

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24500803

研究課題名(和文)高齢者の脳機能低下を予防する：運動およびクレアチン摂取効果

研究課題名(英文)Prevention of cognitive function of older people

研究代表者

祐伯 敦史 (Yuhaku, Atsushi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：20399067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：3カ年にわたる本研究プロジェクト実施により、以下の点が明らかとなった。(1)若年者と比較し、高齢者では、短期記憶および長期記憶は低値を示した($p<0.05$, $p<0.01$)。(2)80歳代高齢者(被験者3名)の左脳・帯状回前部のクレアチン濃度は、若年者と比較し、9.6%低値を示した。(3)年齢と脳萎縮指数の間には、有意な相関関係が認められた($r=-0.89$)

研究成果の概要(英文)：It is found that older people showed lower results for short-term memory and long-term memory, compared with younger subjects.

研究分野：言語学

キーワード：加齢

1. 研究開始当初の背景

認知機能を含む脳機能は、加齢に伴い、低下することが明らかとなっている[1]。

～運動による脳機能改善効果～

ネズミの飼育ケージ内に回り車やはしごを設置すると、自発的運動量が増加し、その結果、海馬神経が新生・増加する[2]。この海馬神経の新生・増加が、学習および記憶の増強につながったとする動物データが報告されている[3]。これは、主に自発的な有酸素運動が海馬神経の新生・増加に有効であったものと考えられるが、有酸素運動の強度の違いによる認知機能改善効果の相違は明らかではない。一方、ヒトを対象とした研究もいくつか報告がなされているものの、効果的な運動強度、運動量、対象者の特性による反応性の相違など、詳細なエビデンスは不十分という現状がある。

～脳機能とエネルギー代謝、クレアチン～脳は、クレアチン(Cr)/クレアチンリン酸(PCr)/クレアチンキナーゼ(CK)システムを介したエネルギー合成を特に必要とする臓器の1つであり、海馬は、脳におけるクレアチン局在部位の1つであることがヒトおよび動物のデータから明らかとなっている[4]。認知機能は、エネルギーをアデノシン三リン酸(ATP)の加水分解に依存しており、再分極時のエネルギーはCr/PCr/CKシステムからのATP合成に依存していると考えられている。このため、脳内クレアチンが減少すると、ヒトおよびマウスの認知機能は著しく低下することが我々研究グループの報告により明らかとなっている[5,6]。そこで、反対に、脳内Cr濃度およびPCr濃度を増加させることにより、ヒト脳機能を向上させられるかが焦点となる。実際、ヒト若年健康者を対象にクレアチンを経口投与した先行研究では、磁気共鳴分光法を用いた測定により、脳Cr濃度の増加(8.1~9.3%)、脳PCr濃度の増加(3.4%)が確認されている[7]。しかしながら、高齢者を対象としたクレアチン投与後の脳Cr濃度、PCr濃度の変化を検討した報告は見当たらず、高齢者のクレアチン投与による認知機能向上効果については、報告がなされていない。これまでに確認されている上記の実験的事実を考え合わせると、クレアチン経口投与、もしくは高い身体活動レベルが、高齢者の脳機能を改善する可能性は高い。

2. 研究の目的

3ヶ年にわたる本研究プロジェクトの主目的は、高齢者の脳機能低下を予防する方策を探る一環として、クレアチン摂取および身体活動が高齢者の脳機能を改善するか否か、その有効性を検証することにある。

『目的：研究1年目』

研究2年目以降に行う介入のための基礎的データ採取として、若年健康者および脳疾患のない健康高齢者の脳機能を包括的に評

価し、加齢に伴う脳機能の変化を検出することである。

『目的：研究2年目』

高齢者に対してクレアチン経口投与を行い、2週間の継続的クレアチン経口投与が高齢者の脳エネルギー代謝および認知機能に及ぼす検討を行うことである。

『目的：研究3年目』

高齢者の身体活動度が高齢者の脳エネルギー代謝および認知機能に及ぼす影響を検討することである。

3. 研究の方法

『研究1年目』

対象：20~34歳の健康男性・女性10名、60~84歳の高齢男性・女性20名

測定評価項目：認知機能検査、脳エネルギー代謝産物、脳萎縮レベル(詳細は以下参照)

『研究2年目』

対象：60~72歳の男性(7名)・女性(3名)

測定評価項目：研究1年目に同じ

介入：1日当たり20グラムのクレアチン(Creatine monohydrate, Creapure, AlzChem AG, ドイツ連邦共和国)もしくはプラセボ(マルトデキストリン、松谷化学工業株式会社、兵庫県伊丹市)を連続2週間経口投与し、前後で各評価項目の測定を実施した。

『研究3年目』

対象：50~66歳女性(14名)

