

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

短時間の軽運動で記憶力が高まる！ ～ヒトの海馬の記憶システムが活性化されることを初めて実証～

研究成果のポイント

1. ヨガや太極拳のような軽運動を模した超低強度運動を 10 分間行くと、その直後に記憶力が向上することをヒトにおいて初めて明らかにしました
2. 学習・記憶の座である海馬の活動が増加し、記憶システム全体が上方制御されることを、最先端の機能的 MRI 技術を駆使して実証しました
3. ヒトでも超低強度運動が海馬を刺激し、機能を向上することを示したのは世界初です

国立大学法人筑波大学体育系 征矢英昭教授、諏訪部和也研究員、邊垌鎬(ピョン・キョンホ)助教、筑波大学システム情報系 山海嘉之教授、鈴木健嗣教授、米国カリフォルニア大学アーバイン校 Michael A. Yassa教授(筑波大体育系教授)らの共同研究グループは、ヨガや太極拳のような軽運動を模した超低強度運動が海馬を中心とした記憶システムを活性化し、記憶力を向上させることをヒトにおいて初めて明らかにしました。

征矢教授の研究グループはこれまで、独自に開発した動物でのトレッドミル運動モデルを用いて、ストレスフリーな軽運動でも学習・記憶を担う海馬を刺激し、新しく生まれる神経細胞の数を増やすなどの効果をもつことを明らかにしてきました。しかし、海馬は脳の中心部に位置する小さく複雑な脳部位であるため、ヒトでの検証は進んでいませんでした。

本研究では、超低強度運動を10分間行った直後と安静後に記憶課題に取り組んだ際の脳の活動を、最先端の機能的MRI技術を駆使して高解像度で可視化し、比較しました。その結果、超低強度運動が海馬を活性化し、特に、海馬歯状回を中心とした記憶システム全体を上方制御することで、記憶能の向上に資することが明らかになりました。

今後、本研究成果を足がかりとして、高齢者や低体力者でも行える海馬をターゲットとした軽運動プログラムの開発が期待されます。

本研究成果は、米国科学アカデミー発刊の総合科学誌「PNAS(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)」で9月24日付で公開されました。

* 本研究は、文部科学省特別経費プロジェクト「ヒューマン・ハイ・パフォーマンスを実現する次世代健康スポーツ科学の国際研究教育拠点」(平成26～30年度)、日本学術振興会戦略的国際研究交流推進事業費補助金「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム:スポーツ神経科学の国際研究拠点-認知機能を高める運動処方を目指して」(征矢代表、平成26～28年度)、並びに、科学研究費補助金新学術領域研究「意欲と身心パフォーマンスを共に育む次世代運動プログラム」(征矢英昭代表、16H06405)、科学研究費補助金基盤研究A(征矢英昭代表、18H04081)の支援、重点及び戦略的経費(イノベーション創出・社会貢献経費)イノベーション創出・産学連携強化事業海外研究機関のユニット招致経費(体育系CIC、世話人 征矢英昭、平成28～32年度)を受けました。

研究の背景

運動は体力の維持・増進だけでなく、脳、とりわけ学習・記憶を担う海馬^{注1}にも有益な効果をもつことが最近の研究からわかり、認知症予防策としても注目を集めています。多くの動物実験から、運動は海馬の歯状回^{注2}と呼ばれる部位で新たに生まれる神経細胞(神経新生^{注3})を増やすことが判明していますが、最適な運動条件(強度、時間、頻度、様式等)はわかっていません。これまで征矢教授の研究グループは、独自に開発した動物でのトレッドミル運動モデルを用いて、軽運動でも十分、歯状回を含む海馬の神経細胞を活性化し、神経新生を高め、学習・記憶能を向上させることを明らかにしてきました(文献 1, 2, 3)。ヒトにおいても動物と同じように、軽運動によって海馬、特に歯状回が活性化し、その後の適応効果が生じるかどうかに関心が集まっていました。これは、ヨガや太極拳のような、超低強度運動^{注4}に分類される軽運動の効果を実証することになりますが、これまでほとんど研究されていませんでした。

その大きな理由のひとつは、ヒトの海馬は、脳の深部に位置し、小さく、複雑な形をしているため、その神経活動を細かく評価するのが困難なことにありました。この問題に対し、今回共同研究を行ったカリフォルニア大学アーバイン校の Yassa 教授らの研究グループは、高磁場 MRI(3テスラ)で撮像した高解像度の画像を正確に領域区分することで、海馬の神経活動を下位領域ごと(歯状回など)に定量できる技術を世界に先駆けて開発しました。

