

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282216

研究課題名(和文) 運動は本当に認知機能を向上させるのか？

研究課題名(英文) Can physical exercise improve perceptual and cognitive abilities?

研究代表者

七五三木 聡 (Shimegi, Satoshi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20271033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：身体運動はアセチルコリンなどの神経修飾物質を介して認知機能を改善する可能性が指摘されている。そこで本研究は、視覚認知機能に対する脳内AChの効果およびその作用機序を解明することを目的として、ラットを用いた行動実験・電気生理実験・神経薬理実験を実施した。脳内アセチルコリン濃度を薬理的に増加させると、視覚刺激検出課題(認知行動課題)により評価される刺激検出能は改善し、逆に減少させると課題に関わる長期記憶の想起障害により課題遂行そのものが困難になった。アセチルコリンは、一次視覚野ニューロンの視覚応答を応答ゲイン調節と呼ばれる様式により促進性および抑制性に修飾し、視覚情報処理を最適化した。

研究成果の概要(英文)：Physical exercise has been hypothesized to improve the cognitive functions via the actions of neuromodulators such as acetylcholine. To elucidate the actions of acetylcholine (ACh) on visual perceptual and cognitive functions and the underlying neuronal mechanisms, we conducted the behavioral, electrophysiological, and neuropharmacological experiments on long-evans rats. The animal performed visual stimulus detection task with or without receiving ACh-related drugs. Increasing brain ACh concentration improved behavioral stimulus detectability, and decreasing one impaired the execution of the task itself because of the retrieval difficulty of long-term memory concerning the task. ACh applied directly to the primary visual cortex facilitated or suppressed the neuronal visual responses in a modulatory manner of response gain control which optimizes visual information processing.

研究分野：認知行動科学

キーワード：アセチルコリン 視覚情報処理 認知行動 一次視覚野 反応ゲイン調節 記憶想起 ムスカリン受容体 神経修飾物質

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進行に伴う認知症患者の急増は大きな社会問題となっている。認知症の予防策として身体運動の効果が注目されており、ヒトから実験動物レベルにまで渡る多くの研究が行われているが、その効果には研究間で大きなばらつきがあり、また、個人差・個体差も大きい。そのため、なぜ効果があるのか・ないのかなど不明な点が多く、実際の生活場面においてどのような運動をすれば最適な効果が得られるのか、運動以外の対策はないのか、などの重要な問題が残されている。このような背景の原因となっているのが、メカニズムに関する知見・理解の不足である。認知症そのものの発症機序がまだ未確定であることに加え、身体運動そのものがどのような作用機序により脳神経の何を改善するのかなどが未解決のままである。そのため、これらのメカニズムの解明こそが、認知症の予防・改善策の確立に不可欠である。

近年、第3の認知症として知られるレビー小体型認知症は、物体・空間認識障害、幻視などの視覚認知障害の併発を特徴とし、アセチルコリン (ACh) 分解酵素の阻害薬である塩酸ドネペジルの投与により、これらの視覚障害が劇的に改善することが知られている (Campbell et al. *Drugs Aging*, 2001)。このことから、視覚皮質における ACh 系の機能低下がレビー小体型認知症の主たる病因であること、また、正常な視覚機能の維持に視覚皮質内の ACh による修飾作用が必要不可欠であることが示唆される。

### 2. 研究の目的

身体運動は脳内において様々な中枢性神経修飾物質の放出を促進することが知られている。ノルアドレナリンやセロトニンとともに ACh も放出量が増加する神経修飾物質の一つである。ACh は学習・記憶・認知などの高次脳機能と深く関わっていることが多数報告されており、そのため、身体運動は ACh などの神経修飾物質を介して認知機能に関わる脳情報処理を短期的また長期的に改善する可能性がある。そこで、本研究は、視覚認知機能に対する脳内 ACh の効果およびその作用機序を解明することを目的として、ラットを用いた行動薬理実験・電気生理実験・神経薬理実験を実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 行動実験

視覚機能および視覚認知機能の定量評価法として、身体的拘束を強い自由行動下のラットに視覚刺激検出課題を実施し、行動学的な視覚刺激検出能 (検出閾値) をコントラスト感度として計測した。視覚刺激として輝度がサイン波状に変化する縞刺激を使用し、その輝度差 (コントラスト) を減少させた時に検出可能なコントラストを測定し、その逆数を視覚刺激検出能として評価した。

