

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成26年 6月1日現在

機関番号： 20101
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間： 2012~2013
課題番号： 24650322
研究課題名（和文） 脳機能再生のための脳由来神経栄養因子生産を促進する運動負荷方法の探索
研究課題名（英文） Exploring an exercise method to induce brain-derived neurotrophic factor more effectively.
研究代表者 金子 文成 (KANEKO FUMINARI) 札幌医科大学・保健医療学部・准教授 研究者番号： 00344200
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円 、（間接経費） 900,000 円

研究成果の概要（和文）：

本研究は、脳由来神経栄養因子（BDNF）を、より効率的に生産させるための運動負荷方法を探索することを目的とした。

健康な若年成人を対象とした。実験1では、運動負荷方法に関する実験条件を検討した。神経筋電気刺激を実施し、全身運動強度としては2METs程度の運動となることが示された。また、その前後で血中乳酸濃度の計測を行い、神経筋電気刺激により上昇することが明らかになった。実験2では、神経筋電気刺激、および随意筋収縮による等尺性運動前後、およびその最中の血清BDNF濃度およびその他の運動生理学的データを記録した。随意筋収縮の場合と神経筋電気刺激の場合とで、力積を揃えたとしても血清BDNF濃度が異なる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

The present experiment was designed to clarify if the muscular contraction induced by the neuromuscular electrical stimulation (NMES) was effective to produce Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with comparing to voluntary muscular contraction. Healthy normal subjects participated in this study. After preliminarily executed trial experiments, the blood lactate, RER, VE, and serum BDNF concentration during and after exercise were measured and analyzed. Still more subjects were needed to conclude the effect of NMES on BDNF production, upward tendency of serum BDNF concentration during exercise was shown with compared to another condition (voluntary exercise, and sham stimulation).

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション、電気刺激、神経科学、神経栄養因子、運動

1. 研究開始当初の背景

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、神経細胞の発生や成長、維持、修復に働き、学習や記憶、さらには糖代謝などにおいても重要な働きをする。近年、運動によって大脳皮質や海馬で BDNF が産生され、循環血液中に放出されることが明らかとなってきた。当該研究は、BDNF を、より効率的に産生させるための運動負荷方法を探索するための、挑戦的研究である。ヒトを対象として、いくつかの異なる方法を用いた運動負荷を実施する。運動負荷前後の血清 BDNF を計測し、運動負荷の種類と、その後の血中に存在する BDNF 量との関係を解析するためのデータを取得する。最終的に BDNF の産生効率について、運動に脳活動が活発に関わるか否かによる差異、運動に参画する運動単位タイプによる差異、局所運動か全身運動かによる差異、を明らかにする。

現在我々は、神経再生および神経科学的理論に基づく、新規的な脳卒中片麻痺症例の機能回復のための包括的理学介入方法を開発している。その一環として、脳電気刺激と視覚刺激による脳内運動感覚生成との組み合わせによる治療方法 (脳コンディショニング) を開発しており、脳活動を探索する研究を行っている (文科省科研費基盤 B)。このように神経再生や神経科学を背景とした先端的理学介入を開発するにあたり、BDNF 産生を促す方法の開発は必要不可欠である。過去の研究を総合的に考えた時、独自の仮説を持つに至ったため、当該研究を着想した。

本研究により、運動による BDNF 産生が、①筋収縮などの末梢の活動に由来するのか、あるいは運動をするために必要となる脳活動に由来するのか、②運動に参画する筋線維タイプによって BDNF 産生量が影響を受けるかどうか、③運動負荷強度あるいは運動負荷一定の場合の運動に参画する筋量などの影響で BDNF 産生量が変化するかどうか、が明らかになる。

2. 研究の目的

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、神経細胞の発生や成長、維持、修復に働き、学習や記憶、さらには糖代謝などにおいても重要な働きをする。近年、運動によって大脳皮質や海馬で BDNF が産生され、循環血液中に放出されることが明らかとなってきた。当該研究は、BDNF を、より大量に産生させるための運動負荷方法を探索するための、挑戦的研究である。ヒトを対象として、いくつかの異なる方法を用いた運動負荷を実施する。運動負荷前後の血清 BDNF を計測し、運動負荷の種類と、その後の血中に存在する BDNF



図1 電気刺激条件の実験風景

量との関係を明らかにする。運動負荷方法には、自転車エルゴメーターおよび筋電気刺激を用い、それらを単独あるいは複合して実施し、本研究にオリジナルの運動負荷方法を設定用いる。

3. 研究の方法

被験者は健康な男性 8 名とした (今後さらに追加する予定)。被験者は椅子座位にて、電気刺激条件：大腿四頭筋への神経筋電気刺激 (図 1)、随意運動条件：膝関節伸展随意運動、シャム刺激条件：大腿四頭筋に神経筋電気刺激用の電極を貼付するが実際には電気刺激を行わない偽の刺激、の合計 3 条件を行った。被験者は 30 分間の安静座位ののち、各条件を実施した。各条件終了後は 120 分間の安静座位を保たせた。それぞれの条件は 1 週間以上の間隔を空けて別日に実施した。

