

2015年4月10日 セミナー（約1時間）

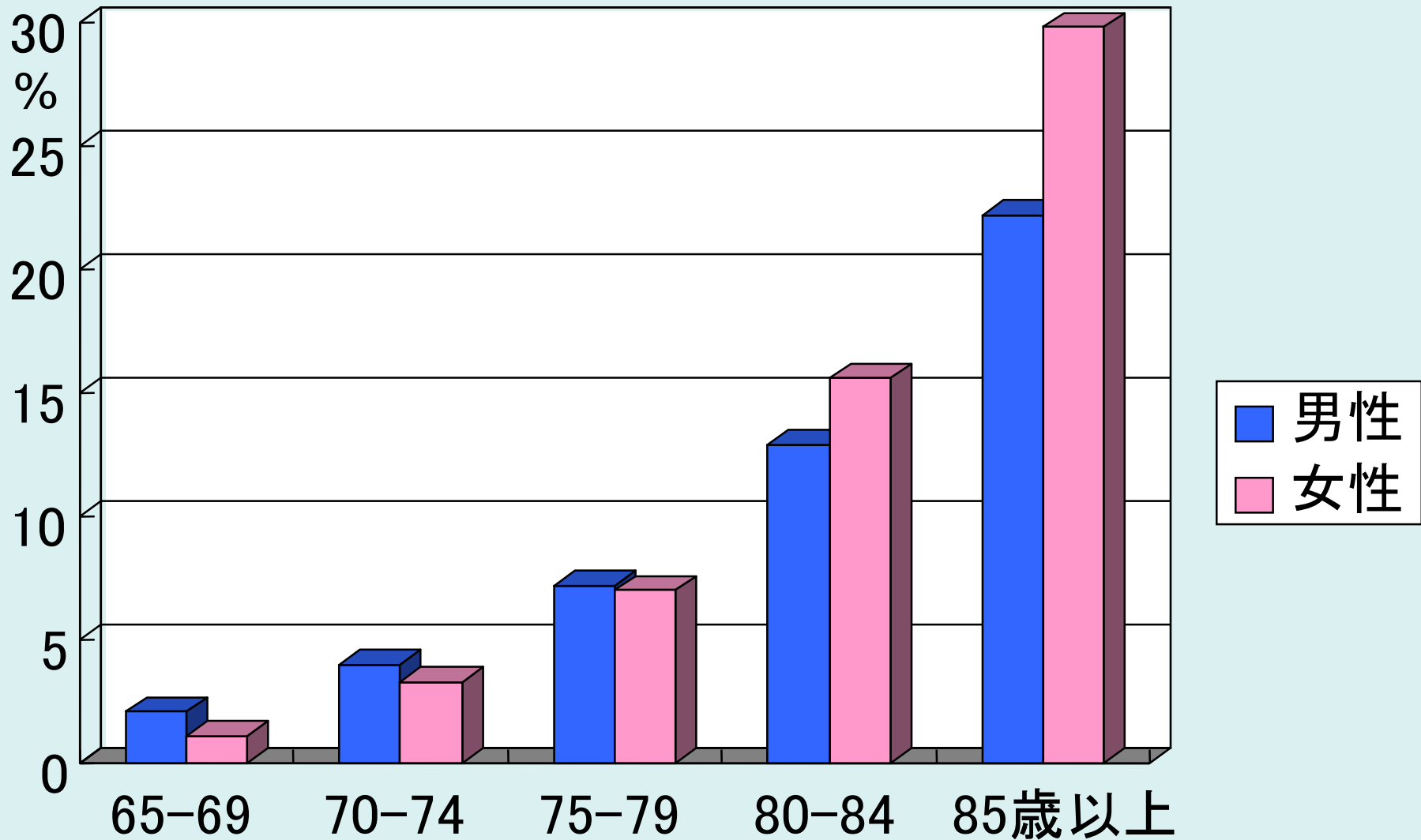
# 身体への刺激が脳機能を支える メカニズム

堀田晴美

東京都健康長寿医療センター研究所

自律神経機能研究室

# 高齢に伴う認知症有病率の増加



# 運動の効果

**筋・骨格系  
の強化**

筋萎縮・骨粗鬆症  
の予防

**生活習慣病  
の予防・治療**

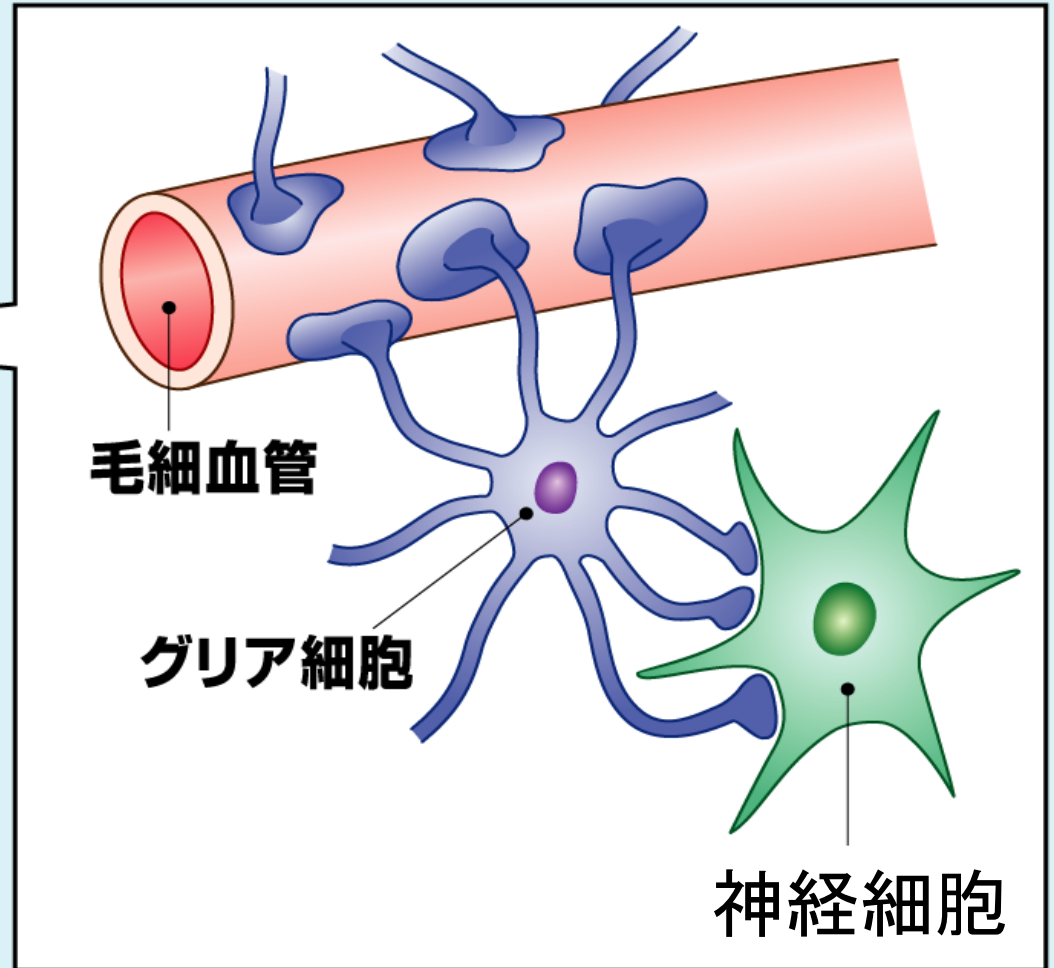
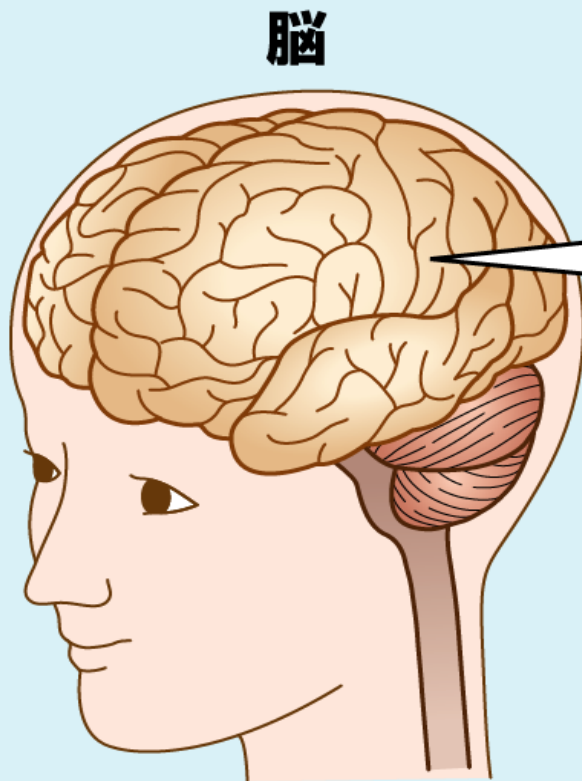
心臓病、高血圧  
肥満、糖尿病など

**脳の働きを  
維持**

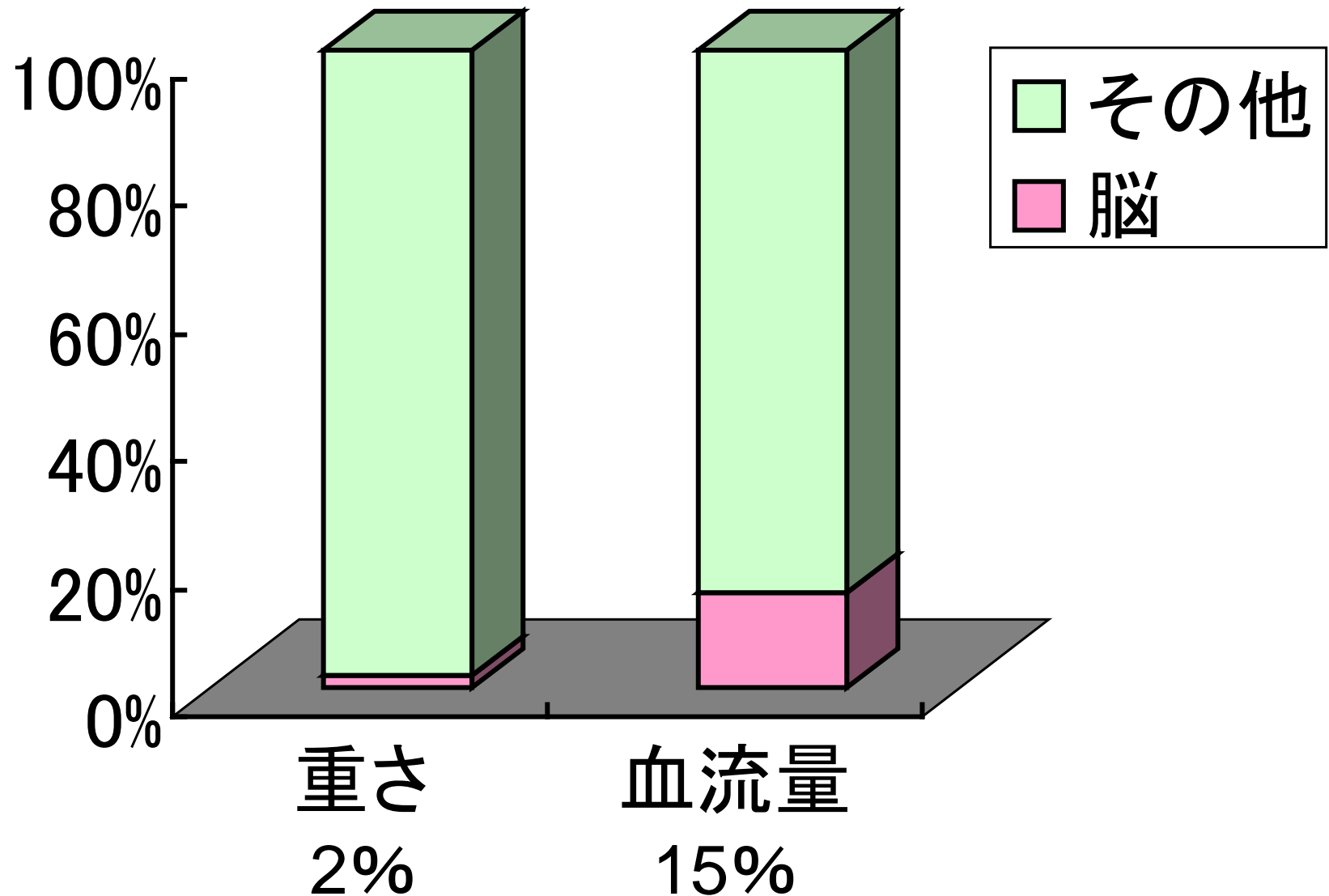
認知症の予防



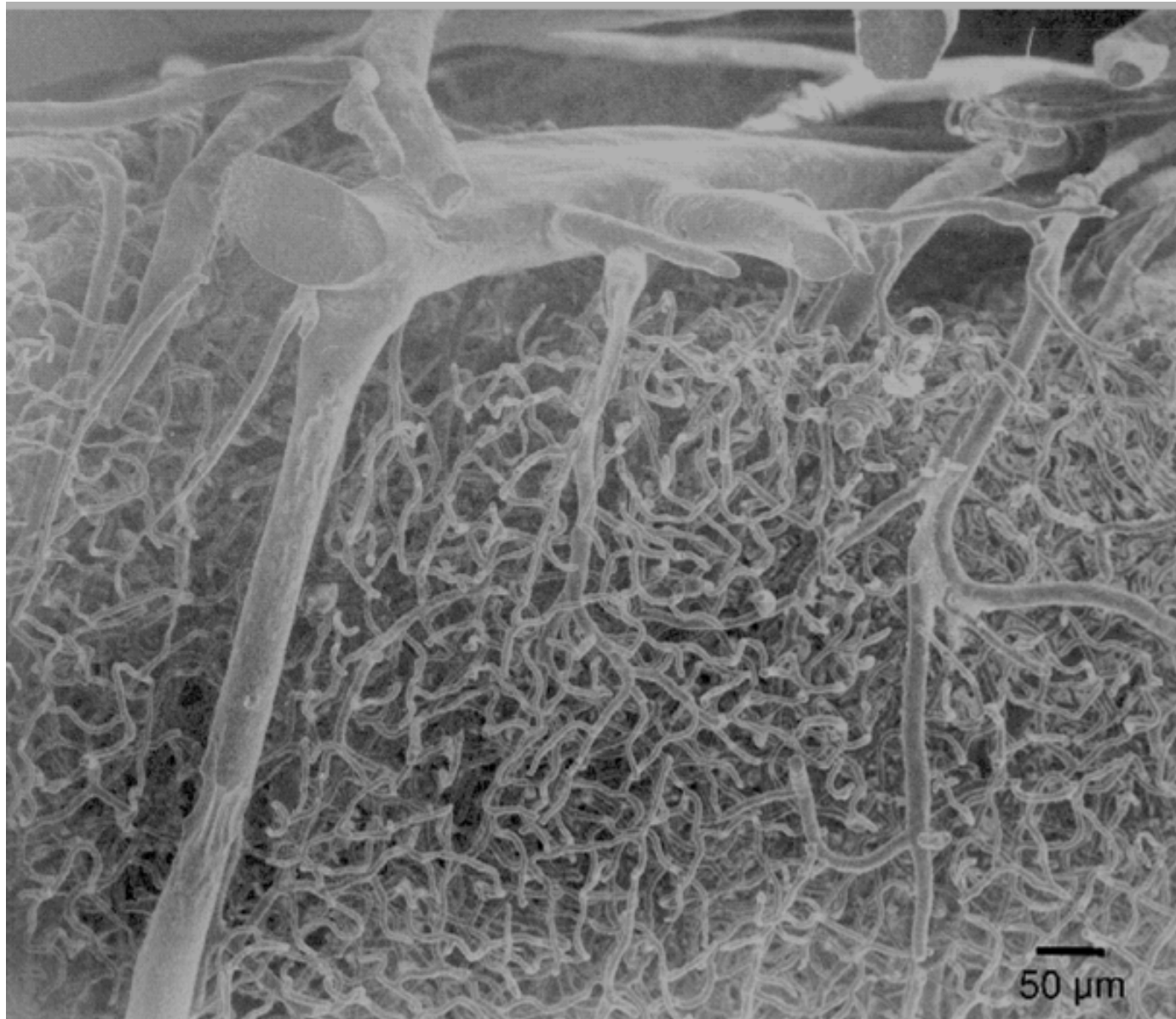
# 脳の構成要素



# 脳の重さと血流量は、体重の何%？



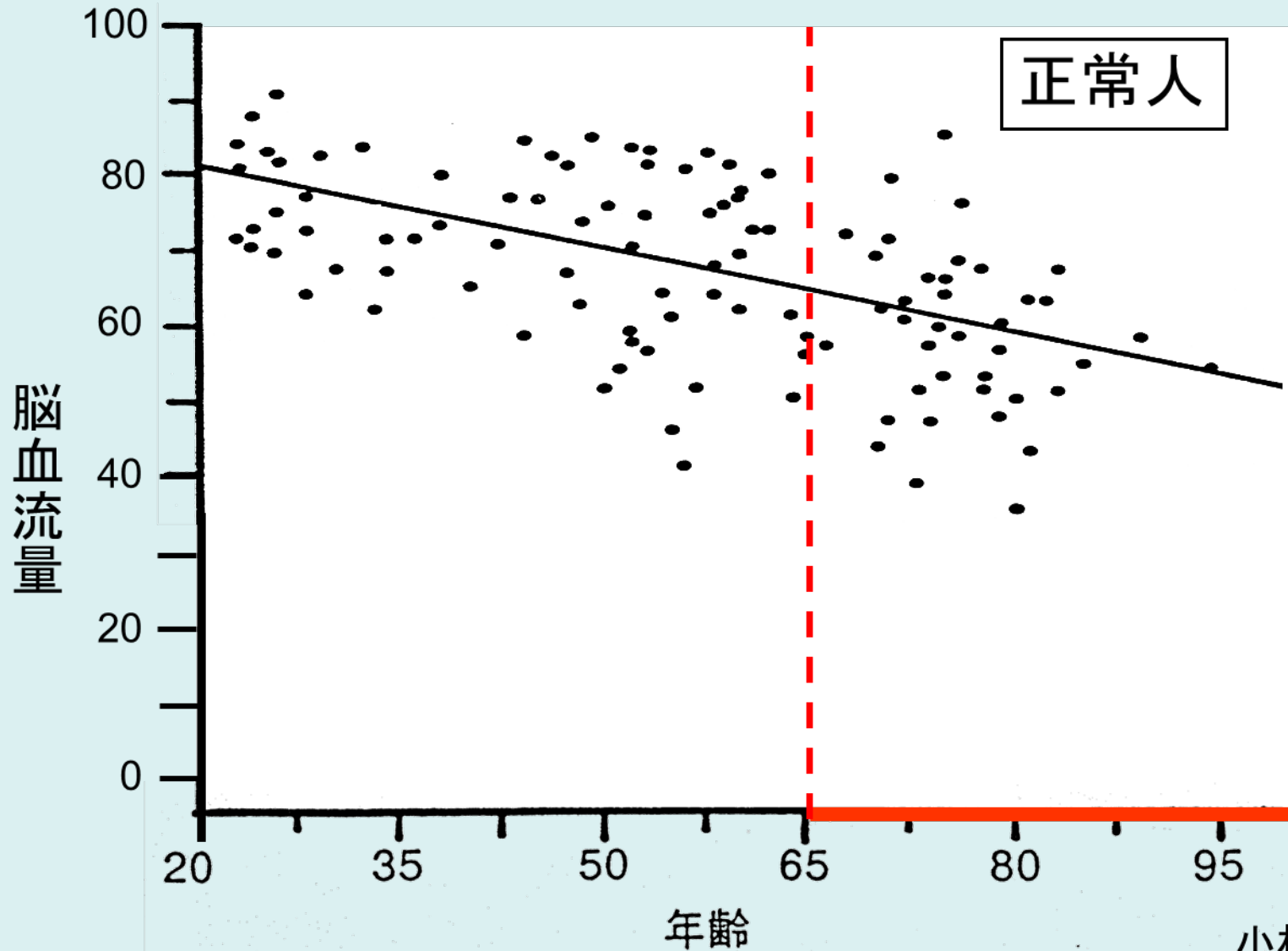
# 脳には血管が豊富にある



Nakamura (1990)

