

令和元年6月13日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20930

研究課題名(和文) 低強度運動は加齢による海馬の特異的萎縮や機能低下を防ぐか

研究課題名(英文) Does mild exercise prevent an age-related brain atrophy and decreased function in the hippocampus?

研究代表者

邊 ギョンホ (Byun, Kyeongho)

筑波大学・体育系・助教

研究者番号：00757784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：運動によるストレスが少ない低強度運動は、海馬に刺激を与え、海馬歯状回の肥大やその脳部位における特異的な認知機能の向上が期待されるが、方法上の問題でヒトの海馬上の運動効果はいまだに不明である。本研究では、海馬下位領域の構造や機能的な変化をより詳細に解析可能なイメージング手法を導入し、低強度運動が、加齢による海馬歯状回の特異的な萎縮を防ぐことに寄与するかについて検証した。その結果、軽い強度の運動は、加齢に伴う海馬歯状回の萎縮を防ぎ、さらに肥大させることが明らかになった。これらの結果は、定期的に行う軽い運動は、加齢による海馬歯状回の特異的な萎縮を防ぐ改善効果をもたらす可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに低強度運動の有用性に着目し、一過性および短期間の低強度運動がヒトの実行機能に与える効果の脳内機構を検討し、その成果を報告してきた。この成果を我々の動物実験の知見と統合すると、低強度運動の効果は前頭前野と連携する認知機能を担う海馬でも得られる可能性が高い。本研究では、最新のMRI技術を駆使することで、低強度運動の海馬への効果を詳細に検証し、加齢に伴う海馬歯状回の萎縮を防ぐのに、軽い運動が重要であることをはじめて明らかとした。本研究の知見は高齢者において認知機能改善や認知症予防を目指す東洋的な身体技法などを基盤とした誰でも楽しく継続できる軽運動プログラムの開発・普及を加速させると思う。

研究成果の概要(英文)：It can be postulated that mild exercise has a beneficial effects on the human hippocampal structure and its function. However, due to the methodological difficulty in the segmentation of hippocampal subregions, the effects of mild exercise on human hippocampus are still unknown. In the current study, we introduced a cutting-edge high resolution brain imaging method, we examined whether exercise habit with high level of mild exercise and a short term of mild exercise intervention contribute to prevent age-related brain atrophy in hippocampus structure. It was revealed that mild exercise in their life prevents age-related hippocampal brain atrophy and a six-week mild exercise intervention increased brain volume on the left dentate gyrus in the hippocampus where has a pivotal role in memory function in human. These results suggest that regular mild exercise would be beneficial to prevent cognitive decline due to the specific brain atrophy in the dentate gyrus of hippocampus.

研究分野：Sports Neuroscience

キーワード：hippocampus memory brain structure dentate gyrus mild exercise MRI

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

海馬は、前頭前野と連携して学習・記憶や感情を担っており、加齢による負の影響を受けやすい脳部位である。これまで動物を用いた研究では、運動によるストレスが少ない低強度運動でも海馬歯状回の神経細胞を十分に活性化し、神経新生を高め、認知機能を向上させることが報告されてきた (Okamoto et al., 2012; Inoue et al., 2015)。ヒトでも同様に、低強度運動は海馬に刺激を与え、神経新生が生じる海馬歯状回の肥大やその脳部位における特異的な認知機能の向上が期待されるが、方法上の問題でヒトの海馬上の運動効果はいまだに不明である。

2. 研究の目的

本研究では、海馬下位領域の構造や機能的な変化をより詳細に解析可能なイメージング手法を導入し、軽い運動習慣や低強度運動介入は、加齢による海馬歯状回の特異的な萎縮を防ぐことに寄与するかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

運動習慣がない健常中・高齢者（55歳以上から75歳以下）49名を対象とする。被験者は、以下の条件を満たす者とする。①視覚、色覚が正常。②中枢性疾患、精神疾患がない。③抗鬱・抗不安薬の服用なし。

