

令和元年6月14日現在

機関番号：35309

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16455

研究課題名（和文）多発性脳梗塞後の認知障害に対する高強度インターバルトレーニングの予防効果

研究課題名（英文）Preventive effect of high intensity interval training on cognitive impairment after multiple cerebral infarction

研究代表者

高橋 尚（Takahashi, Hisashi）

川崎医療福祉大学・医療技術学部・講師

研究者番号：30612981

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、高強度インターバルトレーニング（HIIT）が心肺機能、筋重量、および空間記憶能に及ぼす影響を検討した。また、HIITの継続が多発性脳梗塞後の空間記憶能へ及ぼす予防効果についても検討した。実験はラットを対象とし、HIITはトレッドミルを使用して週に3回、2か月間行った。その結果、HIITはヒラメ筋の筋重量を増加させ、持久力を向上させることが明らかになった。また、運動を実施しなかったラットは、HIITを行ったラットと比較して多発性脳梗塞後に空間記憶能が減少する傾向にあった。したがって、HIITは多発性脳梗塞後の認知機能低下を予防しうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が身体能力を向上させ、健康寿命の延伸に繋がることが報告されている。しかし、運動の継続が難しいことも報告されている。その原因として運動をする時間が無いことが挙げられる。本研究で行った高強度インターバルトレーニング（HIIT）は、運動に必要な時間が短く、筋力に加えて持久力も向上できる運動である。本研究の結果、HIITの継続は筋力や持久力を向上させることに加えて、脳梗塞後の認知機能低下を予防しうることが示唆された。本研究の成果を基礎的なデータとして、今後ヒトを対象にHIITの効果を検証する研究が増えていくことで、HIITが認知機能に及ぼす影響についての詳細が明らかになっていくことが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effects of high intensity interval training (HIIT) on cardiopulmonary function, muscle weight, and spatial memory ability. The preventive effect of HIIT on spatial memory ability after multiple cerebral infarction was also examined. HIIT was performed three times a week for two months using a treadmill. As a result, HIIT increased the muscle mass of the soleus muscle and improved endurance. Also, after multiple cerebral infarction, non-exercised rats had significantly reduced spatial memory capacity compared to HIIT treated rats. Therefore, it was suggested that HIIT suppresses cognitive decline after multiple cerebral infarction.

研究分野：理学療法学

キーワード：高強度インターバルトレーニング トレッドミル モリス水迷路試験 ラット 多発性脳梗塞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

運動が脳梗塞後の認知障害を予防し得ることは、動物・ヒトを対象に数多く報告されている。しかしながら、動物であれヒトであれ、用いられている運動の負荷量・頻度は、有酸素運動レベルを 30 - 60 分、週に 3 回以上行っているものが多い。一方、ヒトを対象とした短時間かつ高強度なインターバルトレーニング (high intensity interval training: HIIT) が体力向上に効果的であるという報告が近年増加している。HIIT とは、最大心拍数の 85 - 95% の負荷で数秒間エルゴメーター駆動を行った後に休憩をとり、上昇した心拍数が回復した後に再度駆動を繰り返す運動方法である。有酸素運動の負荷量が最大心拍数 70% 程度であることと比較すると高強度であるが、短時間の運動のため必要な休憩の時間は短くなり、短時間とはいえ高強度の運動を繰り返すため次回までの休息に要する日数は長く必要となる。したがって、有酸素運動と比較すると、1 週間当たりの運動に費やす時間を短縮することが可能である。さらに、慢性的な疾患を有したヒトを対象に HIIT を継続して行うことで、有酸素運動を実施した場合の約 2 倍心肺機能が向上したという報告もある。このような短時間の運動で体力の向上に加えて認知症予防が可能であれば、今まで以上に多くの人々が運動に参加でき医療費および介護費の抑制にもつながることが予想される。しかしながら、多様性のあるヒトを対象とした場合、脳梗塞前に HIIT を実施することが、脳梗塞後の認知障害にどのような影響を及ぼすか検討することは困難である。また、HIIT を実施することが身体にどのような変化をもたらすか未だ不明な点が多く、基礎的な検討が必要と考えられる。