また、長期間運動を行うと、食事や睡眠、社会活動などにも影響を及ぼすため、運動自体の効果を証明することが難しいのも課題の一つでした。征矢グループはこれまで、運動後すぐに認知課題を行わせ、その際の脳の活動を測定することで、一過性の超低強度運動が前頭前野の実行機能^{注5}を向上させることなどを明らかにしてきました(文献 4 他)。今回の研究では、この実験モデルを応用し、運動直後に記憶課題に取り組んだ際の海馬とその周辺の活動を高解像度の機能的 MRI により評価しました。そして、一過性の超低強度運動は、①海馬歯状回とその入出力部位の活動を高め、②歯状回と周辺皮質とのネットワークを強化することで、記憶パフォーマンスを向上させるとする仮説を検証することにしました。

研究内容と成果

本研究は、本学サイバニクス研究センターが保有する、高解像度・低ノイズでの撮像が可能な3テスラ MRI を用いて行われました。健常若齢成人 36 名を対象に、運動条件と安静条件の2回の実験を、無作為に割り当てられた順序で行いました(図 1A)。運動条件では、10 分間のペダリング運動直後(5分後)に MRI 装置の中で記憶テストを行いました。安静条件では、運動の代わりに座位安静の後、記憶テストを行いました。運動強度は超低強度とし、予め実験参加者ごとに計測した最大酸素摂取量^{注6}に基づき、その 30%になるように運動負荷を設定しました。記憶課題では、似ているが全く同じではない2つの物体の写真を順に提示し、その違いに気づけるかどうかをテストしました(図 1B)。これは、海馬歯状回の機能である、似て非なる記憶の弁別能力(パターン分離能^{注7})を評価する課題で、この能力は、日常生活での出来事を似たような経験と区別しながら正確かつ詳細に記憶するために重要です。記憶課題中、海馬及びその周辺を高解像度(1.5×1.5×1.5mm)で MRI 撮影し、類似物体を正しく弁別できた試行の脳活動を海馬内の各部位と周辺皮質について解析しました。さらに、PPI 解析^{注8}から歯状回との情報伝達が活発化した領域を探索的に検討しました。

実験の結果、仮説通り、超低強度運動後に記憶課題成績は向上しました(図 1C)。MRI の結果から、超低強度運動は、①海馬(歯状回/CA3、CA1、海馬支脚)と海馬に感覚情報を受け渡しする領域(嗅内皮質、海馬傍

回)の活動を増加させること、②歯状回と海馬周辺の視覚情報の記憶に重要ないくつかの領域(海馬傍回、角回、紡錘状回)との情報伝達を活性化させることが明らかになりました(図 2C)。さらに、海馬歯状回とこれらの周辺皮質との情報伝達が活性化した人ほど、記憶課題の成績が大きく向上していたことから、超低強度運動は海馬歯状回-皮質ネットワークを強化することで記憶能を向上させる可能性が示唆されました。

以上をまとめると、超低強度運動は海馬を活性化し、記憶システム^{注9}全体を上方制御することで、記憶能を向上させることが明らかになりました。これは、ヒトでも、ゆっくりしたペースのウォーキングやヨガ、太極拳のような軽運動が海馬を刺激し、機能を向上させる可能性を示す初めての知見です。

今後の展開

本研究で得られた知見から、学習の前に行う短時間の軽運動は、記憶力を高める脳のコンディショニング法として役立つ可能性が考えられます。本研究成果を足がかりとして、同様の効果が記憶力の低下した高齢者や精神疾患患者でも得られるか、更に、超低強度運動を長期間繰り返して行うことでどのような適応効果が生じるかを検討することで、社会実装可能な記憶能の維持・改善を目的とした軽運動プログラム開発に繋がると期待されます。