(2) 運動習慣の定量化・有酸素性運動能力の測定

被験者の身体活動量を基盤とした運動習慣を正確に把握するために、3軸加速度センサー付き体動計 (Actigraph) により2週間の身体活動量を測定し、強度別(低・中・高強度)の身体活動量を算出した。また、有酸素運動能力の評価には、ストレングスエルゴ 240 (三菱エンジニアリング)を用いた。0Wからのランプ負荷運動中の呼気ガスを摂取し (AE340, ミナト医科学)、VO_{2peak}を測定した。

(3) 海馬下位領域の体積

高解像度 MRI 装置 (PHILIPS Achieva 3.0 テスラ)を用い、被験者の脳を撮影した。撮影した映像は、解析専用ソフトを用いて海馬下位領域(海馬歯状回・CA3, CA1, Sub)を正確に区分して、各領域における体積を算出した。

(4) 6週間の低強度運動介入

実験に参加した被験者の中で、運動介入への参加同意を得た17名を対象とした。介入期間は、6週間とし、被験者は、週3回、運動教室に来室させ、30分間の自転車運動を行なった。運動強度は、個人の最高酸素摂取量の35%の運動負荷とした。

4. 研究成果

(1) 軽い運動習慣は加齢による海馬歯状回の萎縮を防ぐか

健常中・高齢者において、軽い運動量は、座位活動量(非活動量)と負の相関関係があり、中強度運動量や歩数と正の相関関係があることが明らかとなった。さらに、加齢により軽い運動量や体力水準が共に減少し、側頭葉の他の脳部位に比べ、海馬歯状回とCA3の特異的な萎縮が見られていることが明らかになった。しかし、体力水準が高いほど、海馬(海馬歯状回・CA3/CA1/Sub)の体積が高いことが明らかとなった。これらの結果は、軽い運動習慣を含むアクティブな生活習慣は、加齢に伴う海馬歯状回の萎縮を防ぐ可能性を示唆する。

(2) 短期間の低強度運動介入は健常中・高齢者の海馬可塑性を高めるか

健常中・高齢者において、加齢により有酸素性運動が有意に減少することとともに、海馬歯状回とCA3の特異的な萎縮が見られたが、6週間の低強度運動介入後、海馬歯状回とCA3の体積が介入前に比べ有意に増加していることが明らかになった。

(3) まとめ

これまで、学習や記憶を担っており、運動による神経新生が生じる海馬歯状回への加齢による悪影響を防ぐのに軽い運動でも有効であるかは不明であった。本研究により、軽い強度の運動は、加齢に伴う海馬歯状回の萎縮を防ぎ、さらに肥大させることが明らかになった。このことは、定期的な軽い運動でも記憶機能を司る海馬歯状回の特異的な萎縮や機能低下を防ぐ改善効果をもたらす可能性を示唆する。今後、運動による機能的な変化を追跡することとともに、より詳細な機能・構造的な神経基盤の検証を重ねることで、本研究の知見が、認知症などの精神疾患に対する新たな運動処方や運動による予防・改善効果の機構解明の糸口となることが期待される。

