

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：12612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19702

研究課題名（和文）運動はヒトの海馬を本当に活性化するのか？

研究課題名（英文）Does acute exercise improve hippocampus function in humans?

研究代表者

安藤 創一（Ando, Soichi）

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・准教授

研究者番号：50535630

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ポジトロン断層法（PET）を用いて、一過性運動によりヒトの海馬で内因性のドーパミンの遊離がみられるかについて検討した。その結果、ラクロプライドの脳内分布を示す平均画像の解析結果からは一過性の有酸素運動によりヒトの海馬においてドーパミン遊離がみられる可能性が示唆された。次に、一過性の動的運動（足上げ運動）による海馬の糖取り込み代謝の変化を評価したが、一過性の動的運動では海馬における糖取り込みにより変化はみられなかった。これらの結果から、一過性の運動がヒトの海馬における神経伝達物質と糖取り込みにもたらす影響の一端が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が脳機能の維持や向上に効果的であることは広く知られている。特に海馬は運動により有益な効果がみられる領域であることが多くの動物実験の結果から示されてきた。しかし、運動により本当に海馬が活性化するのかについて、ヒトを対象として検討した研究は少ない。本研究は、PETを用いてこの疑問を解決しようとする点でオリジナリティが高い研究であるといえる。引き続き研究を継続し、より精度の高い解析を行うことで、運動と海馬の活性化について新しい知見が得られることが期待される。

研究成果の概要（英文）：It is well known that exercise has beneficial effects on human brain function. This is particularly so in the hippocampus function. However, it remains to be established how acute exercise influences dopamine neurotransmission and glucose metabolism in the hippocampus in humans. Therefore, we performed two studies using positron emission tomography. In the first study, we tested if acute exercise releases endogenous dopamine in the hippocampus. In the second study, we investigated whether acute dynamic exercise enhances glucose metabolism in the hippocampus. We observed that acute exercise tended to release endogenous dopamine in the hippocampus. We also observed that acute dynamic exercise did not influence glucose uptake in the hippocampus. The present results provide insight into the effects of acute exercise on dopamine neurotransmission and glucose metabolism in the human hippocampus.

研究分野：運動生理学

キーワード：運動 脳 海馬

## 1. 研究開始当初の背景

運動が脳機能の維持や向上に効果的であることは広く知られている。これまでのヒトを対象とした研究では、運動が脳機能にもたらす効果の検証には機能的磁気共鳴機能画像法 (fMRI) や近赤外線分光法 (NIRS) などのイメージング機器を用いることが一般的である。しかしながら、研究対象となる生理学的メカニズムや神経基盤の解明などの検証には侵襲的な手法が必要な場合は動物モデルを用いる必要がある。したがって、現在知られている運動と脳に関する生理学的メカニズムを示したエビデンスには、ヒトでは直接的に検証されていないものが多いのが現状である。

脳の海馬は記憶や認知などの機能を担っている領域である。げっ歯類の研究から海馬では運動により生涯を通じて神経新生が起こることが示されており (Van Praag et al. 2002), これはヒトの成人でも同様にみられると考えられてきた。しかし、近年、Sorrellsらは、幼児期を過ぎると加齢とともに神経新生は急激に低下し、成人ではほとんどみられないという従来の通説を翻す結果を示した (Sorrells et al. 2018)。現在でも、この結果の違いに関する議論は続いているが、この結果は動物モデルを用いた研究結果が必ずしもヒトにあてはまらない可能性を示唆している。したがって、これらの知見はヒトを対象とした研究による直接的な検証の重要性を強調するものである。

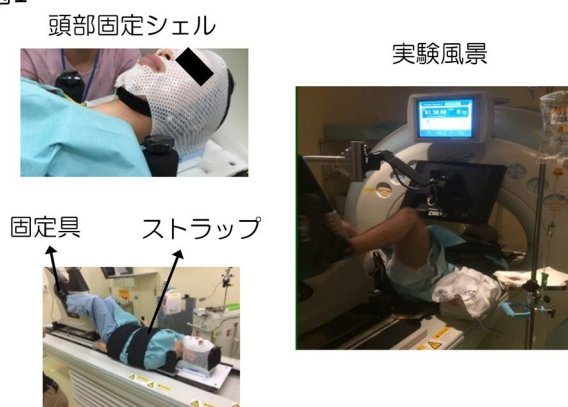
## 2. 研究の目的

現在、運動が海馬を活性化させるということが広く提唱されているが、その根拠となっているものは、動物モデルを用いた研究である。しかし、上述の動物モデルの研究とヒト研究との潜在的な違いを考えると、運動がヒトの海馬を活性化することを直接的に明らかにすることは、科学的エビデンスを正しく伝えるとともに、なぜ一回の運動でもヒトの脳機能の維持・向上につながるのかを示す重要な知見となるものである。そこで本研究では、“運動はヒトの海馬を本当に活性化するのか？”というこれまで直接的に明らかにされていない疑問を解決することを目的とした。