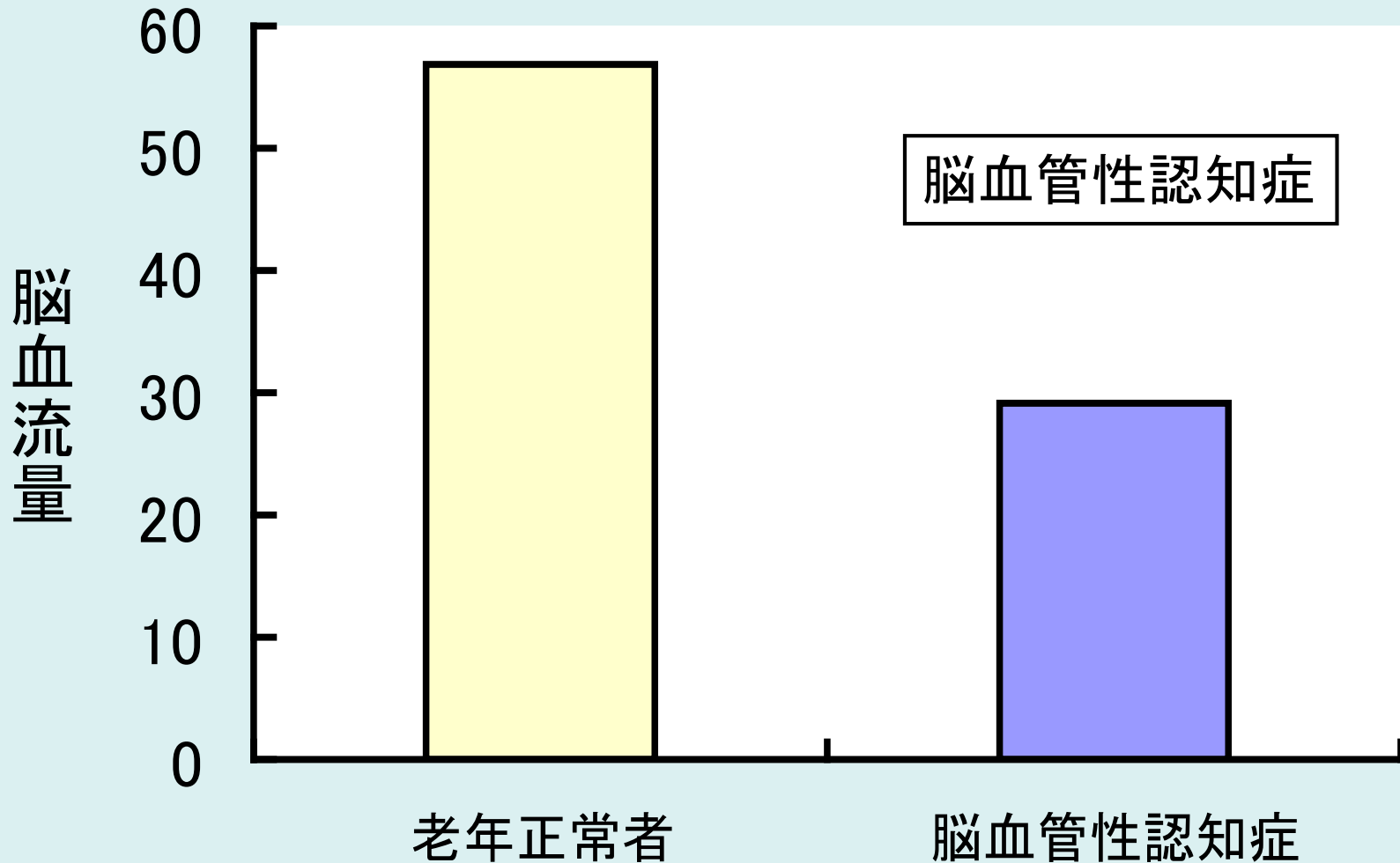
# 脳血流量は年とともに少しずつ低下する

ml/100g/分



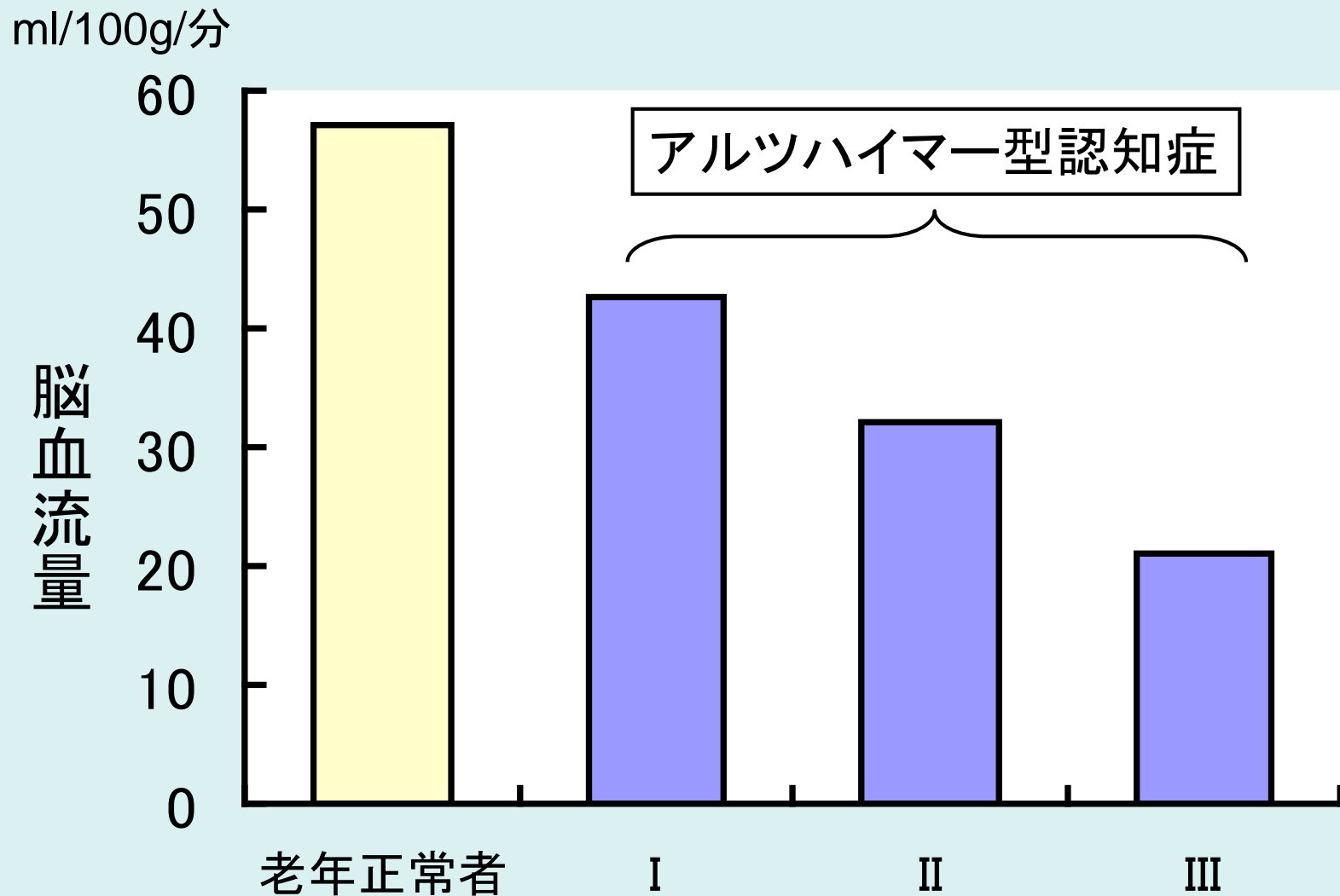
# 認知症では脳血流量が著しく低下する

ml/100g/分



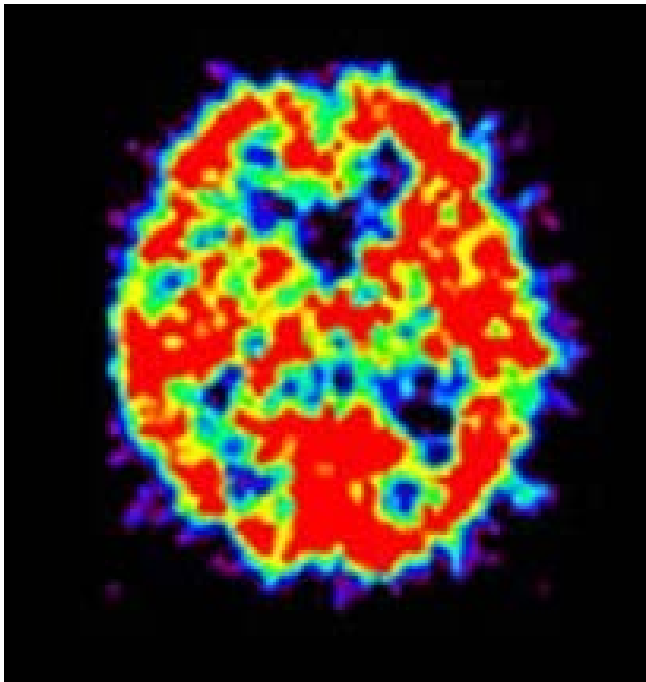


# 認知症の進行に伴い脳血流が低下する

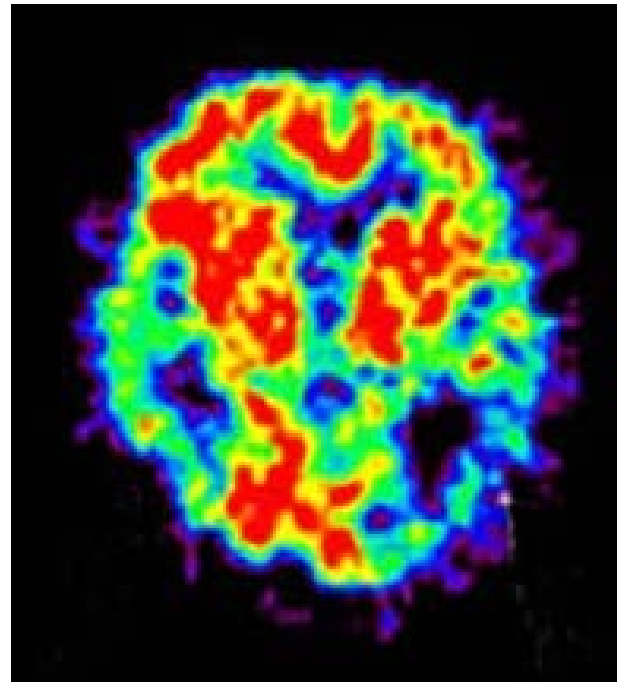


認知症では、大脳皮質や海馬で脳血流低下が著しい

軽症例

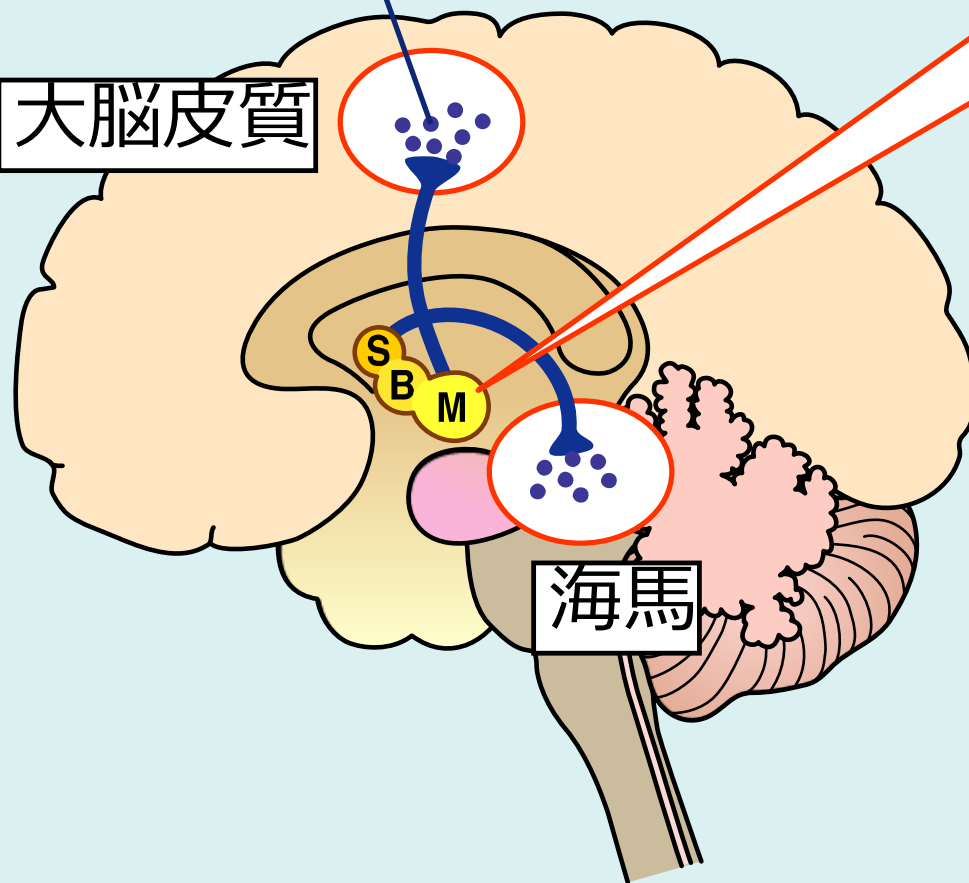


進行例



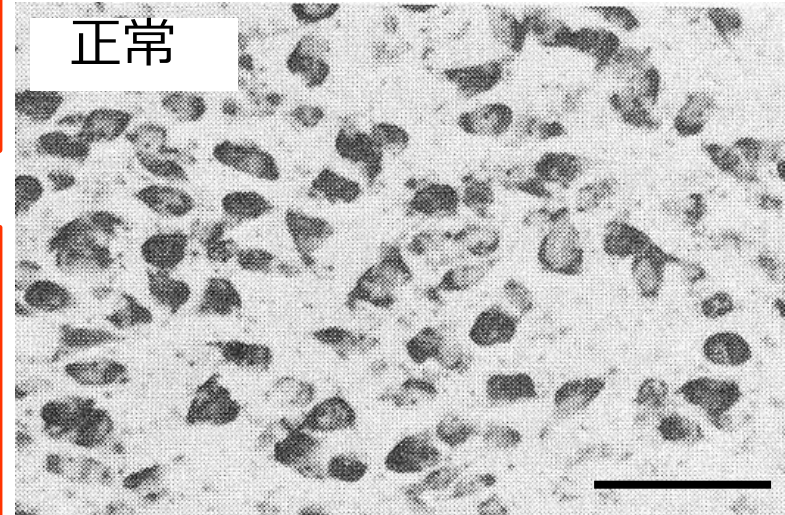
アセチルコリン

大脳皮質

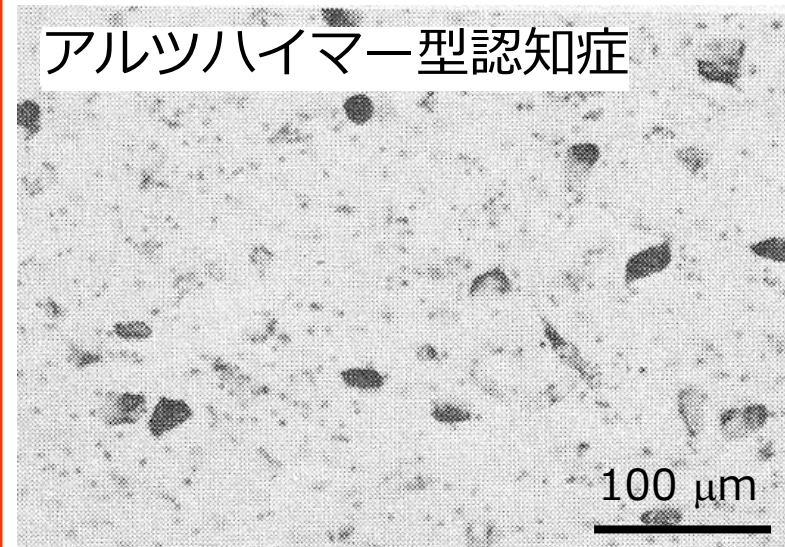


マイネルト核

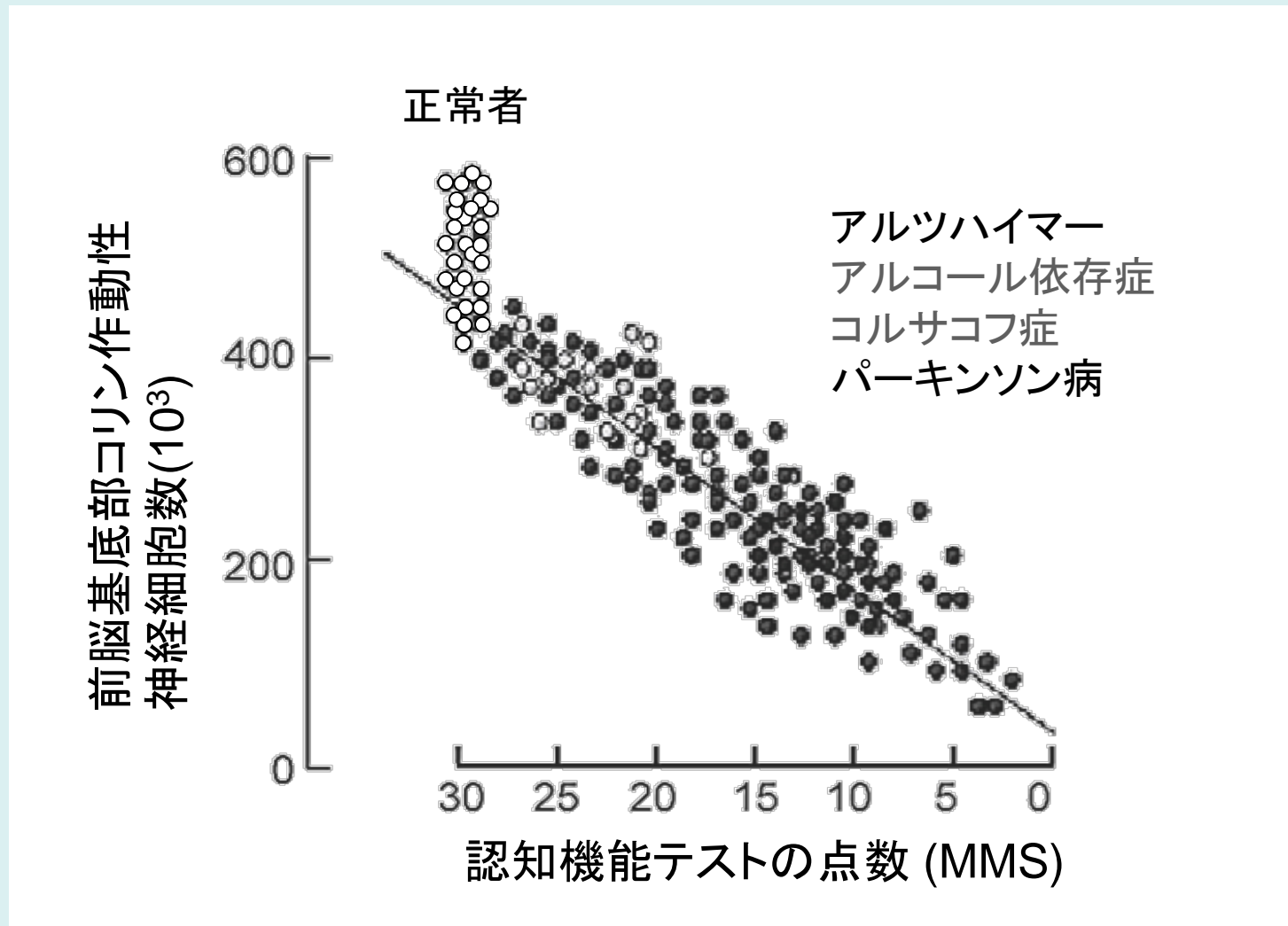
正常



アルツハイマー型認知症

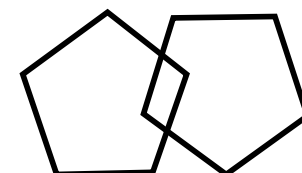


# 前脳基底部コリン作動性神経細胞数と認知機能との相関



# 認知機能テスト (MMSE)

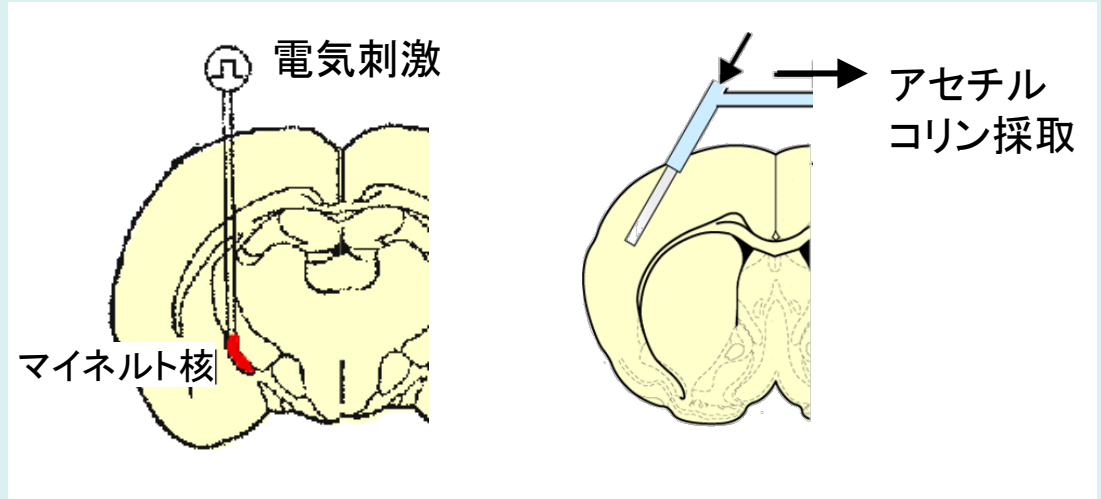
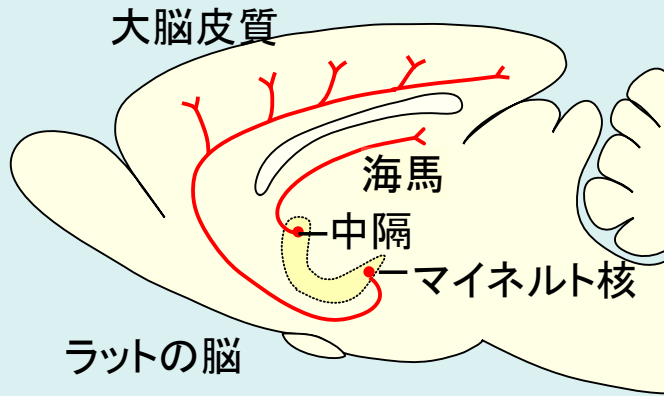
1	今年は何年ですか. いまの季節は何ですか. 今日は何曜日ですか. 今日は何月何日ですか.	(5点)
2	ここはなに県ですか. ここはなに市ですか. ここはなに病院ですか. ここは何階ですか. ここはなに地方ですか. (例: 関東地方)	(2点)
3	物品名3個 (相互に無関係) 験者は物の名前を1秒間に1個ずつ言う. その後, 被験者に繰り返させる. 正答1個につき1点を与える. 3個すべて言うまで繰り返す (6回まで). 何回繰り返したかを記せ 回	(3点)
4	100から順に7を引く (5回まで), あるいは「フジノヤマ」を逆唱させる.	(5点)
5	3で提示した物品名を再度復唱させる.	(3点)
6	(時計を見せながら) これは何ですか. (鉛筆を見せながら) これは何ですか.	(2点)
7	次の文章を繰り返す. 「みんなで, 力を合わせて綱を引きます」	(1点)
8	(3段階の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」	(3点)
9	(次の文章を読んで, その指示に従ってください) 「目を閉じなさい」	(1点)
10	(何か文章を書いてください) (裏面)	
11	(次の図形を書いてください) (裏面)	(1点)



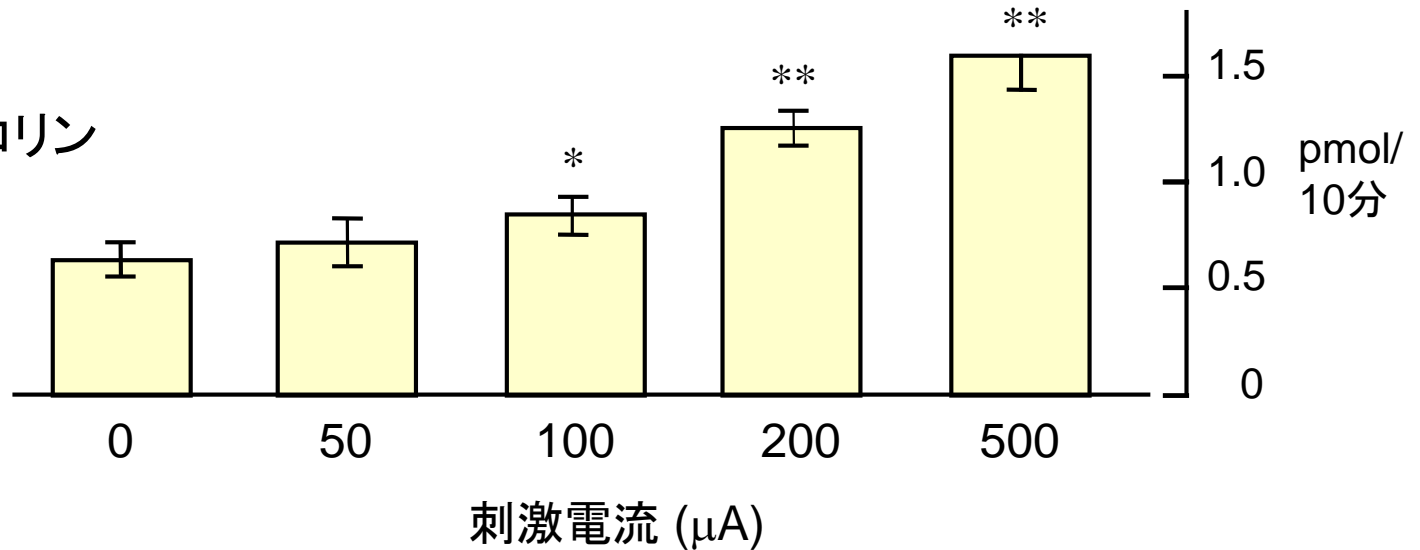
1. 前脳基底部コリン作動系のはたらき
2. コリン作動系を活性化するには？
3. 歩くと認知機能が高まるのはなぜか？
4. 老齢でも効果があるか？
5. 歩けない場合は？

1. **前脳基底部コリン作動系のはたらき**
2. コリン作動系を活性化するには？
3. 歩くと認知機能が高まるのはなぜか？
4. 老齢でも効果があるか？
5. 歩けない場合は？

# 前脳基底部刺激でアセチルコリンが放出される

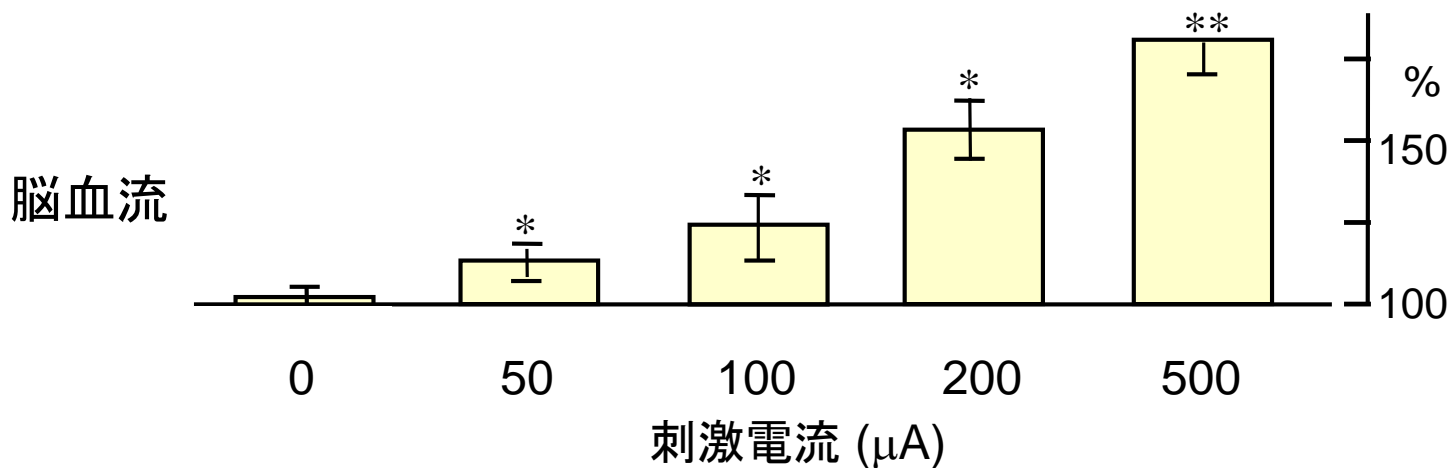
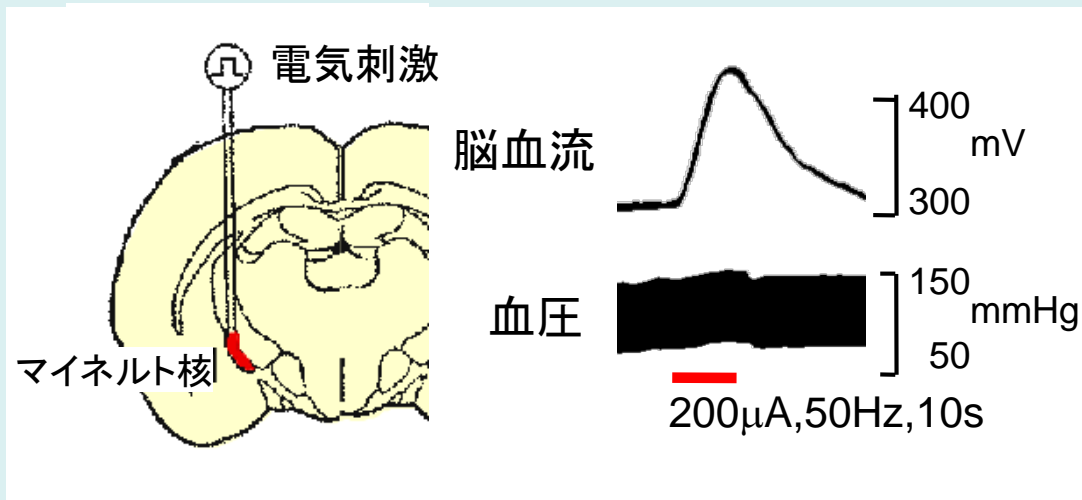
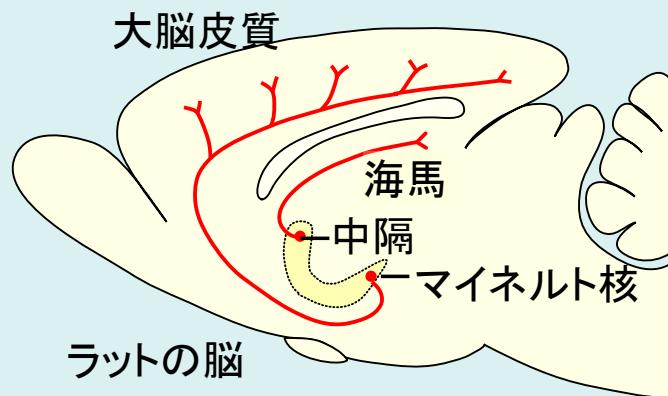


アセチルコリン  
放出





# 前脳基底部刺激で脳血流が増加する



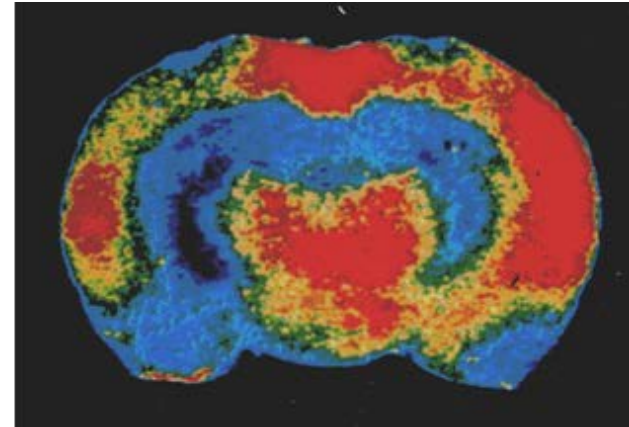
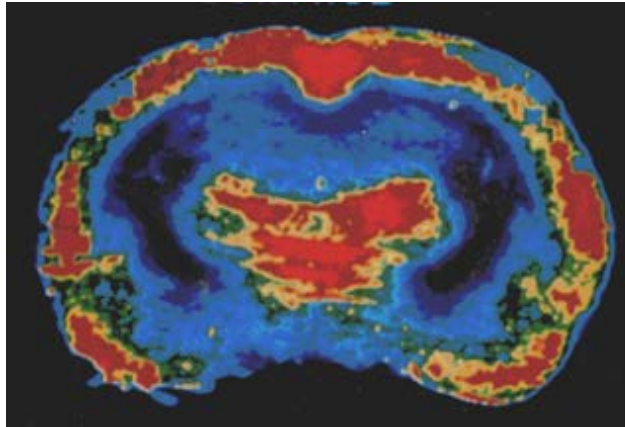
modified from review of Sato & Sato (1992) Neurosci Res

# マイネルト刺激による脳血流の増加

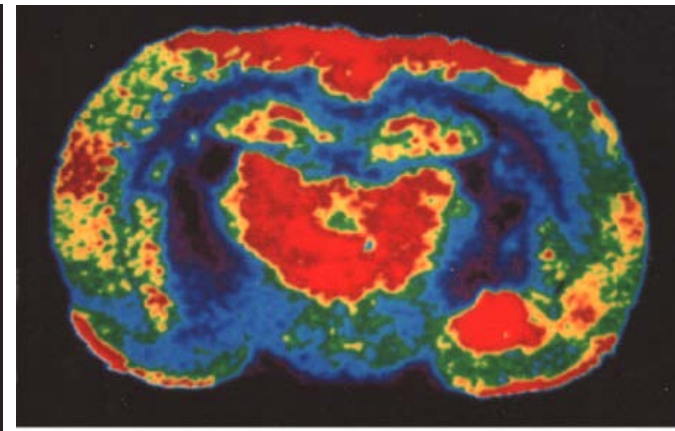
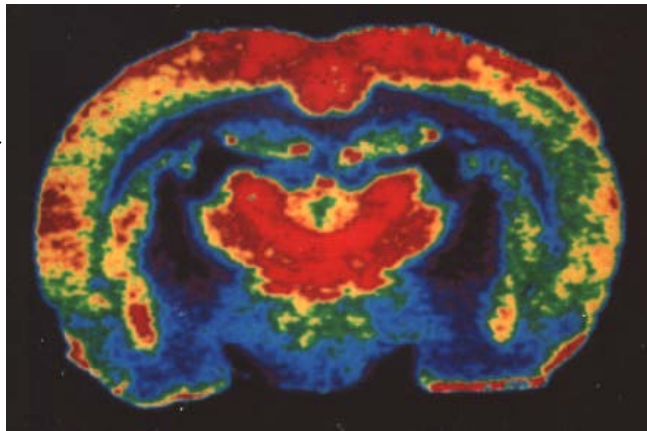
刺激なし

刺激あり

脳血流



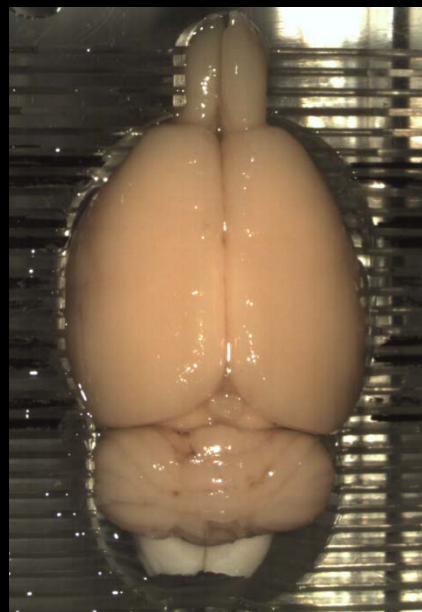
グルコース  
利用率



Sato A & Sato Y (1995) Alzheimer Dis Assoc Disord 9:28  
rat (halothane)



