

氏名	柳田 信也		
学位の種類	博士（理学）		
学位記番号	理博 第1271号		
学位授与の日付	平成19年3月25日		
課程・論文の別	学位規則第5条第1項該当		
学位論文題名	心理的变化に関連する脳内神経活動からみた自発および強制運動の特徴（英文）		
論文審査委員	主査	助教授	北 一郎
	委員	教授	井澤 鉄也
	委員	教授	相原 康二

## 論文の内容の要旨

### 【研究背景と目的】

こころの健康の維持増進に対して、運動が効果的であるということはこれまでに広く知られている。例えば、運動を行うとストレスや不安が減少することが、ヒトにおいてもラットなどの動物においても報告されている。これまで、運動の効果に関する研究は、運動生理学の分野においては、生活習慣病予防や健康の維持増進などの観点から筋力や持久力の向上など身体的な効果に関するものに主に注目が集まっていた。これらの研究成果によって、運動による身体的効果を効率的に獲得するためには、運動時間や強度、頻度が重要であることがわかっている。しかし、運動の心理的効果を考えた場合、運動強度や時間、頻度だけではその効果は決定されない。実際、近年（2000年以降）の研究においても、ラットに数週間のトレッドミル走を強制的に行わせると、強いストレス反応が誘発されるが、同程度の期間のランニングホイールによる自発走行を行わせた場合には、ストレス反応が見られないばかりではなく、ストレス反応の適応がもたらされることが報告されている。これらの研究結果は、自ら進んで運動に参加する場合と無理やり参加させられる場合では、強度や時間が同じ運動を行ったとしても、運動後の心理状態は大きく異なることを示唆する。したがって、運動による心理的な効果は、運動の強度や時間、頻度だけでなく、運動が自発的に行われるか強制的に行わされるかというような運動のモダリティによって強く影響されると考えられる。

ストレスや不安などの心理的な変化には、脳内の様々な部位の神経活動の変化が関係している。例えば、抑うつ症状には脳幹部に起始核を持つセロトニンやノルアドレナリン神経系の神経伝達効率の低下が関連しており、これらの神経系は脳全体の覚醒状態も調節している。また、快感ややる気、動機付けなどには中脳のドーパミン神経の働きが関与する。さらに、ストレス反応時には視床下部室傍核（PVN）のコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）神経活動が亢進し、自律神経系および内分泌系ストレス反応が起こる。また、それらのストレス反応はセロトニンやドーパミンなどによって修飾されることもわかっている。運動による心理的効果が、運動のモダリティによって影響を受けるのであれば、心理的な変化に関連するこれらの脳内神経活動が自発運動と強制運動では異なった特徴を示すと考えられる。しかし、これまでに運動時の脳内神経機構における自発運動

と強制運動の違いを比較検討した研究は皆無である。さらに、運動トレーニングを行った場合には、急性運動時のこれらの神経活動に変化を引き起こす可能性が考えられるが、このことを示した報告もこれまでにみられていない。そこで本研究では、実験1として、ラットの急性自発および強制運動時の心理的变化に関連する脳内神経活動を比較検討し、実験2として4週間の自発運動トレーニングを行ったラットと行っていないラットにおける、急性の自発および強制運動時の脳内神経活動の違いを検討することによって、心理的变化に関連する脳内神経活動からみた自発運動と強制運動の特徴を明らかにすることを目的とした。

### 【実験1】急性の自発および強制運動時の脳内神経活動の比較

方法：オスのWistar系ラット（220–250g）に60分間の自発および強制運動をランニングホイール内で行わせ、その際の脳内神経活動を神経活動の指標となるc-Fosを用いた免疫組織化学的手法によって検討した。分析部位はストレス反応の中核であるPVN CRH神経の活動を中心に、ノルアドレナリン系の青斑核（LC）、セロトニン系の背側縫線核（DRN）、およびドーパミン系の腹側被蓋野（VTA）とした。なお、60分間の走行量は自発および強制運動で同程度になるように操作した。

結果と考察：PVNにおけるc-Fos/CRH二重標識細胞の割合は、強制走行において自発走行よりも有意に高い値を示した。一方、VTAにおけるc-Fos/TH（カテコールアミンの律速酵素）二重標識細胞の割合は、自発運動のほうが強制運動よりも有意に高い値を示し、DRNにおけるc-Fos/5-HT（セロトニン）二重標識細胞の割合も自発運動のほうが高い傾向がみられた。LCの神経活動に自発および強制運動で有意な差はみられなかった。これらの結果は、運動量が同程度であっても強制運動は自発運動に比べ強いストレスであること、また、自発運動は強制運動よりも快感ややる気をもたらすものであることが示唆された。

### 【実験2】自発運動トレーニングが急性運動時の脳内神経活動に及ぼす影響

方法：用いた動物は実験1と同様であった。ラットは4週間の自発運動トレーニングをランニングホイールで行う群と通常のケージで飼育され特別な運動トレーニングは行わない群に分けられた。4週間後、それぞれの群のラットに60分間の自発および強制運動を実験1と同様な方法で行わせ、その際の神経活動を免疫組織化学的に検討した。分析部位も実験1と同様であった。

