

海馬の神経細胞は超低強度から高強度運動まで、強度依存的に活性化する

健康増進を目的とした運動処方では中～高強度の運動継続が一般的です。本研究では、記憶に関わる海馬の神経細胞が超低強度運動でも活性化し、高強度運動まで強度依存的に活性化することを示しました。本研究チームのこれまでの報告を裏付け、誰もが馴染みやすい運動プログラムの推進に寄与する成果です。

運動が海馬と呼ばれる脳の部位を刺激し、記憶力を高めるという報告が増え、認知症予防の観点からも注目されています。健康増進を目的とした運動処方では、多くのガイドラインで中～高強度の運動が推奨されていますが、全ての年齢層・体力レベルの人々が実施・継続しやすいものとは限りません。このため、本研究チームは「低強度」や「超低強度」に分類される軽い運動に着目し、こうした運動でも海馬機能を向上できることを明らかにしてきました。一方、この有効性の裏付けとなり、運動処方の指針として参照されるような、運動強度に応じた海馬活性化の動態については、これまで詳細に検討されてきませんでした。

そこで本研究チームは、ヒトで広く採用されるアメリカスポーツ医学会による運動処方ガイドラインが分類する強度（超低強度・低強度・中強度・高強度）に基づいたラットのトレッドミル運動モデルを作製し、運動強度と海馬の神経細胞活性化との関係を調べました。その結果、海馬神経細胞は運動強度の増加に応じて活動が増加し、「低強度」に分類される運動でも活性化できることが確認されました。さらに、海馬を構成する歯状回とCA1と呼ばれる領域では、それを下回る「超低強度」の運動でも活性化が見られました。

以上の結果から、「超低強度」を活性化の最小運動強度として、海馬の神経細胞が強度依存的に活性化する特徴が明らかになりました。これは、海馬をターゲットとした運動処方のガイドラインの基礎資料となる成果です。また、本研究の結果は、軽い運動でも海馬の機能向上に有効である、という本研究チームのこれまでの知見を支持するものです。高齢者や低体力者でも馴染みやすい軽運動を基盤とした運動プログラムの推進に寄与することが期待されます。

研究代表者

筑波大学サイバニクス研究センター

征矢 英昭 客員教授

研究の背景

運動が海馬と呼ばれる脳部位を刺激し、記憶力を高めることが明らかになる中、認知症予防策の観点からも運動の効果に注目が集まっています。健康増進を目的とした運動処方ガイドラインでは、一般的に中～高強度の運動が推奨されており、アメリカスポーツ医学会 (ACSM) ^{注1)} や世界保健機関 (WHO) など運動・健康増進に関連する権威ある組織も、これを支持しています¹。一方、こうした呼吸が荒れるような運動は、全ての年齢層や体力レベルの人々が実施・継続しやすいとは限りません。

こうした状況において、本研究チームは「低強度」や「超低強度」に分類される軽運動の効果に着目してきました。齧歯類での研究では、乳酸性作業閾値 (LT) ^{注2)} を下回り、血中乳酸やストレスホルモンの増加を伴わない運動として定義した低強度の運動が海馬を活性化させ²、中でも歯状回と呼ばれる領域の神経新生を促進したり³、記憶力を高めたりすることを明らかにしています⁴。ヒト研究では、最大有酸素運動能力の指標である最大酸素摂取量^{注3)} (Maximal oxygen uptake: $\dot{V}O_{2max}$) の30%に相当する超低強度運動で記憶力が良くなることが分かっています⁵。

一方、こうした軽運動の有効性の裏付けとなる、運動処方ガイドラインとして参照されるような運動強度と海馬における神経細胞の活性化との関係は不明でした。これは、精緻な強度分類を可能とする動物モデルの不足や、ヒトでは運動中の脳活動記録が困難であることが一因です。

そこで本研究では、ヒト運動処方で広く参照される ACSM の運動処方ガイドラインが分類する強度に基づくトレッドミル運動モデルをラットで確立・応用し、運動強度と海馬神経細胞の活性化の関係を明らかにすることを目的としました。

研究内容と成果

ACSM の運動処方ガイドラインでの運動強度 (以下、ACSM 運動強度; 超低強度・低強度・中強度・高強度) は $\dot{V}O_{2max}$ に対する相対強度 (酸素摂取水準: $\% \dot{V}O_{2max}$) で区別されています。本研究ではこれをラットで設定するため、最近開発したトレッドミル代謝チャンバーを用いた運動モデルを採用しました (図1)⁶。これは運動中のラットの酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を非侵襲的に記録できる特殊なトレッドミルです。