## 3. 研究の方法

ポジトロン断層法 (PET) は脳深部での神経伝達物質の遊離と脳代謝を測定することが可能なイメージング装置である。これは MRI や NIRS 等、他のイメージング装置にはない大きな利点である。近年、軽強度の運動中にも測定ができることが示されてきた (Hiura et al. 2014)。そこで我々の研究グループでも、自転車エルゴメーターによる運動時に頭部固定シェル、ストラップベルト、靴の固定具を用いて運動時の PET による測定を可能とする実験手法を確立し (図 1)、運動時の PET 測定を可能とする仕組みを作った。

図1



ヒトの海馬は腹側被蓋野を起点とする A10 神経を介してドーパミン神経系の投射を受ける。そこで実験 1 では、海馬における内因性のドーパミン遊離を定量化することを試みた。薬剤として、ドーパミン D2 受容体の拮抗薬であり [11C]ラクロプライドを用いる。ドーパミン D2 受容体の密度は大脳基底核で高いが、海馬でもラクロプライドを用いたドーパミン D2 受容体の定量的評価が受け入れられている (Nyberg et al. 2016)。しかし、海馬のような深部の小さい脳領域の PET 画像と MRI 画像を重ね合わせる際には、全被験者データの標準化では精度が低下してしまう。そこで我々の研究グループでは、PET の平均画像と個人の解剖画像をもとにして、同一の関心領域をとることで、ドーパミン結合能 (結合の程度を示す値) のデータ条件間の比較を可能にする方法を用いた。

次に実験 2 では、一過性の動的運動による海馬の代謝変化の定量化を計測した。運動には足上げ運動を用い、薬剤として [18F]フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた。FDG は糖と

よく似た薬剤であり，糖と同様にグルコーストランスポーターにより細胞に取り込まれる．したがって，FDG の海馬での取り込みを評価することで，海馬の糖代謝を評価することができる．以上の 2 つの実験結果をもとにして，運動によりドーパミン神経系を介して海馬が活性化するかどうかをヒトにおいて明らかにすることとした．

#### 4．研究成果

本研究の結果，ラクロプライドの脳内分布を示す平均画像の解析結果からは一過性の有酸素運動によりヒトの海馬においてドーパミン遊離がみられる可能性が示唆された．今後は得られたデータの解析の精度をより高めていく必要がある．一方，一過性の足上げ運動では海馬における糖取り込みにより変化はみられなかった．これは局所的な運動は脳の海馬の代謝に大きな影響を与えないことを示唆している．

これらの結果から，一過性の運動がヒトの海馬における神経伝達物質と糖取り込みにもたらす影響の一端が明らかとなった．

#### 引用文献

van Praag et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature. 2002 Feb 28;415(6875):1030-4.

Sorrells et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Nature. 2018 Mar 15;555(7696):377-381.

Hiura et al. Changes in cerebral blood flow during steady-state cycling exercise: a study using oxygen-15-labeled water with PET. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Mar;34(3):389-96.

Nyberg et al. Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jul 12;113(28):7918-23.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ando S, Komiyama T, Tanoue Y, Sudo M, Costello JT, Uehara Y, Higaki Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Cognitive Improvement After Aerobic and Resistance Exercise Is Not Associated With Peripheral Biomarkers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Behav Neurosci	6. 最初と最後の頁 853150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbeh.2022.853150.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ando S, Takagi Y, Watanabe H, Mochizuki K, Sudo M, Fujibayashi M, Tsurugano S, Sato K.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Effects of electrical muscle stimulation on cerebral blood flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurosci	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12868-021-00670-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sudo M, Costello JT, McMorris T, Ando S.	4. 巻 16
2. 論文標題 The effects of acute high-intensity aerobic exercise on cognitive performance: A structured narrative review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Behav Neurosci	6. 最初と最後の頁 957677
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbeh.2022.957677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安藤創一, 藤本敏彦, 田代学
2. 発表標題 運動による認知パフォーマンスの向上：ドーパミンの関与
3. 学会等名 日本体力医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤創一
2. 発表標題 運動と認知機能を支える基盤
3. 学会等名 日本運動生理学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤創一
2. 発表標題 低酸素環境での運動による認知パフォーマンスの変化とその低下の予防法
3. 学会等名 日本体力医学会（招待講演）
4. 発表年 2022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
研究 分担者	田代 学  (Tashi ro Manabu)  (00333477)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・ 教授  (11301)	
研究 分担者	藤本 敏彦  (Fujimoto Toshihiko)  (00229048)	東北大学・高度教養教育・学生支援機構・准教授  (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------