<引用文献>

- ① Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen BS, Soya H. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109:13100-13105, 2012.
- ② Inoue K, Hanaoka Y, Nishijima T, Okamoto M, Chang H, Saito T, Soya H. Long-term mild exercise training enhances hippocampus-dependent memory in rats. *Int J Sports Med*, 36(4):280-5, 2015.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Lee HJ, Kim KJ, Lee MC, **Byun K**, Kim JS. Mitochondria, a therapeutic target of aerobic exercise for the vascular homeostasis. *Exer Sci*, 27(3):177-183, 2018, 査読有.
DOI: 10.15857ksep.2018.27.3.177.
- ② Suwabe K*, **Byun K***, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, Saotome K, Ochi G, Fukuie T, Suzuki K, Sankai Y, Yassa MA, Soya H. Reply to Gronwald et al.: Exercise intensity does indeed matter; maximal oxygen uptake is the gold-standard indicator. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(51):E11892-E11893, 2018, 査読有. *: co-first authors.
DOI: 10.1073/pnas.1818247115.
- ③ Suwabe K*, **Byun K***, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, Saotome K, Ochi G, Fukuie T, Suzuki K, Sankai Y, Yassa MA, Soya H. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(41):10487-1049, 2018, 査読有. *: co-first authors.
DOI: 10.1073/pnas.1805668115.
- ④ Ochi G, Yamada Y, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, **Byun K**, Dan I, Soya H. Neural basis for reduced executive performance with hypoxic exercise. *Neuroimage*, 171:75-83, 2018, 査読有.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.091.
- ⑤ Kujach S*, **Byun K***, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, Laskowski R, Dan I, Soya H. A transferable high-intensity intermittent exercise improves executive performance in association with dorsolateral prefrontal activation in young adults. *Neuroimage*, 169:117-125, 2018, 査読有. *: co-first authors.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.003.
- ⑥ Suwabe K, Hyodo K, **Byun K**, Ochi G, Fukuie T, Shimizu T, Kato M, Yassa MA, Soya H. Aerobic fitness associates with mnemonic discrimination as a mediator of physical activity effect: evidence for memory flexibility in young adults. *Sci Reports*, 5410, 2017, 査読有.
DOI: 10.1038/s41598-017-04850-y.
- ⑦ Suwabe K, Hyodo K, **Byun K**, Ochi G, Yassa MA, Soya H. Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults. *Hippocampus*, 27(3):229-234, 2017, 査読有.
DOI: 10.1002/hipo.22695.
- ⑧ **Byun K**, Hyodo K, Suwabe K, Fukuie T, Soya H. Possible neurophysiological mechanisms for mild-exercise-enhanced executive function: An fNIRS neuroimaging study. *JPFMS*, 5(5):361-367, 2016, 査読無.
DOI: 10.7600/hpfsm.5.361

[学会発表] (計 10 件)

- ① **Byun K**. Neural substrate of mild-exercise-enhanced executive function in humans: functional neuroimaging study. 2018 NINS-ARIHHP joint workshop. 2018. Invited Speech.
- ② **Byun K**. Mild-exercise-enhanced human cognitive function and its neural substrates: a functional neuroimaging study. International conference of Korean Academy of Kinesiology. 2018. Invited Speech.
- ③ **Byun K**. Global Initiative for Sports Neuroscience. CiC workshop 2018. Taiwan National University. 2018. Invited Speech.
- ④ **Byun K**. Acute mild exercise stimulates human brain resulting in better cognitive performance: functional neuroimaging studies. Tsukuba Global Science Week 2018. 2018. Invited Speech.
- ⑤ **Byun K**, Suwabe K, Hyodo K, Tustison N, Yassa MA, Soya H. Effect of a six-week mild exercise intervention on volume of hippocampal dentate gyrus and CA3. *Neuroscience*, 2018.
- ⑥ 福家健宗、諏訪部和也、越智元太、**ビョンギョンホ**、征矢英昭. 気分・認知機能向上の運動効果をより引き出す高グルーブな音楽：リズム感受性の個人差の影響. 第1回スポーツニューロサイエンス研究会. 2017年.

- ⑦ 諏訪部和也、ビョンギョンホ、兵頭和樹、Yassa MA、征矢英昭. 一過性超低強度運動で高まる海馬の記憶力とその神経基盤：機能的 MRI 研究. 第72回日本体力医学会. 2017年.
- ⑧ ビョンギョンホ、Kujach S、兵頭和樹、諏訪部和也、福家健宗、征矢英昭. 一過性高強度間欠的運動で高める実行機能の神経基盤：fNIRS を用いたニューロイメージング研究. 第72回日本体力医学会. 2017年.
- ⑨ Suwabe K, Hyodo K, Byun K, Ochi G, Fukuie T, Yassa MA, Soya H. Memory flexibility is a link between physical-activity related endurance and hippocampal memory in young adults. ECSS, 2017.
- ⑩ Byun K, Suwabe K, Reagh ZM, Roberts JM, Matusshita A, Saotome K, Yassa MA, Soya H. Mild exercise improves discrimination memory by boosting pattern separation-related DG/CA3 connectivity in young adults. Symposium on Physical Exercise and Brain Health, University of California, Irvine USA. 2017.

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://soyalab.taiiku.tsukuba.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究分担者：該当なし

(2) 研究協力者：該当なし

※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。