ネコ



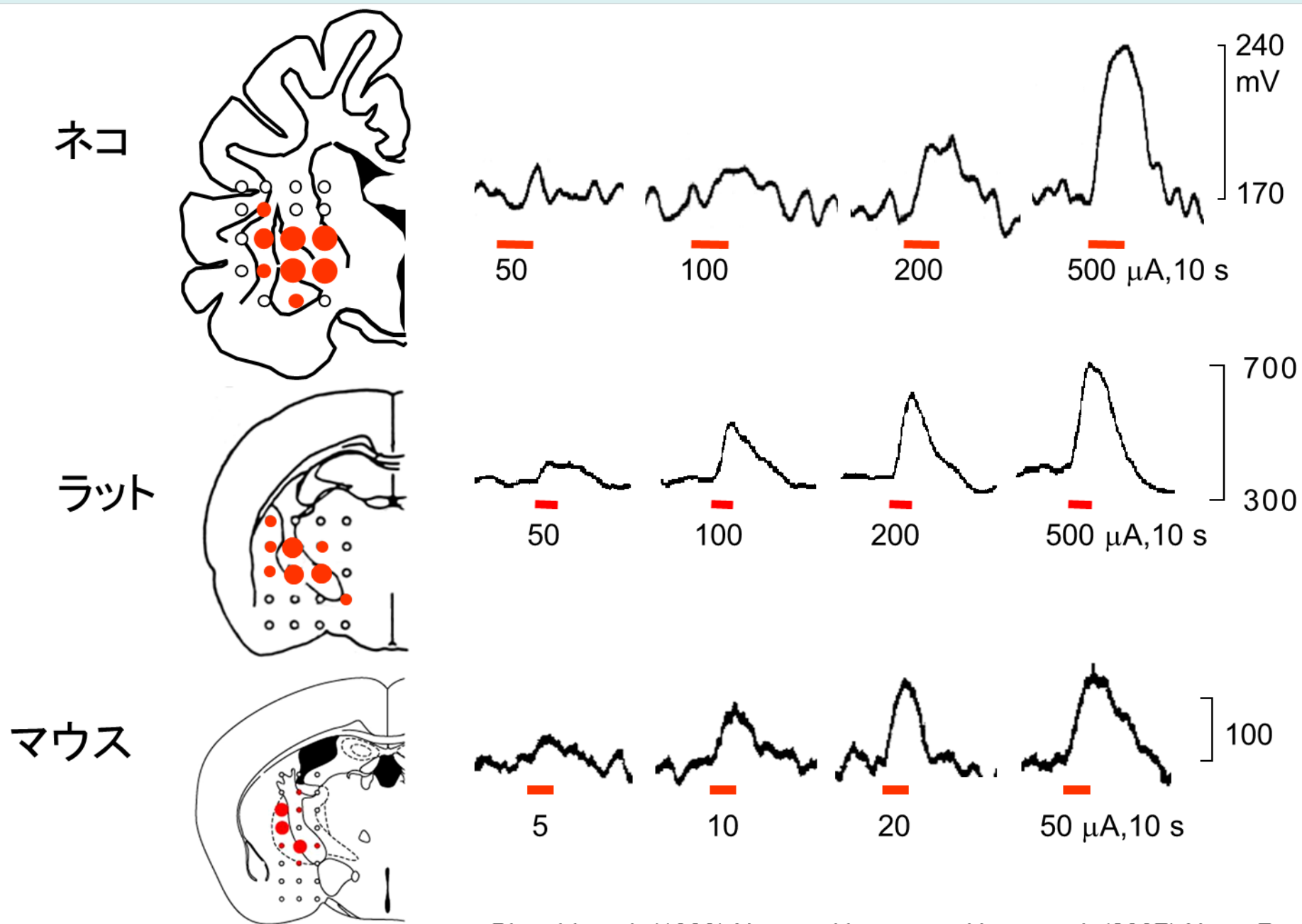
ラット



5mm

マウス

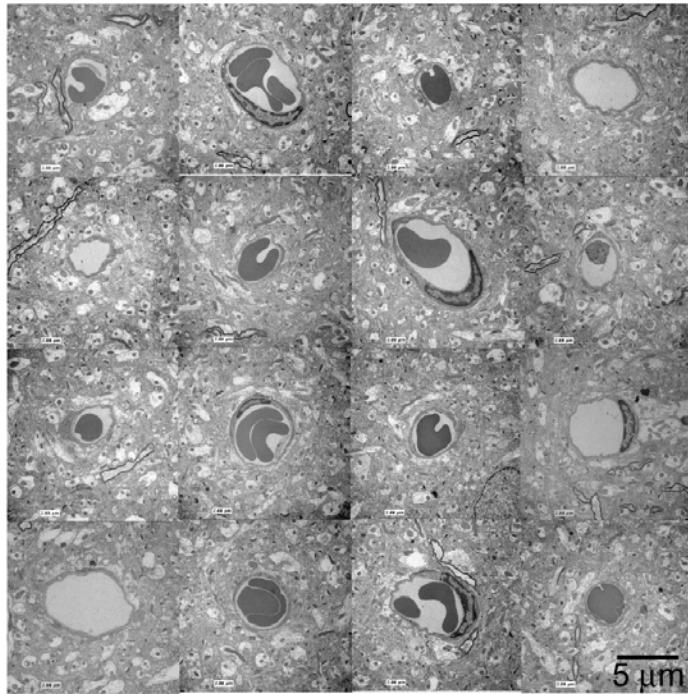
# マイネルト刺激による大脳皮質血流増加反応



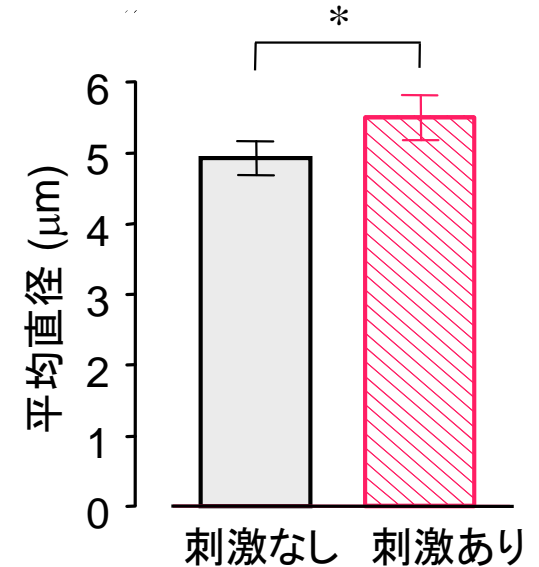
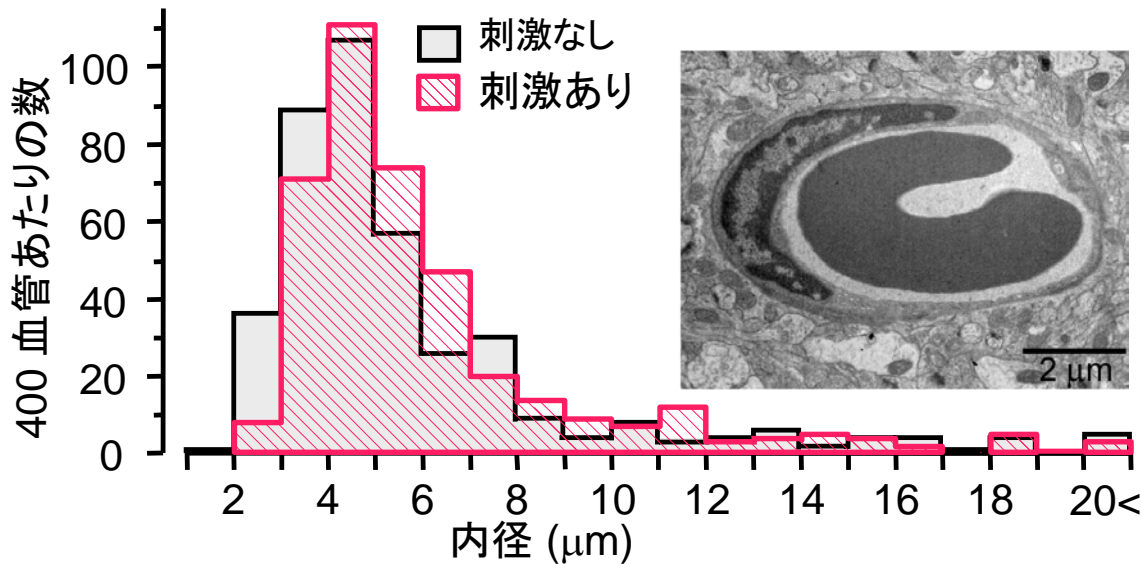
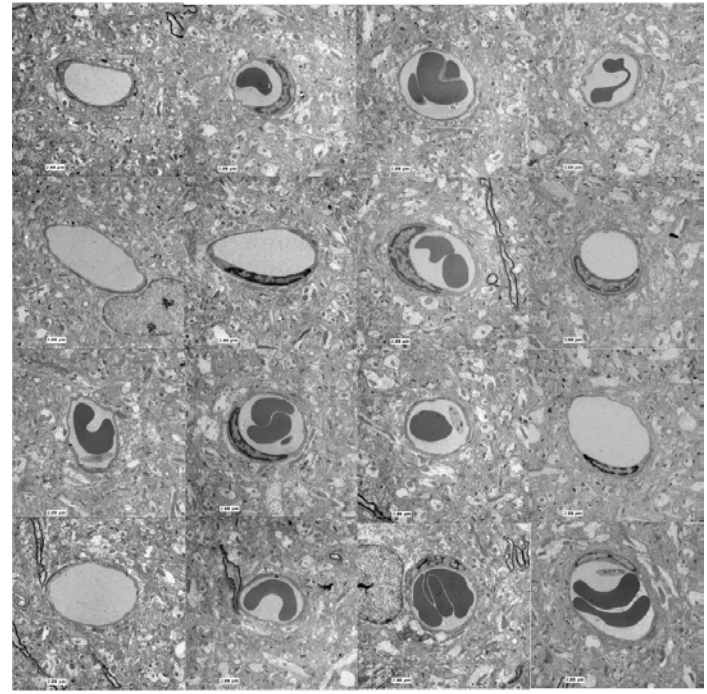


# 大脳皮質の微小血管はマイネルト核刺激で拡張する

刺激なし



刺激あり



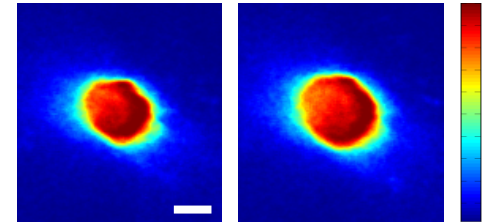
# 多光子励起顕微鏡を用いた*in vivo*イメージング研究



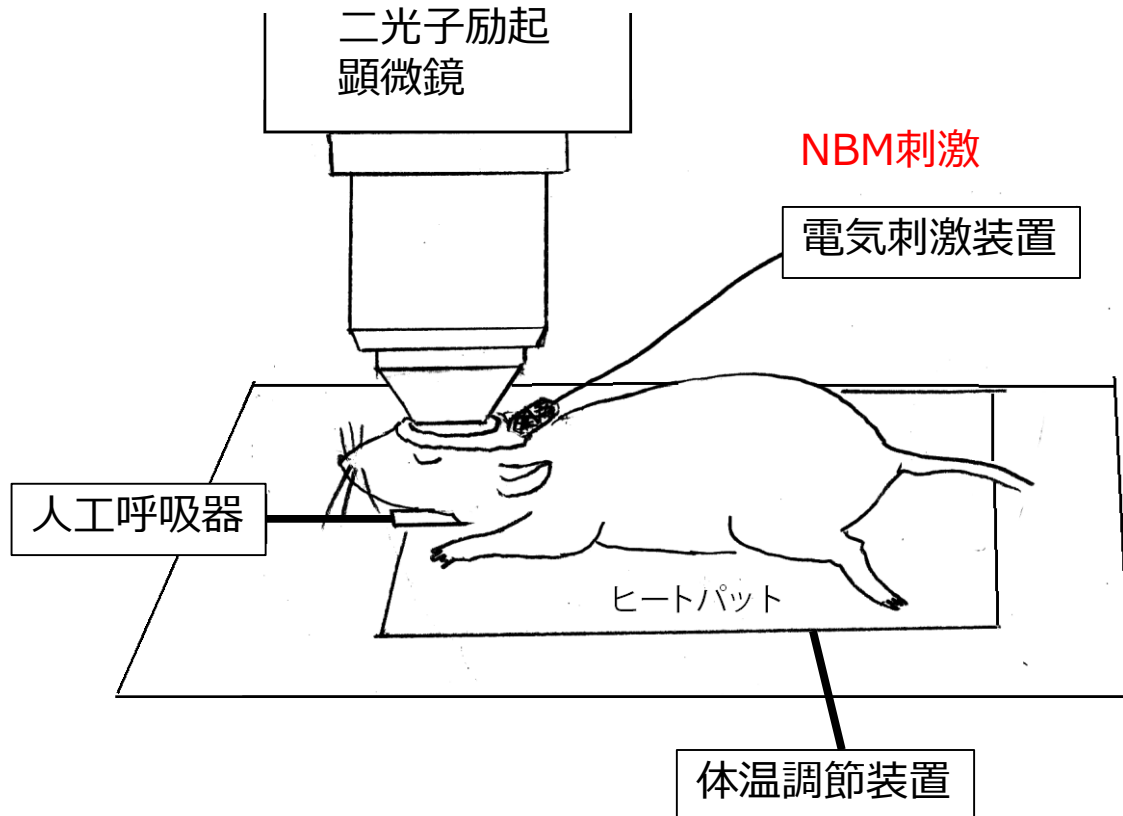
深さ30-400  $\mu\text{m}$ の合成写真

刺激前

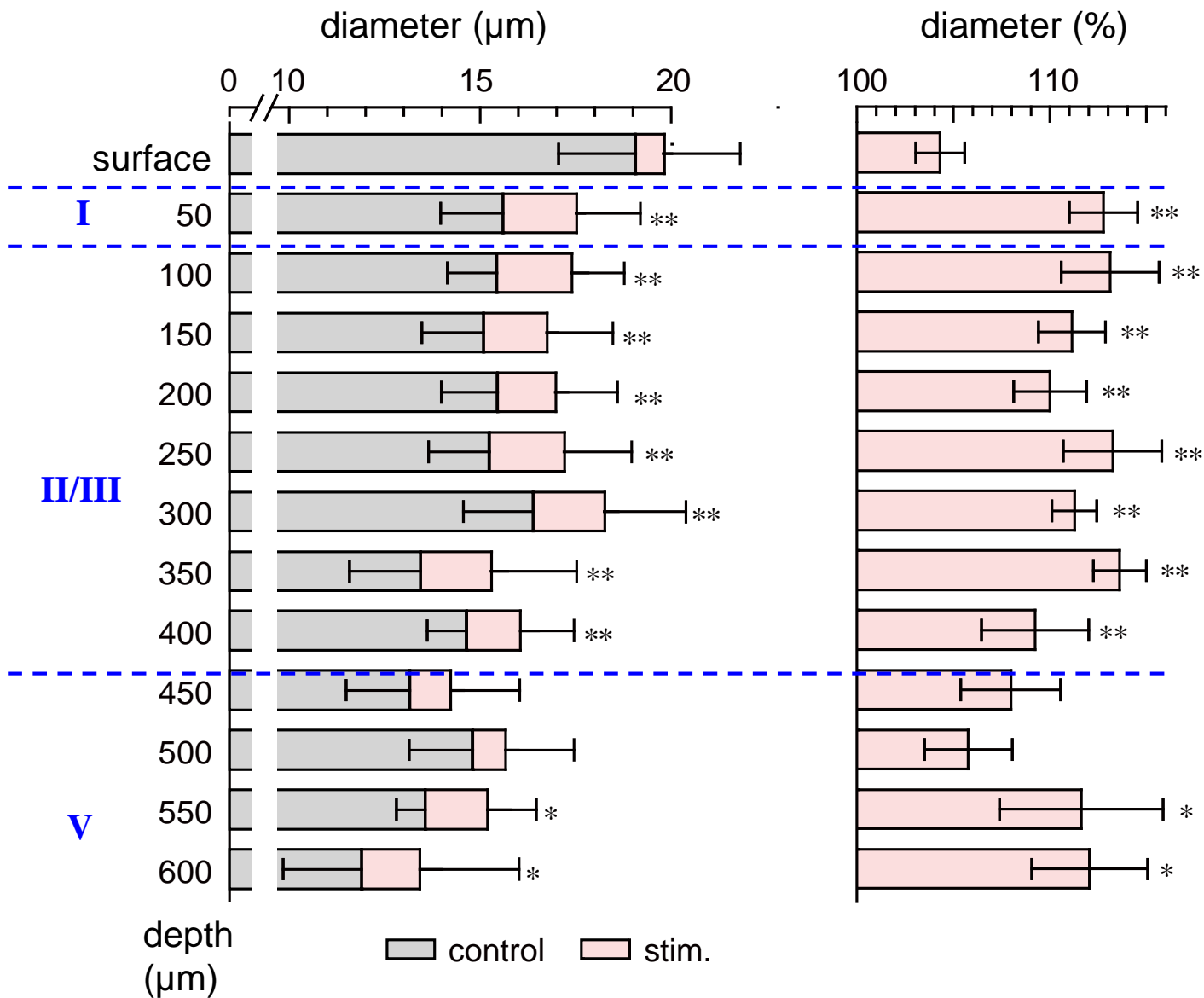
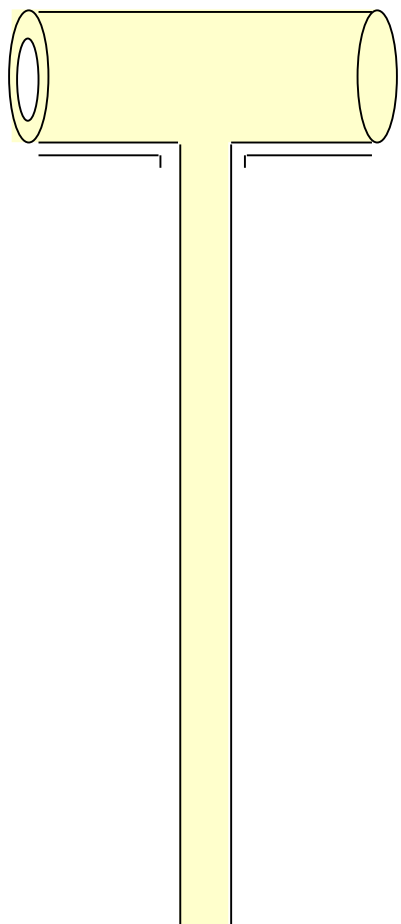
刺激中



10 $\mu\text{m}$

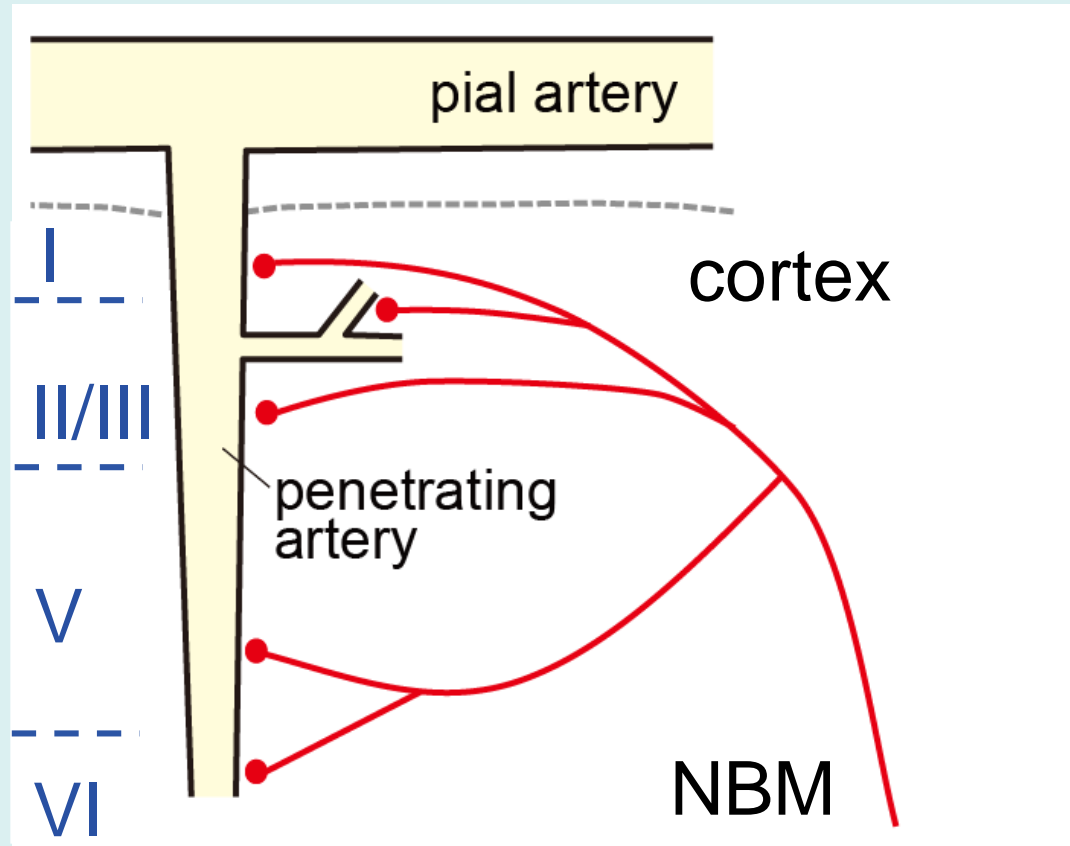


# マイネルト核刺激は内部の細動脈を拡張させる



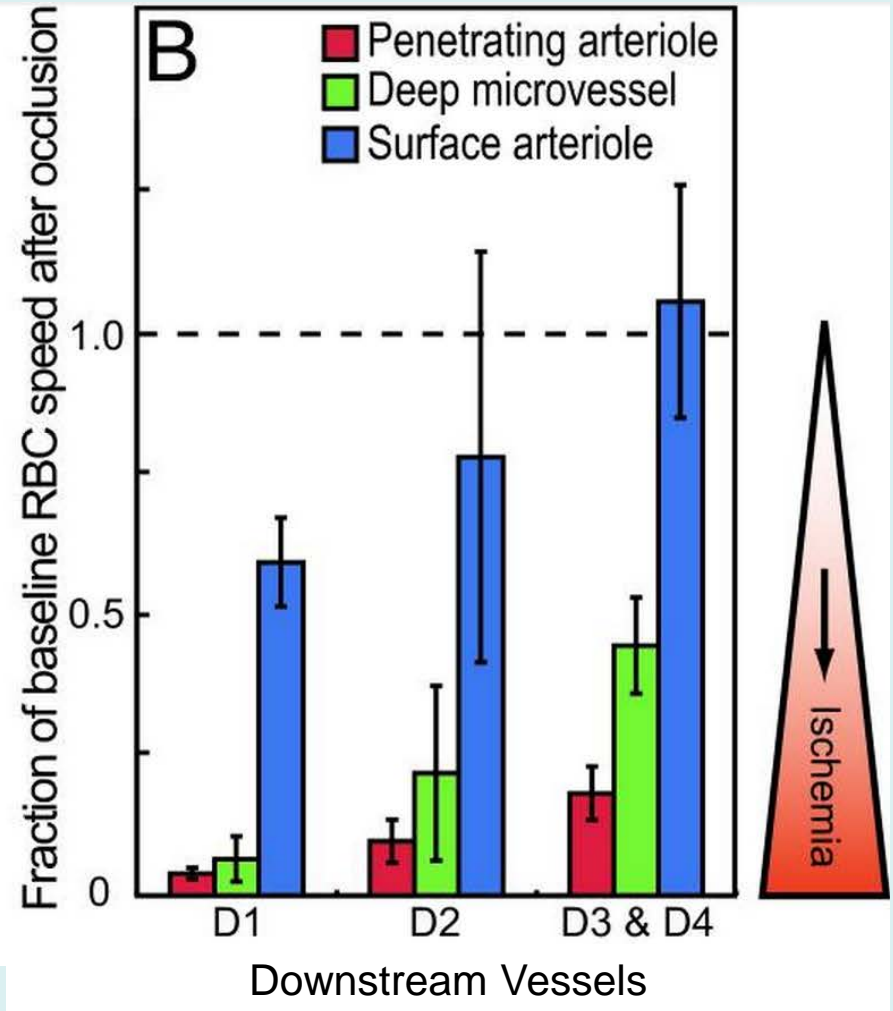
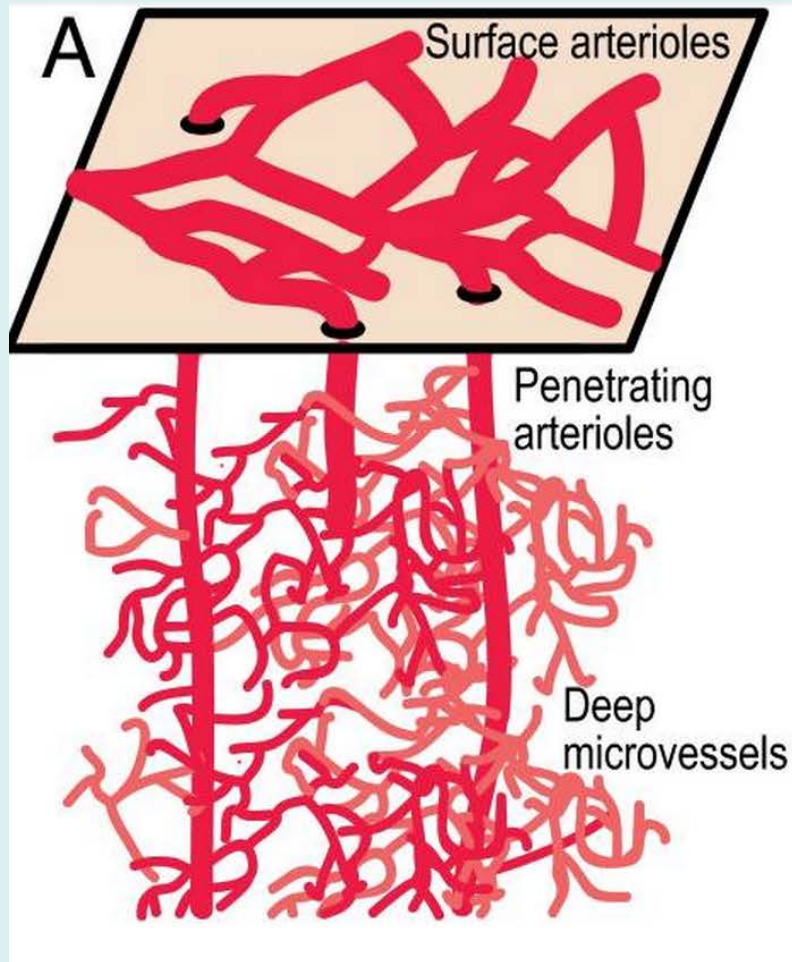
Hotta et al. (2013) J Cereb Blood Flow Metab 33:1440  
mouse (urethane)