結果と考察：自発運動トレーニングをしていないラットに比べ、トレーニングを行ったラットでは強制運動時のPVNにおけるCRH神経の活動がトレーニングを行っていないラットに比べ有意に小さいものであった。また、DRNの5-HT神経の活動は増加する傾向がみられた。VTA、LCにおいては自発運動トレーニングを行ったラットと行っていないラットで有意な差はみられなかった。これらの結果は、急性運動におけるPVNのCRH神経やセロトニン神経の活動は、自発運動トレーニングによってストレス反応が軽減するような適応的な変化が起こることを示唆する。

### 【まとめ】

本研究において、実験1では、急性の強制運動は自発運動よりもPVNのCRH神経の活動を強く賦活し、強制運動は自発運動よりもより強いストレスであることが示唆された。また、急性運動時のドーパミン系VTAおよびセロトニン系DRNの神経活動は自発運動のほうが強制運動よりも

高かった。VTAの神経活動が亢進しドーパミンの放出量が高まると多幸感が増したり、動機付けが高まったりすること、またセロトニンの脳内レベル上昇は、ストレス緩和や平常心を保つ作用があることがわかっている。これらのことから、自発運動は強制運動よりもドーパミンやセロトニン神経の活動が高く、気分の高揚やストレス緩和効果が大きいことが示唆される。実験2においては、4週間の自発運動トレーニングによって強制運動時のPVNにおけるCRH神経の活動は抑制され、セロトニン神経の活動が亢進されることが示された。これらの結果から、急性運動時の心理的变化に関連する脳内神経活動は、自発運動トレーニングによって適応的变化が引き起こされることが示唆される。また、自発運動トレーニングによってDRNのセロトニン神経の活動が亢進してくることから、運動トレーニングがもたらすストレス反応の適応にはセロトニンが何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。本研究の結果から、運動時の脳内神経機構は運動のモダリティーの影響を受け、そのことが運動の心理的效果を左右する一因となることが示唆される。

本研究の結果は、画一的になりがちな運動処方や運動指導を行う上で、運動強度や時間ばかりではなく、運動への取り組み方などに対しても十分な配慮をする必要性を提案するものであると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

### 1. 研究の目的

こころの健康の維持増進に対して、運動が効果的であるということは広く知られている。これまで運動の効果に関する研究は、生活習慣病の予防や健康の維持増進、筋力や持久力の向上など身体的な効果に関するものに主として注目が集められてきた。運動生理学の分野を中心とした研究の成果によって、運動による身体的効果を効率的に獲得するためには、運動時間や強度、頻度を適切にコントロールすることが重要であることが明らかにされている。一方、運動の心理的效果に関しては、運動強度や時間、頻度をコントロールするだけでは、その効果が十分に得られないことが近年の研究において示唆されてきた。例えば、ラットに数週間のトレッドミル走を強制的に行わせると強いストレス反応が誘発されたのに対し、ランニングホイールによる自発走行を行わせた場合にはストレス反応が見られないばかりではなく、様々なストレスに対する適応反応がもたらされたことが報告されている。これらの研究結果は、たとえ運動の強度や時間が同じであったとしても、自ら進んで運動に参加する場合と強制的に参加させられる場合では、運動後の心理状態は大きく異なることを示唆している。つまり、運動による心理的效果は、運動の強度や時間、頻度だけでなく、運動が自発的に行われるか強制的に行わされるかというような運動のモダリティーによってもまた強く影響されると考えられる。

ストレスや不安などの心理的な変化には、脳内の様々な部位の神経活動の変化が関与している。例えば、抑うつ症状には脳幹部に起始核を持つセロトニンやノルアドレナリン神経系の神経伝達効率の低下が関連しており、これらの神経系は脳全体の覚醒状態も調節している。また、快感ややる気、動機付けなどには中脳のドーパミン神経の働きが関与する。さらに、ストレス反応時には視床下部室傍核（PVN）のコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）神経活動が亢進し、自律神経系および内分泌系を介したストレス反応が引き起こされる。また、これらの神経系は互いに解剖学的神

経絡を持ち、単独でその機能を果たすわけではなく様々な相互作用によって心理的变化を統合することが知られている。

運動による心理的効果が運動のモダリティー（自発運動か強制運動か）によって影響を受けるのであれば、心理的な変化に関連する脳内神経活動も自発運動と強制運動では異なった特徴を示すと考えられる。さらに、運動の継続、すなわち運動トレーニングは、身体的にも心理的にも様々な適応をもたらすことがわかっているので、急性運動時の神経活動にも適応的变化を引き起こす可能性が考えられる。これまでに運動時の脳内神経機構における自発運動と強制運動の違いを比較検討した研究は皆無であり、心理的变化に関連する複数の脳内部位の神経活動を同時に評価することは、自発および強制運動の心理的効果のメカニズムを探る糸口ともなる。本研究では、ラットの急性自発および強制運動時の心理的变化に関連する脳内神経活動について比較検討し（実験1）、さらに、それらの脳内神経活動に運動トレーニングによる適応的变化がもたらされるのかどうかを明らかにすることによって（実験2）、心理的变化に関連する脳内神経活動からみた自発運動と強制運動の特徴を明らかにすることを目的とした。