参考図

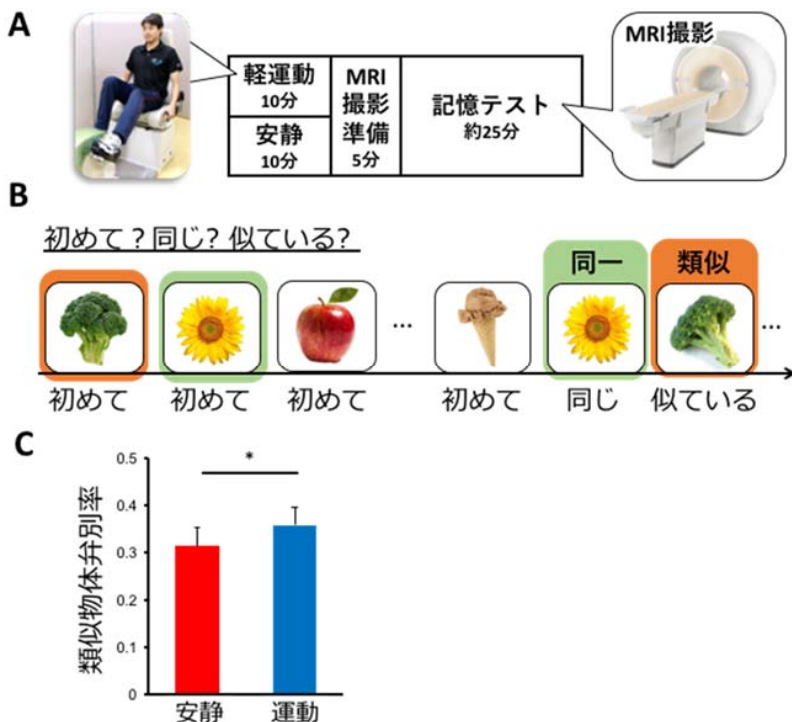


図1. 実験の概要

(A) 実験の流れ。実験参加者は運動条件と安静条件の両方をそれぞれ別日に行った。

(B) 記憶課題の説明。日常生活で目にするような物体の写真を見せ、それ以前に提示した物体と比べて、①全く「同じ」か、②「似ている」が全く同じではないか、③「初めて」出てきた物体か、の3択で回答させた。類似物体を同じではなく「似ているが違う」と弁別できた割合から記憶能を評価した。

(C) 記憶課題の結果。超低強度運動後に記憶課題を行ったときの方が、記憶力が向上し、類似物体に対して「似ているが違う」と正答できた割合が増加した。

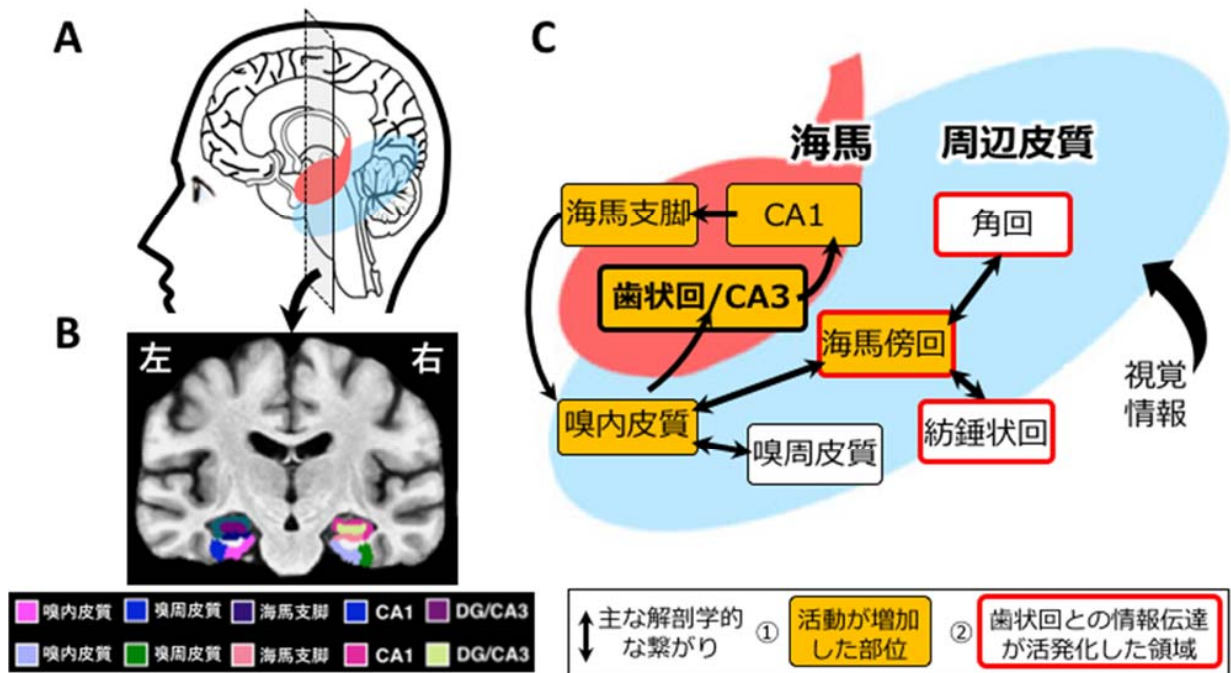


図2. 脳内メカニズムの解析

(A) 脳を横から見た図。赤が海馬、水色が海馬周辺の皮質領域を模式的に表している。

(B) Aに示した断面で脳を前から見た図。本研究で解析した海馬の下位領域と周辺皮質を色分けして示した。

(C) MRIの結果のまとめ。超低強度運動により、①神経活動が高まった脳部位、②歯状回との情報伝達が活発化したと考えられる領域。歯状回とCA3領域は非常に複雑に入り組んでいるため、本研究では1つの領域としてまとめて解析した。

用語解説

注1) 海馬(Hippocampus):

学習・記憶の座。海馬はタツノオトシゴによく似た形をしていることからこの名で呼ばれる。ヒトの海馬は脳のほぼ中心部に位置し、小指よりもひと回り小さい程度の大きさである。いくつかの下位領域に分かれる。

