

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04754

研究課題名(和文)身体活動量を規定する要因とその増減に対する脳機能の適応・不適応

研究課題名(英文) Delineating determinants of physical activity and adaptation of brain function in response to increase/decrease in physical activity

研究代表者

西島 壮(Nishijima, Takeshi)

東京都立大学・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) 19,500,000円

研究成果の概要(和文)：実験動物の身体活動に着目し、身体活動量の多寡がどのように決定されているのか、さらに身体活動量の増減が脳にどのような適応・不適応をひき起こすか検討した。研究の結果、マウスの飼育環境を変化させても身体活動量は変化せず一定に保たれること(身体活動量の恒常性)、さらに身体活動量の恒常性を保つためには社会的交流が必須であることが明らかとなった。また身体活動量の絶対量を増やすことは脳機能を高めるための十分条件ではなく、社会的交流の存在下で身体活動を行うことが重要であることが明らかとなった。以上の結果は、身体活動量の調節に対する生物学的理解を深め、身体不活動を防ぐための有効な基礎的知見となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が心身の健康増進に重要であることは疑う余地がない。しかしながら、意欲のない者に運動を実施・継続させることは困難を極め、その解決に向けた基礎研究も乏しい。そこで本研究は「そもそも生体の身体活動量はどのように調節されているのか」を明らかにすることを目指し、その結果、たとえ環境が変化しても身体活動量は至適レベルで維持されること、さらに身体活動量の恒常性を保つためには社会的交流が必要であることが明らかとなった。現行の身体活動基準は強度と量だけで規定されているが、本研究は身体不活動を防ぐためには新たに社会的交流の有無を含める必要性を強く示唆している。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to delineate determinants of ambulatory home-cage activity and examined how changes in home-cage activity affect hippocampal neurogenesis in mice. We found that changes in housing condition (environmental enrichment, small cage) did not affect ambulatory home-cage activity in mice, suggesting that physical activity is regulated in a homeostatic manner, and social interaction might be a critical for the homeostatic regulation of physical activity. We also found that increasing absolute amount of physical activity is not a critical factor for improving brain function, but physical activity with social interaction is more important. Our finding would help for better understanding of regulation of physical activity and preventing physical inactivity, a risk factor for neuropsychological disorders.

研究分野：スポーツ科学、神経科学

キーワード：身体活動 身体不活動 豊かな環境 海馬 神経新生 社会的交流

## 1. 研究開始当初の背景

文明の発展にともない、我々の身体活動量は著しく減少し、世界中で約3人に1人が身体活動量の推奨基準を満たしていない(不活動、physical inactivity)という危機的状況である(Hallal, Lancet, 2012)。身体不活動は生活習慣病だけでなく、認知症やうつ病など様々な神経疾患の原因である。したがって身体不活動の予防・改善は重要な課題であるが、有効な対策は未だ確立されていない。そこでエビデンスに基づいた不活動の予防・改善を実現するために、申請者は「そもそも身体活動量はどのような要因で増加・減少するのか？」を理解することが重要と考えた。

本研究の鍵となる実験動物(マウス)のケージ内活動量は、小型活動量計(nanotag、キッセイコムテック社製)を用いて計測する。これは3軸加速度センサーを内蔵した、いわゆる実験動物用の万歩計である。1円玉程度と小型で体内に埋込み使用するため、従来の活動量計測法(赤外線センサー、圧センサーなど)のようにマウスを単独で飼育する必要がなく、群飼育下で活動量を計測できる。実験動物にとって単独飼育(孤立)は社会的ストレスであり、特に脳を対象とした研究では極力避けなくてはならない。しかし、従来の活動量計測法は群飼育下で使用できなかった。さらに、小型活動量計を用いることにより、飼育環境が変わっても活動量を計測できるという大きな利点を有する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、実験動物の身体活動(飼育ケージ内における自発的な移動行動)に着目し、身体活動量の多寡がどのように決定されているのか、さらに身体活動量の増加(あるいは減少)が脳にどのような適応(あるいは不適応)をひき起こすか明らかにすることであった。

