

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：32102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20176

研究課題名(和文)高齢者の記憶能を改善する軽運動プログラムの開発：海馬を標的とした機能的MRI研究

研究課題名(英文) Developing a mild exercise program enhancing memory in older adults: fMRI study targeting the hippocampus

研究代表者

諏訪部 和也 (SUWABE, KAZUYA)

流通経済大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：80816413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：運動が認知機能を向上させる効果を有することが明らかになり、高齢者の認知症予防策としても期待される。本研究は、超低強度運動(最大酸素摂取量の37%以下)が海馬の記憶能を高める効果を高齢者を対象に検証すること、これを踏まえて、認知機能を高める軽運動プログラムを開発することを目的とした。健康高齢女性では高い低強度身体活動量は海馬の記憶能にポジティブな効果を有すること、超低強度運動は即時的に高齢者の海馬記憶能を高める可能性があること、認知機能向上させる軽運動プログラムとして、音楽や動きのテンポを工夫し、気分がイキイキ前向きになるような運動が有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ヨガや太極拳のような超低強度運動に相当する軽運動が高齢者の海馬歯状回の機能を改善し、記憶能を高める可能性を支持する結果が得られた。今後、さらに検証を重ねることで超低強度運動の効果とそのメカニズムが明らかになれば、認知症予防を目的とした軽運動プログラムの開発が促進される。さらに、音楽や動きを工夫することで運動の楽しさや気分を高め、認知機能への効果を増大させる効果を明らかにした成果は、運動プログラムの現場実装する上で有用である。

研究成果の概要(英文)：Physical exercise has been shown to have positive impacts on cognitive function and is expected to be a preventive measure against dementia in older adults. This study aimed to verify the effect of very-light-intensity exercise (37% or less of maximal oxygen intake) on hippocampal memory function in older adults, and to develop a mild exercise program to enhance cognitive function. The results showed that (1) very-light-intensity physical activity has positive effects on hippocampal memory in healthy elderly women, (2) very-light-intensity exercise may rapidly enhance hippocampal memory in older adults, and (3) music and movement tempo that makes people feel energetic and positive is useful to improve cognitive function with mild exercise program.

研究分野：スポーツ神経科学

キーワード：超低強度運動 認知機能 記憶 有酸素能力 身体活動量 気分 音楽 スローエアロビック

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 加速する高齢化にともない、認知症や軽度認知症 (MCI) 患者数は増加の一途を辿る。運動は、体力の維持増進や生活習慣病予防など末梢だけでなく、脳にも作用し、認知機能やメンタルヘルスにも効果的であることがわかり、認知症予防策として有望視されるが、どんな運動をどれくらいやれば効果が得られるのか、どのようなメカニズムで効果が発揮されるのかに関して不明な点が多い。これらの問いに答えるためには、運動の条件（特に運動強度）を厳密に規定しながら、最新の脳機能イメージング法を駆使して、運動効果とその脳内メカニズムを解明する必要がある。

(2) 加齢により低下する記憶は、主にエピソード記憶（いつ・どこ・なにの記憶）であり、その神経基盤は海馬を中心としたネットワーク（嗅内皮質-歯状回-CA3-CA1-海馬支脚）である。近年、加齢による記憶機能の低下は、海馬の下位領域である「歯状回」の機能不全（過活動）に端を発することが高解像 MRI を用いた研究からわかっている (Bakker ら, *Neuron*, 2012)。歯状回は、周辺皮質から海馬への情報入力ゲートであり、「パターン分離能」と呼ばれる、似て非なる記憶の弁別能を担う。連合野から海馬に入力した感覚情報は、過去の似たような経験とは区別され、唯一無二の経験として記憶されるため、正確かつ詳細に思い出すことができる。しかし、加齢により海馬歯状回のパターン分離能が低下すると、過去の類似した記憶が混同し、正確に思い出せなくなってしまう。さらに、MCI や認知症患者では同機能が著しく障害されることで、重篤な記憶障害が生じると考えられる。そこで、海馬歯状回のパターン分離能低下を抑制できれば、加齢による記憶機能低下を抑止することができる可能性がある。実際に、MCI 者に抗てんかん薬であるリベチラセタムを2週間服用させると、歯状回の過活動が抑制され、記憶機能が改善することが報告されている (Bakker ら, *Neuron*, 2012)。

