

中強度の運動が脳活動に与える影響

東 北 大 学 藤 本 敏 彦
(共同研究者) 同 伊 藤 正 敏
同 田 代 学

Effects of Moderate Exercise on Regional Brain Activity

by

Toshihiko Fujimoto
Masatoshi Ito, Manabu Tashiro
Tohoku University

ABSTRACT

To examine regional metabolic changes in the human brain induced by moderate running in upright posture. Regional brain changes in glucose uptake induced by running were examined by comparing brain images obtained by positron emission tomography (PET) and ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). Subjects were 16 healthy male volunteers. They were divided at random into two groups, those who ran 4-5 km and the others sat in the room. Differences in regional cerebral glucose uptake between runners and control groups were assessed statistically.

Running was associated with a relative increase of glucose uptake in the temporoparietal association cortex, occipital cortex, premotor cortex and the cerebellar vermis. The highest activity was noted in the temporoparietal association cortex. Activity of the primary sensorimotor cortex was higher in the superomedial part (leg motor area) than the lateral part (thorax and arm). Running augmented energy consumption in the

parieto-occipital region relative to the motor area, probably due to the higher energy consumption necessary for integration of multimodal sensory information than for generation of motor output. Our results indicate that [^{18}F]-FDG-PET is a useful tool for brain mapping under various physiological conditions.

要 旨

本研究は中強度のランニング時の脳活動をポジトロン断層法 (PET) と [^{18}F]-fluoro-deoxy-glucose ([^{18}F]-FDG) を用いて観察した。被験者はランニング群7名およびコントロール群9名であった。ランニング時の心拍数は140～150拍/分に保たれた (平均速度2～2.5m/sec)。ランニング時間は35分であった。

脳局所の糖取り込み (脳活動) はランニング群とコントロール群を統計的に比較し明らかにした。ランニング時には頭頂葉連合野、後頭葉、運動前野および小脳虫部の糖取り込みが有意に上昇した。最も高い糖取り込みは頭頂葉連合野であった。一次感覚運動野では脚をつかさどる内側上部が胸や上腕をつかさどる外側部よりも高い糖取り込みを示した。中強度ランニング時に頭頂葉から後頭葉にかけて、より高いエネルギー消費が認められたことから、運動指令よりも感覚情報の統合に、より多くのエネルギーが必要であることが示唆された。我々の結果はPETと [^{18}F]-FDGが運動時の脳活動を観察するために有用な手法であることを示唆している。

緒 言

身体運動は複雑でかつ精巧な神経制御によって行われている。脳内の神経経路は運動の指令を出すだけでなく、感覚・知覚やその調節に重要な働きをしている。局所的脳活動は、血流や糖代謝を観察することができるポジトロン断層法 (PET) で視覚映像として視ることができる。ポジトロン

断層法は、ヒトの脳活動を観察する一般的な方法である。

身体運動後の局所的脳代謝の変化は実験動物において ^{14}C -deoxyglucoseとX線撮影法を用いて報告されている^{1), 2)}。しかしこの方法はヒトには応用できない。最近Mishimら³⁾は [^{18}F]-FDGを用いて、神経障害のある患者に対して、歩行前後の脳内糖代謝を報告している。おそらく彼らの研究が、ヒトを用いて運動の脳活動への影響を観察した、初めての報告であると思われる。脳は糖を唯一のエネルギー源としているため、 [^{18}F]-FDGの取り込みから脳活動を観察することができる。 [^{18}F]-FDGはグルコースと同様に器官のエネルギー消費量に応じて神経細胞や骨格筋線維に取り込まれる。しかしながら、 [^{18}F]-FDGはグルコースとは異なりヘキソキナーゼによりfluoro-deoxy-glucose-6-phosphateに燐酸化されるが、その後は解糖系での代謝は進まず、細胞内に蓄積する。 [^{18}F]-FDGは半減期が110分であるため、投与後の運動時間が30分程度であれば、運動中に蓄積した [^{18}F]-FDGを運動後に検出することができる。したがってPET装置の中で運動する必要がないため、多種の運動に用いることが可能である⁴⁾。

近年の医療工学のめざましい発展で三次元PET装置が開発され、従来のPET装置の約1/8の [^{18}F]-FDG投与量で撮影が可能になった。このため健康な被験者への応用が可能になった⁵⁾。これまでに我々は、健康な被験者を用いてランニング時の全身骨格筋の糖取り込みを観察し、骨格筋活動量の推定を行っている^{6), 7)}。しかしながら運動時の局所的脳活動に関する研究はない。本研究は