## 3. 研究の方法

実験は全て、雄性 C57BL/6 マウスを用いて行った。4週齢時に搬入し、小型活動量計(nanotag<sup>®</sup>、キッセイコムテック社製)を埋込み可能な大きさ(10週齢)まで予備飼育した。麻酔下で腹腔内に活動量計を埋込み、直後から活動量を計測した。各種実験介入は、nanotag 埋め込みから1週間の回復期間を設け、開始した。実験介入終了後、麻酔下で脳を摘出し、免疫組織化学的手法を用いて海馬における神経新生(Ki-67 陽性細胞密度、DCX 陽性細胞密度)を解析した。

## 4. 研究成果

1) nanotag の重量は約2.5g(現行モデルは約2.7g)あり、これはマウスの体重の約10%に相当する。そこで nanotag の腹腔内への埋め込みが身体活動量および海馬神経新生に影響するか確認した。なお、本実験では nanotag 埋め込み前から身体活動量を計測する必要があるため、身体活動量は赤外線センサーを用いて測定し、そのためにマウスは全て単独(1匹/ケージ)で飼育した。その結果、nanotag の埋め込みより身体活動量は一時的に減少するが、埋め込みから1週間後には対照群および偽手術群と同程度まで回復した。また nanotag の埋め込みは、海馬神経新生を抑制しなかった。さらに nanotag により計測された身体活動量は、赤外線センサーにより測定された身体活動量と有意な正の相関が認められた( $r > 0.9$ )。以上の結果から、nanotag 埋め込みから1週間の回復期間を設けることにより、nanotag 埋め込みの影響なく身体活動量が計測できることが確認された(投稿中)。

2) 社会的孤立は身体活動量を減少させることが示唆されているが、その実験的に直接明らかにした報告はない。そこで社会的孤立、すなわち集団飼育から単独飼育への変更が身体活動量に及ぼす影響を検討した。なお本実験は、体内埋め込み型の活動量計を用いるからこそ実施できる実験である。その結果、身体活動量は単独飼育により徐々に減少し、4週間後には約30%減少した。また身体活動量の変化を詳細に検討したところ、高活動期(5分間に301カウント以上のエポック)が顕著に減少し、一方で不動期(5分間に0カウントのエポック)が増加することが明らかとなった。以上の結果から、社会的孤立は身体活動量を減少させることが明らかとなった(投稿中)。

3) 豊かな環境(広い飼育ケージ、遊具、仲間)は脳機能を向上させることが多くの研究により報告されている。それは身体的・認知的・社会的刺激の増加が関与すると信じられていたが、果たして豊かな環境により身体的刺激、すなわち身体活動量が増加するかは明らかにされていない。そこで豊かな環境が身体活動量に及ぼす影響を検討した。その結果、予想に反して、マウスを豊かな環境に移しても身体活動量は増加せず、一定の活動量で維持された。この結果は、身体活動量は体温や血糖値と同じように生体にとって至適水準に恒常的に調節されている可能性を示唆する。一方、先行研究と同様に豊かな環境により海馬神経新生は促進された。すなわち、豊かな環境による海馬神経新生を促進は、身体活動量の増加によるものではないことが明らかとなった。

4) 豊かな環境でもマウスの身体活動量は一定に維持されることを明らかにしたが、この結果は「群飼育条件」で得られたものであった。群飼育による社会的交流はマウスの様々な生体反応に関わることが報告されている。そこで「群飼育による社会的交流が、マウスの身体活動量を一定に保つ効果をもたらす」と仮説を立て、その検証に取り組んだ。その結果、単独で飼育されたマウス(社会的交流なし)は豊かな環境下で身体活動量が顕著に増加し、その反応パターンは群飼育されたマウス(社会的交流あり)と異なることが明らかとなった。この結果は仮説を支持し、社会的交流が身体活動量の恒常性を維持するために重要な役割を果たしていることを示唆している。さらに、単独で飼育された場合は、たとえ環境を豊かにしても神経新生は促進されなかった。この結果は、豊かな環境による海馬神経新生の促進は、社会的孤立により抑制されることが明らかとなった。

5) これまでの結果から、マウスを豊かな環境下で飼育しても身体活動量は増加せず一定に保たれること(身体活動量の恒常性)さらにこの身体活動量の恒常性を保つためには社会的交流(集団飼育)が必須であることが明らかとなった。この現象が他の環境変化によっても再現されるか明らかにするため、「飼育環境の狭小化」により検証した。その結果、マウスの飼育環境を狭小化すると身体活動量は減少するが、その減少量は単独飼育と比較して集団飼育で抑制された。この結果は、これまでの「豊かな環境」介入において得られた知見を支持するものであった。