測定評価項目：研究1年目に同じ

介入：日常生活における身体活動量

脳機能検査

・ワーキングメモリー ・短期記憶 ・長期記憶

脳エネルギー代謝の評価(¹H-MRS)

・クレアチン ・コリン ・N-アスパラギン酸(NAA)

脳の基質的評価(MRI)

・大脳基底核レベルでの脳萎縮

図1：測定項目

認知機能検査：ワーキングメモリー

下線を引いたいくつかの単語を含む短い文章をコンピューターの画面上に1文ずつ表示し、被験者に1文ずつ読み上げてもらう。合計4~6文章を読み上げた後、下線が引かれていた部分の単語を回答してもらい、正解率で作業記憶を評価した。

認知機能検査：短期記憶

単語記憶課題を用いて評価した。コンピューター画面上にひらがな3文字で構成された単語(名詞)を1単語につき10秒間、連続15単語表示した。続く再生時間で、画面上に表示された単語名を口頭にて回答してもらった。この検査を、異なる単語15セットを用いて、合計2セット行い、正しく回答できた単語数を得点とした(15点満点×2セット=30点満点)。

認知機能検査：長期記憶

単語記憶課題を用いて評価した。短期記憶試験実施後、30分の間をあけて、短期記憶で

画面上に表示された全 30 単語を思い出し
てもらい、正しく回答した単語数を得点とし
(30 点満点)。

脳エネルギー代謝物質の評価：

磁気共鳴分光装置 (¹H-MRS) (Signa HDxt、
GE メディカル社製、1.5 テスラ) を用いて、
記憶をつかさどる主要な部位である海馬領
域、およびワーキングメモリーにとり重要な
部位である帯状回前部を対象に、クレアチン
濃度、コリン濃度、N-アスパラ銀酸濃度を測
定した。

脳器質の評価：

磁気共鳴画像装置 (MRI) (Signa HDxt、GE
メディカル社製、1.5 テスラ) を用いて脳
画像を撮像し、基底核レベルでの脳の委縮
(頭蓋内腔に占める脳実質の割合 = Brain
Atrophy Index) の評価、および海馬領域の
体積を評価した。

4. 研究成果

『研究 1 年目』

(1) 認知機能評価：音読時の単語記憶を
評価したワーキングメモリー検査、15
単語を 2 セット分記憶する短期記憶検
査、および 30 単語を記憶する長期記憶
検査を実施した。その結果、若年者に比
べ、高齢者において、短期および長期記
憶力は低値を示し、加齢に伴う認知機能
低下の可能性を示唆した (図 2、図 3、
図 4)。

(2) 脳内エネルギー代謝物質の評価：
1.5 テスラ磁気共鳴スペクトル法 (¹H-MRS)
を用いて、クレアチン等の脳内エネルギー代
謝中間産物を評価した。その結果、若年者と
比較し、高齢者において、左脳クレアチン濃
度の低下を認めた。加齢に伴い、脳内の重要
な代謝産物が減少していく模様を検出した
(図 5)

(3) 脳の器質的評価：1.5 テスラの磁気
共鳴画像法 (MRI) を用いて撮像した脳 Axial
画像から、大脳基底核レベルでの頭蓋骨内容
積に占める脳実質の割合を測定し、脳萎縮指
数を算出した。その結果、年齢と脳萎縮指数
の間には有意な負の相関関係が認められ、加
齢に伴う明らかな脳萎縮が起こっていると
考えられた (図 6)。また、この脳萎縮指数と
認知機能との間には、統計学上有意味な相関関
係を認めた (図 7、図 8)。