マイネルト核の賦活は、皮質投射線維密度に応じて層特異的な細動脈拡張をおこす



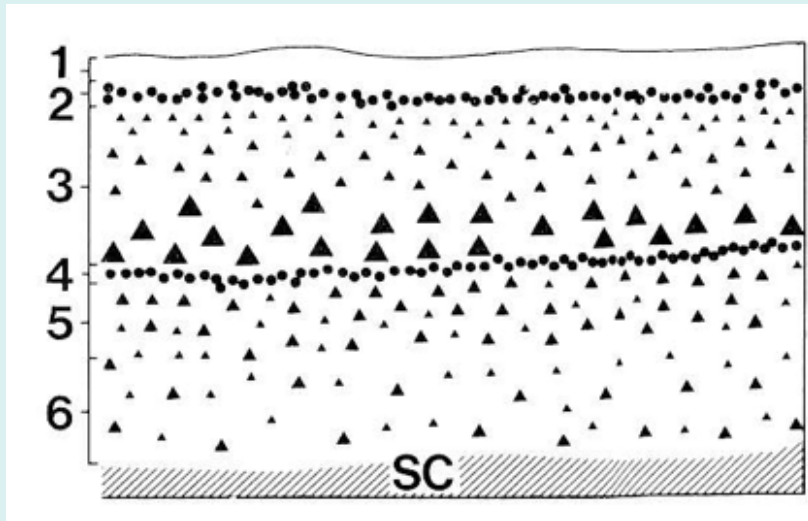


# Blood flow changes due to occlusions at different levels of cortical angioarchitecture

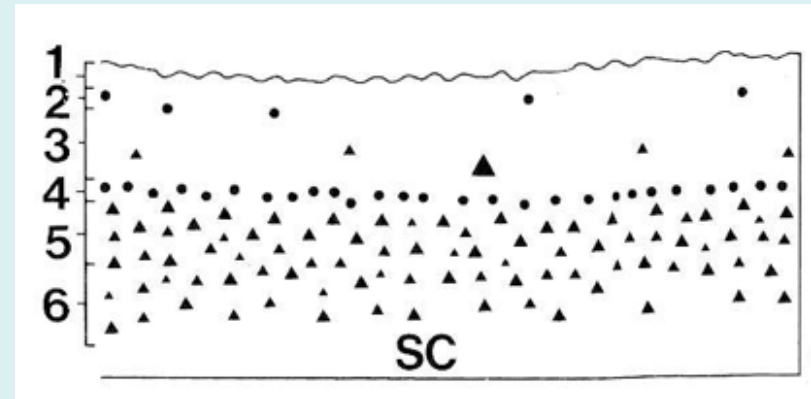


# 大脳皮質における層状脱落

正常



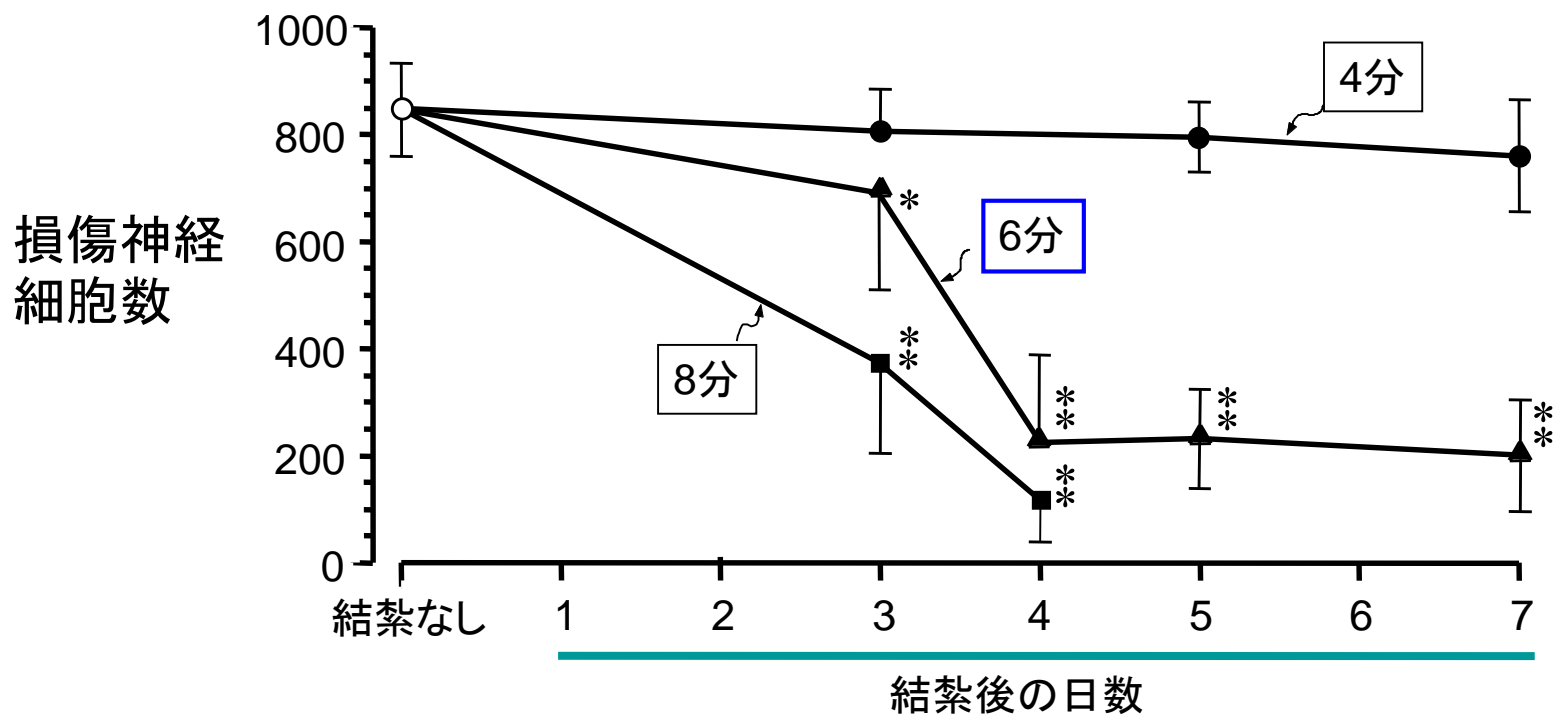
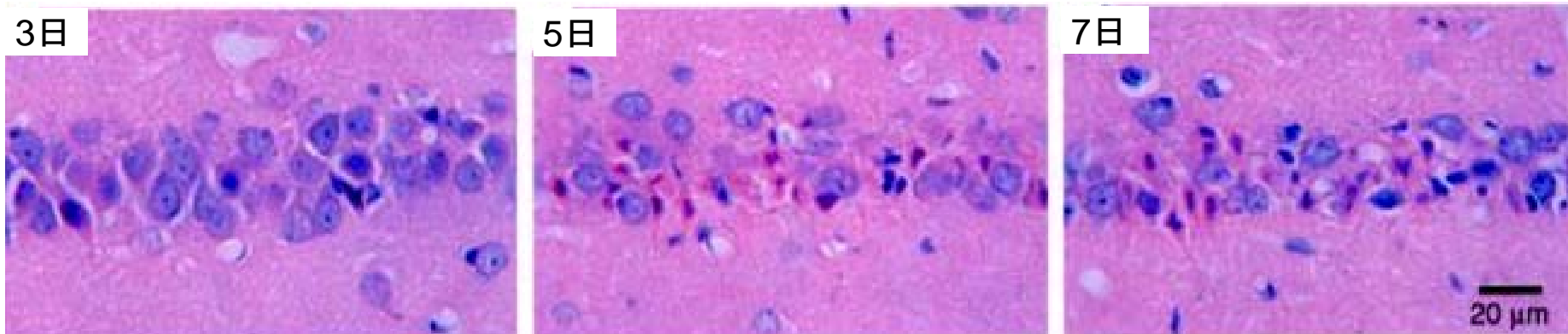
変性



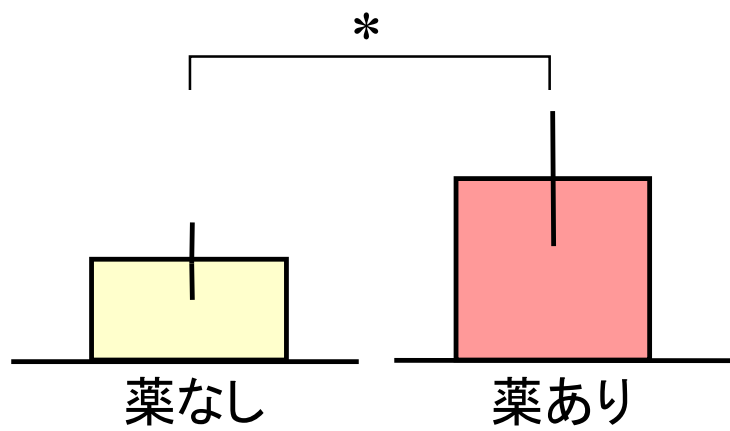
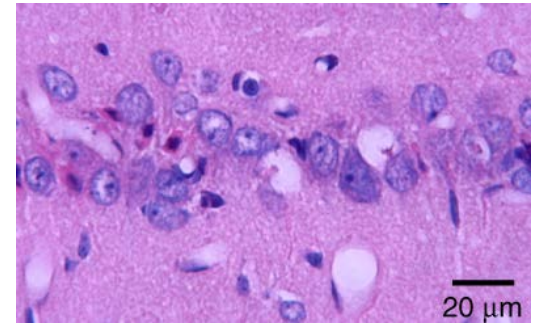
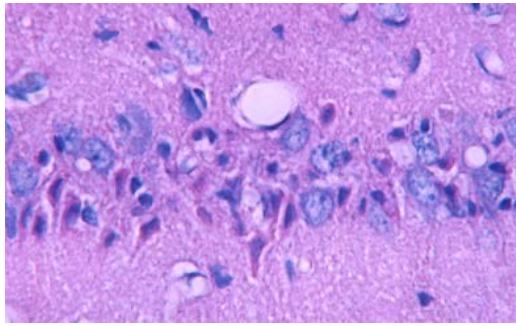
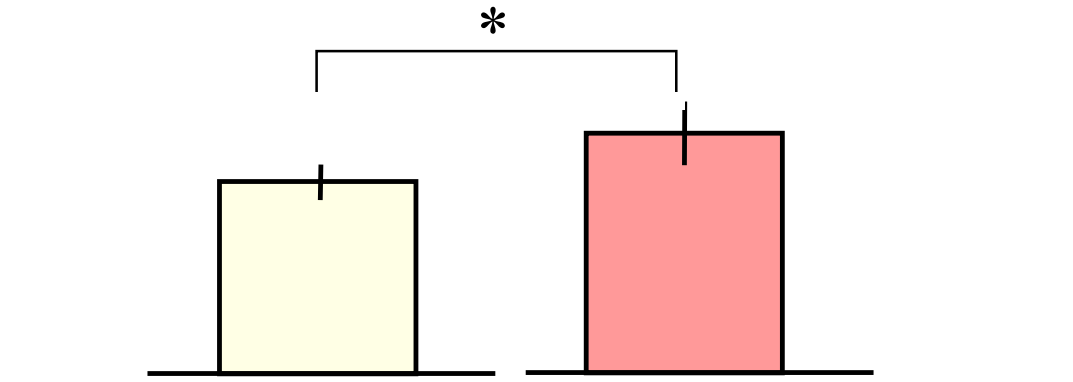
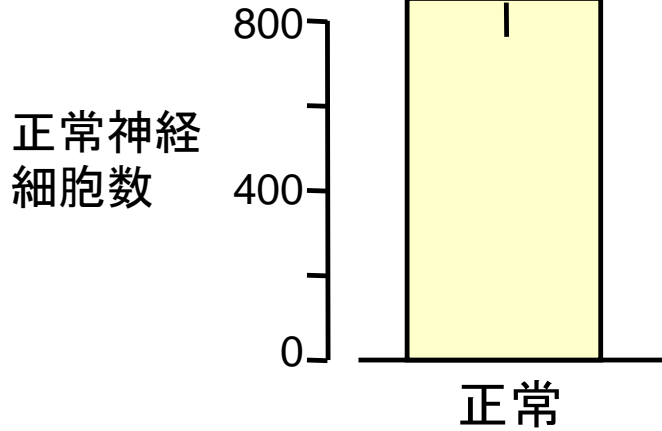
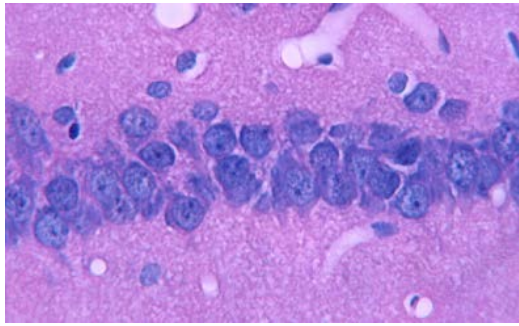
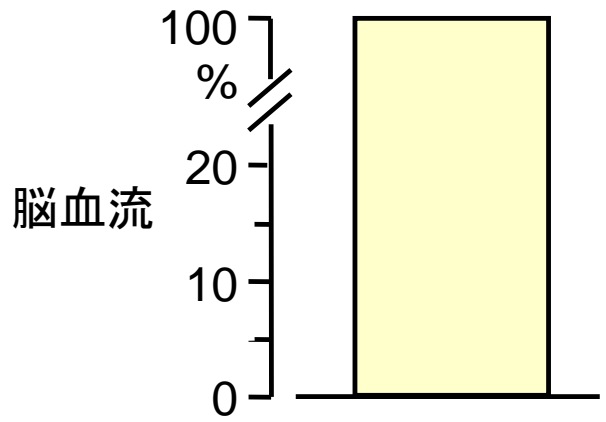
II-III層の神経細胞が消失

水谷俊雄(1994) 脳の老化とアルツハイマー病  
より改変

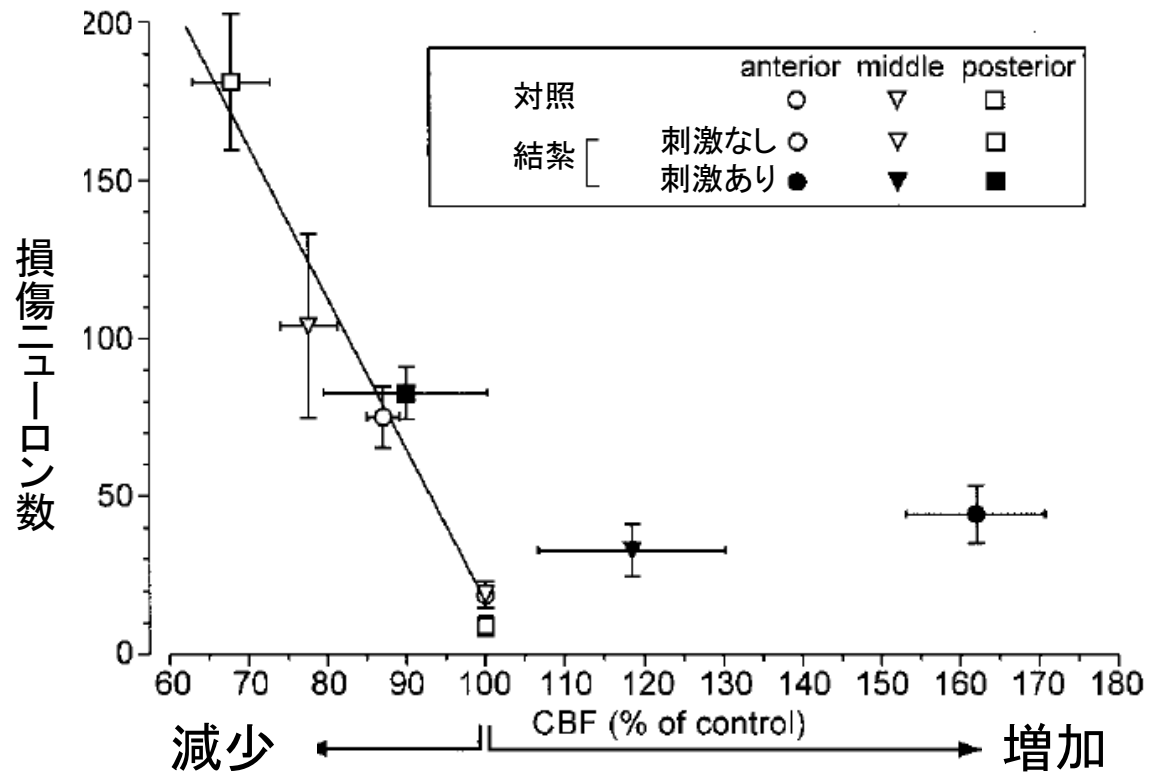
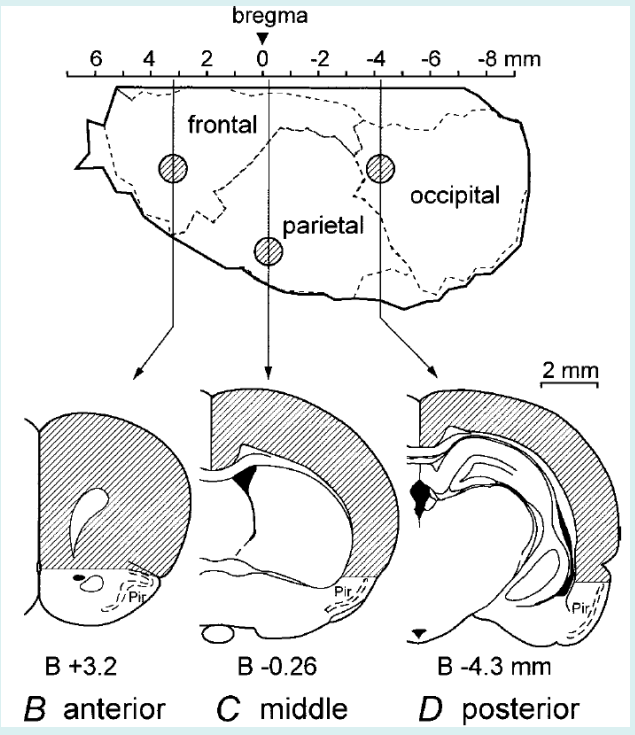
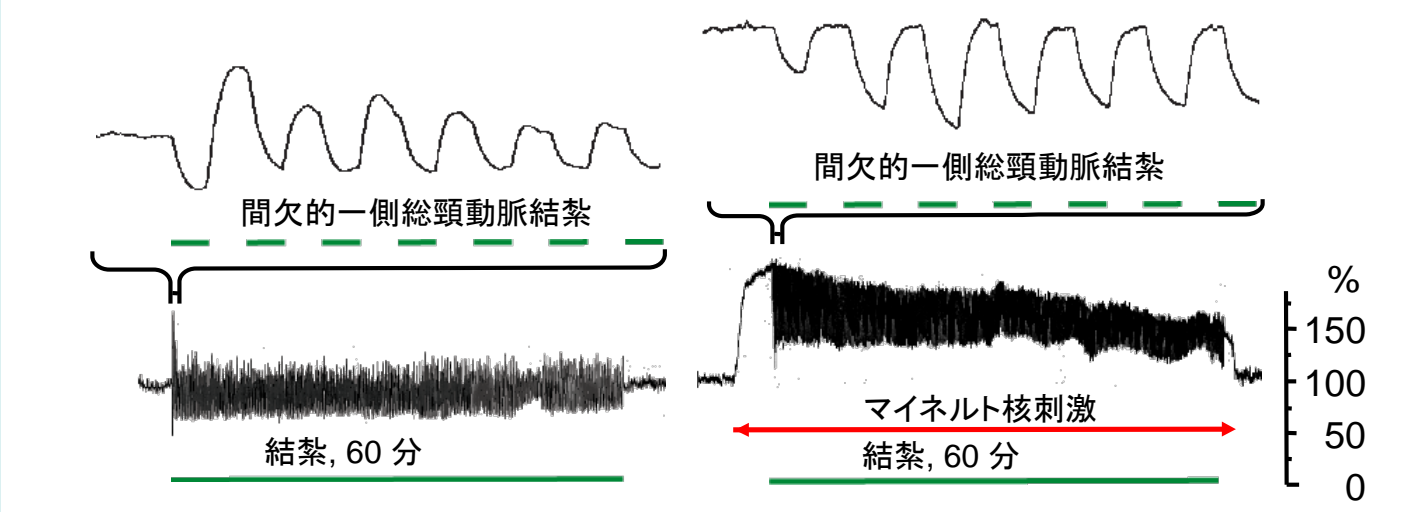
# 4動脈結紮後の海馬での遅発性神経細胞死



# アセチルコリン受容体刺激薬で脳血管閉塞の影響が軽くなる



結 紮

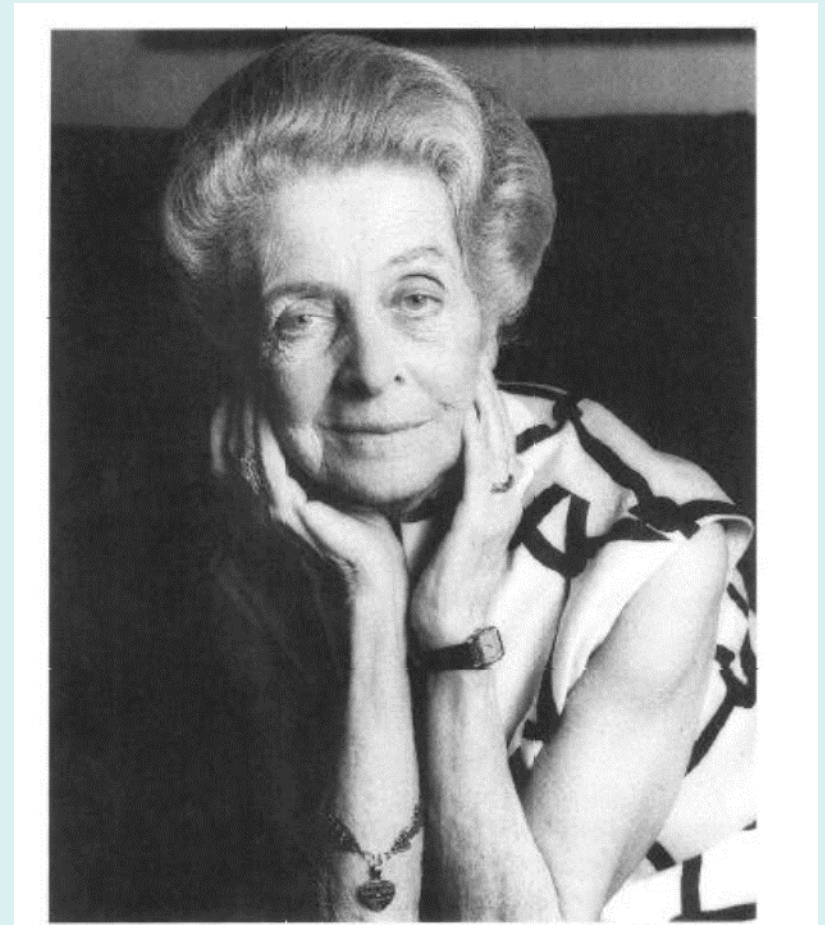
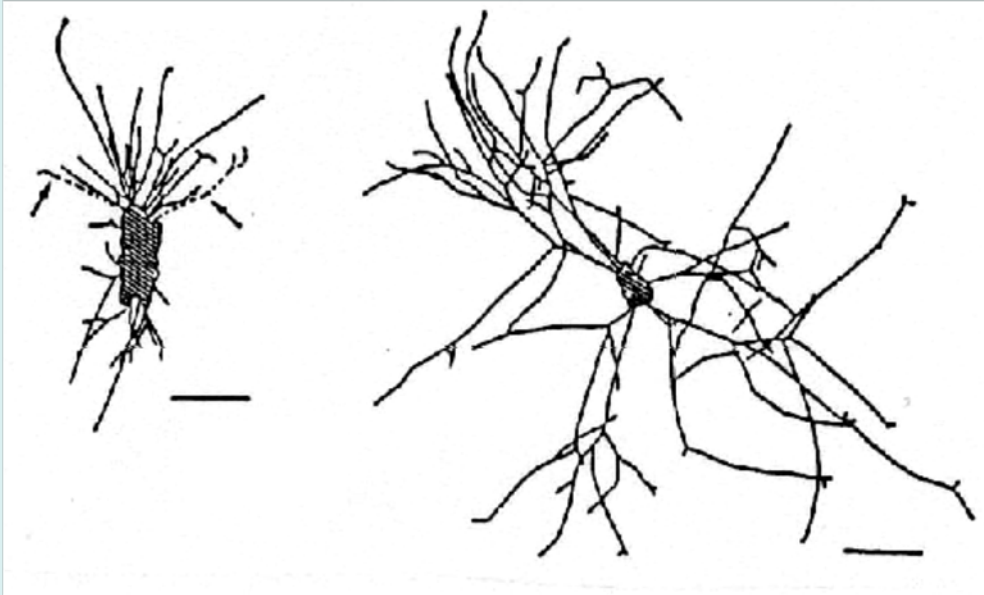




# 神経成長因子(NGF)

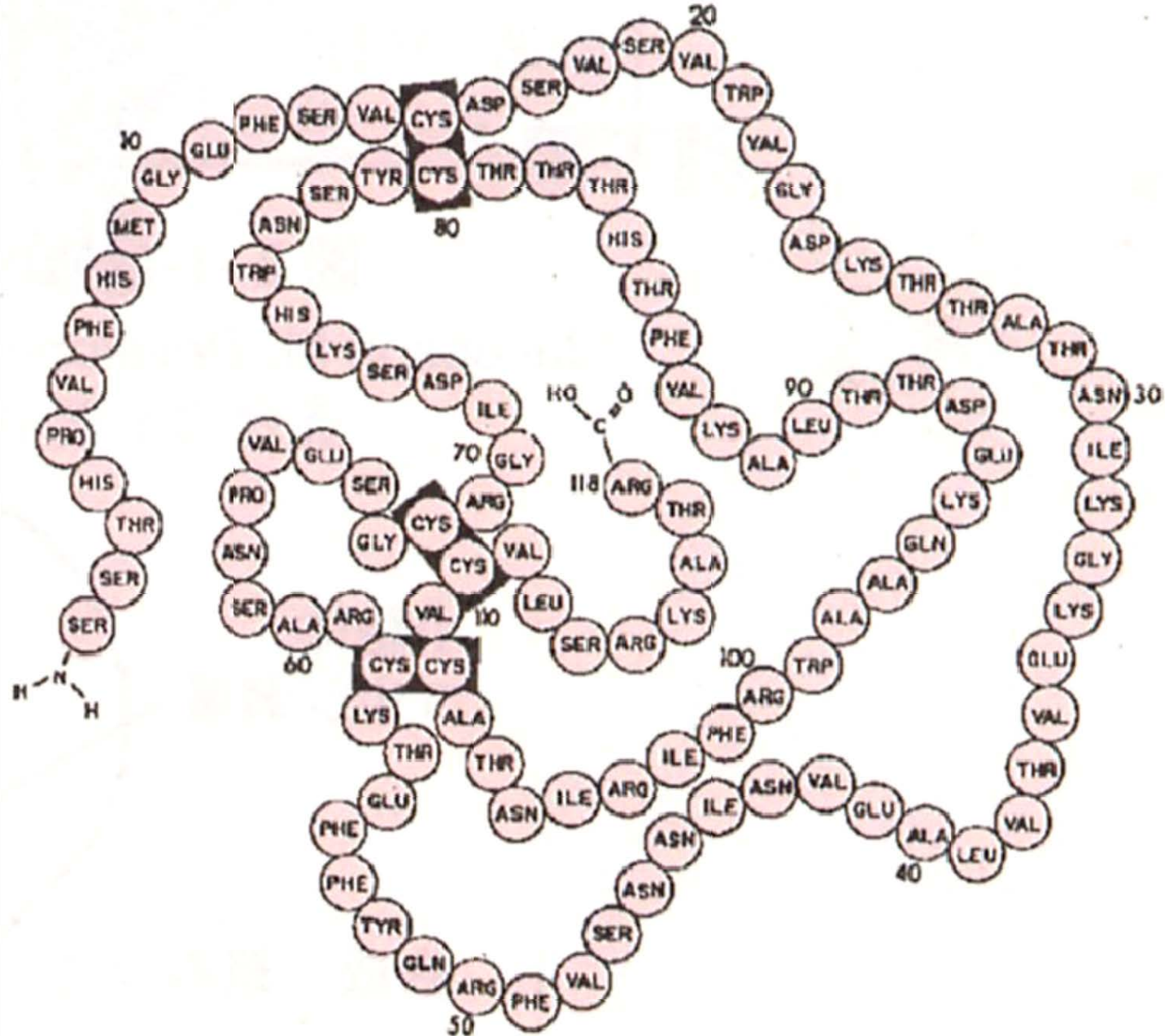
a NGF (-)

b NGF (+)



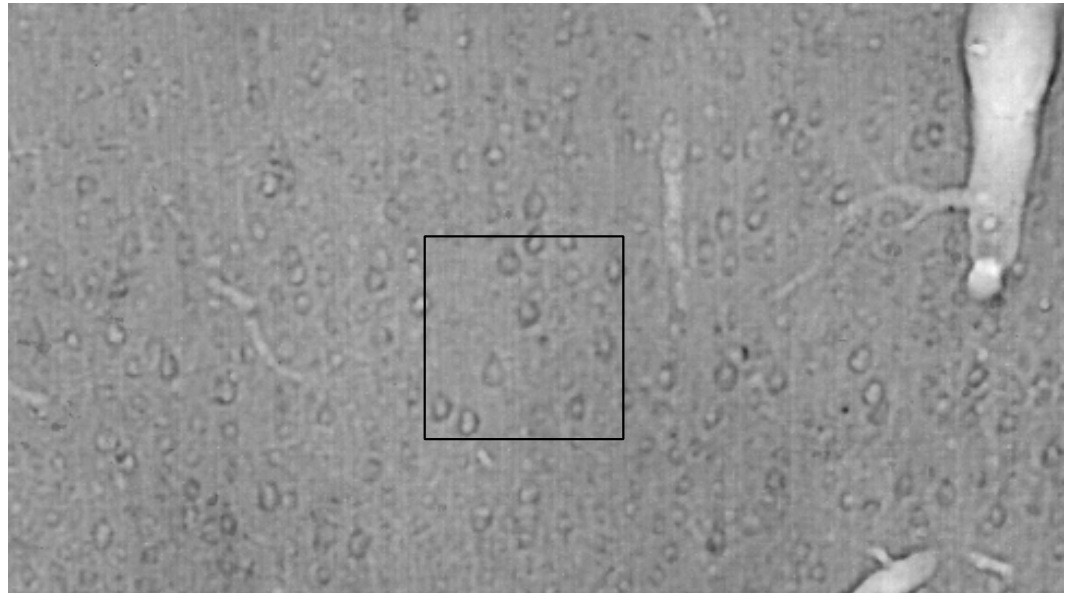
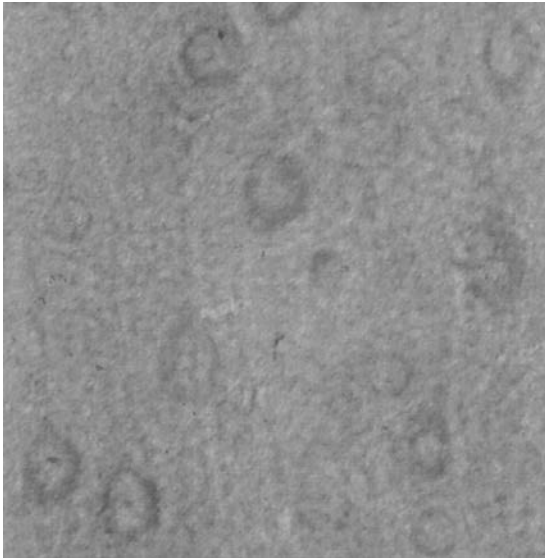
Levi-Montalcini (1909~2012)  
1986年ノーベル生理学・医学賞  
神経成長因子を発見(1951年)