#### (2) 電気生理実験

頭部を脳定位置固定装置に固定したラットの一次視覚野 (V1) に電極を刺入し、縞刺激に対する単一ニューロン活動を分離・記録した。

### 4. 研究成果

#### (1) 視覚認知機能計測システムの開発

ヒトの認知症の診断基準は、「認知障害と記憶障害の両方を発現していること」となっている。そこで、認知および記憶の両機能を必要とする二者強制選択法および階段法を融合した視覚刺激検出能計測システムを開発した。

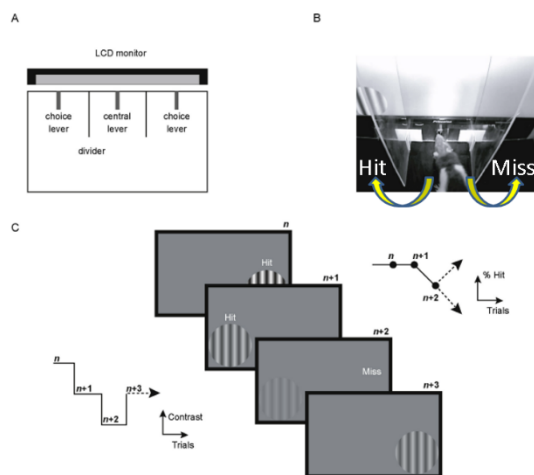


図1. 視覚刺激検出能計測システム

図1は、本システムの概略図(A)と実際の映像(B)、そして階段法の概略(C)を示している。課題用ボックス内には3つのレバーが設置されており、中央の開始レバーを操作すると、眼前にあるモニターの左右どちらかに縞刺激が呈示される。ラットが刺激を検出し、刺激側のレバーを操作すると報酬としての水がレバー先端から与えられる。正解する毎に縞刺激のコントラストを小さくしていくことで、ラットの視覚刺激検出限界能を直接測定することができる。これにより、ラットは人や他の動物と類似したコントラスト-空間周波数(SF)関数を有しており、その感度は縞刺激の方位や時間周波数に影響されず、視覚刺激のサイズに依存することが明らかになった。また、本装置を利用することで、ラットに再現性よく2週間以内で課題を学習させることが可能となった (Soma et al. *Behav Brain Res*, 2013)。

#### (2) 視覚刺激検出課題の効率的訓練方法開発

覚醒動物を用いた行動学的な視覚刺激検出能計測の実施には、ラットによる視覚刺激検出課題そのものの学習が不可欠であり、通常数週間の訓練を必要とすることから、研究遂行上のボトルネックとなっていた。そこで、視覚刺激や報酬の与え方などに工夫を凝らした新たな実験プロトコルを確立し、効率よく1週間以内でラットに課題を学習させることが可能になった (Soma et al. *Physiological Reports*, 2014)。

(3) 脳内 ACh のコントラスト感度上昇作用

ACh 分解酵素の阻害薬である塩酸ドネペジルをラットに腹腔内投与し、視覚刺激検出能を測定した結果、視覚刺激の空間周波数や大きさなどの検出課題の難易度に依存してコントラスト感度が改善することを見出した (Soma et al. Behav Brain Res, 2013)。

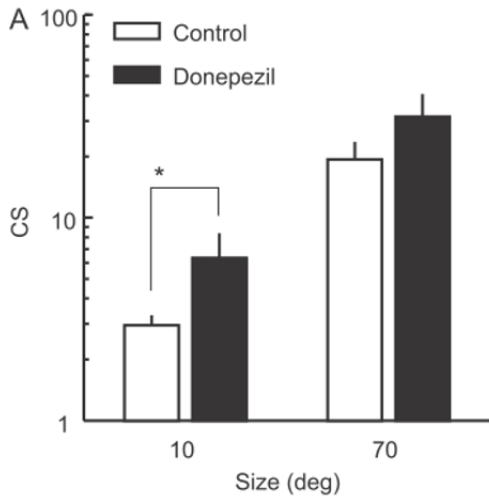


図2. コントラスト感度に対するドネペジルの効果

これは、ACh の脳内濃度がただ単に視覚刺激検出能に影響するだけでなく、見にくいモノを見る際にこそ影響が顕著に表れる刺激文脈依存的効果であることを示す重要な結果となった。

(4) ACh による視覚皮質ニューロンの視覚応答修飾機能

ドネペジルの腹腔内投与によるコントラスト感度の改善効果は、ACh が視知覚に直接関与することを強く示唆するものの、その作用機序については、視覚皮質や外側膝状体などの視覚情報処理に対する影響とともに、前頭前皮質に対する作用による注意機能や感覚情報の読み出し機能の亢進の可能性などが残り、不明なままである。そこで、ラットの一次視覚野 (V1 野) ニューロンの視覚応答に対する ACh の反応修飾効果を検討した。