中強度のランニング時の局所脳活動を観察することを目的とした。

1. 実験方法

1. 1 被験者

被験者は健康な非鍛練者男子であり、ランニング群7名（年齢 24.3 ± 7.5 歳，平均 \pm 標準偏差）とコントロール群9名（ 28.9 ± 10.7 歳）であった。放射線被曝量を最小限に抑えるため、ランニング群とコントロール群では異なる被験者を用いた。すべての被験者はEdinburgh⁸⁾のテストにより右利きと判断されていた。この研究課題は東北大学の倫理委員会において承認され、また被験者に対して本研究の危険性と内容を十分に説明し同意を得た後、開始された。

1. 2 プロトコール

運動は平地での35分間のランニングとし、運動中の心拍数を140～150回/分の範囲で維持した。心拍数はハートレイトモニター（バンテージXL，ポーラエレクトロ社製，フィンランド）を用いて記録した。ランニング開始後15分目に $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ を肘静脈より投与した。PET（SET2400W，島津社製）を用いて γ 線測定のためのエミッションスキャンをランニング終了20分後（ $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 投与40分後）に開始した。コントロール群は $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 投与後20～30分間安静にし、その後PETの測定を行った。身体の状態を撮影するためにトランスミッションスキャンをエミッションスキャン後に行った。撮影時間は1フレーム3分で、10mCiのラインソースを使用して行った⁵⁾。

1. 3 データ解析

脳のPETイメージは吸収補正（attenuation correction）を行い、また各被験者における脳の解剖学的形態の違いをStatistical Parametric Mappingソフトウェア（SPM96）を用いて標

準化した^{9), 10)}。さらに被験者間で脳全体の糖代謝レベルが異なることが予想されるため、局所糖取り込みを脳全体の平均糖取り込みを $50\text{mg}/100\text{ml}/\text{min}$ と見なし、補正した。

1. 4 統計処理

コントロール群とランニング群の脳局所糖取り込みはパラメトリック検定を用いて統計的に比較した。脳局所の糖取り込みの有意差は、Zスコアを用いた。Zスコアが3.0以上であれば、統計的有意差 $p < 0.001$ に相当する¹⁰⁾。脳局所の位置は教科書Co-Planar Stereotaxic Atlas of Human Brainを用いて確認をした¹¹⁾。コントロール群とランニング群の間で統計的に有意差が認められた局所は、標準脳MRI画像上に示した。

コントロール群とランニング群の全脳における平均糖取り込みを観察するために、脳に取り込まれた $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ を被験者の体重、投与した $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 放射線量およびPET撮影時の補正因子により標準化する必要がある。Kubotaら¹²⁾は以下の式で、取り込まれた $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ の標準化（SUR：standardized uptake ratios）を行っている。

$$\text{SUR} = \frac{\text{mean ROI count (cps/pixel)}^{(\text{注1})} \times \text{body weight (g)}}{\text{injected dose } (\mu\text{Ci}) \times \text{calibration factor (cps}/\mu\text{Ci})}$$

（注1）関心領域（ROI：region of interest）において1秒当たりに検出された γ 線の数（counts per second：cps）の全ピクセルでの平均値。画素サイズは3.9mm立方である。