# NGFのアミノ酸一次構造

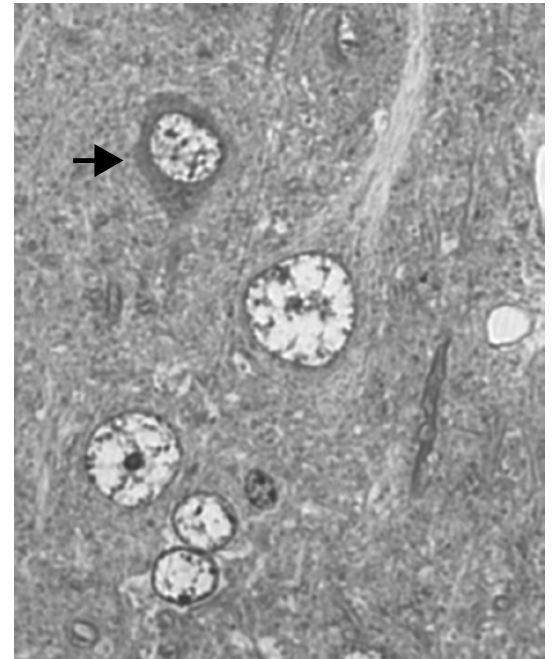
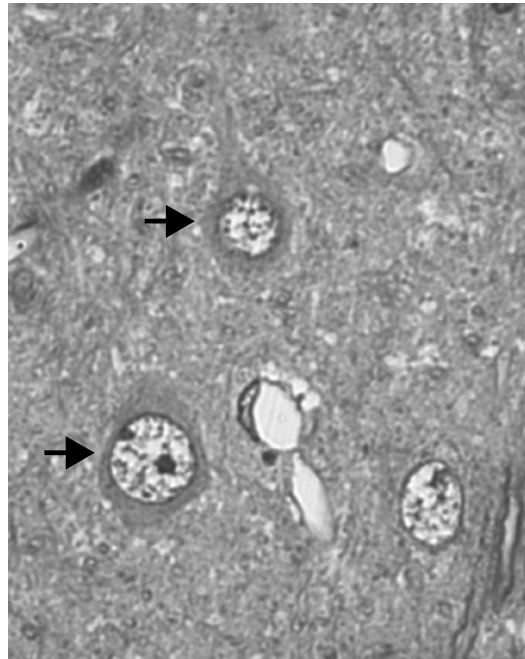
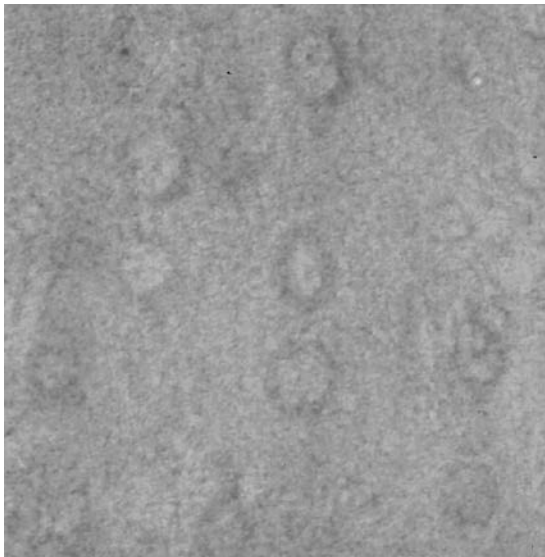


# 大脳皮質のNGF-様免疫活性

刺激なし



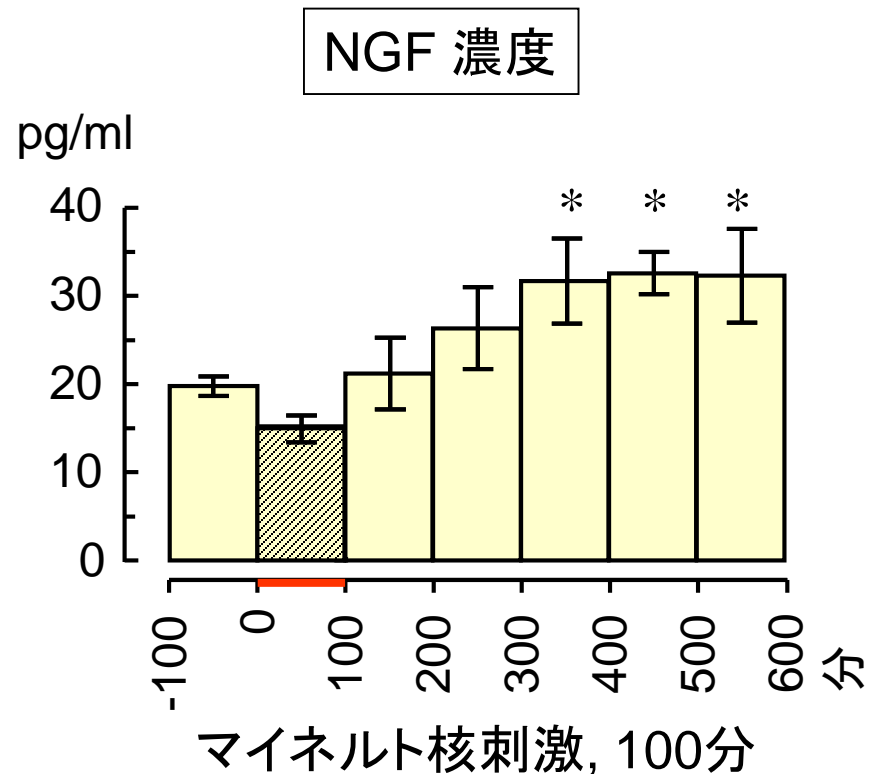
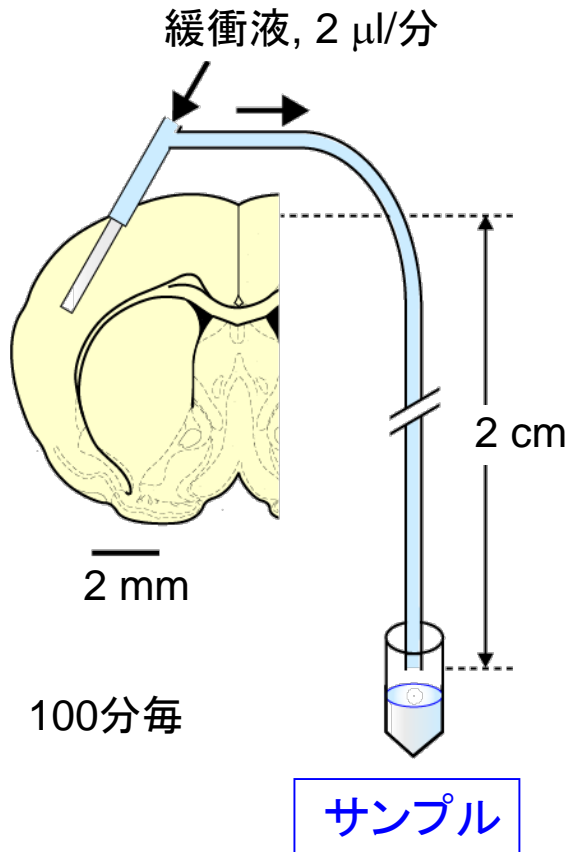
マイネルト核刺激(5時間後)





# マイネルト核刺激はNGF分泌を増加させる

## 細胞外液中のNGFの採取

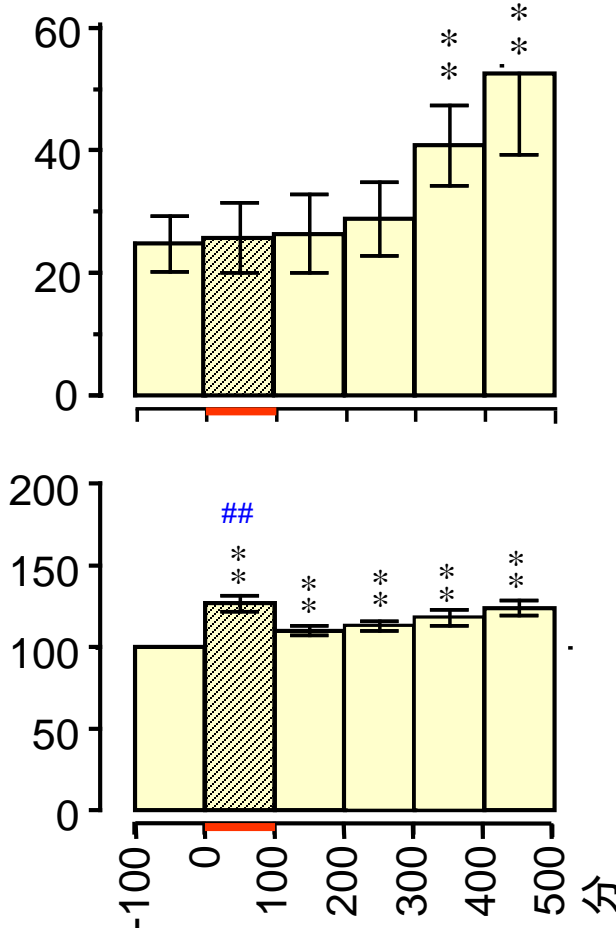
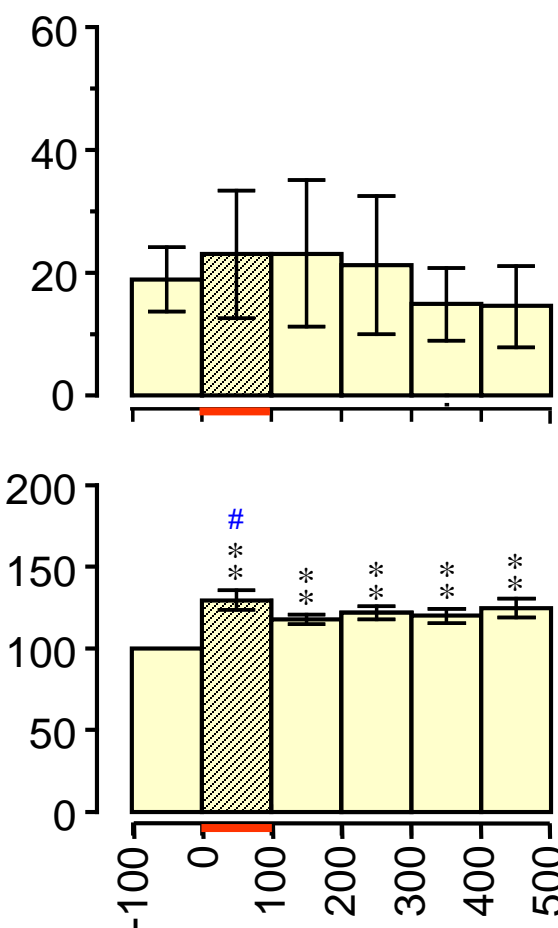
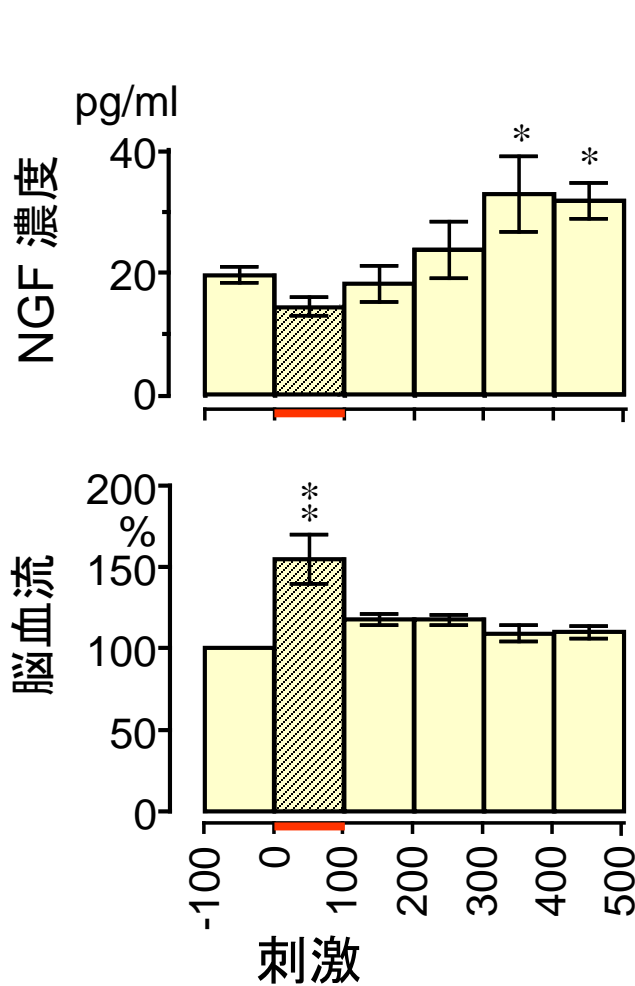


# 刺激によるNGF反応はアセチルコリン受容体遮断薬で消失する

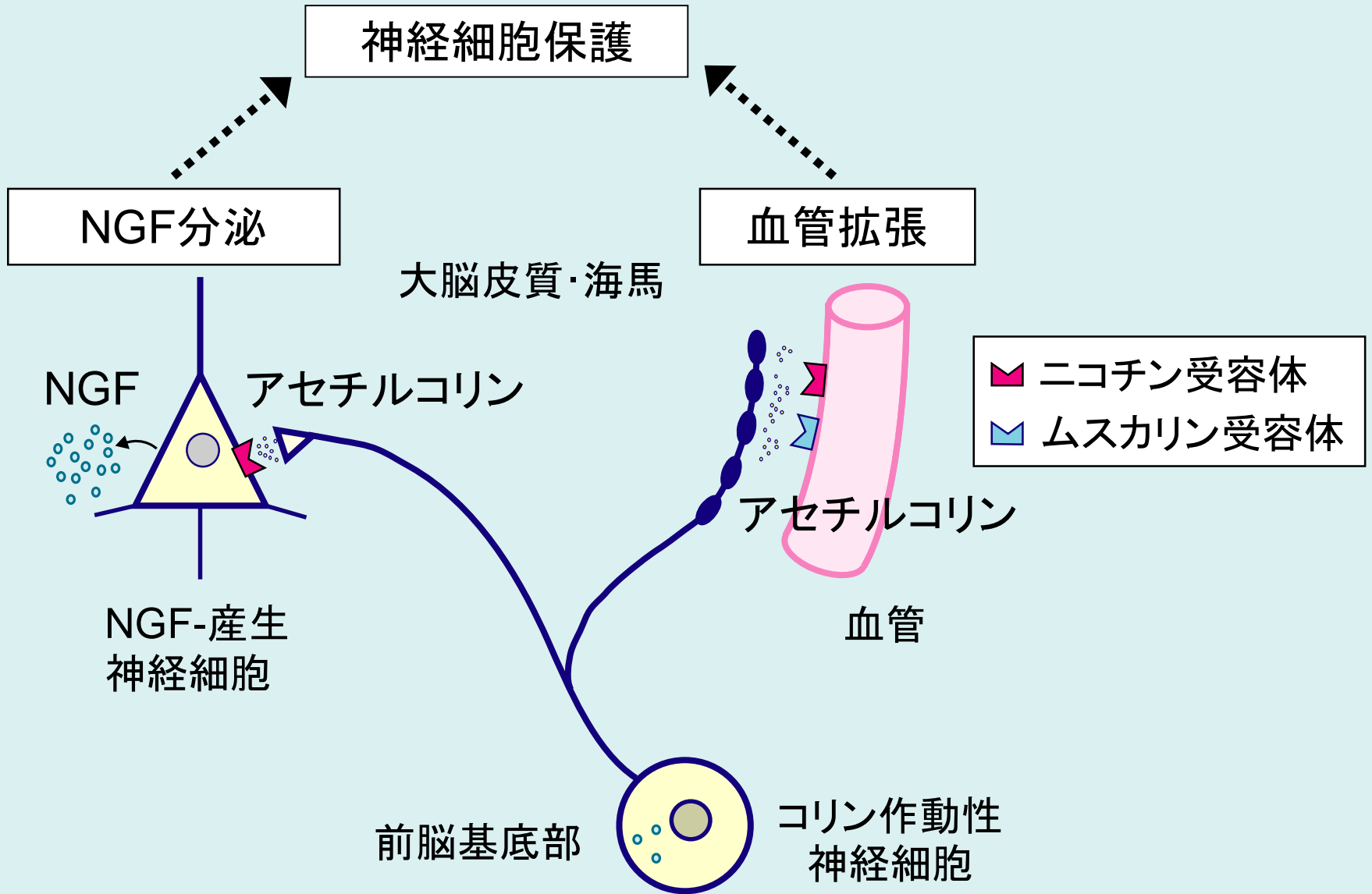
コントロール

ニコチン受容体遮断薬

ムスカリン受容体遮断薬

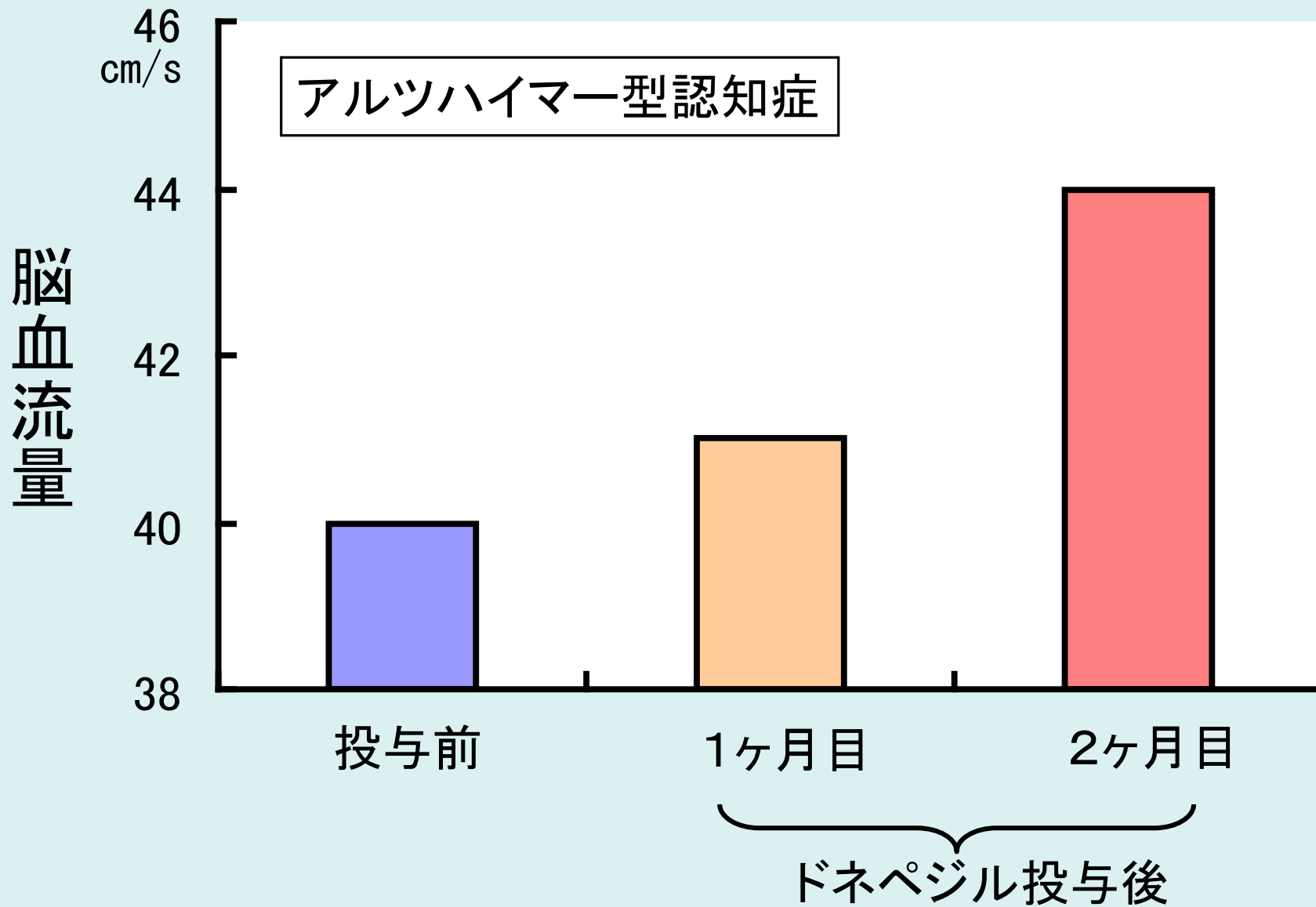


# コリン作動性神経は脳血流とNGFを増やして脳をまもる



1. 前脳基底部コリン作動系のはたらき
2. コリン作動系を活性化するには？
3. 歩くと認知機能が高まるのはなぜか？
4. 老齢でも効果があるか？
5. 歩けない場合は？

# アセチルコリンの作用を高める薬



# アセチルコリン作用薬で起こりうる副作用

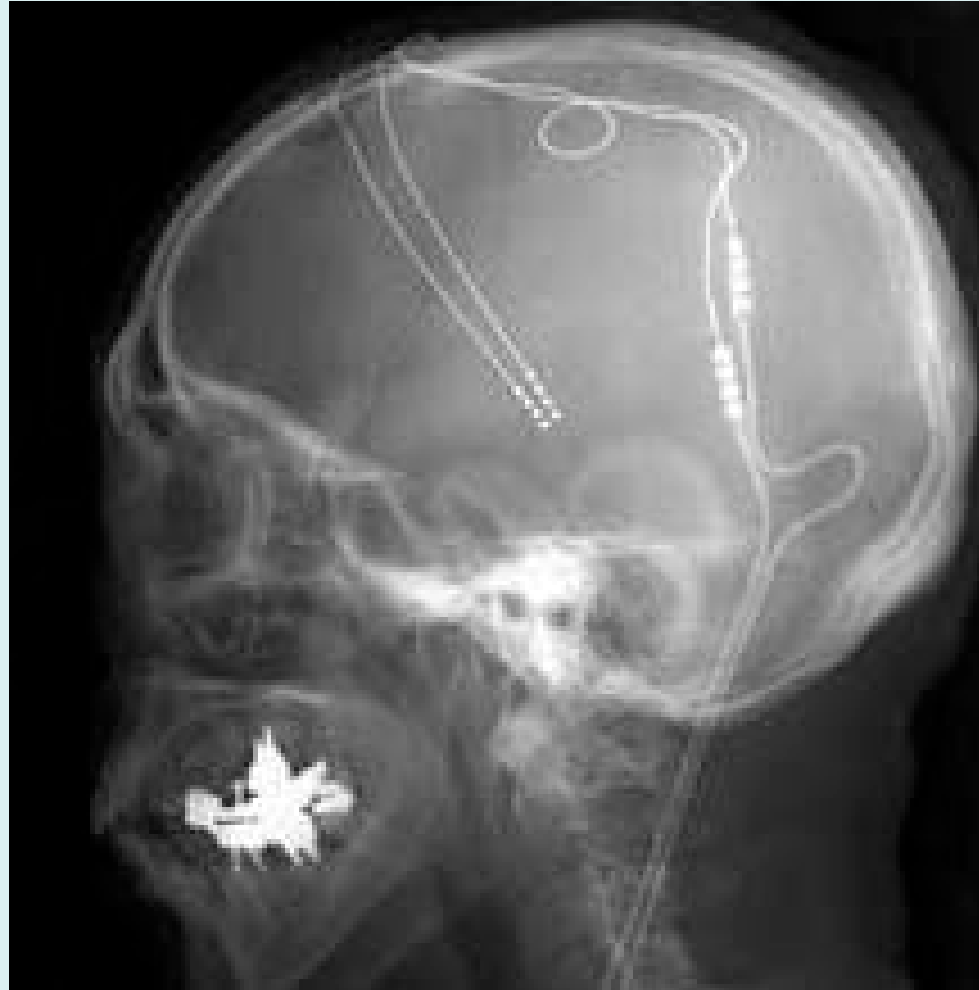
## 副交感神経作用

- 心臓： 徐脈・不整脈
- 消化管： 胃酸分泌の促進・消化管運動の促進
- 呼吸器： 気管支の平滑筋収縮・粘液分泌亢進

## その他

- 線条体のコリン系： パーキンソン症状

# 脳深部刺激療法



日大脳外科のホームページより

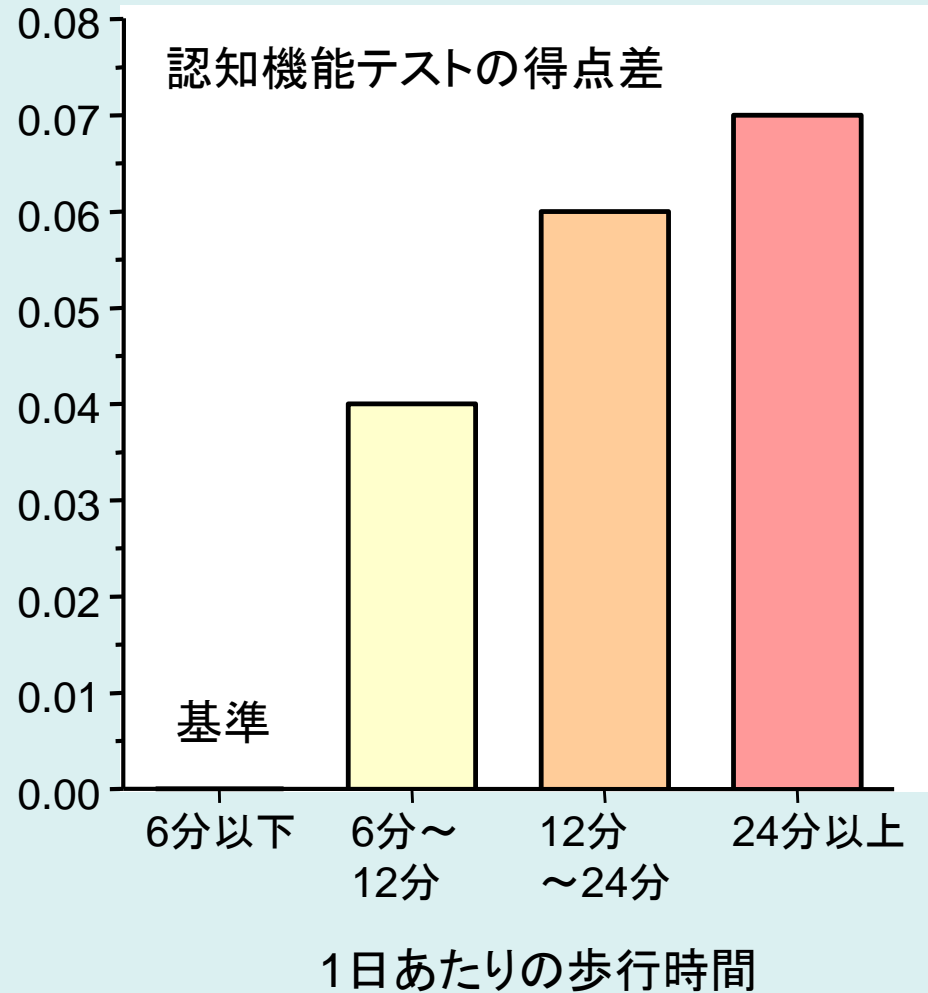
<http://www.med.nihon-u.ac.jp/~neuro-s/neuro-s/subspecialty/function.htm>

