

(西暦) 2022年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名 運動が海馬に及ぼす影響は運動様式によって異なる

学位の種類： 修士 (健康科学)

東京都立大学大学院

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

ヘルスプロモーションサイエンス学域

学修番号 21899705

氏名：土田竜貴

(指導教員名： 西島壮 准教授)

運動が脳機能に及ぼす好影響は多くの研究から報告されており、とくに運動効果が顕著に現れる脳部位として海馬が注目されている。実際に習慣的な運動は、海馬神経新生を促進し、認知機能向上、精神・神経疾患の予防に有効である。海馬は空間記憶・学習や情動にも関わり、ヒトが生活するうえで重要な役割を担っているため、運動によって海馬機能を向上させる意義は大きい。

運動は海馬機能を向上させるが、その効果は運動の各種条件(強度・頻度等)によって左右される。これまでは強度に着目した研究が多く、海馬機能を向上させるためには低～中強度の運動が有効とされている。近年では、実際にどのような運動を行うか、すなわち「運動様式」に着目した研究が注目されてきている。そこで当研究室では、一過性運動が海馬神経活動に及ぼす影響は運動様式によって異なるのか明らかにするため、トレッドミル走と回転するロッド上を走るロタロッド走を比較した。実験では運動強度を統制するため、走速度を同一とした。その結果、ロタロッド走がより海馬神経活動を活性化させたが、速度統一では実際に生体にかかる運動負荷を揃えられていない可能性が考えられた。

そこで本研究では生理的指標である血中乳酸値を用いて強度を統一し、「運動が海馬に及ぼす影響は運動様式によって異なるのか」を再検証することを目的とした。まず研究課題1では、一過性運動が海馬神経活動に及ぼす影響は運動様式によって異なるのか検証した。トレッドミル走の乳酸性作業閾値(lactate threshold, LT)は、マウスでは17.5-20 m/minに出現することから、LT直下である低強度(15 m/min, T15)の1条件とした。ロタロッド走のLTは不明のため、分速10、20、30、40回転の4条件(R10-40)とした。運動直後に血中乳酸値を測定した。海馬(歯状回、CA1、CA3)の神経活動は、神経活動マーカー(c-Fos)を用いて免疫組織化学的に評価した。加えて、情動と関与する脳幹セロトニン神経、及びストレス反応の中核である視床下部室傍核(PVN)の神経活動についても評価した。その結果、血中乳酸濃度およびPVNのc-Fos発現は、T0と比較しT15では増加せず、R0と比較しR40でのみ有意に増加した。R40は生体のストレス反応を惹起する高強度(LT以上)の運動であるが、R30はLT直下の運動強度であり、T15と等しい運動強度であることが確認できた。海馬のc-Fos発現は、T0と比較しT15で有意に増加したが、R0と比較しR30は増加

しなかった。また T15 の c-Fos 発現は、強度が等しい R30 よりも有意に高いという結果となった。一方で脳幹セロトニン神経の c-Fos 発現は、T15 および R30 で同様に増加した。

この結果、海馬への運動効果は運動様式によって異なるが、脳幹セロトニン神経には運動様式の影響はないことが示唆された。また、海馬においては強度が等しい場合、トレッドミル走はロタロッド走より効果的に神経活動を高めることが明らかとなった。

続いて研究課題 2 では、習慣的な運動が海馬神経機能に及ぼす影響は運動様式によって異なるのか検証した。トレッドミル走は 15 m/min、ロタロッド走は、研究課題 1 からトレッドミル走(15 m/min)と同等の運動強度であると確認された分速 30 回転とした。運動と脳機能との関係を考察するために、運動開始から 4 週間後に海馬依存性の空間学習・記憶を評価するモリス水迷路と、うつ様行動を評価する強制水泳試験を実施した。運動期間終了の翌日に脳を摘出し、海馬神経新生は幼若神経細胞マーカー(DCX)を用いて免疫組織化学的に評価した。その結果、モリス水迷路では、運動による空間記憶・学習の向上は確認されず、さらに運動様式の違いも認められなかった。強制水泳試験では、いずれの運動様式においても運動によってうつ様行動は減少したが、その効果に運動様式の違いはみられなかった。海馬における DCX 発現は、トレッドミルでは対照群と比較し運動群で有意に増加したが、ロタロッドでは対照群と比較し運動群で増加しなかった。また、トレッドミル運動群の DCX 発現はロタロッド運動群よりも有意に高かった。つまり、海馬神経新生への運動効果は様式によって異なり、トレッドミル走がより海馬神経機能を向上させる可能性を示唆している。また強制水泳試験の結果から、海馬以外の脳部位ではロタロッド走でも運動効果が得られる可能性がある。

本研究結果から、運動が海馬に及ぼす影響は運動様式によって異なることが明らかとなった。本研究においては、トレッドミル走がロタロッド走と比較して、より効果的に海馬機能向上を促進することが明らかとなったが、なぜトレッドミル走が効果的なのかは不明である。そこで、トレッドミル走の特徴と海馬が空間認知の中枢であることから次のように考察した。トレッドミルは走路長が約 50 cm あり、マウスは前後に移動しながら走るため、空間位置の変化に伴い視空間情報が発生する。一方のロタロッドは直径約 3 cm のロッド上で運動し、左右は無地の仕切板があるため、視空間情報はほぼ変化しない。以上のことから、トレッドミル走の方が運動に伴い発生する視空間情報が多いため、より効果的に海馬機能を向上したと考えた。もし海馬機能向上のためには、視空間情報が重要であると分かれば、運動がなぜ海馬機能を向上させるのか、生物学的理解が深まることが期待される。また、海馬に対する運動効果を高めるためには、視空間情報の多い運動を推奨するなど、新たな学術的知見を示すことができると考える。