初めに、このトレッドミルでラットが疲労困憊に至るまで走速度を少しずつ増加させる漸増負荷走行試験を実施し、 $\dot{V}O_{2max}$ を測定しました (79.8 mL/kg/min)。この試験で測定された酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) の動態と $\dot{V}O_{2max}$ の値から $\% \dot{V}O_{2max}$ を算出し、ACSM 運動強度に相当する走速度 (単位は m/min) を推定しました (超低強度: 5 m/min; 低強度: 13.5 m/min; 中強度: 20 m/min; 高強度: 25 m/min)。続いて、この速度設定で 30 分間走行する強度別走行試験を実施したところ、各運動群における運動中の $\% \dot{V}O_{2max}$ は ACSM 運動強度にほぼ当てはまりました (図1)。この際、同時に測定した血中乳酸値は、LT 以上の強度に相当する中・高強度の運動でのみ増加したことからも、この強度設定の妥当性を確認できました (図1)。よって、ACSM 運動強度に基づいたラット運動モデルの作成に成功しました。

さらに、強度別運動を行ったラットの海馬における神経細胞の活性化を、免疫組織化学染色^{注4)} という手法により評価しました。その結果、海馬神経細胞は運動強度の増加に応じて活性化し、低強度の運動でも活性化されることが確認できました (図2)。さらに、海馬を構成する歯状回と CA1 と呼ばれる領域では、超低強度の運動でも活性化が見られました。また、海馬神経細胞の活性化と $\dot{V}O_2$ との間には強い正の相関関係が確認されました。歯状回と CA1 では $\dot{V}O_2$ の増加に対して非線形に活性化する関係も明らかになりました (図2)。これは、運動強度を上げて活性化が頭打ちとなる傾向を示します。以上の結果から、超低強度を活性化の最小運動強度とする、強度依存的な海馬神経細胞の活性化の動態が明らかになりました (図3)。

今後の展開

最新のイメージング技術を駆使しても、運動中の脳神経細胞の活動をヒトで正確に記録することは困難です。本研究成果は今後、海馬をターゲットとした運動処方ガイドラインを策定するための基礎資料となることが期待されます。また、超低強度を活性化の最小運動強度とする強度依存的な海馬神経細胞の活性化動態は、海馬機能の向上には非常に軽い運動でも有効である、という本研究チームのこれまでの知見を支持するものです。高齢者や低体力者でも取り組みやすい軽運動を基盤とした運動プログラムの推進に寄与できると考えられます。