電気刺激条件における刺激電極は、左右の下肢の内側広筋、大腿直筋、および外側広筋を包含する 2 箇所片側で計 4 個の電極を、左右で合計 8 個貼付した。刺激強度は被験者が強い痛みを感じない最大の強度、刺激周波数は 20Hz、刺激時間は 20 分とした。また、電気刺激により大腿四頭筋が収縮し、膝関節伸展トルクが生じる。この膝関節伸展トルクをロードセルにて計測し、電気刺激中の膝関節伸展トルクの力積を算出した。随意運動条件では、電気刺激条件で得られた膝関節伸展トルクの力積と同一になるよう、左右交互に

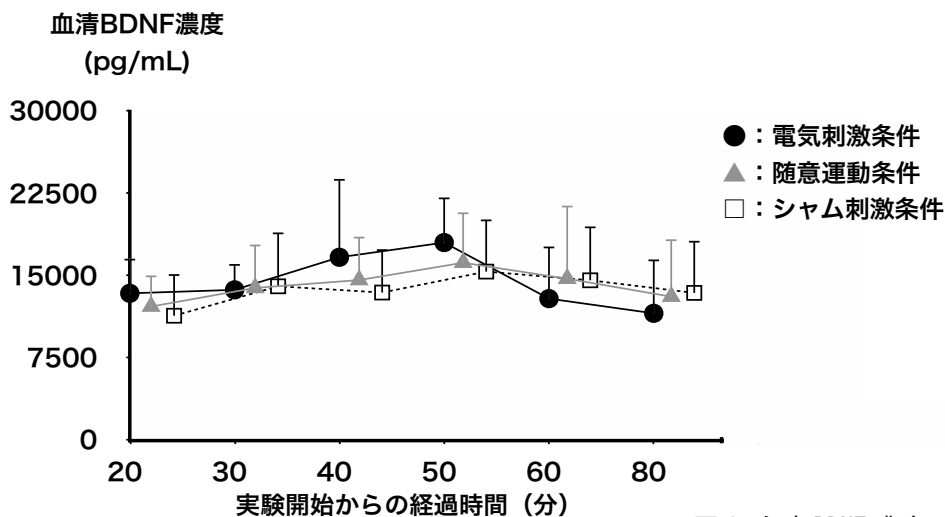


図2 血清 BDNF 濃度の各条件の変化

等尺性膝関節伸展運動を行った。運動時間は20分間とした。シャム刺激条件は、電気刺激条件と同じよう電極を貼付したが、通電は行わず20分間の安静座位を保たせた。

測定項目は、血清 BDNF 濃度、血中乳酸濃度、酸素摂取量、呼吸商、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧とした。血中乳酸濃度と血清 BDNF 濃度以外の測定項目については、実験中継続して測定を行った。血中乳酸濃度と血清 BDNF 濃度の測定については、前腕部より穿刺による採血を実施した。採血の時期は、各条件実施10分前(実験開始20分後)、条件実施直前(実験開始30分後)、条件実施開始10分後(実験開始40分後)、条件終了時(実験開始50分後)、条件終了10分後(実験開始60分後)、条件終了30分後(実験開始80分後)、条件終了後60分後(実験開始110分後)、条件終了120分後(実験開始170分後)の計8回とした。得られた血液から乳酸濃度を測定した。血清 BDNF 濃度については、採血後の血液を遠心分離し、血清を得たのちに Elisa 法を用いて分析を行った。

4. 研究成果

血清 BDNF 濃度は、電気刺激条件において安静時 (13743.9 ± 2402.2 pg/mL)、刺激開始10分後 (16713.1 ± 7303.9 pg/mL)、刺激終了後 (18052.4 ± 4285.0 pg/mL) と、電気刺激中、有意な差はないものの、増加傾向を示していた(図2)。一方、随意運動条件では、電気刺激条件と同一の力積で運動を行ったにも関わらず、血清 BDNF の著明な変化は認められなかった。シャム条件においても血清 BDNF に変化は認められていない。

血中乳酸濃度は、電気刺激条件では刺激中有意に増加しており、その他の条件では、実験介入実施中に変化がなかった。酸素摂取量、

呼吸商、心拍数、収縮期血圧は電気刺激条件でのみ、刺激中に増加が認められた。拡張期血圧については全条件で著明な変化は認められなかった。

今回の研究より、大腿四頭筋に対する NMES が、血清 BDNF 濃度を増加させることが示唆された。一方、神経筋電気刺激で生じる膝関節伸展トルクと同一力積で随意運動を行ったにも関わらず、随意運動条件では血清 BDNF 濃度の上昇が見られなかった。この結果は、BDNF は血清 BDNF 濃度を上昇させる新たな手段になりうることを示唆している。

また、血中乳酸濃度は、NMES を実施した条件のみ増加していたことから、刺激により速筋線維が優先的に動員された結果、乳酸が他の条件よりもより多く産生されたものと考えられる。血清 BDNF 濃度の増加が、速筋線維の動員によるものなのか、血中乳酸濃度の増加によるものなのか、電気刺激に伴うその他の要因によるものなのか、今回の研究から明らかにすることは出来ない。しかし、本研究により BDNF の産生を増加させる新たな手段として、NMES が有用である可能性が示唆された。

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)

[学会発表] (計 1 件)

①金子文成：脳機能を理解するための基礎知識。公益社団法人日本理学療法士協会。名古屋。2013, 10/23

[その他]

ホームページ等

http://web.me.com/sms_sns/SMS_SNS_f_kaneko_lab_site/Welcome.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金子 文成 (KANEKO FUMINARI)

札幌医科大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：00344200