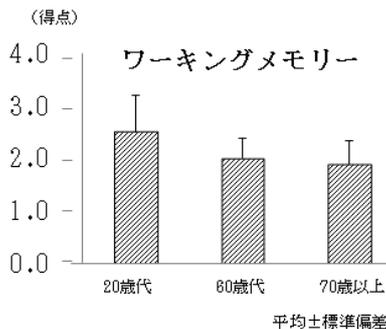


図 2：ワーキングメモリー

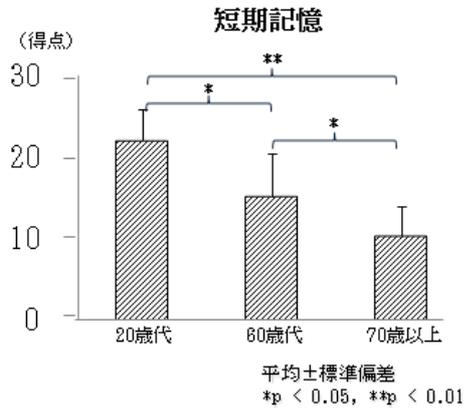


図 3：短期記憶

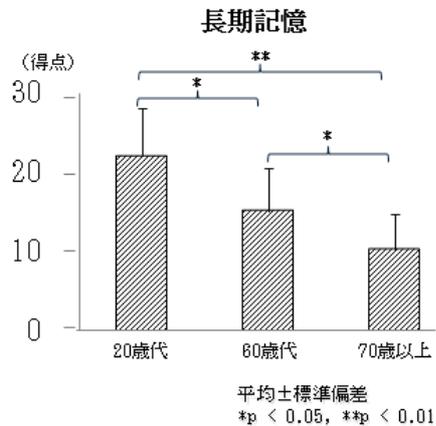


図 4：長期記憶

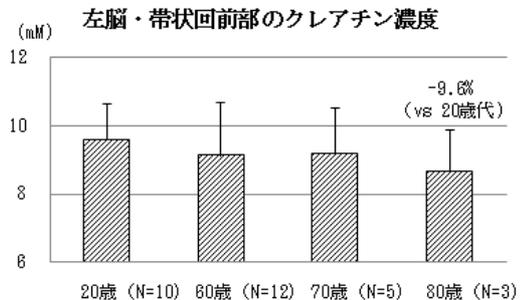


図 5：左脳帯状回前部のクレアチン濃度

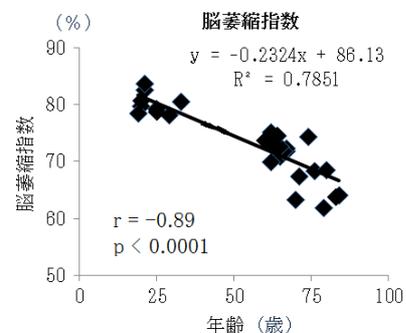


図 6：脳萎縮係数

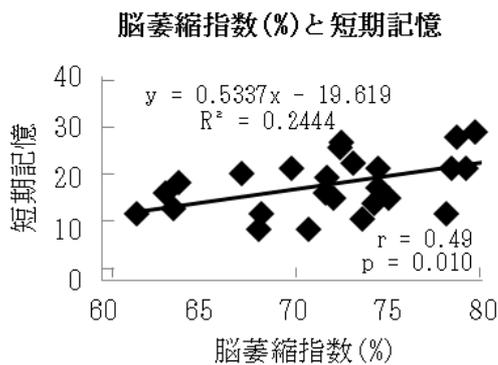


図 7：脳萎縮係数と短期記憶

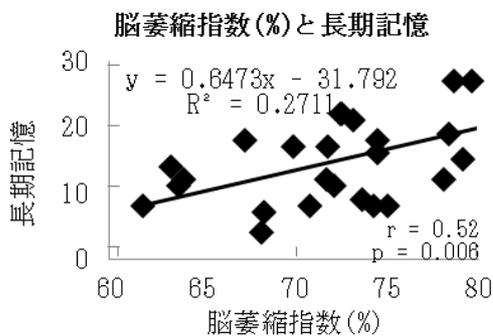


図 8：脳萎縮係数と長期記憶

『研究 2 年目』

左脳における N-アスパラギン酸 (NAA) に対するクレアチン比は、クレアチン投与により、海馬領域において $+8.3 \pm 29.4\%$ の増加を示した (プラセボ群 $= -5.9 \pm 14.7\%$)。帯状回前部においても、 $+16.7 \pm 18.9\%$ の増加を示した。

また、記憶と深い関係のある海馬における、連続 2 週間のクレアチン経口投与前後の Cr/NAA 比の変化量と、長期記憶の変化の間に、有意な正の相関関係を認めた ($r=0.70$, $p < 0.05$) (図 9)。

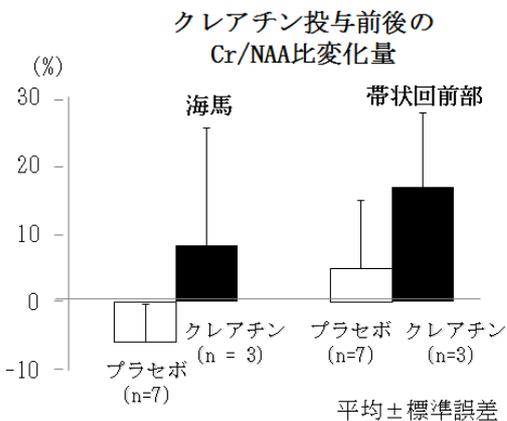


図 9：Cr/NAA 比変化量

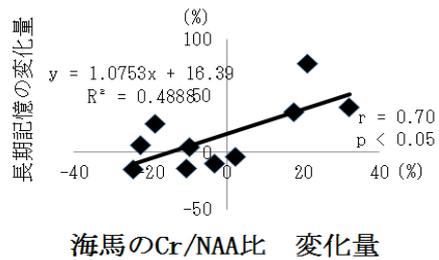


図 10：海馬 Cr/NAA 比変化量

『研究 3 年目』

日常生活において 10 分間以上継続される身体活動について、中高年者合計 14 名を対象に評価し、身体活動量と認知機能、および身体活動量と脳エネルギー代謝産物レベルの関係について、検討を行った。その結果、本研究においては、身体活動量と認知機能との間に有意な関係は認めなかった。同様に、身体活動量と脳エネルギー代謝産物レベルの間にも、特に関係は認められなかった。