参考図

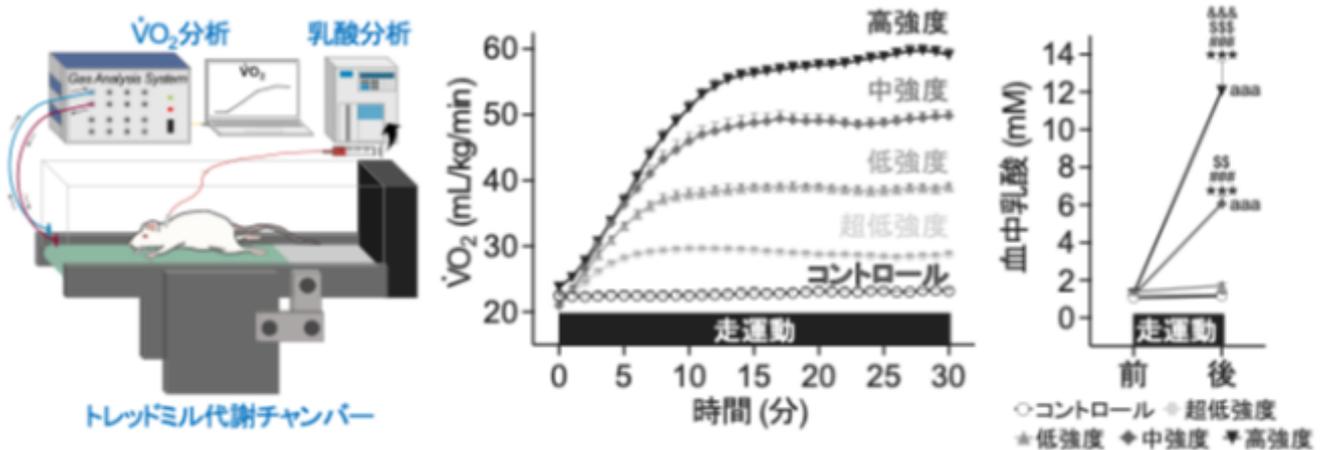


図1. ACSM 運動強度に基づく強度別運動中の $\dot{V}O_2$ と血中乳酸の動態

$\dot{V}O_2$ は運動強度依存的に増加した。血中乳酸は LT 以上の強度に相当する中・高強度運動で増加した。^{aa} $P < 0.01$, ^{aaa} $P < 0.001$ vs Pre; ^{***} $P < 0.001$ vs コントロール; ^{###} $P < 0.001$ vs 超低強度; ^{\$\$\$} $P < 0.01$, ^{\$\$\$\$} $P < 0.001$ vs 低強度; ^{&&&} $P < 0.001$ vs 中強度。

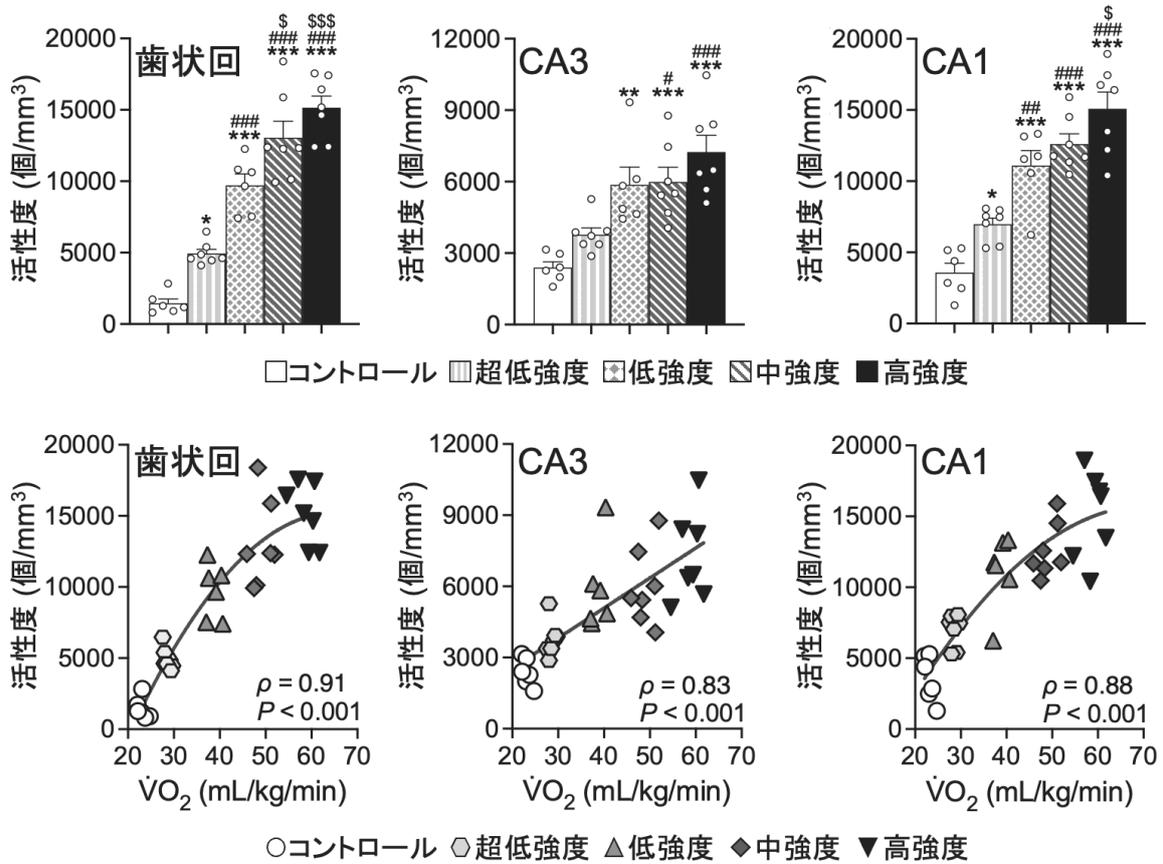
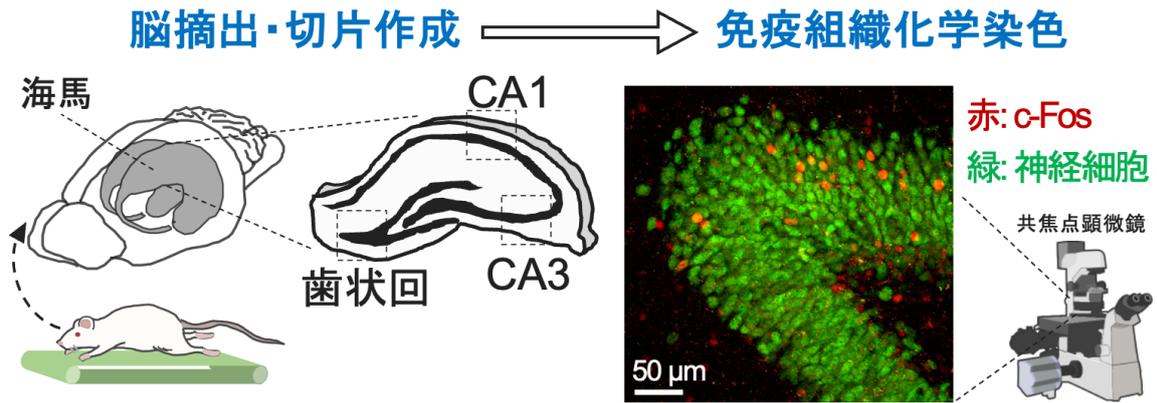