# コリン作動性神経を 活性化するには？

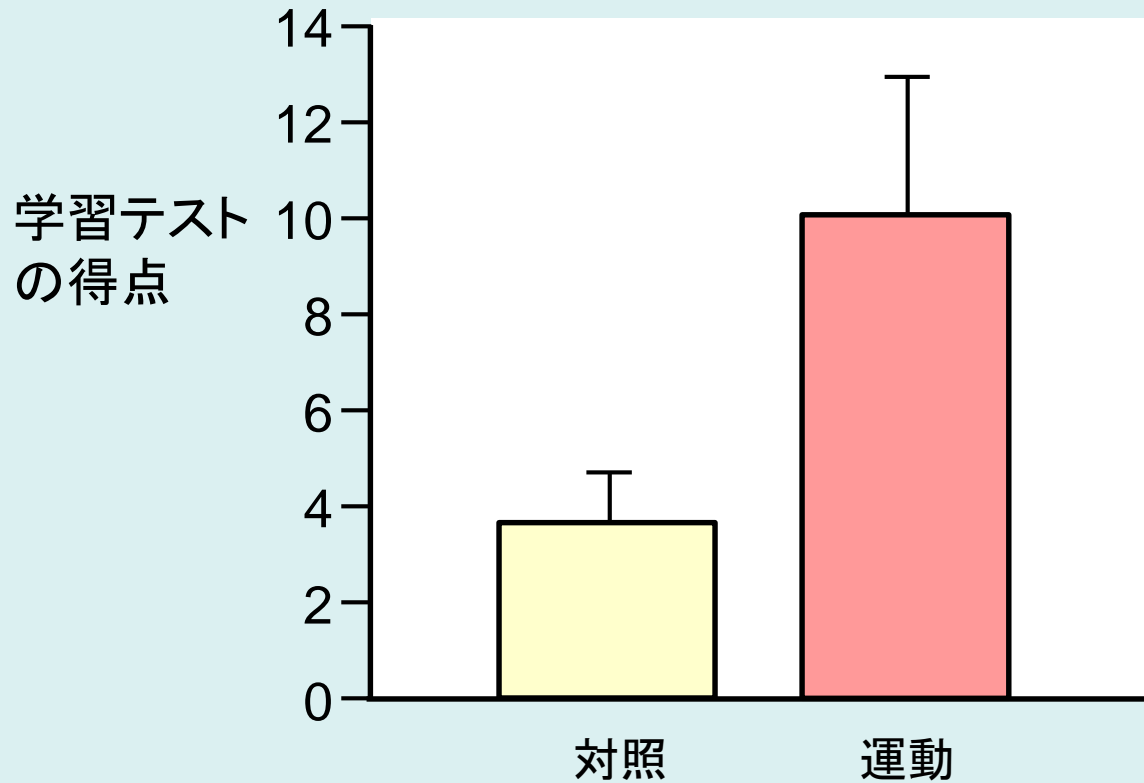
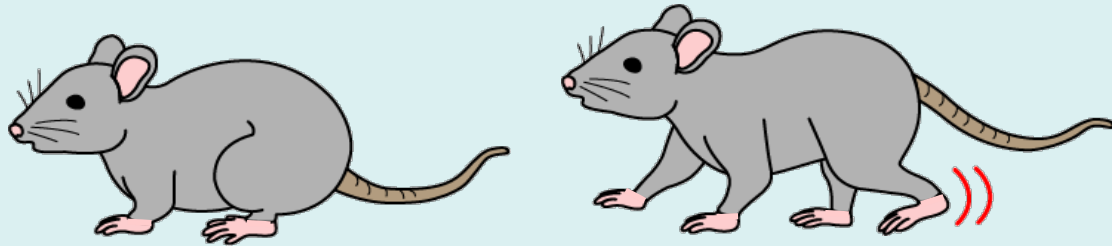
～薬や手術に頼らない方法～



# よく歩く人は認知機能が良い

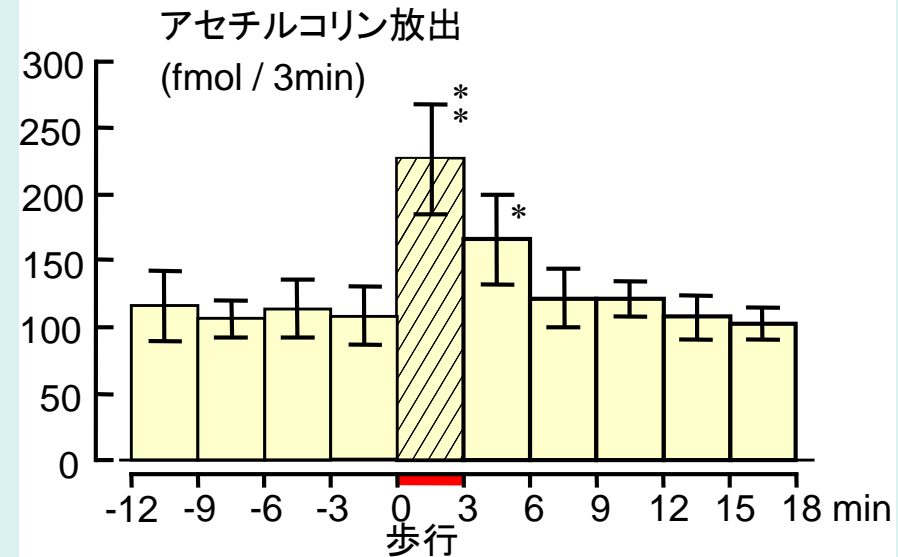
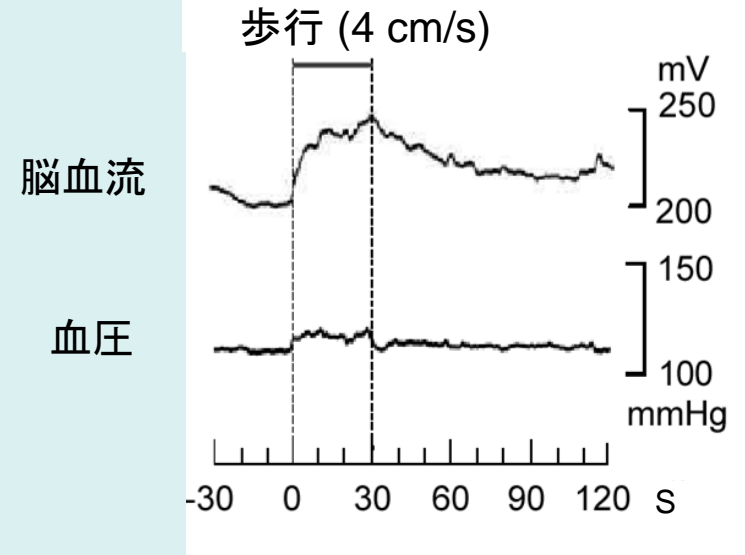
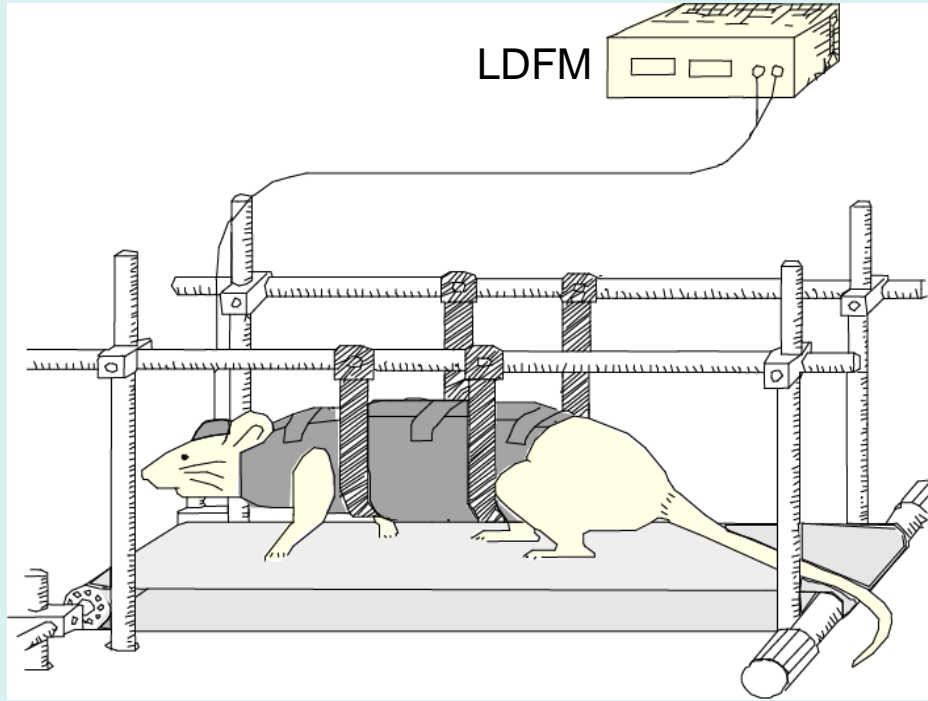


# 動物でも運動が学習能力を高める

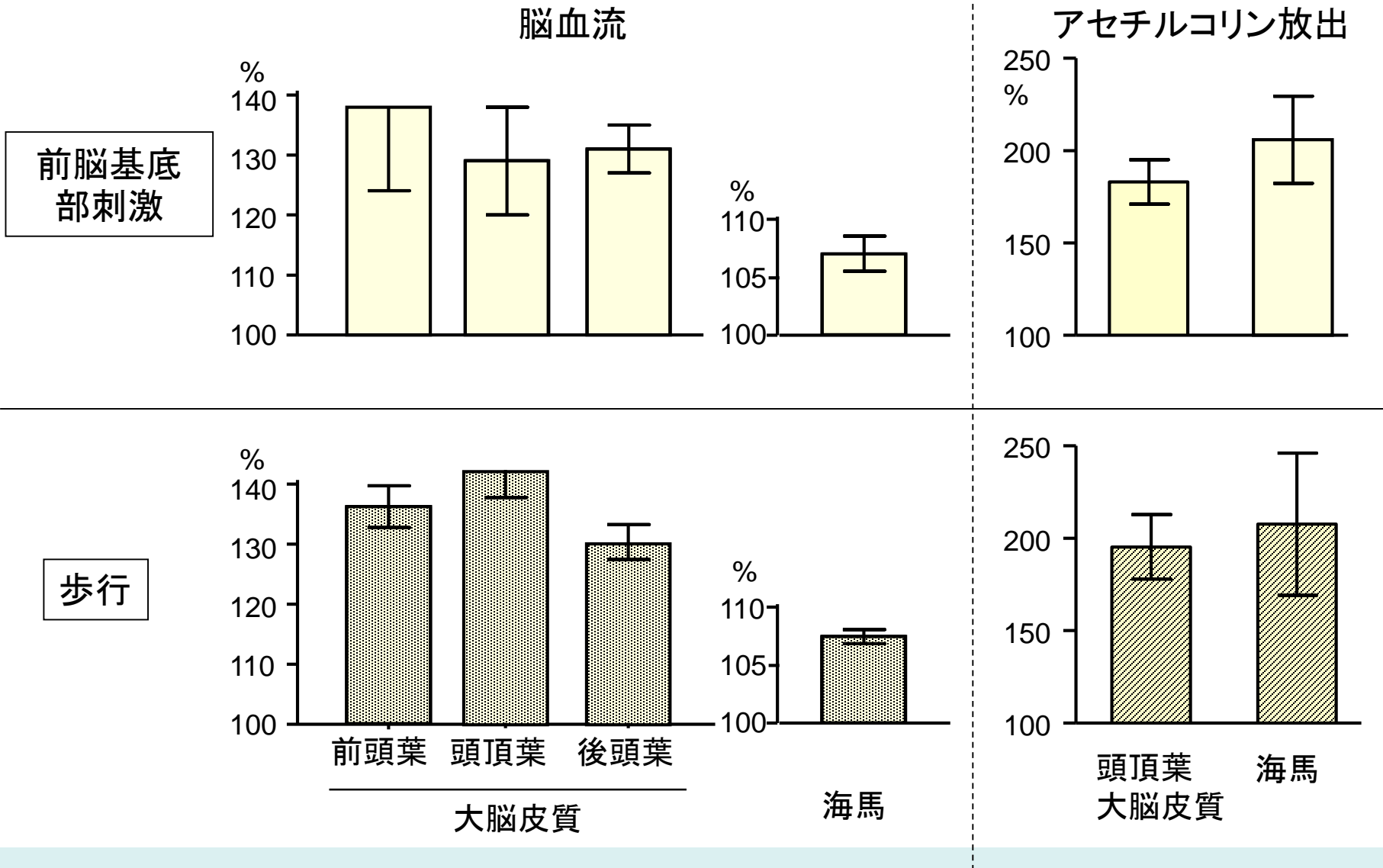


1. 前脳基底部コリン作動系のはたらき
2. コリン作動系を活性化するには？
3. **歩くと認知機能が高まるのはなぜか？**
4. 老齢でも効果があるか？
5. 歩けない場合は？

# 歩行は大脳皮質や海馬でのアセチルコリン放出と血流を増加させる

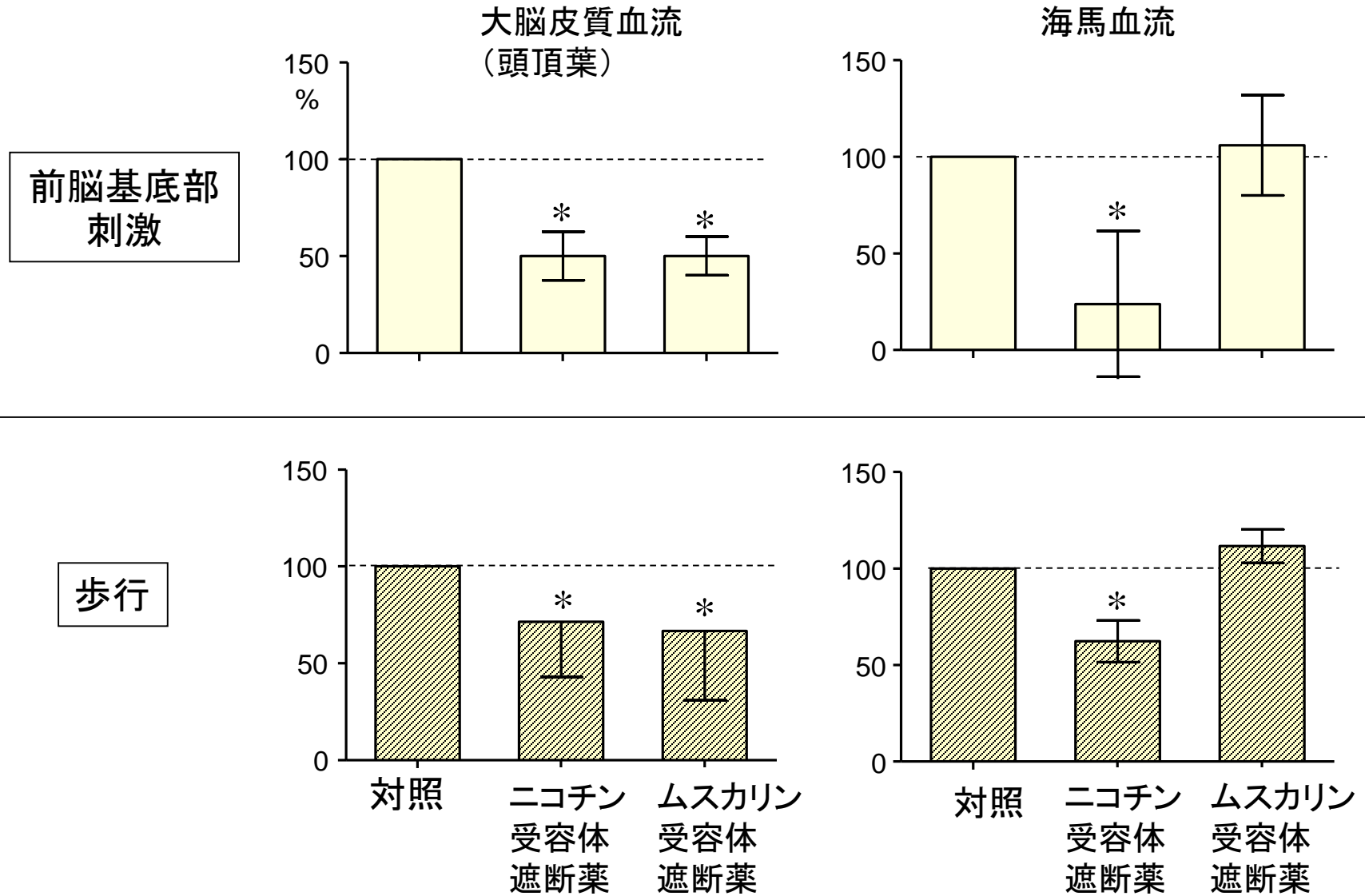


# 前脳基底部刺激と歩行による脳血流とアセチルコリンの反応



data from Kurosawa et al. (1989), Cao et al. (1989), Adachi et al. (1990), Kimura et al. (1994), Nakajima et al. (2003)

# 脳血流増加に対するアセチルコリン受容体遮断薬の効果



# 歩行はコリン作動系を活性化して 脳血流を増やす

遅い

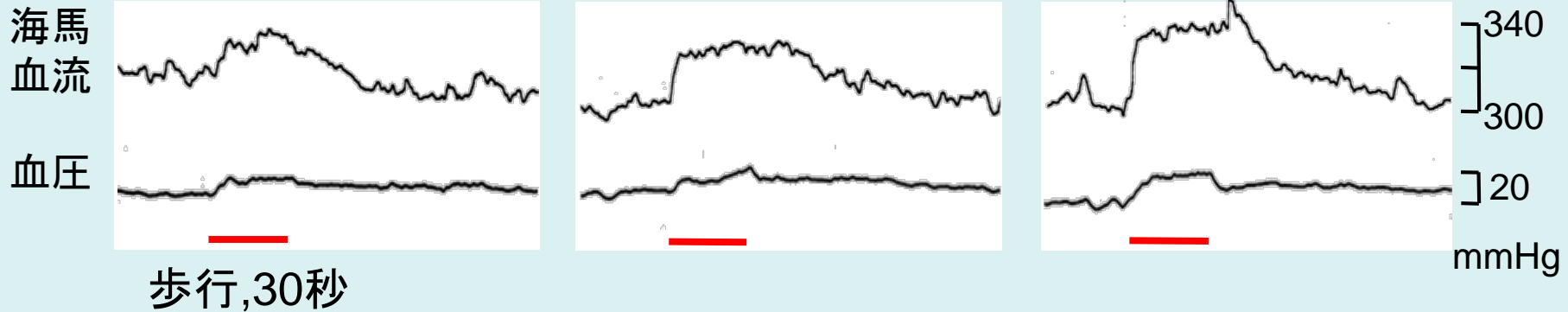
普通

速い

(2 cm / 秒)

(4 cm / 秒)

(8 cm / 秒)



神経細胞保護

NGF分泌

血管拡張

大脳皮質・海馬

NGF

アセチルコリン

ニコチン受容体  
ムスカリン受容体

NGF-産生  
神経細胞

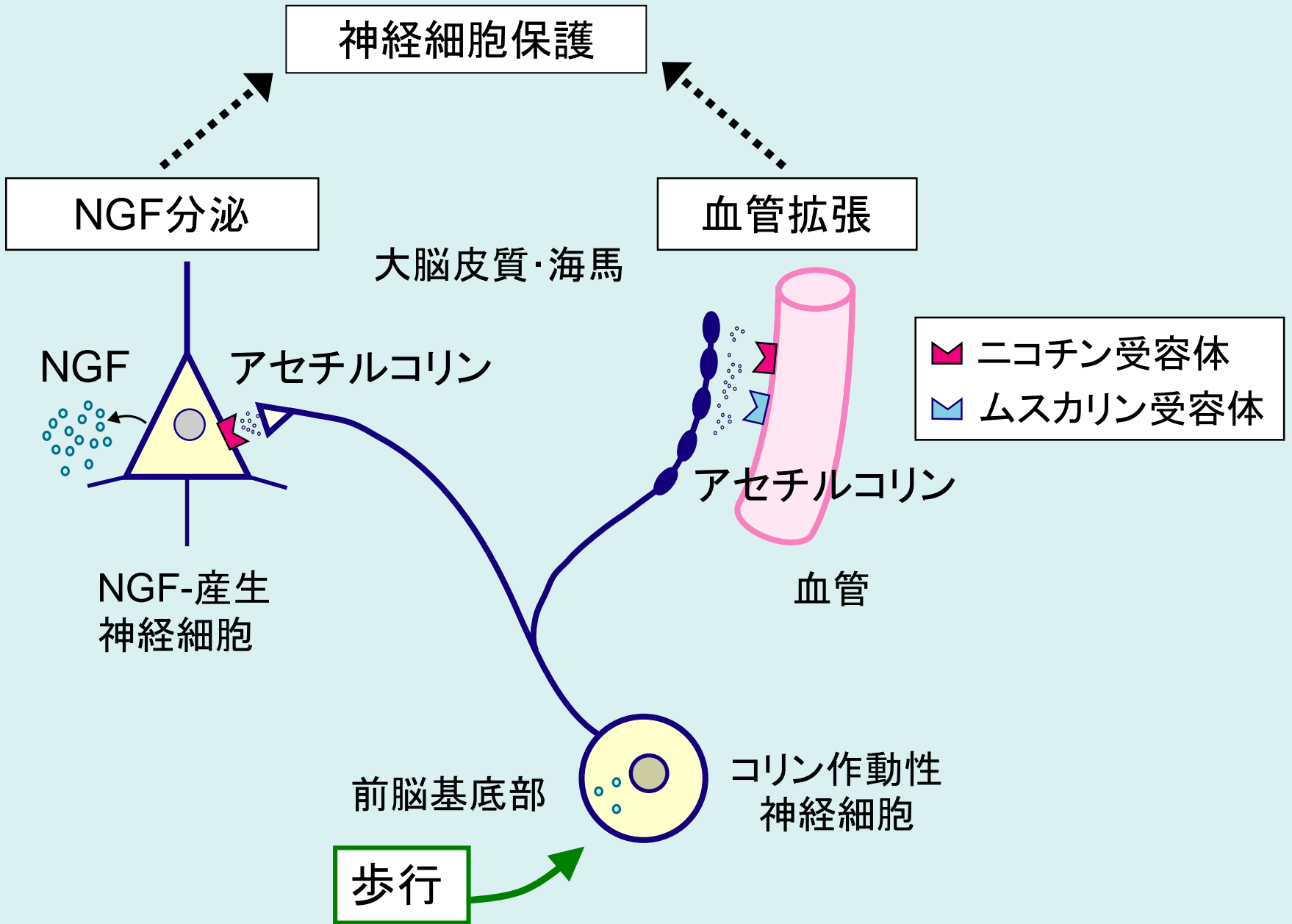
アセチルコリン

血管

前脳基底部

コリン作動性  
神経細胞

歩行

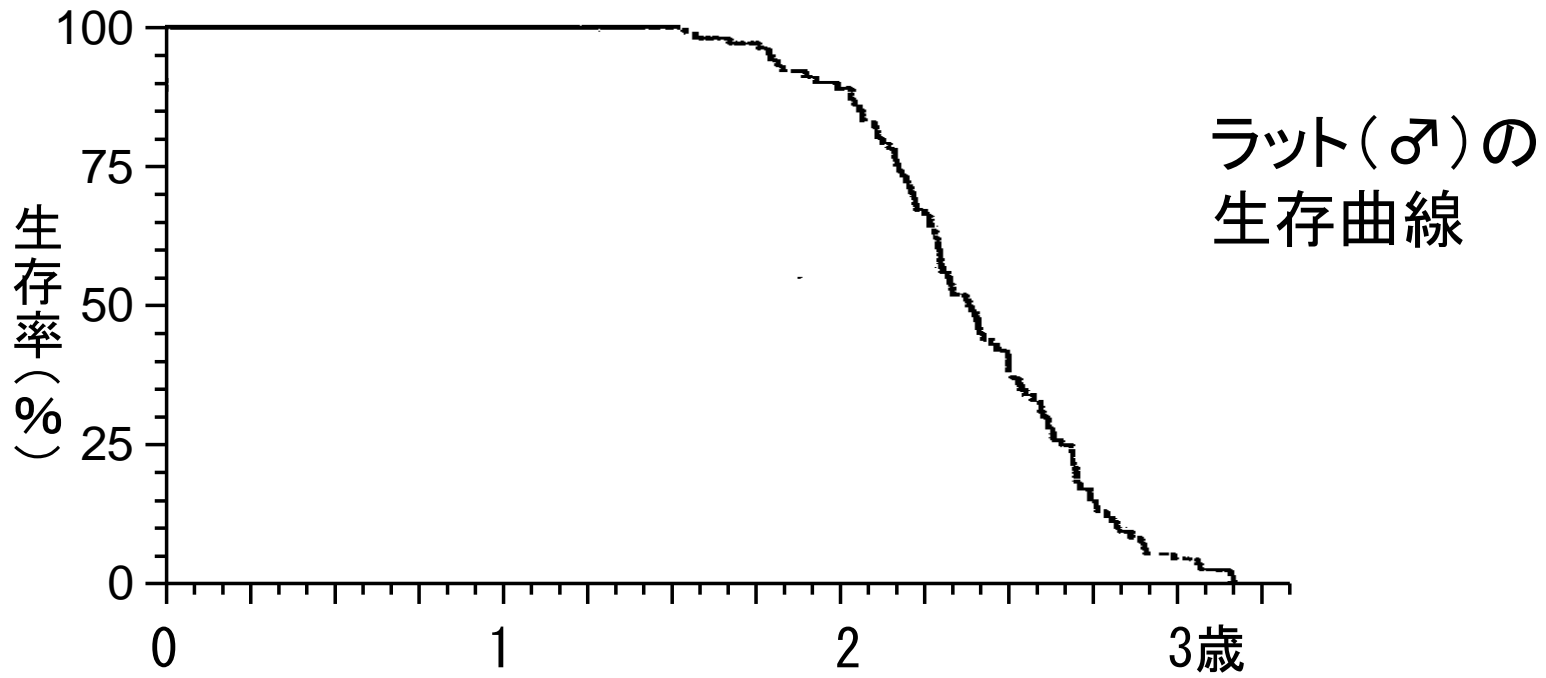
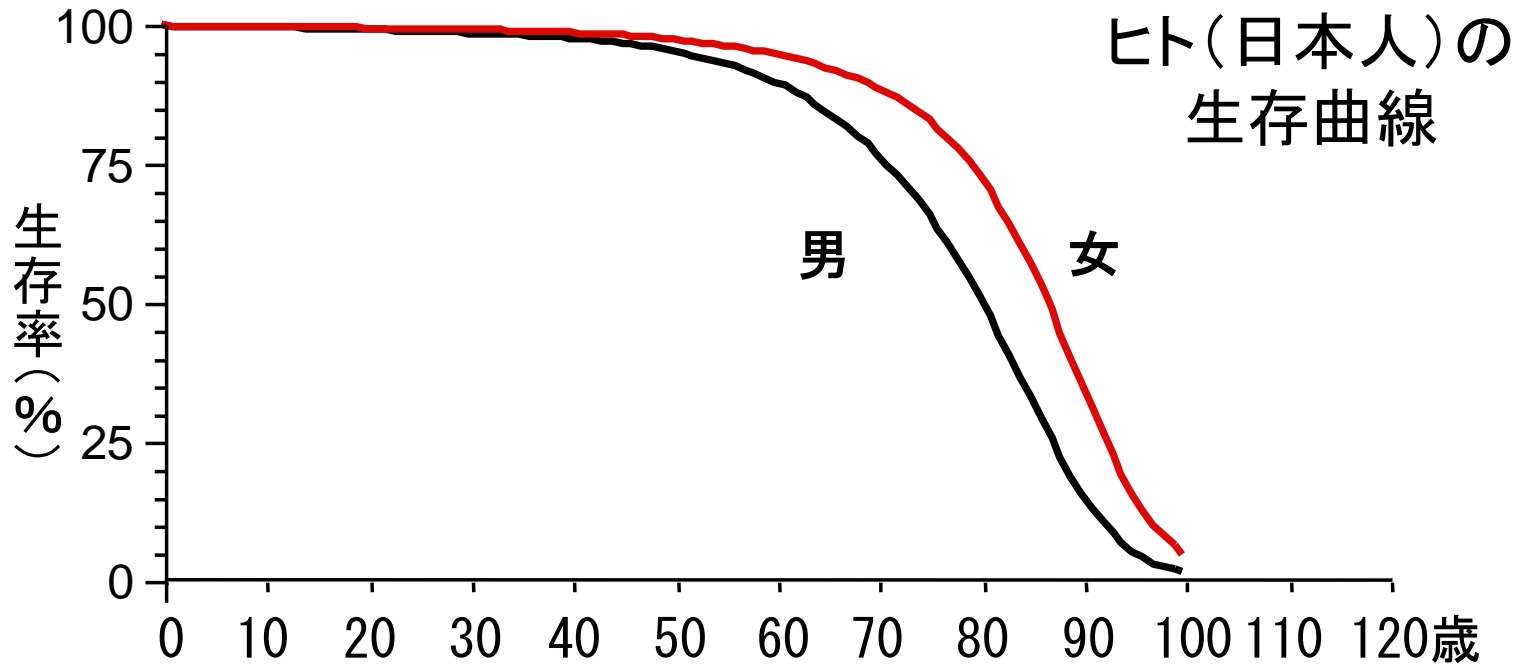




