

軽運動でも生じる海馬の活性化には脳幹で作られた ドーパミンとノルアドレナリンが重要

低強度運動でも脳の海馬が活性化する基盤として、ドーパミンなどモノアミン系の神経伝達物質が関与するかどうかを検証しました。脳幹の腹側被蓋野に由来するドーパミンと青斑核に由来するノルアドレナリンが、低強度運動による海馬の活性化を調節する脳神経回路として関連することが想定されました。

近年、軽めのジョギングやヨガに相当する低強度の運動でも海馬が活性化され、神経細胞の数が増えたり、記憶力が良くなったりすることが分かってきました。しかし、運動中の脳内では、どのような神経回路が作動し、海馬の神経細胞を活性化しているのか、詳細なメカニズムは不明です。

脳内の神経細胞の活動や可塑性を調節する重要な神経伝達物質として、モノアミンと総称されるドーパミン・ノルアドレナリン・セロトニンがあります。これらは脳幹に集積する細胞において産生されています。海馬に送り届けられたモノアミンは神経細胞やシナプスの可塑性を促し、記憶力を調節する因子としての役割を発揮します。このため本研究チームは、低強度運動による海馬の活性化にも脳幹由来のモノアミン作動性神経系が関与する、とする仮説を立てました。

この仮説を検証するため、本研究ではヒト運動時の生理応答を模倣するラットのトレッドミル走運動モデルを用い、強度の異なる運動が海馬のモノアミン濃度及び脳幹モノアミン作動性神経細胞の活性化に与える影響を評価しました。その結果、海馬ではドーパミンとノルアドレナリンが低強度運動でも増加することが分かりました。さらに脳幹では、それらの供給源となり得る、腹側被蓋野のドーパミン産生神経細胞と青斑核のノルアドレナリン産生神経細胞が低強度運動でも活性化し、さらに、海馬神経細胞の活性化とは正の相関関係を示すことが明らかになりました。

本研究から、低強度運動が海馬を活性化させる神経回路として、腹側被蓋野に由来するドーパミンと青斑核に由来するノルアドレナリンが重要である可能性が示されました。さらなる研究を通じ、低強度運動による記憶力向上の神経回路メカニズムが明らかになり、低強度運動を基盤とした運動処方の有効性を裏付けることが期待されます。

研究代表者

筑波大学体育系／ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター（ARIHHP）

征矢 英昭 教授

研究の背景

運動は海馬を刺激し、記憶力を高めることが分かってきました。本研究チームは、誰もがストレスなく習慣化しやすい低強度運動（血中の乳酸の増加を伴わない運動のこと。より詳細には、最大酸素摂取量の46%未満の運動）に着目し、海馬の活性化や記憶力にもたらす効果を検証してきました。齧歯類を用いたこれまでの研究で、低強度運動でも中・高強度運動と同等のレベルにまで海馬を活性化させ¹、特に歯状回と呼ばれる干位領域の神経新生を促進したり²、記憶力を向上させたりすることが確認されています³。ヒト研究でも、わずか10分の低強度運動で海馬が刺激され、記憶力が良くなることが分かっています⁴。

しかし、運動中の脳内ではどのような神経回路が作動し、海馬の活性化を引き出すのか、詳細な神経メカニズムは不明でした。脳内の神経細胞の活動やシナプスの可塑性を調節する重要な神経伝達物質として、モノアミン^{注1}と総称されるドーパミン・ノルアドレナリン・セロトニンがあります。これらは脳幹に集積する細胞において産生されています。海馬に送り届けられたモノアミンは神経細胞やシナプスの可塑性を誘導することにより、記憶力の調節因子として重要な役割を果たしています。このため本研究チームは、低強度運動による海馬の活性化には、脳幹のモノアミン作動性神経系が関与する、とする仮説を立てました。