図2. ACSM 運動強度に基づく強度別運動が海馬神経細胞に与える効果

海馬の神経細胞は運動強度依存的に活性化し、超低強度～低強度でも活性化が確認された。海馬を構成する全ての領域 (DG・CA3・CA1) で強い正の相関関係が確認された。 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ vs コントロール; $\#P < 0.05$, $\##P < 0.01$, $\###P < 0.001$ vs 超低強度; $\$P < 0.05$, $\$$$P < 0.001$ vs 低強度。

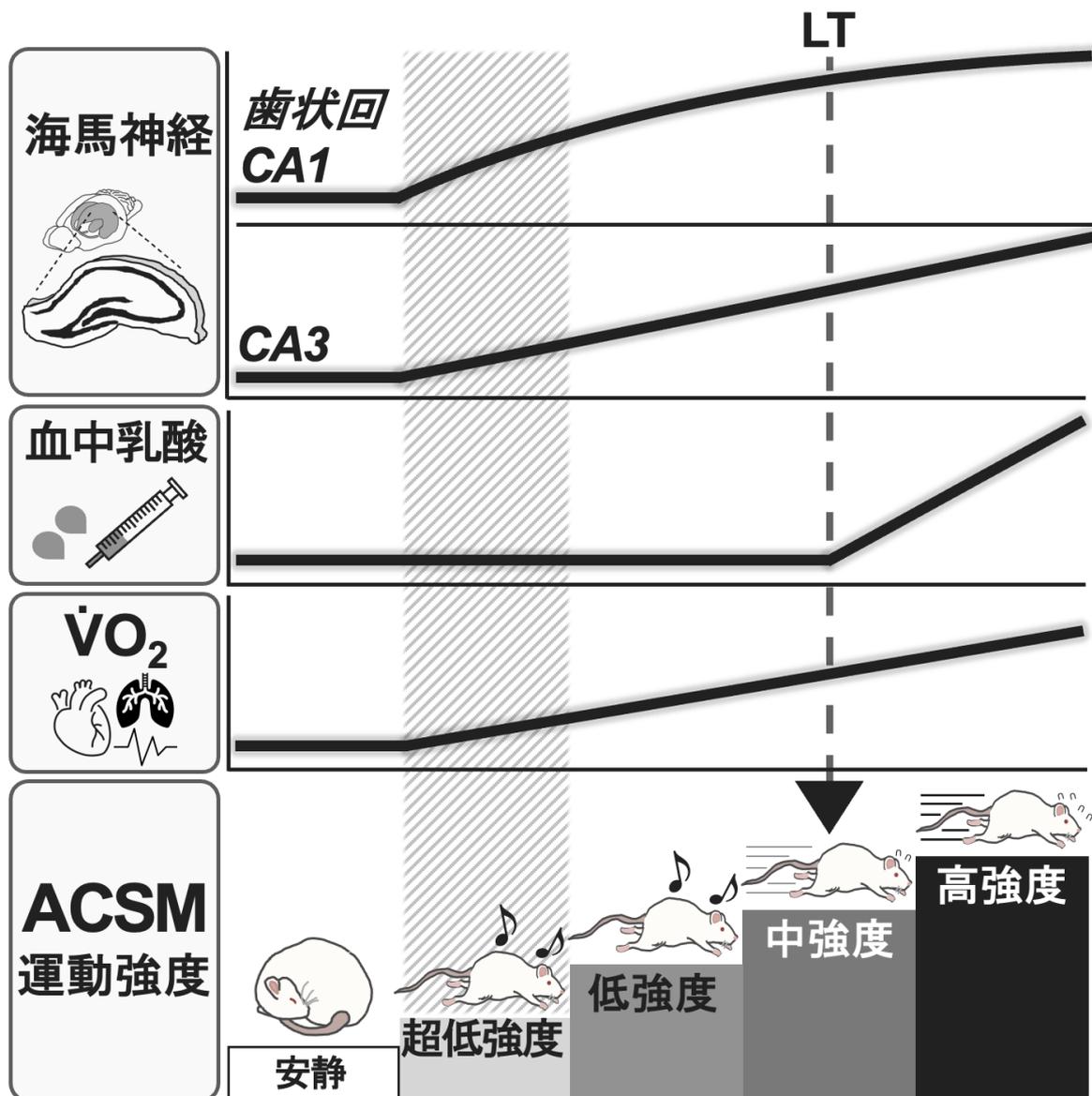


図 3. 運動強度の増加に伴う海馬神経細胞の活性化と生理・生化学反応

海馬神経細胞は運動強度依存的に活性化するが、LT を下回る超低強度（歯状回・DG）～ 低強度（CA3）でも活性化できることが確認された。このプロフィールは今後、海馬をターゲットとした運動処方ガイドラインを策定するための基礎資料となることが期待される。

参考文献

1. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (10th edition). 2018.
2. Soya et al., Biochem Biophys Res Commun. 358:961–967, 2007.
3. Okamoto et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 109(32):13100–5, 2012.
4. Inoue et al., Int J Sports Med. 36:280–285, 2015.
5. Suwabe et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 115(41):10487-10492, 2018.
6. Inoue et al., Med Sci Sports Exerc. 57:434–446, 2024.

用語解説

注1) アメリカスポーツ医学会 (the American College of Sports Medicine: ACSM)

運動処方に関するガイドラインの作成や運動生理学やスポーツ医学の研究者やパーソナルトレーナーへの資格認定などを行う組織。ACSM が定める運動処方のガイドライン ($\dot{V}O_{2max}$ については注3を参照) では、運動強度を超低強度 (very light; 37% $\dot{V}O_{2max}$ 未満)、低強度 (light; 37~45% $\dot{V}O_{2max}$)、中強度 (moderate; 46~63% $\dot{V}O_{2max}$)、高強度 (vigorous; 64~90% $\dot{V}O_{2max}$)、最大強度付近 (near maximal; 91% $\dot{V}O_{2max}$ 以上) に区分している。