(3) 運動でも抗てんかん薬と同様の効果が得られることが明らかになれば、副作用なく誰でも行える補完的代替医療として期待できる。既に動物実験では、運動が歯状回の新たな神経細胞の産生（神経新生）を促進することで、歯状回のパターン分離能を向上させ、学習・記憶能を高めることが明らかにされている。しかし、ヒトを対象にした研究では、海馬歯状回への運動効果はほとんど検討されておらず、運動強度別の検討も皆無であった。申請者らは、ストレス反応を伴わない低強度運動でも十分に海馬の各下位領域（歯状回、CA3、CA1）を活性化し、神経新生を高め、学習・記憶能を向上させるという動物実験の結果に着想を得て、ヨガや太極拳のような軽運動を模した一過性の超低強度運動（30%VO<sub>2peak</sub>）が海馬歯状回を中心とした記憶システムを上方調節し、記憶能を高めることを、健常若齢成人を対象に明らかにした (Suwabe ら, *PNAS*, 2018)。ここから、記憶機能が低下した高齢者でも、超低強度運動は海馬、とりわけ歯状回のパターン分離能を改善し、記憶能を向上させると仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

(1) 一過性の超低強度運動が加齢により低下した海馬歯状回の機能を即時的に回復させることで高齢者の記憶機能を高めるかどうか、これまでに確立した一過性の運動モデルを用いて明らかにする。

(2) 現場への実装を念頭に、気分を前向きにするような音楽に合わせた軽運動の効果検証を通して、高齢者の記憶能改善に資する軽運動プログラムの開発を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究課題1：海馬の記憶能は身体活動量と関連するか？（横断的検討）

海馬の記憶機能と身体活動量及び有酸素能力の関係を横断的に調査することにより、運動が海馬機能に及ぼす影響を間接的に検討した。問診、血液検査、認知・心理検査 (MSSE、RAVLT、GDS、PSQI 他) により、内科系疾患、精神疾患の疑いがあるものは除外し、健常高齢者 48 名（平均年齢 72.7 歳；男性 29 名、女性 19 名）を対象とした。身体活動量は、3次元加速度計 (HJA-750C、オムロン社製) により測定し、運動強度別（中・高強度運動と低強度運動）に分析した。

記憶テストには、類似物体弁別課題を用いた。このテストでは、日常生活で目にする物体の静止画を記録させ、後の再認時にそれとよく似た類似刺激を見分けることができるか否かから、ものごとを詳細に記憶する能力を評価する（類似物体弁別率：LDI）。この能力はパターン分離能とよばれ、主に海馬歯状回の機能が重要な役割を担うことが fMRI 研究により示されている。これまで若齢者を対象に使用した視覚刺激セットは高齢者にとって見慣れない（親密度の低い）物体を含み、これが記録成績に影響を与える可能性が考えられた。そこで、健常高齢者 16 名を対象に、各物体の静止画への親密度を調査し、その結果をもとに精査した刺激セットを用いて記憶テストを高齢者用として改編し用いた。

(2) 研究課題2：超低強度運動は海馬の記憶能を即時的に向上させるか？

65歳以上の健常高齢者13名（平均年齢73.6歳；男性6名、女性7名）を対象にした。運動と安静の2条件によるクロスオーバーで実験を行った。運動は10分間のペダリング運動とし、運動負荷は最大下の有酸素能力の指標である換気性作業閾値（VT）の50%となるように個人ごとに設定した。運動終了直後（5分後）に、研究課題1で作成した記憶テストを行わせ、海馬の記憶能を評価した。

(3) 研究課題3：認知機能に対する運動効果を増強する方策の検討

高齢者の記憶能改善に資する軽運動プログラムの開発を念頭に、認知機能に対する運動効果を最大化するための方略を検討した。①若齢者を対象に実施した既存の実験データを用いて、音楽に合わせた運動前後の気分の変化と認知機能（実行機能）及び前頭前野活動（fNIRSで計測）の変化の関係性について分析した。②健常高齢者15名（平均年齢71.1歳、男性7名）を対象に、超低強度運動を10分間連続して行う場合（連続条件）と、少し動きを速くして休憩を挟みながら行う場合（間欠条件）とで、認知機能（実行機能）や気分への効果を比較した。