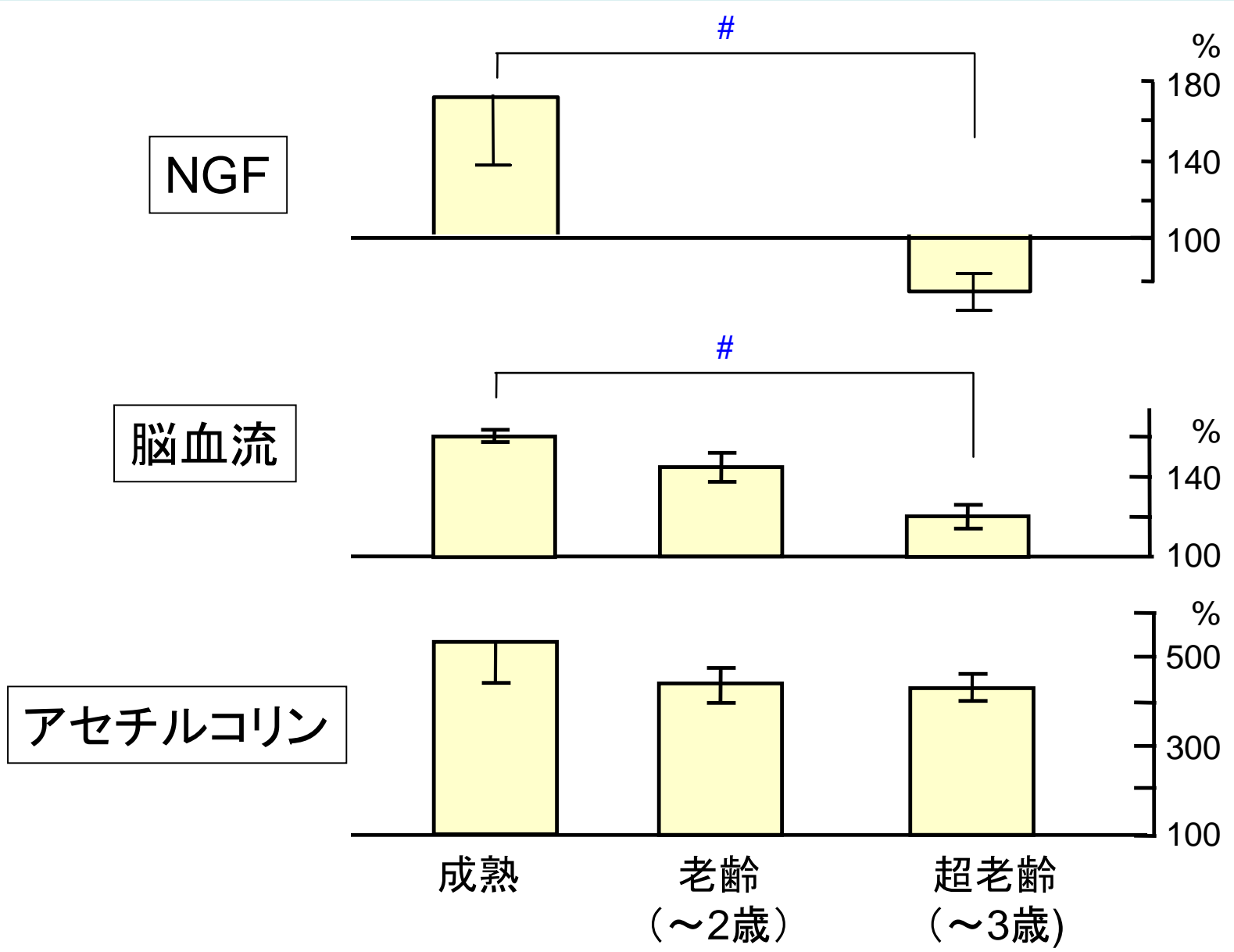


哲学者の道

1. 前脳基底部コリン作動系のはたらき
2. コリン作動系を活性化するには？
3. 歩くと認知機能が高まるのはなぜか？
4. **老齢でも効果があるか？**
5. 歩けない場合は？

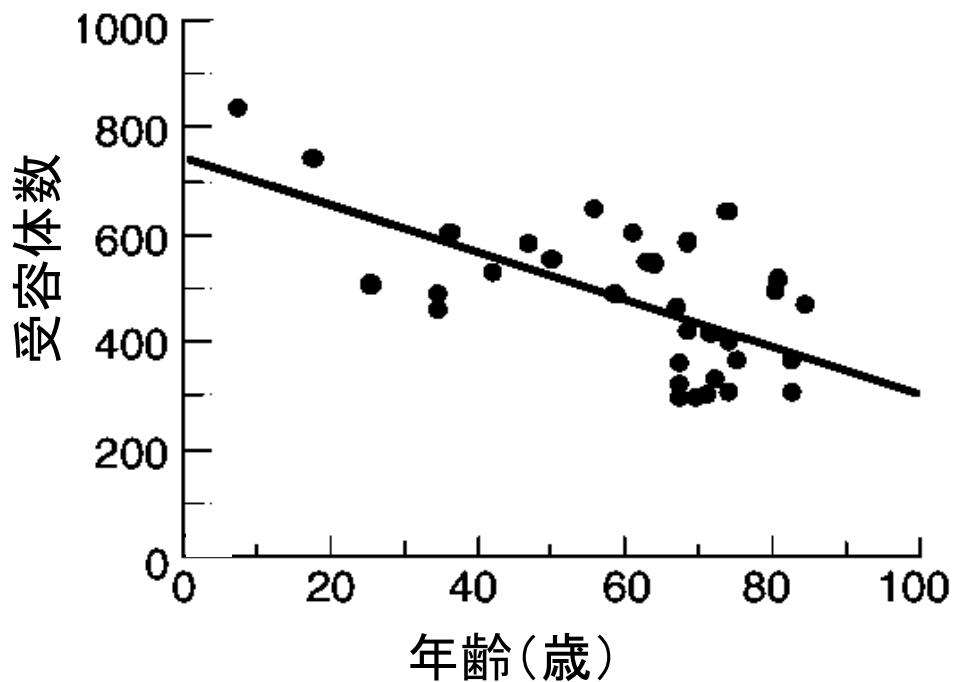


# マイネルト核刺激による反応の加齢変化

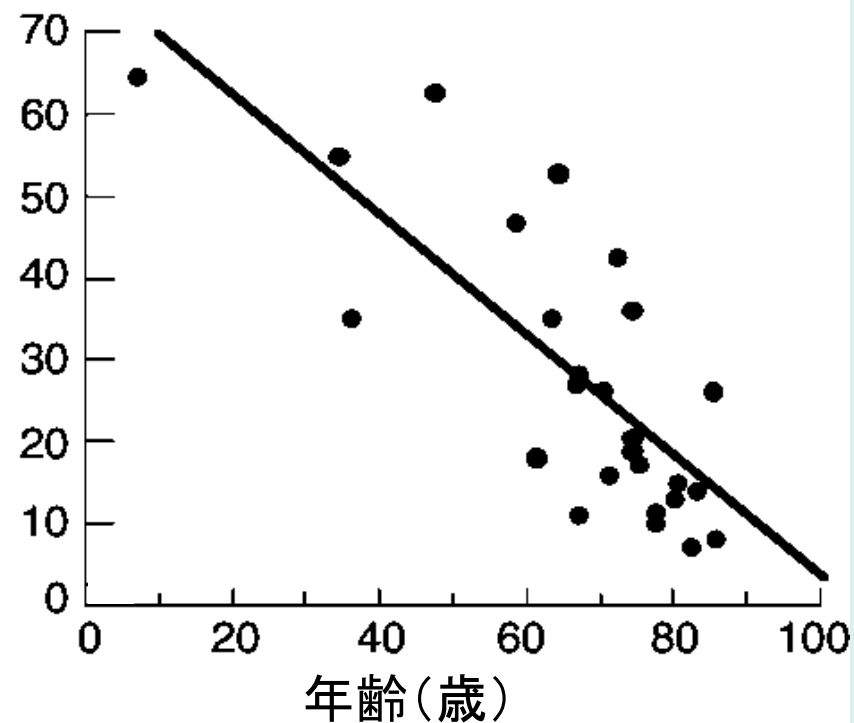


# ヒトの大脳皮質のアセチルコリン受容体数の加齢変化

## ムスカリン受容体



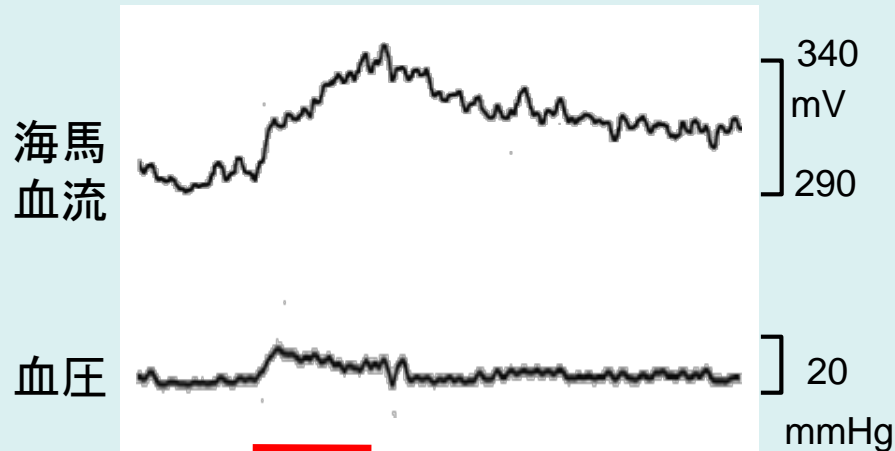
## ニコチン受容体



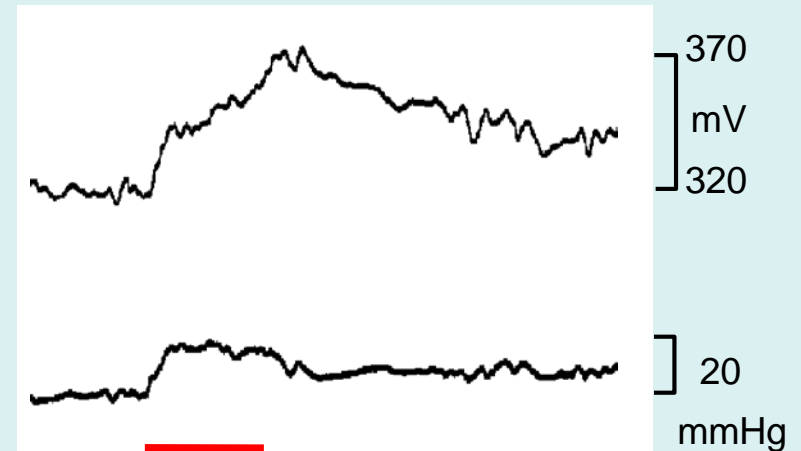
Nordberg et al. (1992) J Neurosci Res 31: 103  
human

# 老齡ラットでも歩くと海馬の血流が増える

成熟ラット



老齡ラット



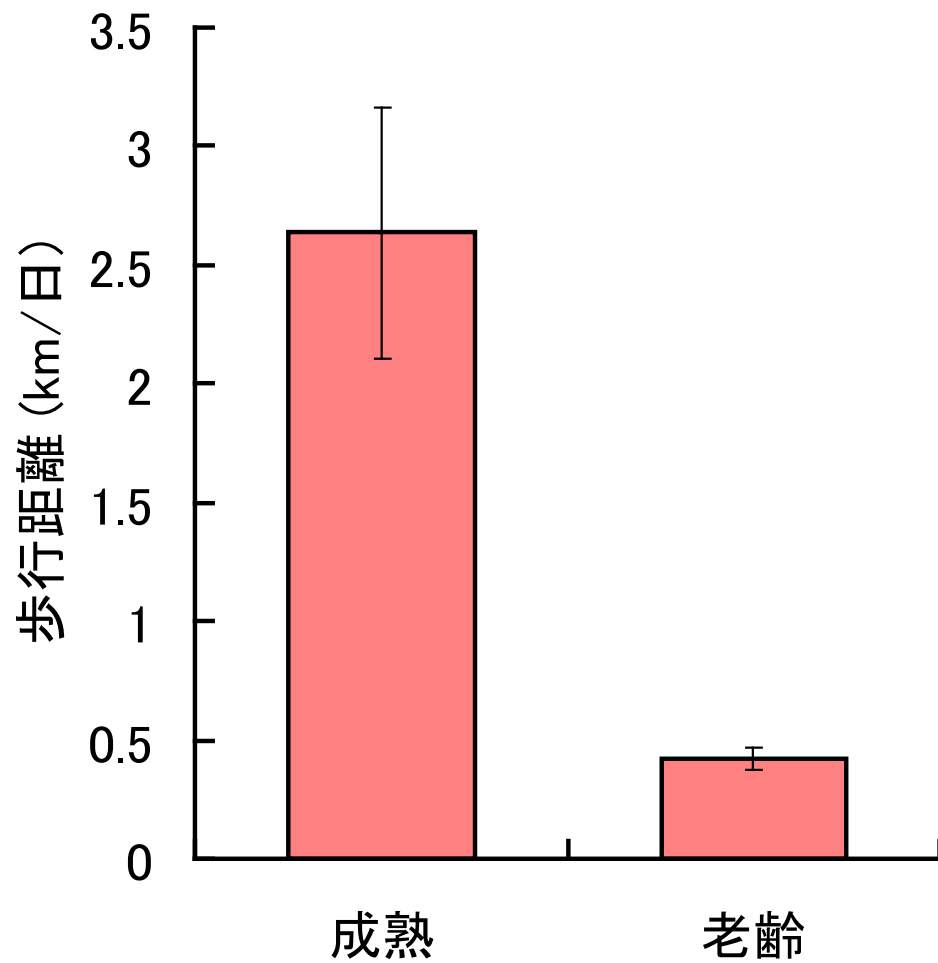
modified from Uchida et al. (2006) J Physiol Sci rat (conscious)



# 長期運動 (5-6ヶ月間)

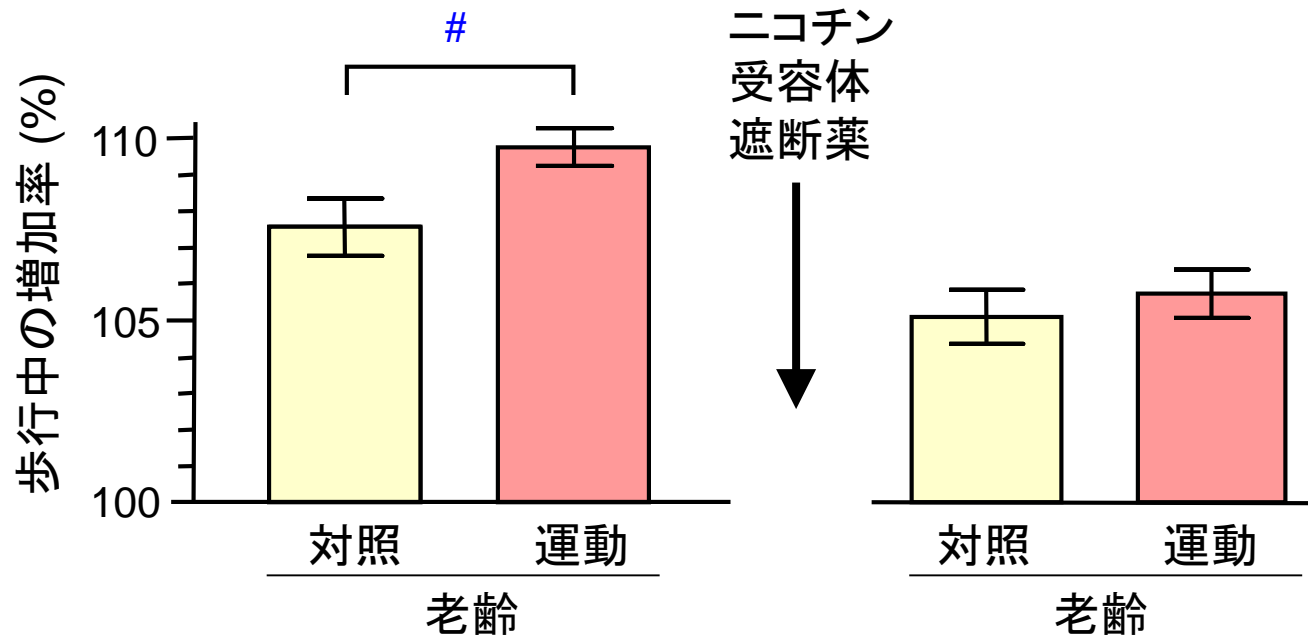
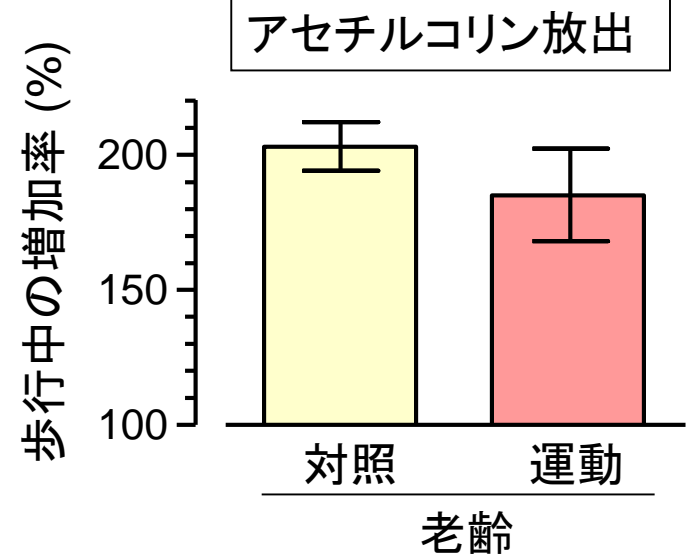
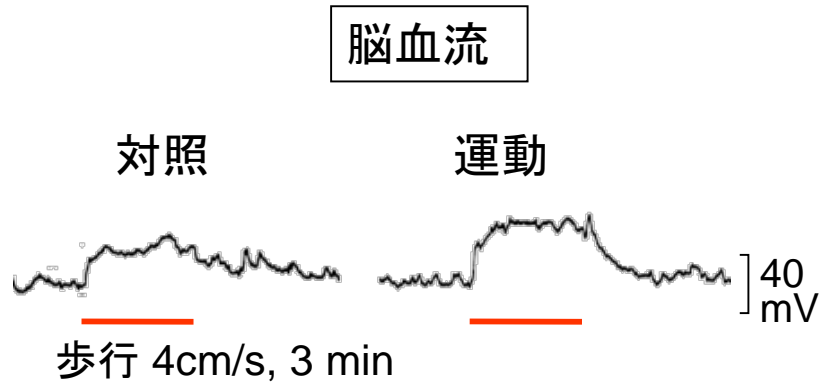


# 輪回し運動量

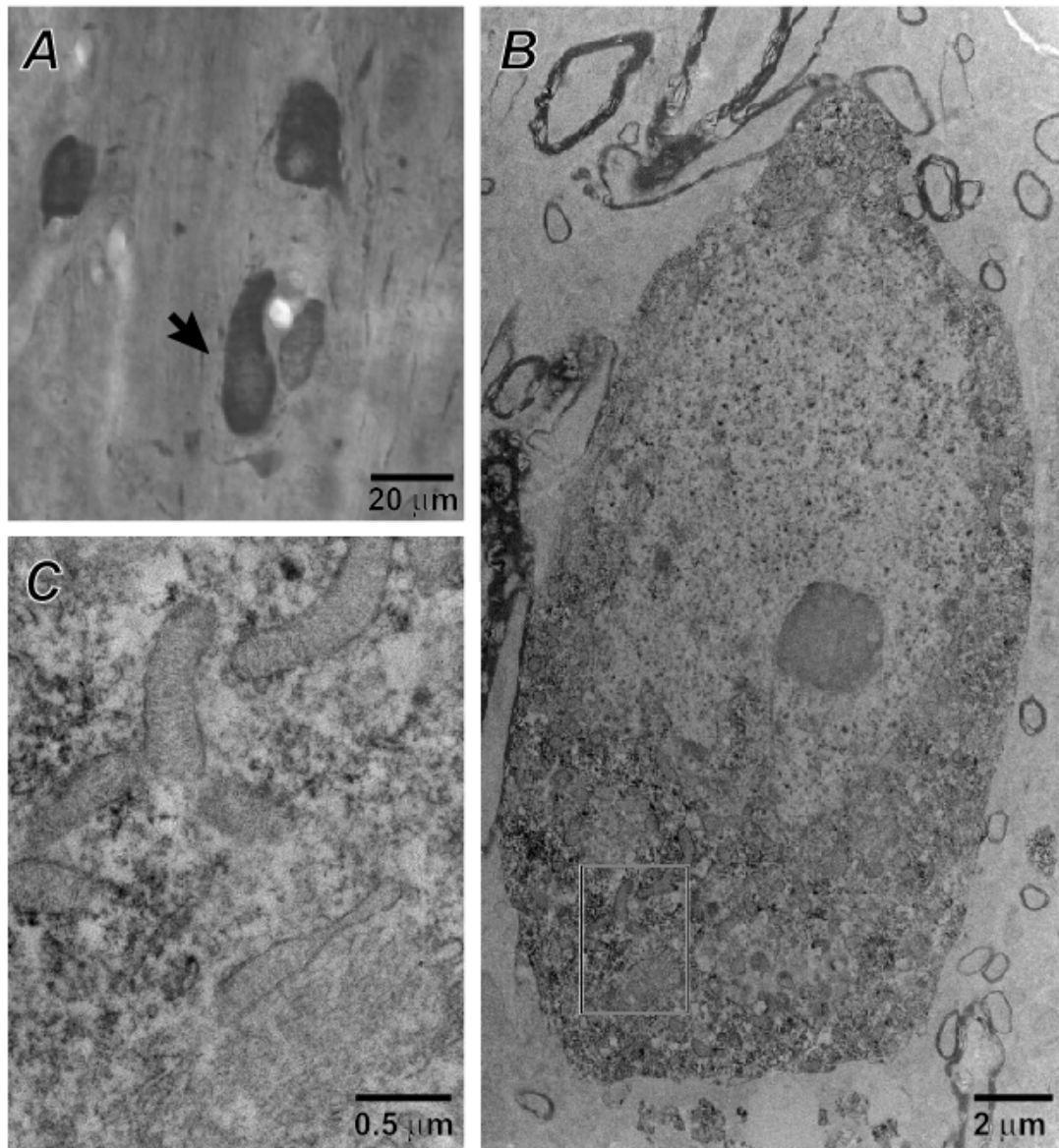




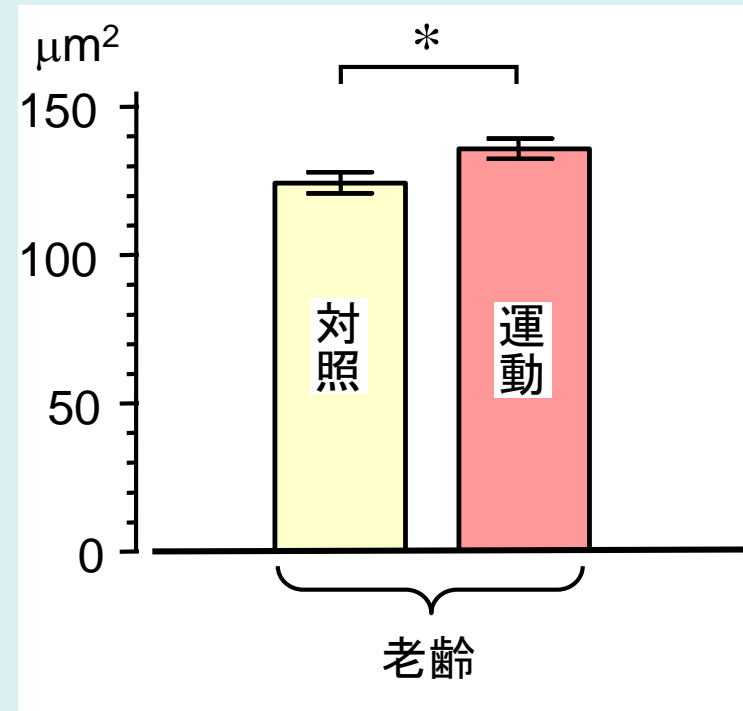
# 長期運動の効果



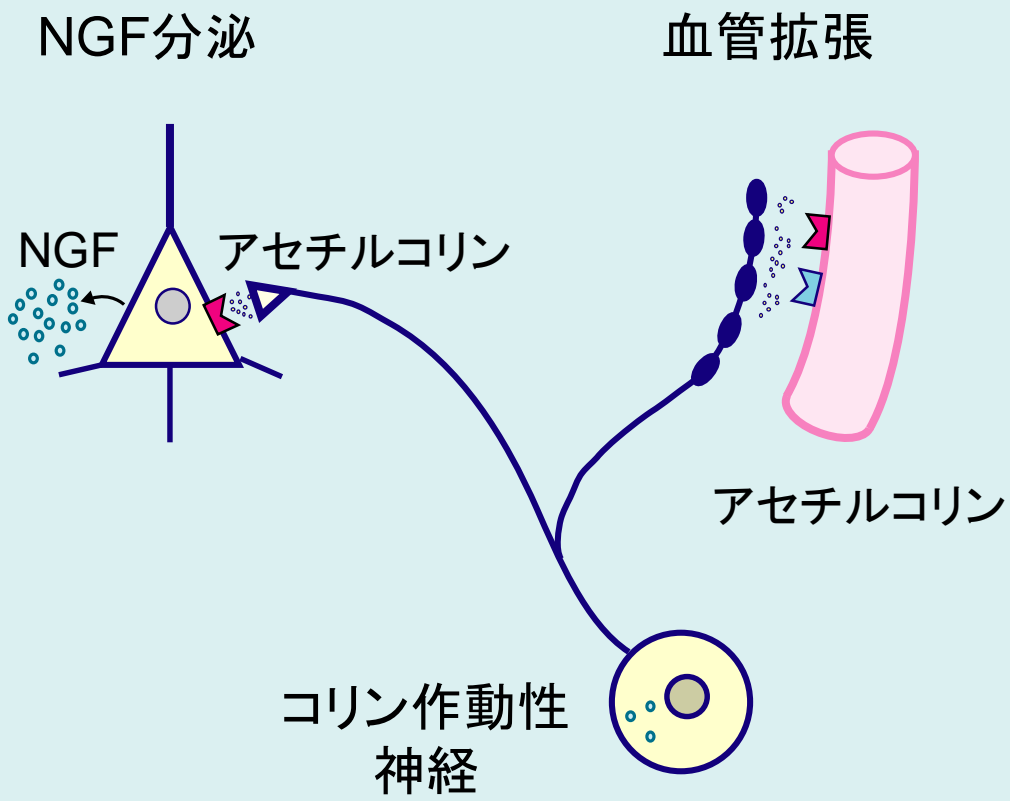
# 前脳基底部のコリン作動性神経細胞



## 神経細胞のサイズ



# 前脳基底部コリン作動系に及ぼす加齢と長期運動の影響

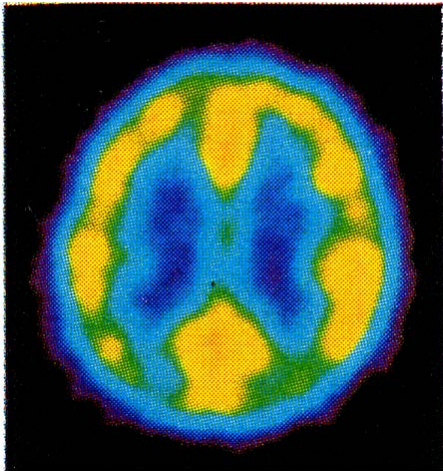


	長期的効果	
	老化	運動
脳血流	↓	↑
NGF	↓	↑
受容体	↓	↑
放出量	→	→
神経細胞体数	→	→
神経細胞体サイズ	↓	↑

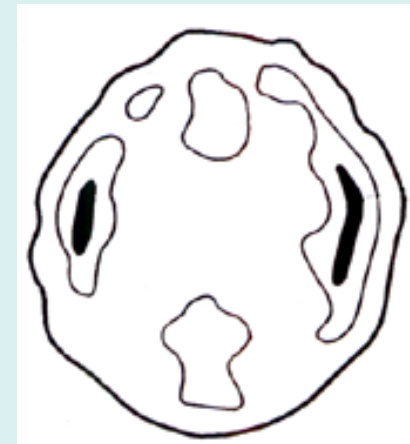
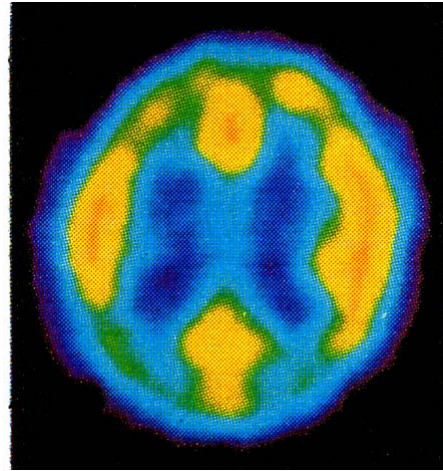
1. 前脳基底部コリン作動系のはたらき
2. コリン作動系を活性化するには？
3. 歩くと認知機能が高まるのはなぜか？
4. 老齢でも効果があるか？
5. **歩けない場合は？**

