

# 運動による抗うつ効果の運動強度依存性について

## —海馬へ投射するセロトニン神経の関与—

行動生理学研究室 西井 愛裕

### 〔目的〕

現代社会はストレス社会ともいわれ、うつ病などの精神疾患の増加が社会問題となっている。うつ病の原因には様々な要因があるが、神経病態としては脳内のセロトニン分泌不全や、海馬の萎縮・機能低下などが関係しているといわれている。最近の研究では、セロトニンなどのモノアミンは、海馬の神経新生に関わっていることも報告されている。近年、運動がモノアミン神経の活性化や海馬での神経新生増加を引き起こすことが報告されてきており、このことは、運動によって抗うつ効果がもたらされることを示唆している。しかし、うつ病の予防や治療のために最適な運動処方（強度、頻度、期間）についてはまだ確立されていない。そこで、本研究では運動強度に焦点を当て、運動強度の違いがうつ様行動および脳内神経活動に及ぼす影響を明らかにし、運動による抗うつ効果の脳内メカニズムについて検討することを目的とした。運動による抗うつ効果のメカニズムを検討するために、抗うつに関連する中脳背側縫線核のセロトニン神経とストレスに関連する視床下部室傍核における神経活動、さらに背側縫線核から海馬へ投射している神経活動の運動強度依存性について検討した。

### 〔方法〕

本研究では Wistar 系雄ラット（280～330g, n=14）を用いた。運動条件として、異なる運動強度（コントロール群:0m/min、低強度運動群:15m/min、高強度運動群:25m/min）での30分間の急性トレッドミル走を用いた。運動によるうつ様行動の変化を評価するために、運動終了後30分後に強制水泳テストを行った。脳内神経活動に関しては、運動開始から90分後に脳を摘出し、免疫組織化学的手法を用いて検討した。神経活動は、神経活動マーカーである c-Fos 蛋白質の発現について定量化した。セロトニン神経細胞については、c-Fos 蛋白質との二重染色を行った。また、背側縫線核から海馬へ投射している神経細胞の活動については、運動負荷実験の一週間前に逆行性トレーサーである Fluoro-Gold (FG) を海馬歯状回に注入し、FG 陽性細胞と c-Fos 蛋白質との二重染色によって評価した。

### 〔結果と考察〕

強制水泳テストの結果から、高強度運動群では他の群に比べて不動時間（うつ様行動）が有意に長くなった。視床下部室傍核の c-Fos 蛋白質の発現は運動強度依存的に増加し、コントロール群に比べて両運動群で有意に増加した。セロトニン神経の活動は低強度運動群で他の群より高くなる傾向にあり、高強度運動群との間に有意差が認められた。また、FG 陽性細胞が背側縫線核で確認でき、そのうちの c-Fos 陽性細胞数は低強度運動で多い傾向がみられた。これらの結果は、低強度運動はセロトニン神経の活動を高め、また、背側縫線核から海馬へ投射している神経の活動も高める傾向を示している。一方、高強度運動ではセロトニン神経の活動および背側縫線核から海馬へ投射している神経の活動は低強度運動ほど高まらず、ストレス関連領域である視床下部室傍核に高い神経活動が認められた。

これらのことから、高強度運動はうつ様行動を増加させる傾向にあり、この増加は強いストレス反応と関連している可能性が考えられる。一方、低強度運動ではうつ様行動に顕著な変化は見られないが、抗うつに関連するセロトニン神経活動の増加および背側縫線核から海馬へ投射する神経の活動亢進が引き起こされていると考えられる。したがって低強度運動は、うつ病の予防や治療に貢献する可能性があり、その脳内メカニズムの一つとして背側縫線核から海馬への神経投射が関連している可能性が示唆された。

運動による抗うつ効果の運動強度依存性について、行動神経科学的アプローチにより検討した。その結果、低強度運動が高強度運動に比べて効果的に抗うつ効果をもたらす可能性があり、そのメカニズムとしてセロトニン神経の賦活化とその海馬への神経性入力に関与している可能性が示唆された。