コントロール群とランニング群のSURの比較はStudent T検定を用いて統計処理をした。

2. 結果

全脳のSURはコントロール群（ 7.8 ± 1.3 ）とランニング群（ 6.6 ± 1.2 ）の間に有意な差は認められなかった。

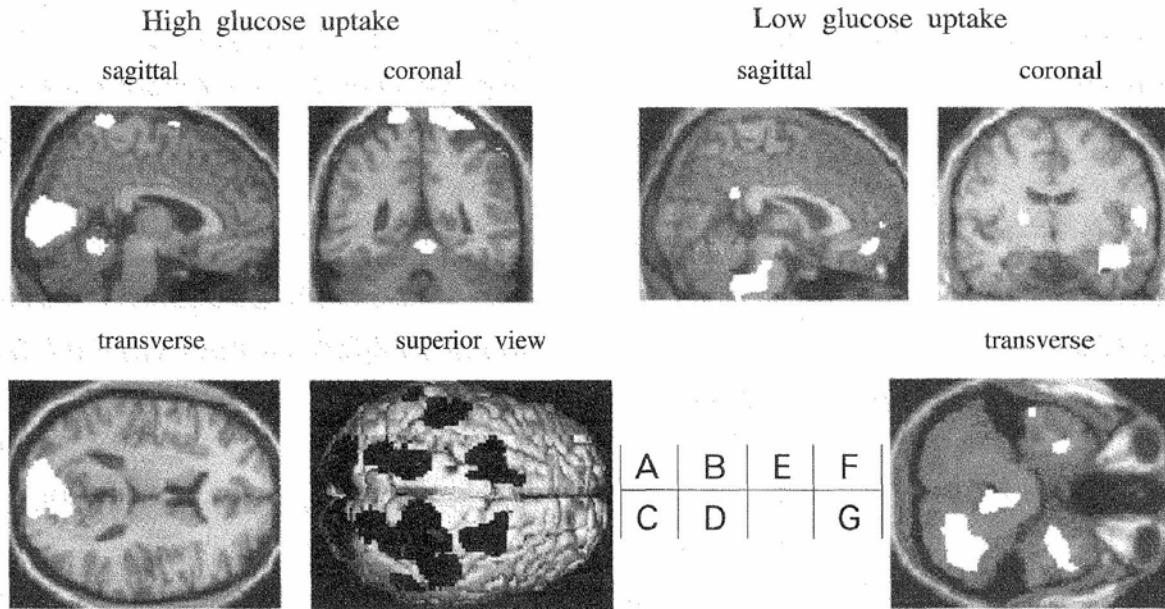


図1 Areas of relatively high and low glucose uptake during running superimposed onto MRI standard brain images. A. Sagittal section image shows high glucose uptake in the posterior parietal, occipital visual and premotor cortices and cerebellar vermis. Areas with significantly high uptake appear white in color. B. Coronal section image shows high uptake in the posterior parietal and vermis. C. Transverse section image shows high uptake in the occipital visual cortex. D. Surface rendering image gives superior (vertex) view which demonstrates high uptake in the premotor, temporo-parieto-occipital association cortex and visual cortex. Areas with significantly high uptake appear black in color. E. Sagittal section image on the right shows low uptake in the basal prefrontal cortex. F. Coronal section image shows low uptake in the temporal lobe including the basal ganglia. G. Transverse section image shows low uptake in the cerebellar hemisphere, in the inferoanterior temporal regions.

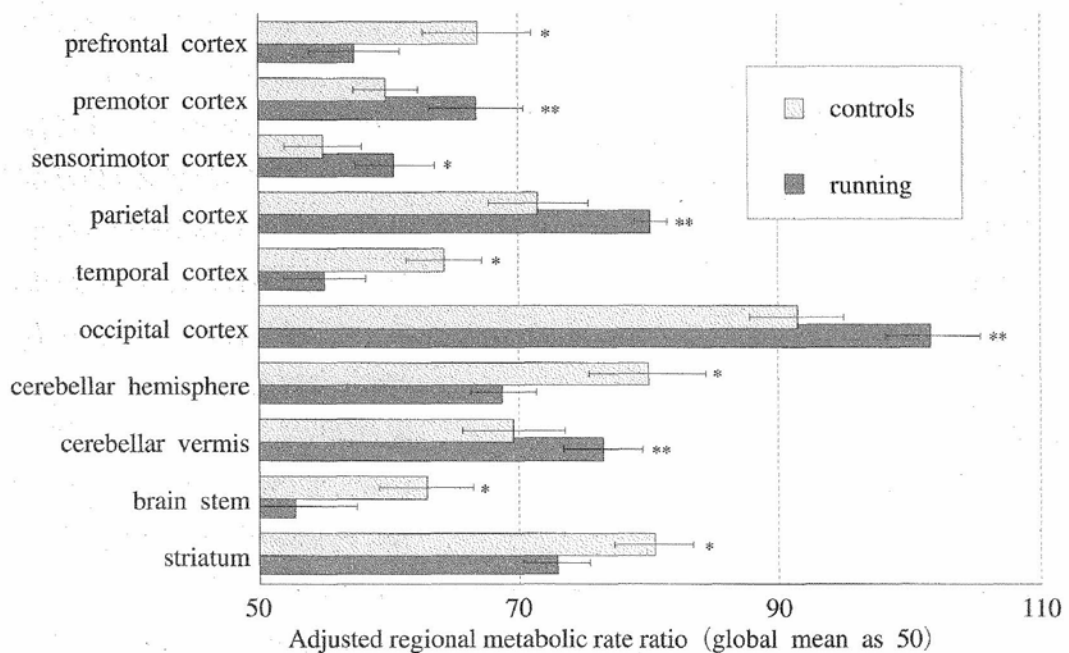


図2 Adjusted regional glucose metabolic rate ratios in statistically significant areas of the brain. In all areas, $p < 0.001$, compared to the value in runners. Symbols: ** = Z score > 4.0 , * = Z > 3.0 .