研究内容と成果

ヒトの運動時の生理応答を模したラットのトレッドミル走運動モデルを用い、ラットに一過性の強度別運動を行わせ、海馬のモノアミン濃度や、その産生を担う脳幹モノアミン作動性神経細胞に与える影響を確認しました。運動強度は、乳酸性作業閾値（LT）^{注2}を基準にして低強度（LT以下）と高強度（LT以上）を定義し、以前の報告¹と同様、低強度の運動でも海馬の神経細胞が活性化することを免疫組織化学染色^{注3}により確認しました。続いて、マイクロダイアリシス^{注4}を用いて、運動が海馬モノアミンに与える影響を評価しました。この手法により、運動中の海馬でのモノアミン分泌動態を生体下で確認することが可能となります。実験の結果、ドーパミンとノルアドレナリンは運動強度依存的な増加が見られ、低強度運動でも増加することが確認されました（図1）。一方、セロトニン是不変でした。さらに、海馬へモノアミンを送り届けると想定される脳幹神経細胞の活性化について、免疫組織化学染色を用いて評価しました。すると、ドーパミン産生を担う腹側被蓋野、また、ノルアドレナリン産生を担う青斑核のチロシン水酸化酵素陽性細胞（TH陽性細胞）^{注5}が、低強度運動でも活性化することが確認されました（図2）。また、腹側被蓋野と青斑核のTH陽性細胞の活動は海馬活性化と正の相関関係を示しました。

これらの結果から、低強度運動は海馬のドーパミン・ノルアドレナリンを増加させ、それらの送り手を担うと想定される腹側被蓋野・青斑核を活性化することが明らかになりました（図3）。腹側被蓋野や青斑核に由来するドーパミン・ノルアドレナリンは、海馬の神経細胞やシナプスの可塑性を促すことで、記憶が長期間にわたって持続するために重要な過程を強化することが分かっています^{5,6}。低強度運動により刺激されるこれらの神経機構は、海馬活性化や記憶力向上の調節に重要な役割を果たしているのかもしれない。

今後の展開

本研究から、低強度運動が海馬を活性化させる神経機構として、腹側被蓋野に由来するドーパミンと青斑核に由来するノルアドレナリンが重要である可能性が示されました。しかし、実際にこれらの神経回路が低強度運動により活性化され、記憶力の向上に重要な役割を果たしているかどうかは決定的ではなく、検討はまだ不十分です。今後、神経トレーシングや遺伝学的手法、記憶力を評価する行動試験を組み合わせた徹底検証が望まれます。こうした詳細な研究を通じて、低強度運動による記憶力向上の神経メカニズムが明らかになり、低強度運動を基盤とした運動処方の有効性を裏付けることができると期待されます。