記録中の V1 ニューロンに対して微小イオン泳動法により ACh を局所投与することで、視覚応答に対する修飾効果を検討した (Soma et al. Sci Rep, 2013, 図 3)。

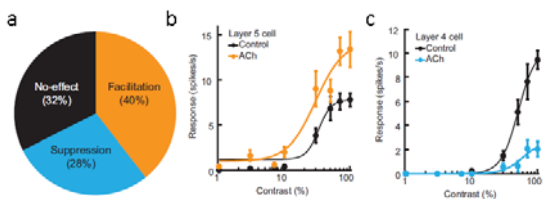


図3. V1ニューロンのコントラスト-視覚応答曲線に対する微小イオン泳動法により局所投与されたAChの効果

ACh の主たる効果は視覚応答促進効果であり (図 3 a)。そこで視覚刺激の入力強度に相当する刺激コントラストを変化させた時の視覚応答を「刺激コントラスト-視覚応答曲線」として関数化し、ACh がこの関数をどのよう

に変化させるのかを検討したところ、促進効果が観察されたほとんどのニューロンにおいて、AChはその関数の形そのものを変えずに、各刺激コントラストに対する応答を増加させるレスポンス (応答) ゲインコントロールと呼ばれる調節で促進効果を引き起こすことがわかった (図 3 b)。促進性の応答ゲインコントロールにより単一ニューロンレベルでの刺激検出能および弁別能の向上が期待できる。その一方で抑制性効果も観察され、その作用も関数の形を変えない応答ゲインコントロールであることがわかった。

AChを放出するコリン作動性ニューロンは、前脳基底部のマイネルト核から大脳皮質全域に投射し、皮質全体の活動レベルを調節するとともに V1 でも広範囲に影響を及ぼす。そのため、微小イオン泳動法による局所的な ACh 投与により得られる結果は、生理的条件下での修飾効果を反映していない可能性がある。そこで、マイネルト核からの ACh 放出を模倣した浸潤投与法を用いて単一ニューロン記録実験を行った (Soma et al. PLOS ONE 2013, 図 4)。

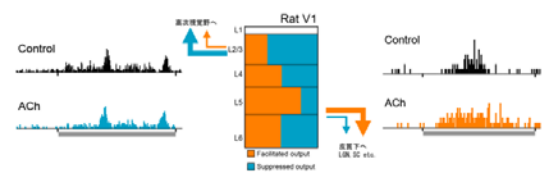


図4. V1ニューロンの視覚応答に対する浸潤投与法により広範囲に投与されたAChの効果

その結果、V1 の広範囲に作用した ACh は、V1 の層特異的にコントラスト-神経細胞の反応曲線を修飾することを明らかになった。特に、V1 において高次視覚野へ出力する 2/3 層では、ACh は縞刺激の位相選択的に応答を抑制し、必要最小限の発火で効率的に視覚刺激の情報を伝達すること、一方、眼球運動を司る上丘へ出力する 5 層では縞刺激の位相に関係なく視覚応答を促進し、刺激の有無を上丘へ伝達していることが明らかになった。

(5) 認知課題に関わる長期記憶の想起に果たす ACh の役割

加齢やアルツハイマー病に伴う認知機能の低下が脳内の ACh の機能障害と関係するというコリン作動性仮説 (コリン仮説) が約 30 年前に提唱され、多くの検証が為されてきた。しかし、脳内の ACh 濃度を上昇させるドネペジルの効果には大きな個人差・個体差があり、また、動物実験のほとんどが覚えて間もない記憶を扱う研究であったため、毎日繰り返している日課のような認知的行動に関わる記憶 (十分に訓練された記憶) において、その想起にアセチルコリンが必要なのが不明のままであった。

そこで、この点を明らかにするために、上述の視覚刺激検出課題を一カ月間継続して毎日訓練した後に、ラットに ACh のムスカリン性受容体阻害薬の効果を検討した (図 5)。なお、本視覚刺激検出課題は、私たちが日頃行って