コントロール群とランニング群を比較したSPM解析の結果を図1, 2および以下に示した。

A. 糖取り込みが上昇した局所

- 1) 左右縁上回 (Supramarginal gyri)
Brodmanns areas (BA) 40, Zスコア=5.41
- 2) 左右頭頂葉皮質上後部 (Superoposterior parietal cortices)
BA 5,7, Z=4.93
- 3) 左右一次視覚野 (Primary visual cortices)
BA 17, Z=4.78
- 4) 左右視覚連合野 (Visual associated cortices)
BA 18, 19, Z=4.70
- 5) 左右運動前野外側部 (Lateral premotor cortices)
BA 6, Z=4.29
- 6) 左右一次感覚運動野外側部 (Lateral primary sensorimotor cortices)
BA 1~4, Z=4.01
- 7) 小脳虫部 (Cerebellar vermis)
Z=4.07
- 8) 右感覚運動野上内側部 (Superomedial sensorimotor cortex)
Z=3.01

(B) 糖取り込みが減少した局所

- 1) 左右前頭前野基底部 (Basal prefrontal cortices)
BA 10,11, Z = 3.67
- 2) 左右大脳基底核 (Basal ganglia)
Z = 3.52
- 3) 左右下側頭葉 (Inferior temporal gyri)
Z = 3.42
- 4) 右小脳 (Cerebellar hemisphere)
Z = 3.42

左上内側感覚運動野では有意な糖取り込みの差は認められなかった。

3. 考 察

本研究の目的はPETと ^{18}F -FDGを用いて中強

度ランニング時の局所脳活動を観察することであった。バイオメカニクス的には、ランニングは円滑な前方への片足ジャンプの連続であると考えられる¹³⁾。ランナーは滞空期でも、片足で体を支持する接地期においても、ランニングスピードや体のバランスの調節をしなければならない。ランニングのように不安定な状態においても円滑に運動を遂行するためには高度で統合された神経制御が必要とされる。ランニング時の神経経路は次のように4つの局面に分けることができる¹⁴⁾。1) 運動計画, 2) 運動の実行, 3) 感覚認知, および4) 多求心性入力との統合である¹⁵⁾。

本研究で糖の取り込みが増加した脳局所は上述した神経に関与しており、運動計画に関する領域は前運動野である。ランナーは体を支持し、推進力を得るため、脚を振り上げ、着地、地面を蹴る動作を瞬時に行わなければならない。そのため前運動野の活動が不可欠である。

運動の実行に関わる最も重要な領域は一次運動野である。とくにランニング時には上内側領域、すなわち脚をつかさどる領域である。SPM解析で右一次感覚運動野内側部にはかろうじて有意な糖取り込みの上昇が認められたが (Z=3.01), 左には認められなかった。また右一次感覚運動野内側部よりも右一次感覚運動野外側部において、より高い糖取り込みが認められた。一次感覚運動野外側部が内側部に比べ活性が高いものと考えられる。これまで仰臥位での自転車エルゴメータ運動時に一次感覚運動野外側部および内側部の局所血流が増加することがFinkら¹⁶⁾により報告されている。また彼らの報告によると自転車運動終了直後に内側部の局所血流が安静状態まで戻るが、外側部のみ増加が維持されている。局所脳血流は必ずしも脳活動を反映するものではないが、 ^{18}F -FDGを用いた本研究の結果と一致するものである。一次感覚運動野外側部は体幹の骨格筋をつかさどる。比較的長時間の運動では運動後も過換気

状態が続くため、一次感覚運動野外側部の活性が内側部よりも高かったと推察される。一次感覚運動野全般では、他の取り込みが上昇した領域に比べZスコアが低かった。現時点ではその原因は明らかではない。しかしAsanumaら¹⁷⁾は一次運動神経は連合野の神経に比べより少ないエネルギー消費で骨格筋の収縮を誘発する可能性を報告している。この点に関しては多分野においてさらなる研究が必要と考えられる。