そこで、まず初めにラットに対して 2 か月間 HIIT を継続して実施して、心肺機能や前脛骨筋およびヒラメ筋の筋重量、空間記憶能の変化を明らかにする。これまでに、申請者らは、マイクロスフェア注入による多発性脳梗塞モデルラットを用いて、脳梗塞後の効果的な運動強度や、運動が認知障害を改善するか検討してきた。微小球の塞栓物質となるマイクロスフェア注入によって生じる多発性の微小梗塞は、血管性認知症の機序と類似しているという報告がある。そこで、ラットに対して HIIT を継続して実施した後に、マイクロスフェア注入による多発性脳梗塞を作成して、HIIT が認知障害を予防し得るかどうか、モリス水迷路試験の結果から検証することとした。

### 2. 研究の目的

- (1) ラットに対して短時間かつ高強度なインターバルトレーニング (HIIT) を 2 か月間継続して実施し、心肺機能、前脛骨筋およびヒラメ筋の重量、空間記憶能がどのように変化するかを明らかにする。
- (2) 脳梗塞発症前に継続して HIIT を実施することが、マイクロスフェア注入による多発性脳梗塞後の神経欠損症状や平衡機能にどのように影響するかを検討する。さらに、脳梗塞後の空間記憶障害を予防し得るかどうか、モリス水迷路試験を用いて明らかにする。

### 3. 研究の方法

- (1) 高強度インターバルトレーニング (HIIT) が下肢筋重量、耐久性、空間記憶能に及ぼす影響を検討した。実験は 2 か月間飼育室で飼育したコントロール群 (n=9) と、2 か月間週 3 回の HIIT を行った HIIT 群 (n=9) の 2 群に分けて行った。ラットに対する HIIT は、傾斜角度 15 度のトレッドミルを用いて行った。HIIT 時のトレッドミル走行は、最大走行速度の 80% で 2 分間、最大走行速度の 50% で 3 分間として、この運動を 3 回繰り返した。実験開始から 2 週間ごとに漸増負荷試験を実施して走行速度を評価し、HIIT 時のトレッドミル走行速度を変更した。2 か月間の HIIT 実施後、筋重量に及ぼす影響を評価するために体重当たりの長趾伸筋重量、ヒラメ筋重量を計測した。また、HIIT が耐久性に及ぼす影響を検討するために、トレッドミル走行耐久性試験を行った。さらに、HIIT が認知機能に及ぼす影響を検討するために、空間記憶能力を評価することが出来るモリス水迷路試験を行った。水迷路試験は直径 150cm、深さ 45cm の円形プールで行った。開始から 3 日間、水面から見えないプラットフォームを逃避台として設置して、ラットが逃避台へ辿り着くまでの時間を計測した。1 日 3 試行して、その中央値を逃避潜時として用いた。逃避潜時が延長するほど空間記憶能が低下したと判定した。
- (2) ラットに対する 2 か月間の HIIT が、多発性脳梗塞モデルラットの認知障害を予防し得るか、モリス水迷路試験を用いて検証した。実験群は 2 か月間 HIIT を行った後に麻酔下で右内頸動脈に生理食塩水を注入した sham 群 (n=4)、2 か月間 HIIT を行った後に麻酔下で右内頸動脈に塞栓物質である約 50  $\mu$ m のマイクロスフェア (MS) を注入した MS-ex 群 (n=5)、2 か月間飼育室で安静にした後に麻酔下で右内頸動脈に MS を注入した MS-非 ex 群 (n=4) とした。手術翌日に神経欠損症状を検討するためにロータロッド試験を行った。ロータロッド試験は、回転するロッド上でラットが走行を維持できる時間を計測するもので、脳梗塞後には走行時間が短縮することが報告されている。また、その 3 日後から、空間記憶能を検討するためにモリス水迷路試験を行った。