4. 研究成果

(1) 研究課題1：低強度の身体活動量は海馬記憶能を予測する

重回帰分析を用いて、類似物体弁別課題の成績（LDI）に対する予測因子を検討した。回帰モデルに座位安静時間、低強度活動時間、中高強度活動時間、交絡変数として年齢を投入し、各変数の独立した効果を検証した（Partitionモデル）。対象者全員及び全男女別の解析結果を表1に示す。対象者全員の分析では、有意な関係性は認められなかった。男女別の解析では、女性において低強度の身体活動時間はLDIの説明因子として有意であり、低強度活動時間が長いほど海馬の記憶能は優れていた。反対に、中高強度活動時間はこれとは逆方向の効果を有していることがわかった。あくまで横断的な調査であるため、低強度運動と海馬記憶能の因果関係は不明であるが、低強度運動が海馬記憶能にポジティブな効果を有することが示唆され、超低強度運動の効果を検討するための足がかりとなる知見を得ることができた。

表1. 重回帰分析の結果

	男女 (N=48)		男性 (N=29)		女性 (N=19)	
	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P
性別	-0.02	0.88				
年齢	-0.18	0.20	-0.24	0.21	-0.16	0.45
座位時間	0.30	0.06	0.35	0.14	0.34	0.16
低強度活動時間	0.20	0.24	-0.01	0.96	0.52	0.04
中高強度活動時間	-0.25	0.10	-0.05	0.80	-0.62	0.02

(2) 研究課題2：一過性の超低強度運動は高齢者の海馬記憶能を向上させる効果がある

類似物体弁別率（LDI）の条件差を対応のあるt検定を用いて検討した。サンプルサイズが13名と十分でなかったため、有意水準には達しなかったものの（ $P=0.14$ ）、小さな効果量（ $d=0.43$ ）が認められ、超低強度運動は即時的に高齢者の海馬の記憶能を高める効果がある可能性が示唆された。

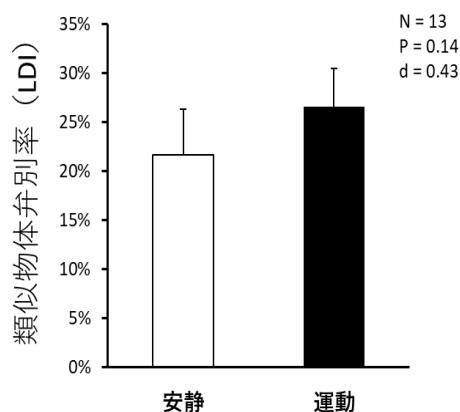


図1. 一過性超低強度運動の効果

(3) 研究課題3：気分良く前向きに行う運動ほど認知機能への効果大

①音楽に合わせた運動が前頭前野の活動を高め、認知機能を向上させる効果には、気分（活性度）が向上するかどうかの影響することが明らかになった（Suwabeら, Neurosci, 2021）。この結果は、高齢者の認知機能を高める運動プログラムを開発する際、気分がイキイキ前向きになるかどうかチェックポイントとして重要であることを示唆する。②連続条件、間欠条件のどちらも認知機能は同様に向上したが、休憩を挟んでリズムカルに行った方が気分や楽しさへの効果

はより大きいことが判明した (Hyodo, Suwabe ら, *Front Aging Neurosci*, 2021)。①と②の研究結果を総合的に考えると、高齢者の認知機能を高める軽運動プログラムとして、運動後に気分がイキイキ前向きになるような運動が有望であり、音楽や動きのテンポを工夫することで、気分や楽しさ、認知機能への効果を高めることができる可能性が示された。

