

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度 研究開発終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：征矢 英昭／Hideaki Soya]

[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)・センター長／Director, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Faculty of Health & Sport Sciences, University of Tsukuba]

[研究開発課題名：快適生活をマネジメントする脳フィットネス戦略／A brain fitness strategy for promoting self-management for an active and healthy lifestyle]

実施期間：令和元年11月1日～令和4年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(1)「征矢」グループ(筑波大学)

① 研究開発代表者:征矢 英昭 (筑波大学 体育系 教授、ARIHHP センター長)

② 研究項目

- ・疾患モデル動物を用いた運動・ブレインフードプログラムの分子メカニズム解明
- ・高感度低侵襲バイオマーカー候補の測定技術開発
- ・脳フィットネス戦略の社会実証に向けた小規模トライアル

(2)「池本」グループ(国立研究開発法人産業技術総合研究所)

① 主たる共同研究者:池本 光志 (国立研究開発法人産業技術総合研究所、主任研究員)

② 研究項目

- ・ブレインフードが脳機能を高める分子作用機序の解明
- ・ブレインフードを脳内に効率良くデリバリーするための基盤技術開発

(3)「加藤」グループ(山形県立米沢栄養大学)

① 主たる共同研究者:加藤 守匡 (山形県立米沢栄養大学健康栄養学科、教授)

② 研究項目

- ・メタボローム分析を用いた代謝産物評価

§ 2. 研究実施の概要

単に病気でないだけでなく、日々快適な気分で自己実現しながら生活するためには、認知機能・持久力・抗ストレス力(脳フィットネス3要素)が必要である。この維持・増進には、運動や食、睡眠などの日常行動の適切な管理が有用と考えられるものの、科学的根拠が乏しく、効果が実感しづらいことから社会実装には至っていない。本研究では、独自に開発した脳・精神機能評価システムを用いて、運動と食(ブレインフード:BF)の認知機能増進、精神疲労軽減に対する単独並びに相乗効果について脳内作用機序を含めて解明する。さらに、種々の生理・心理・行動(睡眠など)指標の中から活力・安心に特異的なマーカーを同定し、脳フィットネス戦略による快適生活の実現を目指している。探索期間中、研究開発計画に基づき、3つのプロジェクトを推進した。

「プロジェクト1:運動・BF プログラムの開発」では、まず、運動とBF、とりわけアスタキサンチンの併用効果について、ヒト型ADモデルマウスを導入し検証を行った。我々はこれまで、人と動物で同様に生じる運動時の生理応答、LT(人では最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)の50~60%)を基準にした独自の走運動モデルを開発し、低強度運動(LE)が神経の可塑性や記憶能を高めるのに有用であること、さらにその効果を増強する方策としてエビヤカニなどに含まれるカロテノイドで強い抗酸化作用をもつ天然色素アスタキサンチン(AX)との併用が有用であることを報告した。この相乗効果を担う分子機構として、神経栄養効果を持つ脳由来レプチンが有力な因子であることを見出すことに成功している。レプチンはアルツハイマー病(AD)治療のターゲットでもあることから、運動とAX併用がADの予防・治療に奏功することが想定される。そこで、人型ADモデルマウス(APPNL-FKI、AD患者と同様にアミロイドBが蓄積する)を用いて、AXと海馬記憶能を高める低強度運動の併用効果について検討を行った。認知機能が低下したADモデルマウスに対し、AXと運動を併用することで、記憶学習能力や神経の可塑性において有意な改善効果を示した。この他、統合失調症モデル動物を導入し、低強度運動が症状改善に有効であることを確認している。また、運動条件についても、低強度運動だけでなく、時間的効

率に優れた高強度間欠的運動 (High-Intensity Intermittent Training) や音楽を聴きながら行う運動もまた、脳を活性化するのに有効であることを、動物や人実験から実証した (Okamoto et al., 2021; Suwabe et al., 2021)。今後、種々の運動モデルと候補 BF の併用効果をみる準備が着実に進んでいる。

「プロジェクト 2: 活力・安心バイオマーカーの同定」では、本研究成果の社会実装に向けて、医療目的ではなく、活力・安心を反映するバイオマーカーを少量の血液、唾液、尿、汗など低侵襲検体から同定することを目標に実験を行った。過去に健常高齢者を対象にランダム化比較試験を行った際の血液サンプルを用いて、miRNA および代謝物質 (メタボライト) の網羅的解析を行い、3か月間の通常生活 (運動介入なし) では変化せず、3か月間の運動介入より発現が変動する遺伝子を複数選別することができた。これらの因子は、2度の研究で再現性を確認しており、高感度・低侵襲な活力・安心マーカー開発につながる可能性がある。代謝物質の解析からも候補となる物質を同定しており、今後はこれらの候補遺伝子の関連をみながら詳細な分析を進める計画である。さらに、無意識に行う瞬きの頻度 (自発性瞬目率) が持久力や実行機能、さらに実行機能の基盤である前頭前野の効率的な活動を予測する有用な指標となる可能性が明らかとなった。近年、自発性瞬目率は、脳内の情報処理、とりわけドーパミン神経の活動と密接に関係することから注目を集めており、活力・安心バイオマーカーとしての自発性瞬目率を活用できる可能性が急浮上した。今後は、グラス型、及びスクリーンベース型のアイトラッキング装置を用いて、日常生活での自発性瞬目率を完全非侵襲にモニタリングシステムの構築について検討する。

「プロジェクト 3: 脳フィットネス戦略の実証」では、運動不足による脳フィットネスの低下が特に問題視される年代において脳フィットネス戦略が有効かどうか、社会実証に向けた小規模トライアルを実施し、大学受験を予定している高校生は、一般市民・高齢者に比べて、疲労、抑うつ・不安、ストレス対処能 (ストレスを受けた際に処理する能力) が低いことが示された。また、身体活動量が高い場合・人ほど、活気気分や認知機能が高いことが確認され、不活動傾向が見られる大学受験において、身体活動が脳フィットネス増進に重要とする仮説が支持された。今後は、これまでに同定したバイオマーカーが有効か、実証していく予定である。

Okamoto M, Mizuuchi D, Omura K, Lee MC, Oharazawa A, Yook JS, Inoue K, **Soya H**. 2021. High-intensity Intermittent Training Enhances Spatial Memory and Hippocampal Neurogenesis Associated with BDNF Signaling in Rats. *Cerebral Cortex*. 31:4386-4397.

Suwabe K, Hyodo K, Fukuie T, Ochi G, Inagaki K, Sakairi Y, **Soya H**. 2021. Positive mood while exercising influences beneficial effects of exercise with music on prefrontal executive function: a functional NIRS study. *Neuroscience*, 454:61-71.

Kuwamizu R, Suwabe K, Damrongthai C, Fukuie T, Ochi G, Hyodo K, Hiraga T, Nagano-Saito A, **Soya H**. 2021. Spontaneous Eye Blink Rate Connects Missing Link between Aerobic Fitness and Cognition. *Med Sci Sports Exerc*, 53:1425-1433.