いる認知行動に類似しており、道具操作（レバー引き）や課題の手続きの記憶を必要とする認知行動課題である。

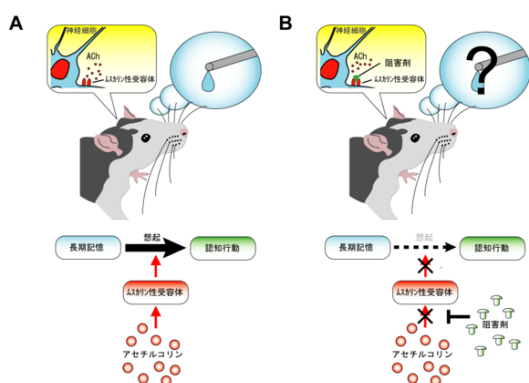


図5. ムスカリン性ACh受容体が活性化されないと長期記憶の想起を要する認知行動が出来なくなる

その結果、ムスカリン受容体拮抗薬の腹腔内投与により、ラットはまったく課題を行わなくなる。また、時間とともに拮抗薬の効果が弱まるにつれて、課題の訓練で学んだ手順どおりに記憶が想起され行動できるようになること、最終的には通常通りの課題遂行が可能になることが明らかになった (Soma et al. *Front Aging Neurosci*, 2014)。これらの結果は、通常レベルで分泌される ACh がムスカリン性受容体の活性化を通して、認知的課題についての記憶の正常な想起に関与していることを示唆する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- ① Satoshi Shimegi, Ayako Ishikawa, Hiroyuki Kida, Hiroshi Sakamoto, Shin-ichiro Hara, and Hiromichi Sato (2014, August) Spatiotemporal characteristics of surround suppression in the primary visual cortex and the lateral geniculate nucleus of cat. *Journal of Neurophysiology* 112:603-619 doi: 10.1152/jn.00221.2012.査読有
- ② Satoshi Shimegi, Shogo Soma, Naofumi Suematsu, Ryo Mizuyama, Yasuto Tanaka and Hiroyuki Fujie (2014) How a neuron perceives visual motion during self-motion. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 3: 235-240. 査読有 doi: 10.7600/jpfs.3.235
- ③ Shogo Soma, Naofumi Suematsu, Satoshi Shimegi (2014) Efficient training protocol for rapid learning of the two-alternative forced-choice visual stimulus detection task. *Physiological Reports* 2: e12060. doi: 10.14814/phy2.12060. 査読有
- ④ Shogo Soma, Naofumi Suematsu, Satoshi Shimegi (2014) Blockade of muscarinic receptors impairs the retrieval of well-trained memory. *Frontiers in Aging Neuroscience* 6:63. doi: 10.3389/fnagi.2014.00063. 査読有
- ⑤ Tomoyuki Naito, Masahiko Okamoto,

Osamu Sadakane, Satoshi Shimegi, Hironobu Osaki, Shin-ichiro Hara, Akihiro Kimura, Ayako Ishikawa, Naofumi Suematsu, Hiromichi Sato (2013) Effects of stimulus spatial frequency, size, and luminance contrast on orientation tuning of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of cat.

*Neuroscience Research* 77: 143-154.

doi: 10.1016/j.neures.2013.08.009.

⑥ Shogo Soma, Naofumi Suematsu, Satoshi Shimegi (2013) Cholinesterase inhibitor, donepezil, improves visual contrast detectability in freely behaving rats.

*Behavioural Brain Research*.

doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.022. 査読有

⑦ Shogo Soma, Satoshi Shimegi, Naofumi Suematsu, Hiroshi Tamura, and Hiromichi Sato (2013) Modulation-specific and laminar-dependent effects of acetylcholine on visual responses in the rat primary visual cortex. *PLoS One* 8(7):e68430.

doi: 10.1371/journal.pone.0068430. 査読有

⑧ Shogo Soma, Satoshi Shimegi, Naofumi Suematsu, and Hiromichi Sato (2013) Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex.

*Scientific Reports* 3:1138.

doi: 10.1038/srep01138. 査読有

⑨ Akihiro Kimura, Satoshi Shimegi, Shin-ichiro Hara, Masahiro Okamoto, and Hiromichi Sato (2013) Role of GABAergic inhibition on shaping the spatial frequency tuning of neurons and its contrast dependency in dorsal lateral geniculate nucleus of cat. *European Journal of Neuroscience* 37:1270-1283

doi: 10.1111/ejn.12149. 査読有

〔学会発表〕(計 18 件)

- ① 七五三木聡 (2016) 一次視覚野ニューロンの神経活動から考える視覚意識の作り方. ブレイン・コンピューティング研究講演会. 愛知県西尾市
- ② 佐藤彰典、角田圭輔、水山遼、七五三木聡 (2016) セロトニン自由行動下ラットの視覚検出能を向上させる. 第 93 回日本生理学会大会. 札幌コンベンションセンター
- ③ 角田 圭輔、七五三木聡 (2016) カフェインによる自由行動下ラットの視覚刺激検出能の向上. 第 93 回日本生理学会大会. 札幌コンベンションセンター
- ④ 七五三木聡 (2015) Monoaminergic / cholinergic modulation of neuronal visual information processing and behavioral contrast detectability. 第 58 回日本神経化学大会シンポジウム「Neuronal modulation and activity dependent changes in the visual system」. 大宮ソニックシティ
- ⑤ 七五三木聡 (2015) 次視覚野ニューロンの