### 4. 研究成果

- (1) 高強度インターバルトレーニング (HIIT) が下肢筋重量、耐久性、空間記憶能に及ぼす影響を検討した。その結果、長趾伸筋の体重当たり重量はコントロール群と HIIT 群間で有意な差はなかった。ヒラメ筋の体重当たり重量はコントロール群  $0.33 \pm 0.03$  mg/g、HIIT 群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

0.38 ± 0.05mg/g であり、HIIT 群で有意に大きかった(p<0.05) (図1)。トレッドミル走行耐久性試験の結果はコントロール群 1284.6 ± 189.6sec, HIIT 群 1934.4 ± 17.9sec であり、HIIT 群で有意に耐久性が向上していた(p<0.05) (図2)。モリス水迷路試験の結果は、開始日と比較して2日目, 3日目, 4日目と有意に潜時が短縮した。それぞれの時点でコントロール群とHIIT 群間を比較したところ有意な差はなかった (図3)。

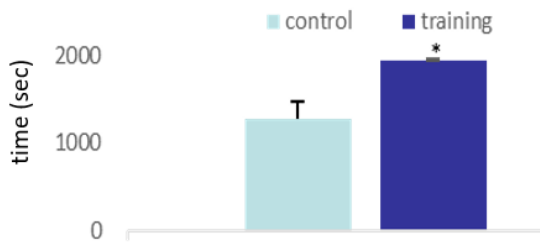


図1. The results of endurance capacity (\*p<0.05 for significance compared with control group using the unpaired t-test)

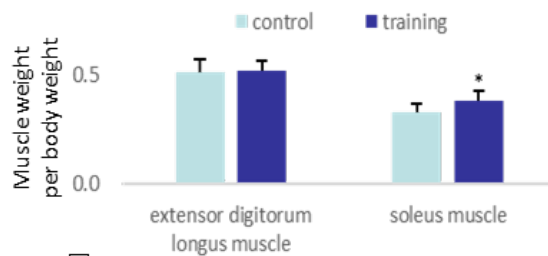


図2. The results of muscle weight assessment (\*p<0.05 for significance compared with control group using the unpaired t-test).

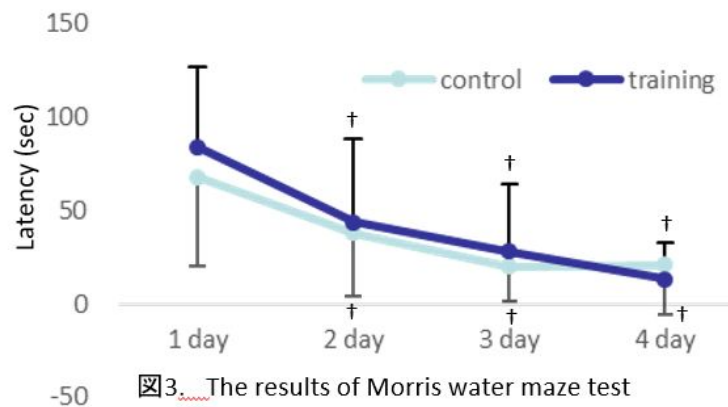


図3. The results of Morris water maze test (†p<0.05 for significance compared with 1<sup>st</sup> day in the same group using the one-factor repeated-measures ANOVA and Dunnett's test)

(2) ラットに対する2か月間のHIITが多発性脳梗塞モデルラットの認知障害を予防するか、モリス水迷路試験を用いて検証した。実験群は2か月間HIITを行った後に麻酔下で右内頸動脈に生理食塩水を注入したsham群(n=4), 2か月間HIITを行った後に麻酔下で右内頸動脈に塞栓物質である約50 μmのマイクロスフェア(MS)を注入したMS-ex群(n=5), 2か月間安静にした後に麻酔下で右内頸動脈にMSを注入したMS-非ex群(n=4)とした。ロータロッド試験の結果として術後の走行時間を術前の走行時間で除した変化率を算出したところ, sham群は1.7 ± 0.3, MS-ex群は0.3 ± 0.1, MS-非ex群は0.5 ± 0.7であった。MS-ex群, MS-非ex群はsham群と比較して有意に走行時間が低下していたことから, MS注入によって多発性脳梗塞を作成できたことが示された(図4)。