# 噛むと脳血流が増加する

噛まない

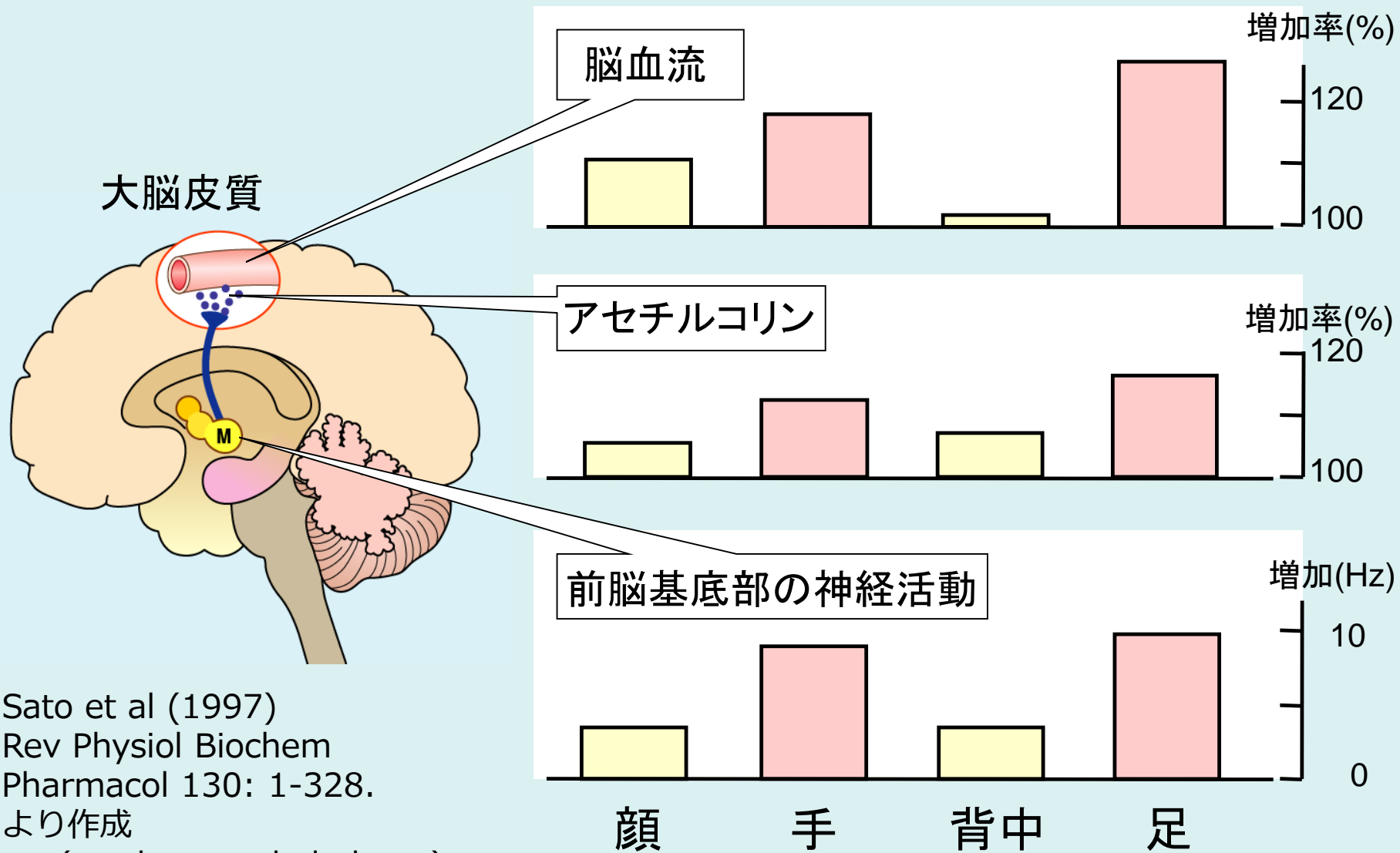


噛む



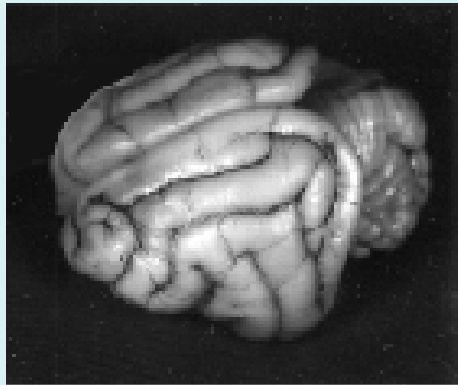
Momose T ら (1997)

# 皮膚刺激はコリン作動系を賦活して脳血流を増やす

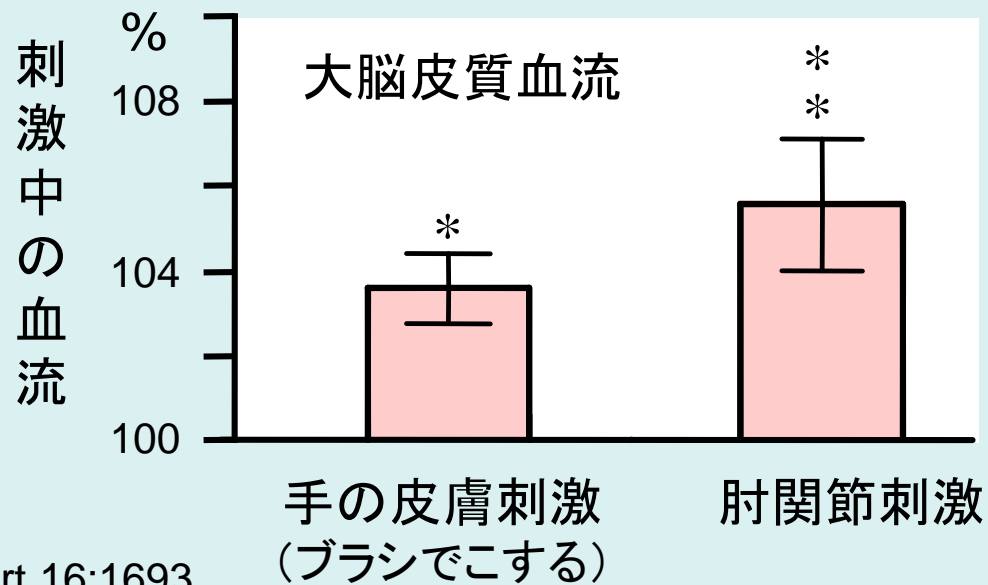
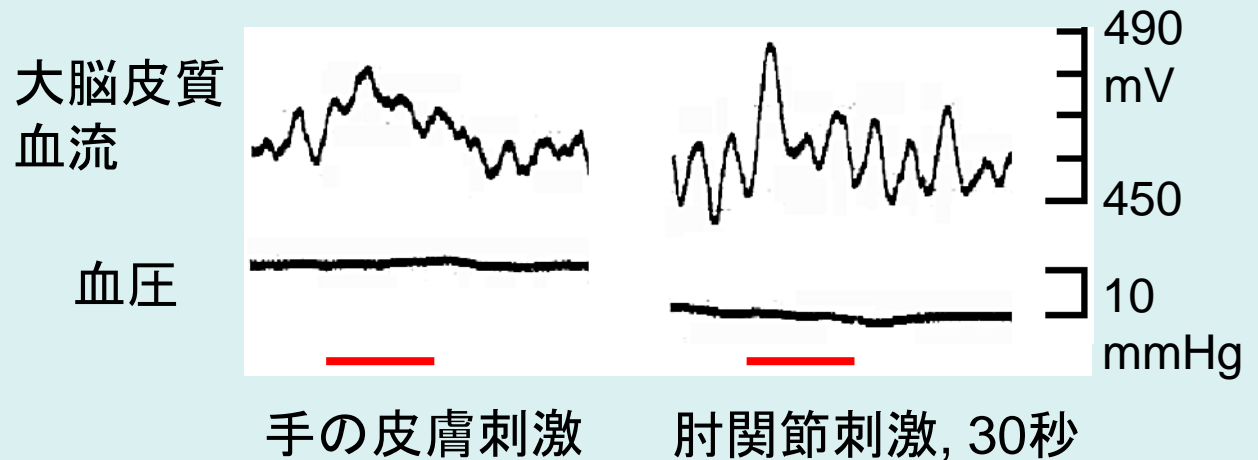


Sato et al (1997)  
Rev Physiol Biochem  
Pharmacol 130: 1-328.  
より作成  
rat (urethane or halothane)

# 皮膚・関節刺激で脳血流は増加する



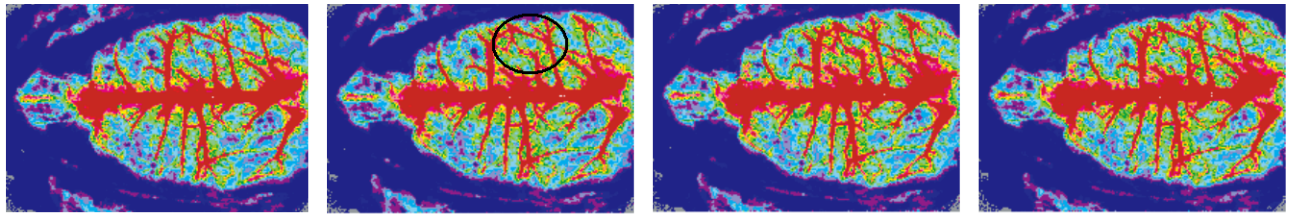
(ネコの脳)





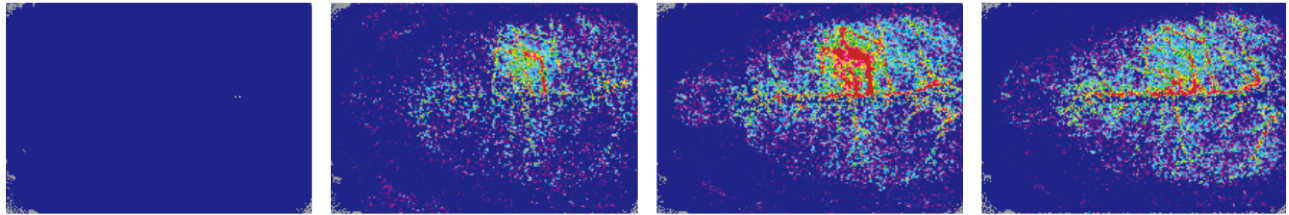
# 皮膚刺激による大脳皮質血流の増加

脳血流  
画像



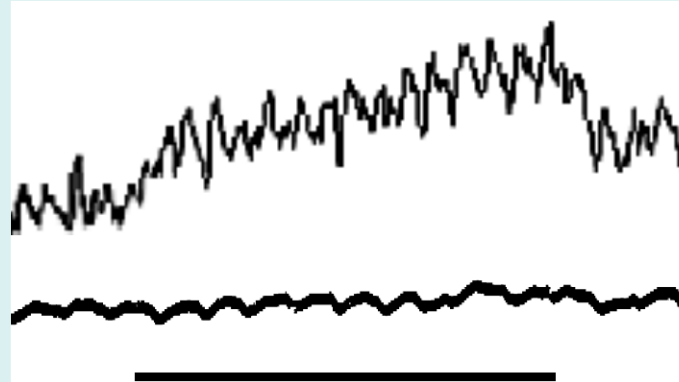
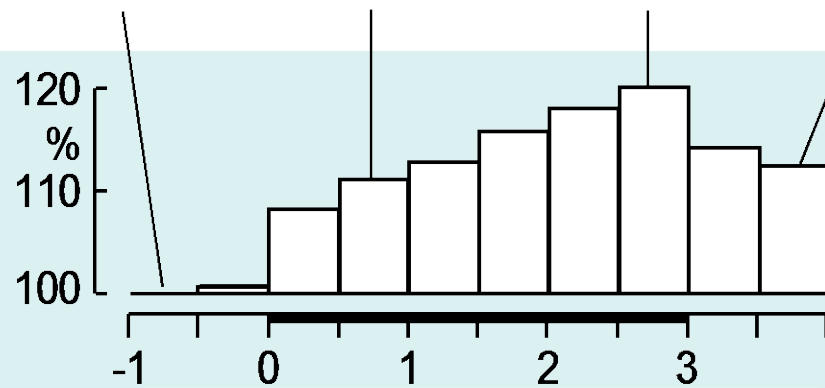
300 1300

差し引き  
画像



0 300

右  
大脳皮質  
血流



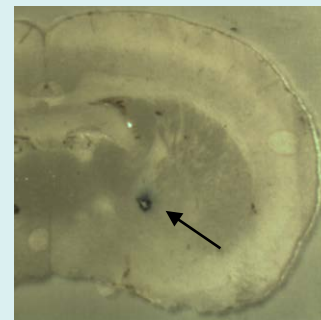
血圧

1200  
1050  
80  
70 mmHg

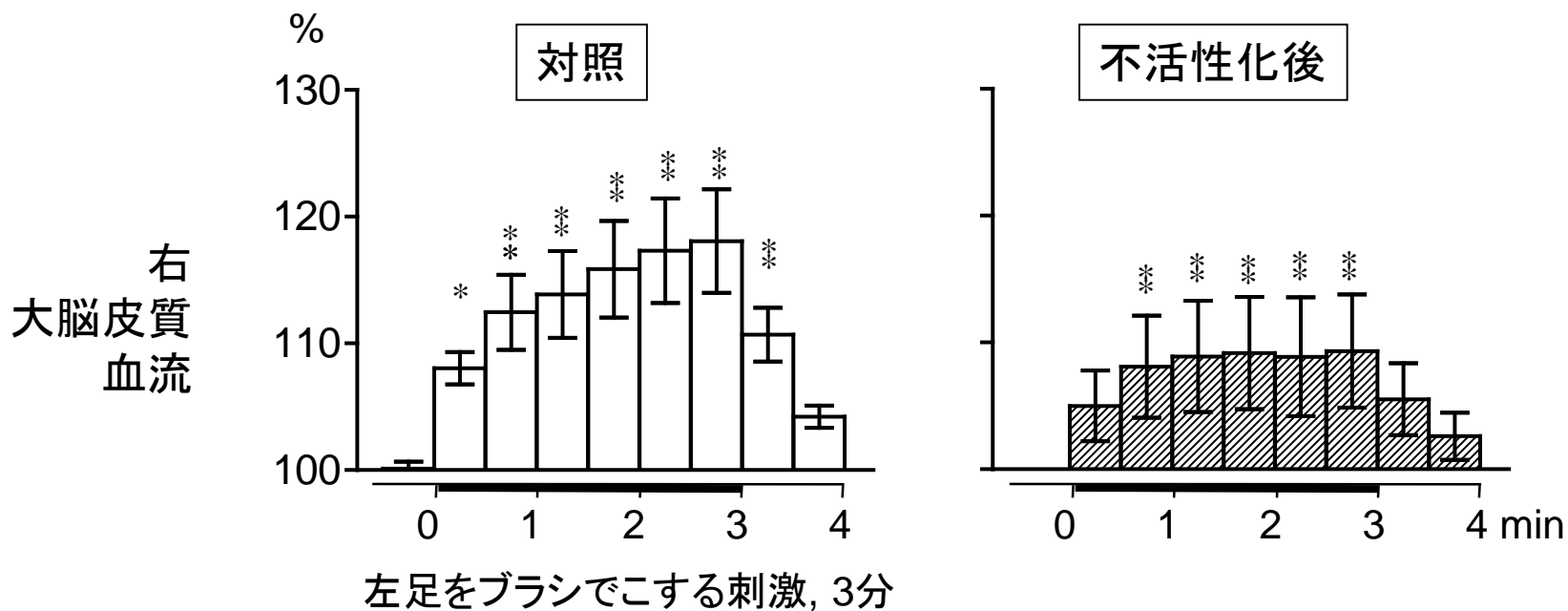
Piché et al (2010)  
J Physiol 588:2163  
rat (urethane)

左足をブラシでこする刺激, 3分

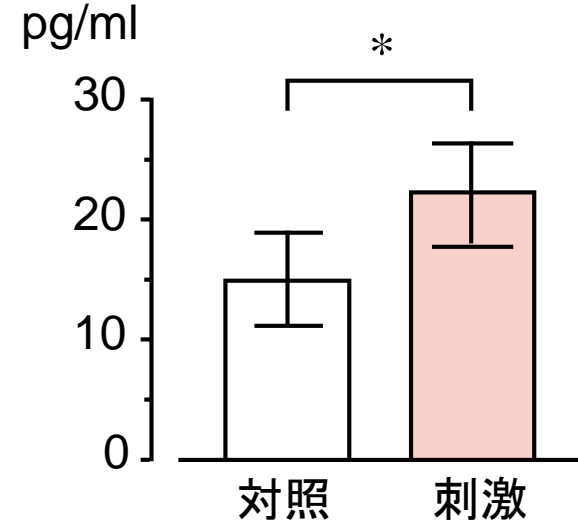
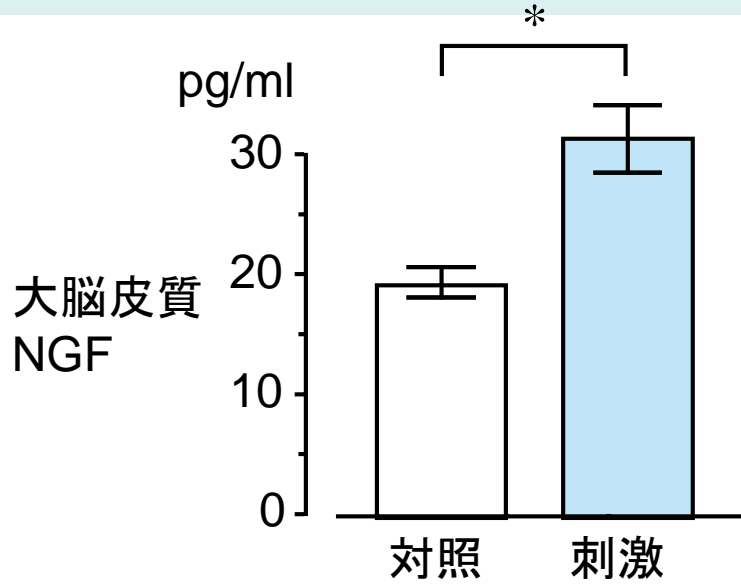
# マイネルト核を不活性化すると反応が小さくなる



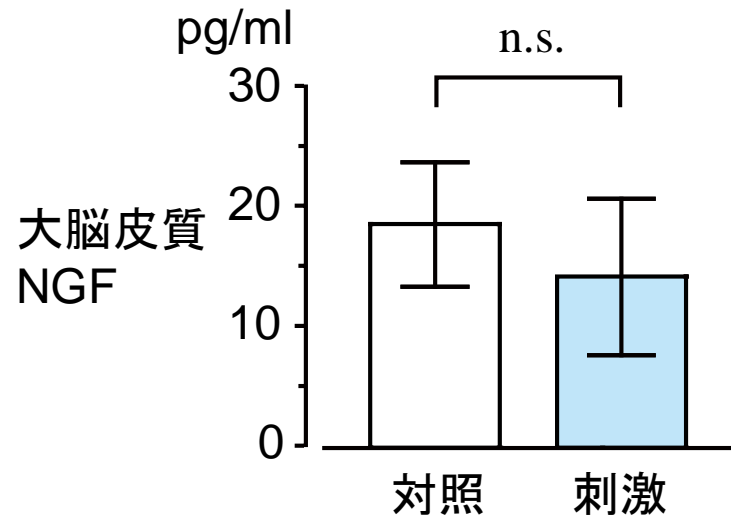
GABA受容体  
刺激薬投与



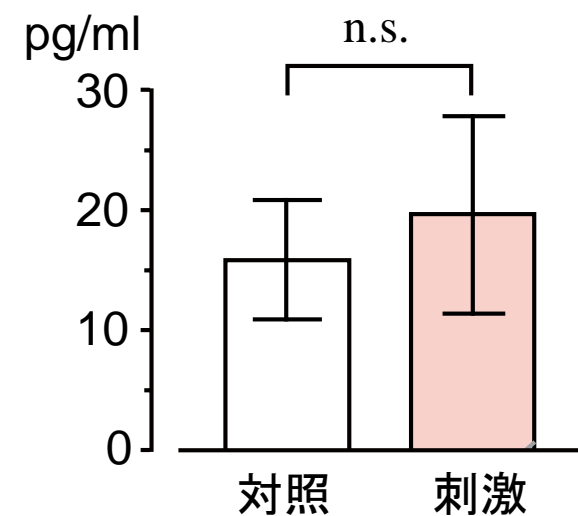
# マイネルト核刺激と皮膚刺激によるNGF分泌の増加



mecamylamine



mecamylamine

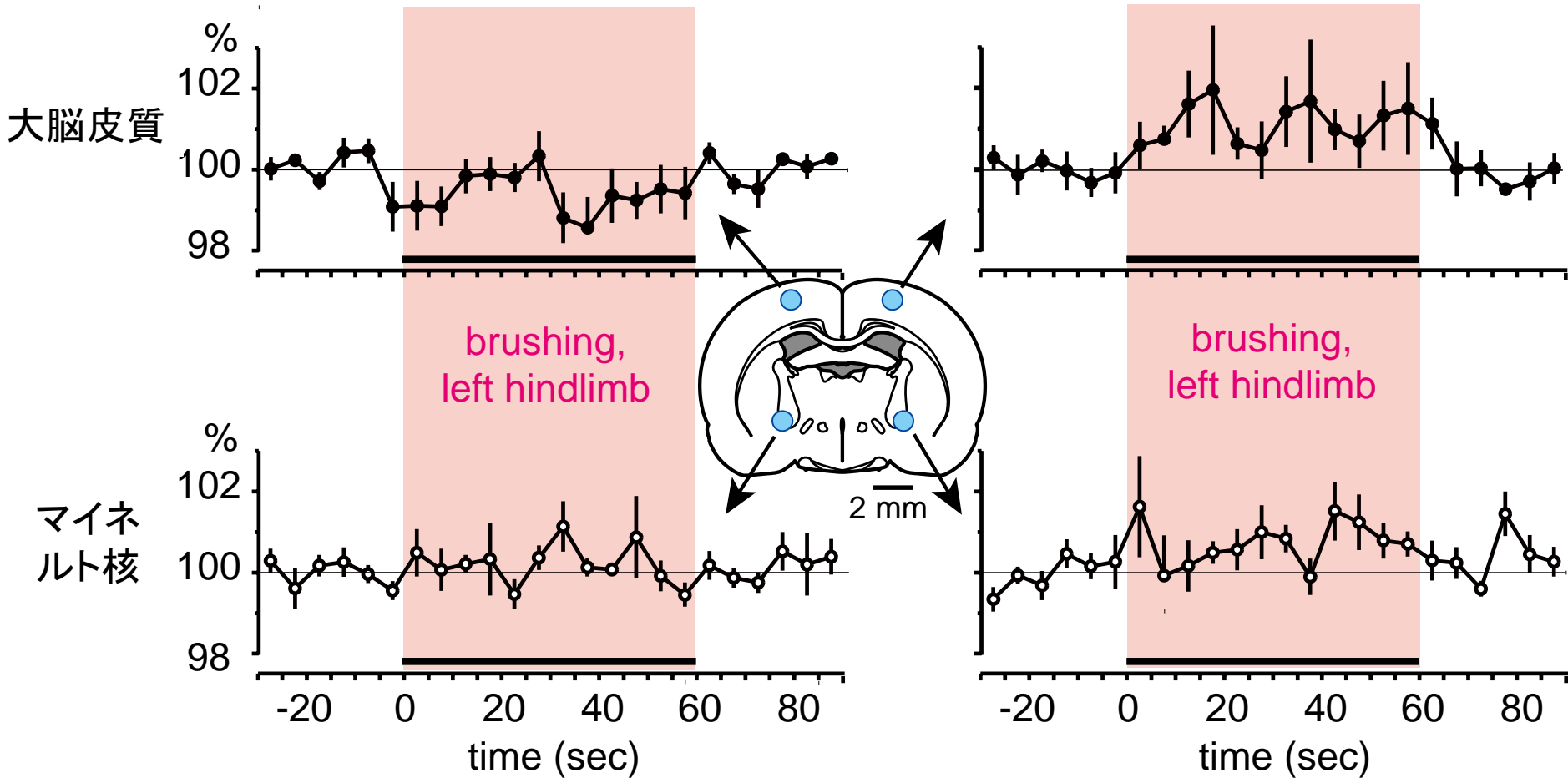


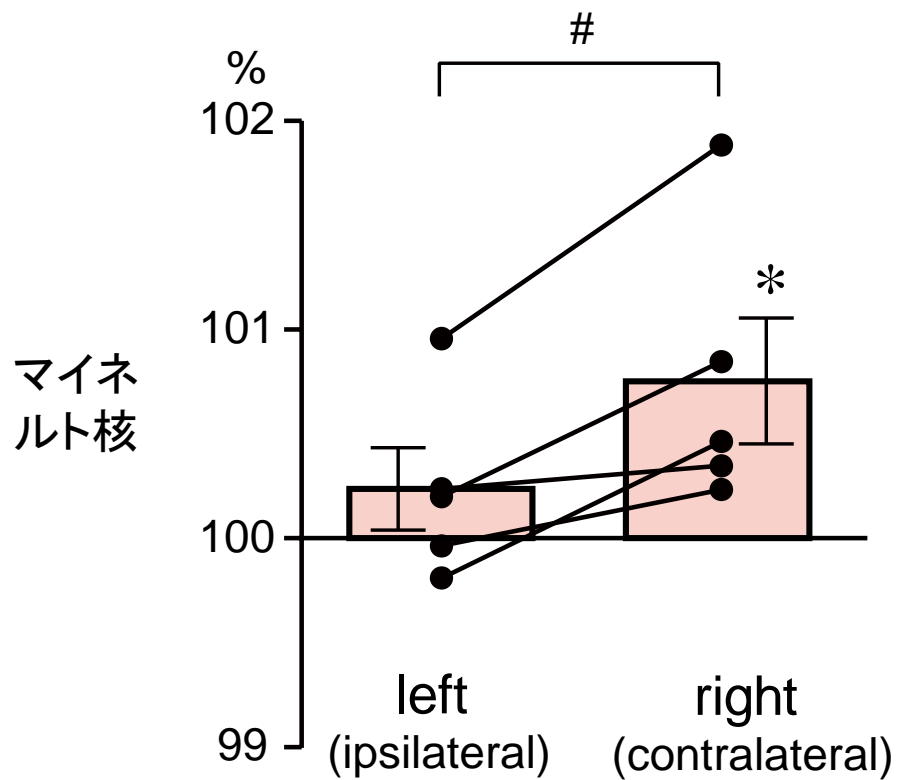
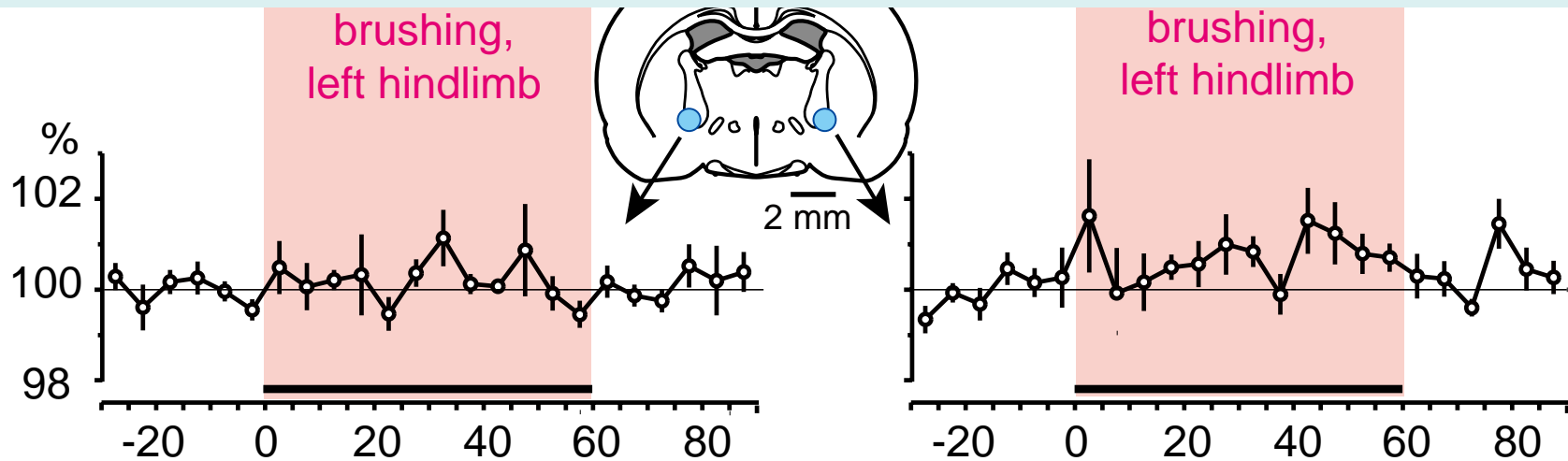
Hotta et al.  
(2014)  
J Physiol Sci  
64:253  
rat  
(halothane)

# fMRI

left (ipsilateral) hemisphere

right (contralateral) hemisphere





Hotta et al. (2014)  
 J Physiol Sci 64:253  
 rats (urethane)

# 身体への刺激は、コリン作動系を活性化し脳機能を支える