注2) 乳酸性作業閾値 (lactate threshold : 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が高まる。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) 最大酸素摂取量 (Maximal oxygen uptake: $\dot{V}O_{2max}$)

運動中に体内に取り込める酸素の最大量。一般に、1分間・体重1kg当たりの量 (mL/kg/min) で示す。最大有酸素運動能力の指標となる。

注4) 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。本研究で標的とした c-Fos タンパク質は、神経細胞興奮を示す主要なマーカーである。

研究資金

本研究は、文部科学省教育研究特別基金 (代表: 征矢英昭、1111501004)、科学研究費補助金基盤研究A (代表: 征矢英昭、23240091; 15H01828; 24H00670)、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】 Very-light-intensity exercise as minimal intensity threshold for activating dorsal hippocampal neurons: Evidence from rat physiological exercise model

(背側海馬神経細胞を活性化する最小強度閾値としての超低強度運動: ラットの生理学的運動モデルから得られた証拠)

【著者名】 Taichi Hiraga (平賀 大一、共同筆頭著者)¹, Kota Miyoshi (三好 耕太、共同筆頭著者)¹, Ryo Shimizu (清水 嶺)¹, Jang Soo Yook (陸 暲洙)^{1,2}, Masahiro Okamoto (岡本 正洋)^{1,3}, Hideaki Soya (征矢 英昭、責任著者)^{1,3}

1. 筑波大学体育系 運動生化学研究室

2. Inha University, Institute of Sports and Arts Convergence (ISAC)

3. 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)

【掲載誌】 Biochemical and Biophysical Research Communications

【掲載日】 2025年2月号掲載

【DOI】 10.1016/j.bbrc.2024.151243

問合わせ先

【研究に関すること】

征矢 英昭（そや ひであき）

筑波大学 サイバニクス研究センター 客員教授／体育系 運動生化学研究室

（研究当時：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） 教授）

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