注2) 歯状回(Dentate Gyrus):

海馬の下位領域のひとつ。海馬に入力される情報は、まずこの歯状回に入力し、その後CA3領域に伝達される。また、神経新生が生じる、限られた脳領域のひとつ。

注3) 神経新生(neurogenesis)

1906年にノーベル医学・生理学賞を受賞したRamón y Cajal以来、成体の脳では神経細胞は減少するのみで再生はしないと考えられてきたが、げっ歯類やマカクザル、ヒトでも海馬歯状回を含む脳の極限られた領域において、新しい神経細胞が産生されていることが確認されている。新たに生まれた神経細胞は既存の神経回路に組み込まれることで機能的に働き、学習・記憶能に重要な役割を担っていると考えられている。

- 注4) 超低強度運動:(very light intensity exercise)
最大酸素摂取量の37%以下の強度と定義され、心拍数は若齢者でおよそ100拍/分以下、高齢者でおよそ90拍/分以下になる運動。主観的には、かなり楽だと感じる程度。(アメリカスポーツ医学会ガイドライン参照)
- 注5) 前頭前野の実行機能:
前頭前野は前頭葉のうち運動野と運動前野を除いた領域を指し、こめかみから額にかけてとその上部に位置している。他の哺乳類に比べて人間でもっとも発達した脳部位と言われ、注意・集中や計画・判断に関する実行機能を担っている。前頭前野は頭表部に位置するため、近赤外線分光法と呼ばれる、光を用いた脳機能イメージング法でその活動を計測することができる。
- 注6) 最大酸素摂取量:
全身持久力の指標。通常、10分程度で最大努力に到達するような漸増負荷運動を行わせ、その間の呼吸ガスを採取し、体重1kgあたり1分間にどれだけ体内に酸素を取り込めるかを測定する。
- 注7) パターン分離能(pattern separation):
過去の似たような経験とは異なる固有の記憶を形成する脳の働き。物事に関する記憶が成立するためには必要不可欠な機能であると考えられており、海馬歯状回が重要な役割を担っていることが近年の研究から明らかにされている。この機能が低下すると重篤な記憶障害を引き起こすと考えられる。
- 注8) PPI解析(psychophysiological interaction analysis):
2つの脳領域における神経活動の相同性から、機能的な結びつき(functional connectivity)を調べる方法。本研究では、両側の歯状回/CA3を参照領域とし、類似物体を正しく弁別できた試行の脳活動が参照領域とどの程度相関していたかを撮像範囲全体を対象に調べた。
- 注9) 海馬の記憶システム:
海馬は周辺皮質とともに神経回路を形成し、エピソード記憶と呼ばれる物事に関する記憶に重要な役割を担っている。例えば、視覚情報を介して紡錘状回や角回に入力し、これらの情報は主に海馬傍回、嗅内皮質を介して海馬に入力する。その後、歯状回、CA3、CA1、海馬支脚を通過して再び嗅内皮質に戻る。

参考文献

1. Okamoto, Soya, et al., *PNAS*, 2012
2. Inoue, Soya, et al., *Int J Sports Med*, 2015
3. Soya, et al., *BBRC*, 2007
4. Byun, Soya, et al., *Neuroimage*, 2014

掲載論文

- 【題名】 Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise
(超低強度運動によるヒト歯状回の急速な活性化)

【著者名】 **Kazuya Suwabe** ^{1,2,†}, **Kyeongho Byun** ^{2,3,†}, **Kazuki Hyodo** ¹, **Zachariah M. Reagh** ^{3,4}, **Jared M. Roberts** ^{3,4}, **Akira Matsushita** ^{5,6}, **Kousaku Saotome** ⁵, **Genta Ochi** ¹, **Takemune Fukuie** ¹, **Kenji Suzuki** ⁵, **Yoshiyuki Sankai** ⁵, **Michael A. Yassa** ^{2,3,4,*}, and **Hideaki Soya** ^{1,2,*}

¹ Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan; ² Sports Neuroscience Division, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan; ³ Department of Neurobiology and Behavior, Center for the Neurobiology of Learning and Memory, University of California, Irvine, CA, 92697-3800, USA; ⁴ Center for the Neurobiology of Learning and Memory, University of California, Irvine, CA 92697-3800; ⁵ Center for Cybernetics Research, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan; ⁶ Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, 300-0394 Ibaraki, Japan

† K.Suwabe and K.B. contributed equally to this work.

* To whom correspondence may be addressed:

【掲載誌】 PNAS(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)
DOI: 10.1073/pnas.1805668115

問合わせ先

征矢英昭（そや ひであき）

筑波大学 体育系 教授(運動生化学研究室)

〒305-8574 茨城県つくば市天王台 1-1-1