## 2. 研究方法および結果

### 実験1

実験にはWistar系雄ラット（220–250g）を用いた。ラットに60分間の自発あるいは強制運動（急性運動）のいずれかをランニングホイール内で行わせ、強制運動時の60分間の走行量は自発運動と同程度になるように操作した。運動時の脳内神経活動は、神経活動の指標となるc-Fosを用いた免疫組織化学的手法によって検討した。分析部位及び神経細胞は、PVNのCRH神経、青斑核（LC）のノルアドレナリン神経、背側縫線核（DRN）セロトニン神経、および腹側被蓋野（VTA）ドーパミン神経とした。

強制運動においては、PVNにおけるc-Fos/CRH二重標識細胞の割合（二重標識細胞数/CRH細胞数）は自発運動よりも有意に高かった。一方、VTAにおけるc-Fos/TH（カテコールアミンの律速酵素）二重標識細胞およびDRNにおけるc-Fos/5-HT（セロトニン）二重標識細胞の割合は、自発運動の方が強制運動よりも有意に高い値を示した。LCにおけるc-Fos/TH二重標識細胞の割合は、自発および強制運動で有意な差はみられなかった。これらの結果は、たとえ運動量が同程度であっても自発運動と強制運動における脳内神経活動は異なることを示しており、強制運動は自発運動に比べ強いストレスであること、また、自発運動は強制運動よりも快感ややる気をもたらすことを示唆している。本実験の結果は、自発および強制運動の心理的効果の脳内神経機構を明らかにするものではないが、セロトニンやドーパミンはCRH誘発性ストレス反応に対して抑制作用を有することが知られていることから、自発運動においてはセロトニンやドーパミンの神経活動が亢進され、直接的あるいは間接的にCRH神経の活動を抑制し、ストレス緩和や気分の高揚といった運動時の心理的变化に影響を及ぼす可能性を示唆するものである。

### 実験2

実験方法は実験1とほぼ同様であった。ラットには4週間の自発運動トレーニングをランニングホイール内で行わせ（トレーニング群）、対照群（非トレーニング群）は、通常のケージで特別な運動トレーニングは行わず4週間飼育された。4週間後、それぞれの群のラットに60分間の自発および強制運動を実験1と同様な方法で行わせ、その際の神経活動を免疫組織化学的手法により検討

した。分析部位及び神経細胞は実験1と同様であった。

トレーニング群では、強制運動時のPVN CRH神経の活動は自発運動時に比べ有意に高かったけれども、非トレーニング群に比べて有意に小さく、また、DRNのセロトニン神経の活動は自発および強制運動ともに非トレーニングに比べて有意に増強された。VTAドーパミン神経、LCノルアドレナリン神経においては両群間に有意な差はみられず、運動トレーニングの影響が小さいことが示唆された。これらの結果は、自発および強制運動における脳内神経活動は運動トレーニングによって適応的に変化することを示唆し、特にセロトニン神経とCRH神経の相互作用によって運動時の心理的反応やストレス反応に適応的变化が引き起こされるものと推測される。

以上の実験結果から、たとえ運動量が同程度であっても心理的变化に関連する脳内神経活動は自発運動と強制運動において異なることが推測され、さらに、自発的な運動トレーニングは、それらの神経活動に適応的变化を引き起こすことが明らかとなった。

### 3. 審査の結果

これまで自発運動と強制運動では心理的な効果が異なることが行動学的研究において報告されてきた。しかし、そのような運動時の心理的变化に関連する脳内神経活動の特徴については不明であり、それらを比較検討した報告は皆無である。本論文では、免疫組織化学的二重染色法を用いて心理的变化に関連する複数の脳領域の神経活動を同時に分析し、ラットにおける急性の自発および強制運動において、たとえその運動量が同程度であっても心理的变化に関連する脳領域の神経活動のパターンは異なることをはじめて明らかにした。さらに、それらの神経活動は、運動トレーニングによって適応的な変化を示すこともつきとめている。本研究の成果は、自発運動と強制運動における心理的効果の違いを脳内神経活動から推測できることを示唆しており、運動による心理的効果の脳内神経機構の解明に重要な知見を提供するものである。また、心理的効果を加味した運動処方や運動指導の重要性を提案するものであり、身体運動科学分野の研究発展に大きく貢献することが期待される。

以上のことを総合的に判断し、本論文は博士（理学）の学位に十分に値するものであると判定した。

### 4. 最終試験の結果

本学の学位規則にしたがって最終試験を行った。公開の席上で論文内容を発表し、身体運動科学専攻教員による質疑応答をもって論文および関連分野についての試験とし、合格と判定した。