参考図

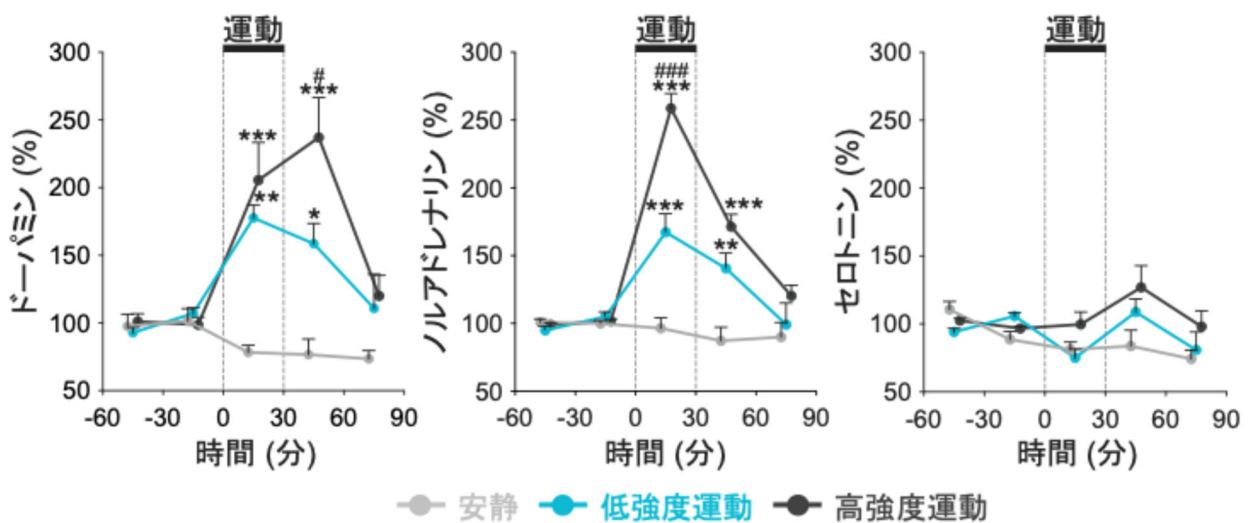


図1. 海馬背側部のモノアミンに対する強度別トレッドミル走運動の効果

海馬のドーパミンとノルアドレナリンは運動強度依存的な増加が見られ、低強度運動でも増加した。 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ vs 安静, $\#P < 0.05$, $###P < 0.001$ vs 低強度運動。