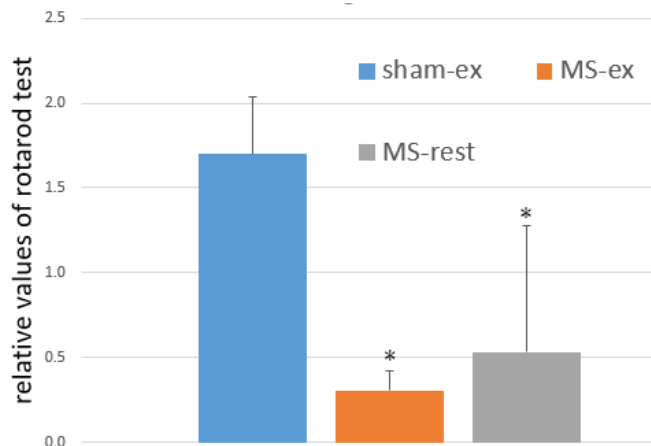


図4. The results of Rotarod test (\*p<0.05: compared with sham-ex group.)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

また、モリス水迷路試験の結果を(初日,2日目,3日目)で表すと,sham群( $91.3 \pm 35.8$ sec, $26.0 \pm 19.0$ sec, $23.0 \pm 18.7$ sec),MS-ex群( $79.8 \pm 39.6$ sec, $35.6 \pm 24.0$ sec, $19.0 \pm 5.1$ sec),MS-非ex群( $109.0 \pm 16.0$ sec, $75.0 \pm 55.1$ sec, $63.0 \pm 53.3$ sec)であった。それぞれの時点で3群間を比較したところ,sham群とMS-ex群に比較して2日目,3日目のMS-rest群は潜時が延長する傾向にあった( $p < 0.1$ , 図5)。

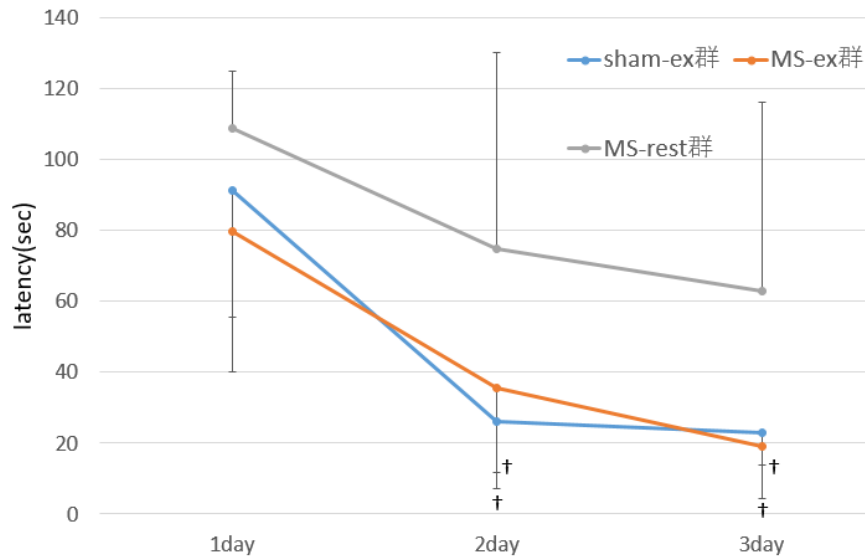


図5. The results of Morris water maze test  
( $p < 0.1$ : compared with MS-rest group.)

本研究の結果,2か月間のHIITは遅筋の筋重量を増大させるとともに心肺機能を向上させることが明らかになり,更に脳梗塞前のHIITの実施は脳梗塞後の認知機能の低下を予防する可能性があることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Hisashi Takahashi, Tomoshige Koga, Kenichi Kobara, THE INFLUENCE OF HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING ON SPATIAL MEMORY ABILITY IN RATS. the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2018 World Congress, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。