ランニング時の最も重要な感覚認知領域は視覚野である。ランニング時に網膜に映し出された外界の映像は継続的に変化する。つまり視覚野を継続的に刺激することになる。したがって視覚野の糖取り込みの上昇は視覚入力の変化が原因であると考えられた。さらにランニング時には脳は、体の移動や頭部の揺れによる網膜映像の揺れを積極的に調整している。先行研究では、頭頂葉が網膜映像の調整を行っていることが報告されているが¹⁸⁾、同様の調節が頭頂葉と後頭葉が共同して行っている可能性も考えられる。ランニングでは足下や前方の障害物をさげなければならない。高さや深さを目測するための高度な神経経路は頭頂葉と後頭葉の共同作業で行われている可能性が示唆されている¹⁹⁾。

視覚入力に加えて体性感覚野や前庭などもランニング運動に関与していると考えられる。一次感覚運動野では有意ではあるが顕著な糖の取り込みが認められなかったことから、感覚情報はそれほど多くなかった可能性が考えられる ($Z=3.01$)。小脳虫部の糖取り込みの上昇は明らかであった ($Z=4.07$)。小脳虫部の働きはランニング運動には重要なものと考えられた。PETと $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ を用いたMishinaら³⁾の報告によるとオリブ橋小脳萎縮患者では健常者に比べ、歩行時に小脳虫部の糖取り込みが低下し、明らかに足取りが乱れることが報告されている。Sharpら²⁰⁾は放射線を使った実験で、ラットの泳水において小脳虫部の糖取

り込みが増加することを報告している。ラットの自由ランニング時では小脳虫部の糖取り込みの上昇は認められていないが、小脳全体の糖取り込みが上昇したことが報告されている²¹⁾。小脳虫部は姿勢維持をつかさどり、本研究でのランニングや先行研究における水泳など、とくに姿勢維持が重要となる運動時に糖取り込みが高くなることは合理的な結果と考えられる。

視覚や体性感覚、前庭を含むすべての感覚情報は頭頂葉で統合処理される。本研究では左右縁上回と左右頭頂葉皮質上後部で糖の取り込みが上昇した。頭頂葉は、被験者が体の動きに視覚入力を必要とする実験では、選択的に活性化される²²⁾。頭頂葉は走者が無意識に円滑なジャンプの繰り返し、つまり走ることをするための最も基本的な神経機能を持っていると考えられる。

本研究ではいくつかの局所で糖の取り込みが減少しているが、その原因は現時点で明らかではない。小脳右半球における糖の取り込みの減少 ($Z=3.42$) は同じ活動が繰り返して行われることが一つの原因と考えられる^{23), 24)}。しかしながら、大脳基底核の糖取り込みの減少は同じ活動の繰り返しが原因とは考えにくい。同様に大脳辺縁系や前頭前野基底部の糖取り込みの減少についても説明は難しい。不安障害の先行研究では大脳辺縁系や前頭前野基底部での代謝が亢進し、薬剤でその亢進を抑制することで症状に改善つまり幸福感が得られることが報告されている^{25), 26)}。我々は大脳辺縁系周辺での糖取り込みの減少が、いわゆるランナーズ・ハイに関与しているのではないかと推測している^{27), 28)}。

4. 結論

本研究によってPETと $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ によってランニング時の脳局所活動を確認できることが示唆された。ランニング時には、運動をつかさどる領域よりも、むしろ感覚神経系の領域がより多くエネ