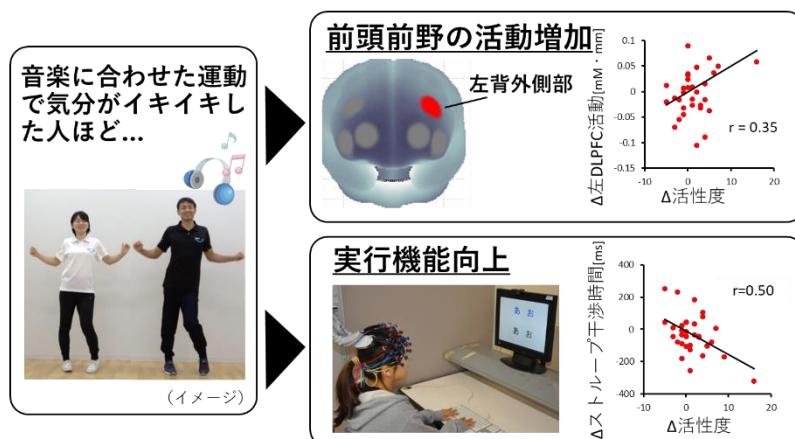


図 2. 気分と認知機能・脳活動の関係

〈引用文献〉

- ① Bakker et al., *Neuron*, 74(3), 467-474, 2012.
- ② Suwabe et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(41), 10487-10492, 2018.
- ③ Suwabe et al., *Neurosci*, 454, 61-71, 2021.
- ④ Hyodo, Suwabe et al., *Front Aging Neurosci*, 13, 123-131, 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ha Min-Seong, Yook Jang Soo, Lee Minchul, Suwabe Kazuya, Jeong Woo-Min, Kwak Jae-Jun, Soya Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Exercise training and burdock root (Arctium lappa L.) extract independently improve abdominal obesity and sex hormones in elderly women with metabolic syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84301-x	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 Suwabe Kazuya, Hyodo Kazuki, Fukuie Takemune, Ochi Genta, Inagaki Kazuki, Sakairi Yosuke, Soya Hideaki	4. 巻 454
2. 論文標題 Positive Mood while Exercising Influences Beneficial Effects of Exercise with Music on Prefrontal Executive Function: A Functional NIRS Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 61~71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.06.007	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 KUWAMIZU RYUTA, SUWABE KAZUYA, DAMRONGTHAI CHORPHAKA, FUKUIE TAKEMUNE, OCHI GENTA, HYODO KAZUKI, HIRAGA TAICHI, NAGANO-SAITO ATSUKO, SOYA HIDEAKI	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Spontaneous Eye Blink Rate Connects Missing Link between Aerobic Fitness and Cognition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000002590	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 諏訪部和也, 征矢英昭	4. 巻 70
2. 論文標題 超低強度運動の認知機能増進効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 238-243
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 Takehara Kenji, Ganchimeg Togoobaatar, Kikuchi Akihito, Gundegmaa Lkagvasuren, Altantsetseg Lkagvasuren, Aoki Ai, Fukuie Takemune, Suwabe Kazuya, Bat-Erdene Shagdar, Mikami Masashi, Mori Rintaro, Soya Hideaki	4. 巻 19
2. 論文標題 The effectiveness of exercise intervention for academic achievement, cognitive function, and physical health among children in Mongolia: a cluster RCT study protocol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Public Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12889-019-6986-8	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 Kazuki Hyodo, Takashi Jindo, Kazuya Suwabe, Hideaki Soya, Toshiya Nagamatsu	4. 巻 117
2. 論文標題 Acute effects of light-intensity, slow-tempo aerobic dance exercise on mood and executive function in older adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BULLETIN OF THE PHYSICAL FITNESS RESEARCH INSTITUTE	6. 最初と最後の頁 8-16
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 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 Kujach Sylwester, Olek Robert Antoni, Byun Kyeongho, Suwabe Kazuya, Sitek Emilia J., Ziemann Ewa, Laskowski Radosław, Soya Hideaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Acute Sprint Interval Exercise Increases Both Cognitive Functions and Peripheral Neurotrophic Factors in Humans: The Possible Involvement of Lactate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01455	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 桑水隆多, 諏訪部和也, 征矢英昭	4. 巻 70
2. 論文標題 ホモ・サビエンスとして重要な持久性と認知機能の連関	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 7-13
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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 諏訪部和也
2. 発表標題 認知機能を高める軽運動：音楽に合わせた体操の可能性
3. 学会等名 第16回日本体操学会体操研究集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 兵頭和樹, 諏訪部和也, 山口大輔, 荒尾孝
2. 発表標題 音楽に合わせた軽体操の間欠的な実施は高齢者の気分・実行機能をより高めるか？
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chorphaka Damrongthai, Ryuta Kuwamizu, Kazuya Suwabe, Genta Ochi, Yudai Yamazaki, Kazutaka Adachi, Michael A. Yassa, Worachat Churdchomjan, Hideaki Soya
2. 発表標題 Acute moderate running boosts positive mood and executive function coinciding with prefrontal activation : An fNIRS study
3. 学会等名 Society for Neuroscience annual meeting 2021 (virtual event) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諏訪部和也, 兵頭和樹, 福家健宗, 越智元太, ビョンギョンホ, 稲垣和希, 坂入洋右, 征矢英昭
2. 発表標題 音楽に合わせた運動により誘発されるポジティブな気分は前頭前野賦活と実行機能向上に関わる：機能的近赤外線分光法研究
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諏訪部和也, 福家健宗, 征矢英昭
2. 発表標題 音楽に合わせた運動で高める前頭前野の実行機能
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 諏訪部和也, 兵頭和樹, 福家健宗, 征矢英昭
2. 発表標題 音楽に合わせた運動で高める前頭前野の実行機能：ポジティブ気分の影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019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
---------	---------