6) 「マウスの身体活動量はあるセットポイントで恒常的に調節されており、そのセットポイントは幼少期の経験により決定されている」という仮説を立て、検証した。その結果、たとえマウスを幼少期から豊かな環境で飼育しても、成熟マウスの身体活動量は通常ケージで飼育されたマウスと同程度であった。この結果は、マウスの身体活動量のセットポイントは先天的に決定されていることを示唆している。

7) 脳神経疾患を発症すると身体活動量が減少し、さらに身体活動量の減少がさらに症状の進行を加速させることが指摘されている。そこで脳神経疾患による身体活動量の減少が、社会的交流により抑制されるのか検討した。本実験では活動量が顕著に低下する脳疾患モデルの作成を目指し、中大脳動脈結紮による脳梗塞モデル、エンドセリン投与による脳虚血モデル、60HDA投与によるパーキンソン病モデルの作成をめざし条件検討を重ねてきたが、残念ながら研究期間内に再現性高く脳疾患モデルを作成することができなかった。現在、引き続き、脳疾患によって引き起こされる身体活動量の減少、およびそれに伴う脳機能低下を予防するための方略について検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0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 西島 壮	4. 巻 22
2. 論文標題 運動中断が脳機能に及ぼす弊害を知る：不活動研究の必要性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオメカニクス研究	6. 最初と最後の頁 73-78
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 -

1. 著者名 西島 壮	4. 巻 266
2. 論文標題 運動による脳の老化予防 - 認知予備力と神経・分子メカニズム -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 595-598
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 -

1. 著者名 西島 壮	4. 巻 4
2. 論文標題 運動と栄養による認知症予防	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 介護福祉・健康づくり	6. 最初と最後の頁 66-69
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13件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Funabashi D, Kita I, Nishijima T.
2. 発表標題 Enhancement of hippocampal neurogenesis induced by environmental enrichment does not depend on increased physical activity in mice.
3. 学会等名 FENS Regional Meeting 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Funabashi D, Kita I, Nishijima T.
2. 発表標題 Enriched environment does not increase ambulatory physical activity in mice: involvement of social interaction.
3. 学会等名 The 1st International Sport Neuroscience Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船橋大介, 西島 壮
2. 発表標題 明暗サイクルの変化がマウスの身体活動量に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船橋大介, 北 一郎, 西島 壮
2. 発表標題 社会的交流がもたらす豊かな環境でのマウスの身体活動量の恒常的な調節
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船橋大介, 北 一郎, 西島 壮
2. 発表標題 飼育環境の変化に応じてマウスの身体活動量はどうか
3. 学会等名 第172回日本体力医学会関東地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Funabasi D, Kita I, Nishijima T
2. 発表標題 A new method for recording rodents' physical activity using an implantable accelerometer
3. 学会等名 Neuroscience2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西島 壮
2. 発表標題 運動 / 身体不活動と脳機能
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会シンポジウム「脳の健康づくりと運動 - 運動の効果発現メカニズムを考える - 」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船橋大介、北 一郎、西島 壮
2. 発表標題 豊かな環境による脳機能向上に身体活動が果たす役割
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原 秀昭、石田舞奈、森川 涼子、西井愛裕、庄司一貴、久保田夏子、西島 壮、北 一郎
2. 発表標題 運動時に賦活する機能的脳神経ネットワークの運動強度依存性
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田舞奈、雨宮誠一朗、笠原 秀昭、西島 壮、北 一郎
2. 発表標題 既修得課題直前のストレスが課題のパフォーマンスに及ぼす影響とモノアミン神経系の関与
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船橋大介、武藤直也、北 一郎、西島 壮
2. 発表標題 マウス体内埋込型の小型活動量計の妥当性検証
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船橋大介、武藤直也、北 一郎、西島 壮
2. 発表標題 単独飼育がマウスの身体活動量と海場神経新生に及ぼす影響
3. 学会等名 第1回スポーツニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西島 壮
2. 発表標題 身体活動の減少と脳機能の相互連関
3. 学会等名 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」(招待講演)
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------