ルギーを消費していることが明らかになった。PETと ^{18}F -FDGを用いた本研究の方法は、他の運動にも応用できると考えられる。とくにPET装置内で運動を行う必要がないことから、水泳など、外部施設を用いる運動にも用いることができる。ヒトにおける運動時の脳研究には有用な生理学的方法になると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に研究助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心より感謝申し上げます。また東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターのスタッフならびに被験者の方々に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Reivich M., Sokoloff L., Shapiro H., des Rosiers M., Kennedy C.; Validation of an autoradiographic method for the determination of the rates of local cerebral glucose utilization, *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 99, 238-240 (1974)
- 2) Schwartzman R.J., Revich G.M., Klose K.J., Alexander G.M.; Functional metabolic mapping of a conditioned motor task in primates utilizing 2- ^{14}C Deoxyglucose, *Exp. Neurol.*, 72, 153-163 (1981)
- 3) Mishina M., Senda M., Ohyama M., Ishii K., Kitamura S. and Terashi A.; Regional cerebral glucose metabolism associated with ataxic gait—an FDG-PET activation study in patients with olivopontocerebellar atrophy, *Rinsho Shinkeigaku*, 35, 1199-1204 (in Japanese) (1995)
- 4) Gallagher B.M., Fowler J.S., Gutterson N.I., MacGregor R.R., Wan C.N., Wolf A.P.; Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, *J. Nucl. Med.*, 19, 1154-1161 (1978)
- 5) Fujiwara T., Watanuki S., Seiichi Y., Miyake M., Seo S., Itoh M., et al; Performance evaluation of a large axial field-of-view PET scanner: SET-2400W, *Ann. Nucl. Med.*, 11, 307-313 (1997)
- 6) Fujimoto T., Itoh M., Kumano H., Tashiro M., Ishii K.; Whole-body metabolic map with positron emission tomography of a man after running; *Lancet*, 348, 266 (1996)
- 7) Tashiro M., Fujimoto T., Itoh M., Kubota K., Fujiwara T., Miyake M., et al; ^{18}F -FDG imaging of muscle activity during running, *J. Nucl. Med.*, 40, 70-76 (1999)
- 8) Oldfield R.C.; The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory, *Neuropsychologia*, 9, 97-113 (1971)
- 9) Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.; Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 11, 690-699 (1991)
- 10) Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.P., Frith C.D., Frackowiak R.S.J.; Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach, *Human Brain Mapping*, 2, 189-210 (1995)
- 11) Talairach J., Tournoux P.; Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, *George Thieme Verlag. Stuttgart* (1988)
- 12) Kubota K., Matsuzawa T., Ito M., Ito K., Fujiwara T., Abe Y., et al; Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11 L-methionine, *J. Nucl. Med.*, 26, 37-42 (1985)
- 13) Slocum D.B., James S.L.; Biomechanics of running, *JAMA*, 205, 97-104 (1968)
- 14) Ghez C.; Voluntary Movement. In: Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M., eds. Principles of Neural Science. 3rd edition, *Appleton & Lange.*, New York, 609-625 (1991)
- 15) Tanji J., Shima K.; Role for supplementary

- motor area cells in planning several movements ahead, *Nature*, 371, 413-416 (1994)
- 16) Fink G.R., Adams L., Watson J.D., Innes J.A., Wuyam B., Kobayashi I., et al.; Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement, *J. Physiol.*, (Lond), 489, 663-675 (1995)
 - 17) Asanuma H., Rosen I.; Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey, *Exp. Brain Res.*, 14, 243-256 (1972)
 - 18) Duhamel J.R., Colby C.L., Goldberg M.E.; The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements, *Science*, 255, 90-92 (1997)
 - 19) Kertzman C., Schwarz U., Zeffiro T.A., Hallett M.; The role of posterior parietal cortex in visually guided reaching movements in humans, *Exp. Brain Res.*, 114, 170-183 (1997)
 - 20) Sharp F.R.; Relative cerebral glucose uptake of neuronal perikarya and neuropil determined with 2-deoxyglucose in resting and swimming rat, *Brain Res.*, 110, 127-139 (1976)
 - 21) Vissing J., Andersen M., Diemer N.H.; Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 16, 729-736 (1996)
 - 22) Kawashima R., Roland P.E., O'Sullivan B.T.; Functional Anatomy of Reaching and Visuomotor Learning: A Positron Emission Tomography Study, *Cerebral Cortex*, 2, 111-122 (1995)
 - 23) Jenkins I.H., Frackowiak R.S.; Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography, *Rev. Neurol.*, (Paris) 149, 647-653 (1993)
 - 24) Friston K.J., Frith C.D., Passingham R.E., Liddle P.F., Frackowiak R.S.; Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study, *Proc. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 248, 223-228 (1992)
 - 25) Rauch S.L., Jenike M.A., Alpert N.M., Baer L., Breiter H.C., Savage C.R., et al.; Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography, *Archives of General Psychiatry*, 51, 62-70 (1994)
 - 26) McGuire P.K., Bench C.J., Frith C.D., Marks I.M., Frackowiak R.S., Dolan R.J.; Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena, *British Journal of Psychiatry*, 164, 459-68 (1994)
 - 27) Dishman R.K.; Medical psychology in exercise and sport, *Med. Clin. North. Am.*, 69, 123-143 (1985)
 - 28) Harber V.J., Sutton J.R.; Endorphins and exercise, *Sports Med.*, 1, 154-171 (1984)