理学に生かす」、横浜、2017年7月
- ⑤ Nishijima T, Mitohormesis-Like regulation in exercise-induced neurogenesis in the hippocampus, International Seminar “Insulin-like Signaling and Nutrient Signaling: universal signaling for extension of healthy lifespan and improvement of quality for humans and animals, Tokyo, January 2017.
- ⑥ 西島 壮、運動と栄養による認知症予防、第4回日本介護福祉・健康づくり学会シンポジウム「認知症予防の最前線」、東京、2016年11月
- ⑦ 西島 壮、習慣的運動の中断はストレス脆弱性を高めるか?、第9回脳・神経・内分泌から運動の意義を考える会シンポジウム「運動で打ち勝つストレス社会」、岩手、2016年9月
- ⑧ 西島 壮、運動による認知機能向上を支える神経-血管系の適応、日本運動生理学会大会シンポジウム「運動がもたらす脳の可塑的な変化」、熊本、2016年8月
- ⑨ 西島 壮、脳機能を支える神経-血管連関、ILSI Japan 栄養健康研究会・栄養部会勉強会、東京、2016年8月

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

研究室ホームページ：  
<https://nishijimalab.net/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西島 壮 (NISHIJIMA Takeshi)  
首都大学東京・大学院人間健康科学研究科・准教授  
研究者番号：10431678

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

北 一郎 (KITA Ichiro)

首都大学東京・大学院人間健康科学研究  
科・教授  
研究者番号：10186223

藤井 宣晴 (FUJII Nobuharu)  
首都大学東京・大学院人間健康科学研究  
科・教授  
研究者番号：40509296

竹中 麻子 (TAKENAKA Asako)  
明治大学・農学部・教授  
研究者番号：40231401

(4) 研究協力者  
なし