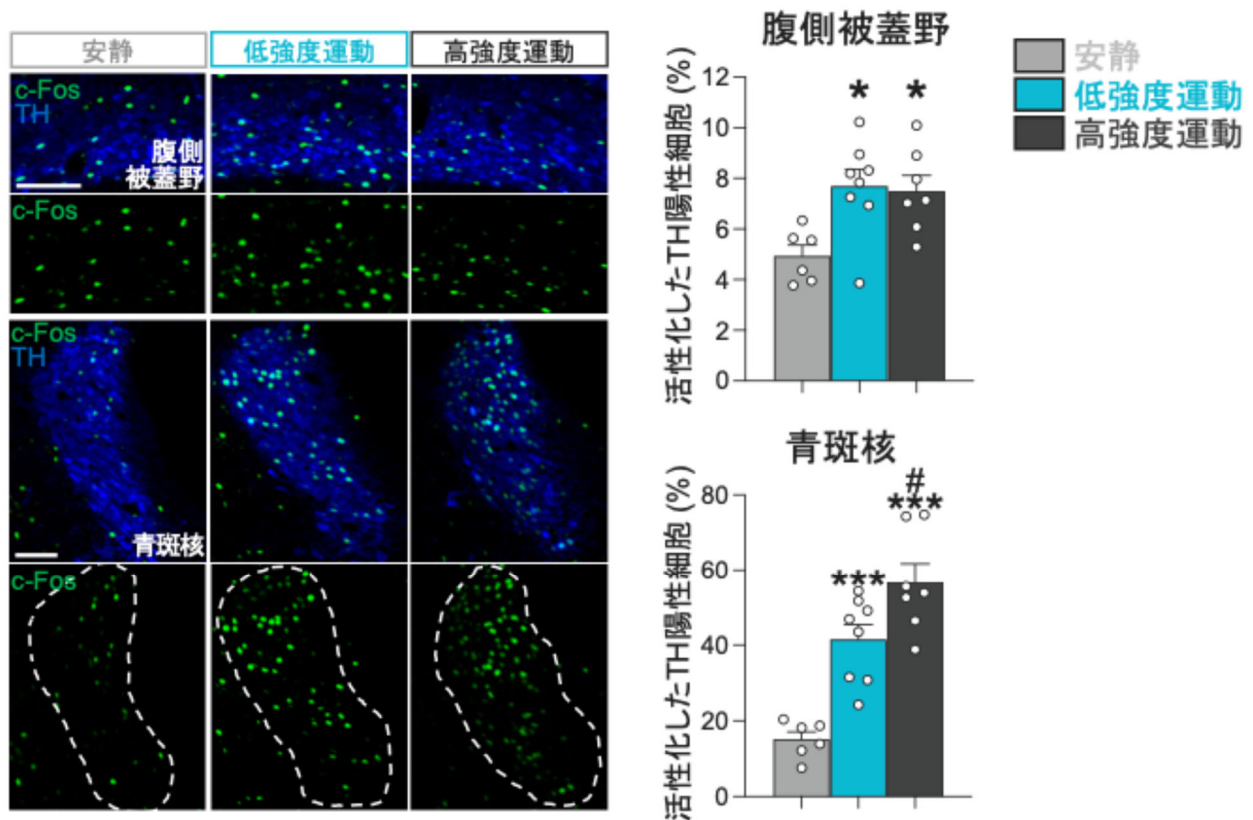


図2. 青斑核と腹側被蓋野の TH 陽性細胞活性に対する強度別トレッドミル走運動の効果
ドーパミン産生を担う腹側被蓋野とノルアドレナリン産生を担う青斑核の TH 陽性細胞は低強度運動でも活性化した。写真の青色蛍光は TH 陽性細胞、緑色蛍光は細胞活性化マーカーである c-Fos を示す。スケールバーは 100 μ m を示す。* P < 0.05, *** P < 0.001 vs 安静, # P < 0.05 vs 低強度運動。

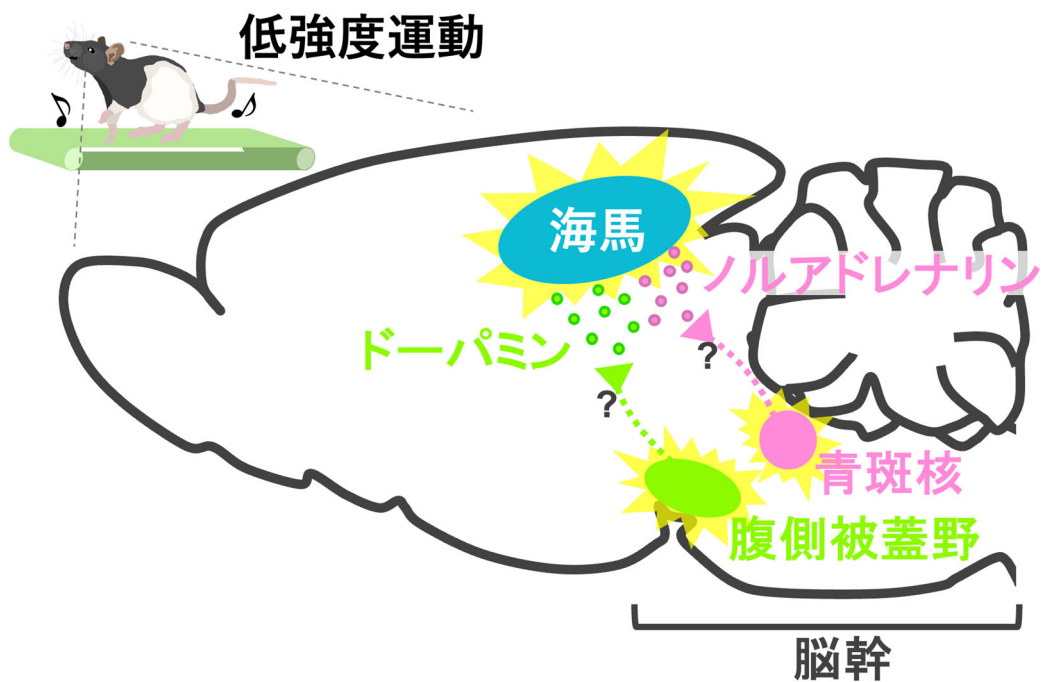


図3. 本研究結果から考察される神経機構

低強度運動が海馬を活性化させる神経機構として、腹側被蓋野に由来するドーパミンと青斑核に由来するノルアドレナリンが重要である可能性が示された。

参考文献

1. Soya et al., Biochem Biophys Res Commun. 358:961–967, 2007.
2. Okamoto et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 109(32):13100–5, 2012.
3. Inoue et al., Int J Sports Med. 36:280–285, 2015.
4. Suwabe et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 115(41):10487–10492, 2018.
5. McNamara et al., Nat Neurosci. 17(12):1658–1660, 2014.
6. Murchison et al., Cell. 117(1):131–43, 2004.