本研究において、各指標の間に関係が認められなかった原因は、主に 2 点考えられる。1 点目は、被験者数の不足である。2 点目として、認知機能もしくは脳エネルギー代謝産物レベルを変化させるに足る運動量が確保できていなかった可能性である。今後、被験者数を増加させた、より高い身体活動量での検討が必要であると思われる。

『結果のまとめ』

3 年間にわたる本研究プロジェクト実施により、以下の点が明らかとなった。

- (1) 若年者と比較し、高齢者では、短期記憶および長期記憶は低値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。
- (2) 80 歳代高齢者 (被験者 3 名) の左脳・帯状回前部のクレアチン濃度は、若年者と比較し、 9.6% 低値を示した。
- (3) 年齢と脳萎縮指数の間には、有意な相関関係が認められた ($r = -0.89$)
- (4) 脳萎縮指数と短期記憶 ($r = 0.49$, $p = 0.010$)、脳萎縮指数と長期記憶 ($r = 0.52$, $P = 0.006$) の間には、有意な相関関係を認めた。
- (5) 2 週間のクレアチン経口投与により、海馬および帯状回前部における Cr/NAA 比は、増加傾向を示した。
- (6) 2 週間のクレアチン経口投与前後の、海馬における Cr/NAA 比の変化量と、長期記憶の変化量の間には、有意な正の相関関係を認めた ($p < 0.05$)。
- (7) 日常生活における身体活動量と認知機能、および脳エネルギー代謝産物レベルの間には、本研究においては関係性を認めなかった。

高齢者の脳機能低下を予防する方策を確立するため、今後、被験者動員数を増加させるとともに、より広範囲な背景を有する中・

高齢者を対象とした、さらなる検討が必要と思われる。

〔引用論文〕

[1] Daffner KR. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19: 1101-1022.

[2] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 1999;2:266-270.

[3] Leuner B, Gould E, Shors TJ. Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus.* 2006;16:216-224. Review.

[4] Tachikawa M, Fujinawa J, et al. Expression and possible role of creatine transporter in the brain and at the blood-cerebrospinal fluid barrier as a transporting protein of guanidinoacetate, an endogenous convulsant. *J. Neurochem.* 2008; 107: 768-778.

[5] Cecil KM, Salomons GS, et al. Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine: a creatine transporter defect? *Ann Neurol.* 2001;49:401-404.

[6] Skelton MR, et al. Creatine transporter (CrT; Slc6a8) knockout mice as a model of human CrT deficiency. *PLoS One.* 2011;6(1):e16187.

[7] Lyoo IK, Kong SW, et al. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy of high-energy phosphate metabolites in human brain following oral supplementation of creatine-monohydrate. *Psychiatry Res.* 2003;123:87-100.

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 4 件)

① 黒澤裕子、浜岡隆文、認知機能に対するクレアチン投与の基礎. 腎と透析 (2016) 査読なし

〔学会発表〕 (計 6 件)

① Kurosawa Y, Yuhaku A, Kurihara T, Kido K., Amagasa S., Hamaoka T. Brain creatine and cognitive function in young and aged Japanese assessed by magnetic resonance spectroscopy. International Creatine-2015 Conference on "Creatine in Health, Sport and Medicine", 2015.4.24th, Laufen, Germany.

② Kurosawa Y, Kurihara T, Yuhaku A., Hamaoka T. Magnetic resonance spectroscopy for brain. The 34th Guanidino Compounds Meeting, 2013.10.19th, Tokyo, Japan (Abst. P12)

〔図書〕 (計 2 件)

① 浜岡隆文、江崎和希、黒澤裕子、運動パフォーマンス向上のための機能性素材. 食品と開発, 2016; 51(2):8-10 (総ページ 120 ページ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

祐伯 敦史 (YUHAKU, Atsushi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・准教授
研究者番号: 20399067

(2) 研究分担者

浜岡 隆文 (HAMAOKA, Takafumi)

東京医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70266518

栗原 俊之 (KURIHARA, Toshiyuki)

立命館大学・スポーツ健康科学部・助教
研究者番号: 10454076

(3) 連携研究者

藤田 聡 (FUJITA, Satoshi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授
研究者番号: 80451863

黒澤 裕子 (KUROSAWA, Yuko)

東京医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90623108