受容野周囲抑制現象から考える視知覚形成の神経機構生理学研究所研究会「視知覚の現象・機能・メカニズム - 生理学的、心理物理学的、計算論的アプローチ」. 岡崎コンファレンスセンター

⑥水山 遼、相馬祥吾、末松尚史、七五三木聡 (2015) ノルアドレナリンは $\beta$ アドレナリン受容体を介して自由行動下ラットの視覚刺激検出能を向上させる. 第 92 回日本生理学会大会. 神戸国際会議場

⑦Naofumi Suematsu, Akinori Sato, Akihiro Kimura, Satoshi Shimegi, and Shogo Soma (2015) Quantitative evaluation of perceptual and neuronal brightness vision of retinitis pigmentosa model rat. The 45th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Chicago, U. S. A.

⑧水山遼、相馬祥吾、末松尚史、七五三木聡 (2014) 自由行動下ラットの視覚刺激検出課題におけるアドレナリン受容体の影響. 第 107 回近畿生理学談話会. 兵庫医療大学

⑨ Shogo Soma, Naofumi Suematsu, and Satoshi Shimegi (2014) Behaviorally measured visual contrast sensitivity of Royal College of Surgeons Rats and its temporal loss. The 44th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. 433.05, Washington D. C., U. S. A.

⑩Kimura Akihiro, Shimegi Satoshi, Sato Hiromichi (2014) Underlying mechanisms of temporal shrinkage of receptive field of relay cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. 第 37 回日本神経科学大会. パシフィコ横浜

⑪Soma Shogo, Suematsu Naofumi, Shimegi Satoshi (2014) Measurements of contrast sensitivity in the Royal College of Surgeons Rats. 第 37 回日本神経科学大会. パシフィコ横浜

⑫七五三木聡、木村晃大、相馬祥吾、末松尚史 v 佐藤彰典、水上遼、佐藤宏道 (2014) 初期視覚系の受容野周囲抑制に関与する神経機構. 視覚科学フォーラム第 18 回研究会. 前橋工科大学

⑬佐藤彰典、相馬祥吾、末松尚史、七五三木聡 (2014) 網膜色素変性モデル動物におけるコントラスト感度の経時的評価. 視覚科学フォーラム第 18 回研究会. 前橋工科大学

⑭好岡大輔、相馬祥吾、末松尚史、七五三木聡 (2014) 覚醒ラット V1 におけるコリン作動性ゲインコントロール. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島大学

⑮相馬祥吾、末松尚史、七五三木聡 (2014) コリンエステラーゼ阻害剤は自由行動下ラットのコントラスト感度を改善する. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島大学

⑯七五三木聡、原真一郎、木村晃大、相馬祥吾、末松尚史、佐藤宏道 (2013) ネコ視覚系における明るさの恒常性に相関する神経活動. 視覚科学フォーラム第 17 回研究会. 立命館

大学

⑰ Shimegi Satoshi, Hara Shin'ichiro, Kimura Akihiro, Soma Shogo, Sato Hiromichi (2013) Neural correlates of the lightness constancy in the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) and the retina of the cats. 第 36 回日本神経科学大会. 国立京都国際会館

⑱ Soma Shogo, Shimegi Satoshi, Suematsu Naofumi, Sato Hiromichi (2013) Functional role of cholinergic system in the rat primary visual cortex. 第 36 回日本神経科学大会. 国立京都国際会館

〔図書〕 (計 4 件)

① 七五三木聡 (2015) 視知覚・認知の発達. 子どもと発育発達 13(2): 74-80, 杏林書院

② 佐藤宏道、内藤智之、七五三木聡 (2013) 第 6 章 視覚. 真鍋俊也、森寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川剛 (編) 脳神経科学イラストレイテッド (羊土社)

③ 七五三木聡 (2014) Section 3-3 脳内視覚機能. 宮村実晴 (編) (2014、平成 26 年 9 月) ニュー運動生理学, 真興交易医書

④ 七五三木聡 (2014) 第 10 章 運動と認知機能. 勝田茂・征矢英昭 (編)、運動生理学 20 講, 朝倉書店

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

七五三木 聡 (SHIMEGI SATOSHI)  
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 20271033

### (2) 研究分担者

木津川 尚史 (KITSUKAWA TAKASHI)  
大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授  
研究者番号: 10311193