用語解説

注1) モノアミン作動性神経系

モノアミンは、神経伝達物質として機能する、アミノ基を一つだけ持つ有機化合物の総称である。ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどが存在し、中枢神経系において、報酬、注意・覚醒、ストレス応答、記憶・学習、気分などに重要な役割を果たす。モノアミンを産生する神経細胞群は主に脳幹に局在するが、脳の広範な領域に軸索を投射しており、軸索の末端からモノアミンを供給することでこれらの機能調節を担っている。

注2) 乳酸性作業閾値 (LT)

運動強度の増加に伴って糖代謝が促進し、その副産物である乳酸の産生も高まる。乳酸はエネルギー源としても利用されるため、一定の強度までは産生と利用のバランスが保たれ低値であるが、急激に増加する強度が存在する。これを乳酸性作業閾値 (lactate threshold: LT) と呼ぶ。おおよそ中強度に相当し、LT 以上の運動では、ストレス反応が亢進する。

注3) 免疫組織化学染色

抗原抗体反応を利用し、組織切片上において標的となるタンパク質や分子を蛍光色素などで特異的に可視化する手法である。可視化された標的タンパク質・分子は、顕微鏡下で観察することで定量・評価される。

注4) マイクロダイアリシス

生体内の神経伝達物質などをリアルタイムで採取する手法である。半透膜で覆われた微少プローブを標的組織に挿入し、半透膜を介して細胞外液の物質をプローブ内の液体中に拡散させることで回収する。回収した液体は、高速液体クロマトグラフィーなどを用いた化学分析が実施される。

注5) チロシン水酸化酵素陽性細胞 (TH 陽性細胞)

チロシン水酸化酵素 (TH: tyrosine hydroxylase) はチロシンを L ドーパに変換する酵素である。L ドーパはその後ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンへと変換されるため、TH を発現する神経細胞 (TH 陽性神経細胞) は、ドーパミンやノルアドレナリンを産生する能力を持つ細胞であることを意味する。

研究資金

本研究は、科学研究費補助金新学術領域研究「意欲と心身パフォーマンスを共に育む次世代運動プログラム」（代表：征矢英昭、16H06405）、科学研究費補助金基盤研究 A（代表：征矢英昭、18H04081、21H04858、24H00670）、科学研究費補助金特別研究員奨励費（代表：平賀大一、20J20887）、JST 未来社会創造事業「世界一の安全・安心社会の実現」領域「快適生活をマネジメントする脳フィットネス戦略」（代表：征矢英昭、JPMJMI19D5）を受けて実施されました。

掲載論文

【題名】 Light-exercise-induced dopaminergic and noradrenergic stimulation in the dorsal hippocampus: Using a rat physiological exercise model
(低強度運動による海馬背側部へのドーパミン・ノルアドレナリン作動性刺激：ラットの生理学的運動モデルを用いて)

【著者名】 Taichi Hiraga (平賀 大一、筆頭著者)¹, Toshiaki Hata (秦 俊陽)^{1,2}, Shingo Soya (征矢 晋吾)^{3,4}, Ryo Shimoda (下田 亮)¹, Kanako Takahashi (高橋 佳那子)^{1,2}, Mariko Soya (征矢 茉莉子)^{1,5}, Koshiro Inoue (井上 恒志郎)^{1,6}, Joshua P. Johansen⁷, Masahiro Okamoto (岡本 正洋)^{1,2}, Hideaki Soya (征矢 英昭、責任著者)^{1,2}

1. 筑波大学体育系 運動生化学研究室
2. 筑波大学体育系ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター (ARIHHP)
3. 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)
4. 筑波大学医学医療系
5. 九州大学大学院医学研究院 神経解剖学分野
6. 北海道医療大学リハビリテーション科学部
7. 理化学研究所 脳神経科学研究センター (理研 CBS)

【掲載誌】 The FASEB Journal

【掲載日】 2024 年 12 月 31 日

【DOI】 10.1096/fj.202400418RRR

問い合わせ先

【研究に関すること】

征矢 英昭 (そや ひであき)

筑波大学体育系 教授

ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター (ARIHHP) 副センター長

URL: <https://soyalab.taiiku.tsukuba.ac.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL : 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp