

(西暦) 2018 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名 (注: 学位論文題名が英語の場合は和訳をつけること)

運動時に形成される機能的脳ネットワークの探索
-運動強度の違いに焦点をあてて-

学位の種類: 修士 (健康科学)

首都大学東京大学院

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:

氏名: 笠原 秀昭

(指導教員名: 北 一郎 教授)

注: 1 ページあたり 1,000 字程度 (英語の場合 300 ワード程度) で、本様式 1~2 ページ (A4 版) 程度とする。

【背景・目的】

運動は認知機能、記憶・学習、情動反応など、多様な精神機能を改善することが一般的に知られている。この運動効果の多様性は、運動が一部の脳領域だけでなく、複数の脳領域に同時に作用していることを示唆する。しかし、運動と精神機能に関するこれまでの研究の多くは特定の脳領域をターゲットとしているに過ぎず、複数の脳領域を対象とした検討はほとんどなされていない。また、一般に精神機能は一部の脳領域の神経活動だけでなく、複数の脳領域の協調的な賦活によって発揮されると考えられていることから、運動は広範な脳領域間に協調的な神経活動を引き起こしていると考えられる。このことから、運動の脳機能へ与える効果の神経メカニズムの解明には、これまでの脳機能局在論に基づいた研究だけでは限界があり、脳全体に焦点を当てその協調的な賦活について検討することが必要であると考えられる。

近年、脳領域間の協調的な活動を捉える方略として、脳全体のネットワークを解剖学的な接続のみならず、脳領域間の神経活動の共変動をもとにして機能的接続を導き出す機能的脳ネットワークという概念が提案されている。特に動物実験において行動を拘束・制限しない免疫組織化学的手法を用いた機能的脳ネットワークの同定法は、運動時の機能的脳ネットワークを同定するために有用な方法であると考えられる。一般に機能的脳ネットワークの同定は相関分析により行われ、さらにネットワークの特徴を抽出するためにグラフ理論解析が用いられる。その際、まず機能的接続を決定するための閾値となる相関係数の値の設定が重要となる。さらに、その機能的脳ネットワークにおけるバブ領域やクラスター構造を抽出するために、グラフ理論に基づく次数分布、次数中心性、媒介中心性、モジュラリティなどの指標を算出することが必要であるが、これらの指標の設定に関する統一した基準が未だ確立されているとは言えない。一方で、これまで、運動条件によって精神機能や脳の神経活動に与える影響は異なることが報告されているにも関わらず、運動時の機能的脳ネットワークの運動条件依存性についても検討されていない。

本研究では運動強度の違いに焦点を当て、動物実験による免疫組織化学的手法を用いて運動時の機能的脳ネットワークを可視化し、論理的に妥当な手法によって運動時の機能的脳ネットワークを探索し、さらにその運動強度依存性について検討することを目的とした。

【方法】

Wistar 系雄ラット (n=48) に異なる運動強度 (0 m/min : 非運動群、15 m/min : 低強度運動群、25 m/min : 高強度運動群の 3 条件) で 30 分間の急性トレッドミルランニングを

行わせた。本研究で対象とした脳領域 (ROI) は運動や精神機能に関連する 28 脳領域とし、運動時の神経活動は c-Fos 免疫組織化学染色法を用いて定量化した。各脳領域の c-Fos 陽性細胞面積率をもとに相関係数を算出することで機能的脳ネットワークを可視化し、ネットワークの特徴の抽出にはグラフ理論解析を用いた。

【結果と考察】

運動は、その強度にかかわらず、一次運動野 (M1)、外側線条体 (dlCPu)、扁桃体中心核 (Ce)、海馬歯状回 (DG)、青斑核 (LC) の神経活動を賦活した。また、高強度運動においてのみ賦活した脳領域は、二次運動野 (M2)、体性感覚野 (S1)、内側線条体 (dmCPu)、側坐核 (NAcC、NAcS)、視床下部室傍核 (PVN)、海馬 (CA1)、腹側被蓋野 (VTA)、扁桃体基底外側核 (BLA)、背側縫線核腹側部 (DRV) であった。一方で、低強度運動群においてのみ賦活した脳領域は、背側縫線核維管束間部 (DRI) であった。これらの結果は、急性運動によって賦活される脳領域は運動強度によって異なることを示唆している。

機能的脳ネットワークの同定のために、まず、各脳領域の神経活動の領域間相関分析を行った。運動強度別に相関行列を求め、それぞれの全相関係数の平均値を比較した結果、その平均値は非運動群よりも低強度運動群、高強度運動群で有意に小さい値を示し、さらに低強度運動群は高強度運動群よりも有意に小さい値を示した。このことは、運動は特定の脳領域間の協調性を高め、その傾向は低強度運動によってより顕著であることを示唆する。次に、脳領域間の有意な相関係数をもとに接続閾値を $|0.55|$, $|0.60|$, $|0.65|$, $|0.70|$, $|0.75|$, $|0.80|$ と設定し、各運動強度における機能的脳ネットワークを可視化した。これらのうち最も妥当な機能的脳ネットワークとなる相関係数の閾値を選定するため、それぞれの機能的脳ネットワークにおいて次数分布 (ある頂点に接続している辺の数の頻度) を算出し、それが多くの生物学ネットワークで見られる特徴であるべき乗則に従う (スケールフリー) かどうかを検討した。その結果、 $|0.65|$ が、3 群共通してスケールフリーに近い次数分布を示したことから、本研究においては閾値を $r > |0.65|$ と設定したネットワークを妥当な機能的脳ネットワークとした。次に、各運動強度における機能的脳ネットワークの特徴を抽出するためグラフ理論解析を行った。各機能的脳ネットワークのハブ領域を推定するために次数中心性と媒介中心性を算出し、クラスター構造を推定にはモジュラリティを算出した。その結果、非運動時では 4 つのハブ領域 (IL, ACC, NAcC, BLA)、低強度運動時では 5 つのハブ領域 (M1, M2, dmCPu, NAcC, CA1)、高強度運動時では 1 つのハブ領域 (Hb) が抽出された。さらに、非運動時には 4 つのクラスター (解剖学的に比較的近い脳領域同士によって形成されるクラスター) が形成され、低強度運動時には 3 つのクラスター (記憶と運動機能を統合するクラスター、快を得るために認知的価値判断をするためのクラスターを含む)、高強度運動時には 3 つのクラスター (強い刺激に対する負の情動を発現に関するクラスター、認知機能と運動機能を統合するクラスターを含む) が形成されることが示された。これらの結果は、運動時に賦活する機能的脳ネットワークのハブ領域やクラスター構造が運動強度により異なることを示し、運動時に形成される機能的脳ネットワークは強度に依存して変化することを示唆している。

本研究は、運動時に形成される機能的脳ネットワークの同定を試みた初めての研究であり、このような研究は、今後、運動による精神機能改善効果の神経メカニズムの理解に大きな洞察を提供するものである。