

## （西暦）2014年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名（注：学位論文題名が英語の場合は和訳をつけること）

運動による抗うつ効果の脳内神経機構 —運動トレーニングによる神経系の変化—

学位の種類： 修士（健康科学）

首都大学東京大学院

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

ヘルスプロモーションサイエンス学域

学修番号

氏名： 西井愛裕

（指導教員名： 北 一郎）

注：1ページあたり1,000字程度（英語の場合300ワード程度）で、本様式1～2ページ（A4版）程度とする。

現代社会はストレス社会とも呼ばれ、慢性的なストレス状態がうつ病の発症および増加の原因となっている。うつ病の神経病態についてはまだ解明されていないが、モノアミン神経系（特にセロトニン）の機能低下、ストレスに関連するホルモンの分泌を調節する視床下部—下垂体—副腎軸（HPA軸）の過剰活性、および海馬の萎縮・機能低下などがその仮説として提案されている。

近年、運動の抗うつ効果について多くの報告がなされてきている。運動による抗うつ効果のメカニズムについてはまだ明らかになっていないが、うつ病の神経病態を踏まえると、運動がセロトニン神経活動の増加、HPA軸の過剰活性の抑制、海馬神経新生の増加を引き起こすことによって抗うつ作用がもたらされる可能性が推察される。実際に、運動がそれぞれの神経系に影響を及ぼすという報告もなされているが、それらと同時に行動学的変化（抗うつ作用）を検討しているものは少ない。また、これらの神経系はそれぞれに特異的な機能を果たすだけでなく互いに関連していることが示唆されているにも関わらず、運動による複数の神経系の変化と抗うつ作用の関連を検討しているものはほとんどない。さらに、うつ病の予防や治療に関連するこれらの神経系の適応を引き起こすための最適な運動条件（強度、期間、頻度など）についてもまだ確立されているとはいえない。

本修士論文の主要な目的は、運動による抗うつ効果の神経機構を明らかにするために、うつ病の神経病態と関連したセロトニン神経やCRH神経（HPA軸の活性化を惹起する神経）の神経活動および海馬神経新生に着目し、運動トレーニングによるこれらの神経系の変化と抗うつ効果との関連について検討するとともに、抗うつ効果をもたらすための神経系の変化を効率よく行える適切な運動条件を明らかにすることであった。

実験動物として、Wistar系雄性ラットを用い、実験1では異なる強度での4週間の運動トレーニング（トレーニングなし：0m/min、低強度トレーニング：15m/min、高強度トレーニング：25m/min）が急性運動時の神経活動（セロトニン神経が存在する中脳背側縫線核、CRH神経が存在する視床下部室傍核）の感受性に及ぼす影響および海馬神経新生、うつ様行動に及ぼす影響について検討した。その結果、中脳背側縫線核の急性運動時の神経活動は、トレーニング前では非運動（0m/min）条件に比べ低強度運動（15m/min）条件で高まり、トレーニング後では低強度運動条件のみならず高強度運動（25m/min）条件でも高まることが示された。また、視床下部室傍核の急性運動時の神経活動は、トレーニングの前後ともに運動強度依存的に増加したが、トレーニング後における急性運動時の神経活動はトレーニング前に比べて抑制されることが示された。さらに、いずれの強度のトレーニングによっても、海馬神経新生は増加する傾向が認められ、また、うつ様行動は減少す

る傾向にあった。これらのことから、本研究で用いた程度の強度の運動トレーニングによりうつ様行動は減少し、その背景には、急性運動時の中脳背側縫線核の活動の増加および視床下部室傍核の活動増加の抑制、海馬神経新生の増加が関連することが示唆される。

実験1の結果をもとに、実験2では低強度の運動トレーニングを用いて、うつ病の発症に深く関与している慢性ストレス状態において、運動トレーニングがうつ様行動、急性運動時の神経活動（中脳背側縫線核、視床下部室傍核）、および海馬神経新生に及ぼす影響について検討した。その結果、慢性ストレス負荷（拘束ストレス）によるうつ様行動の増加は認められなかったが、低強度の運動トレーニングはストレスの有無に関わらずうつ様行動の減少をもたらし、また、低強度急性運動時における中脳背側縫線核の活動の増加を維持したまま、視床下部室傍核の神経活動の増加を抑制し、さらに、海馬神経新生の増加を引き起こすことが示された。これらのことから、慢性ストレス状態においても低強度の運動トレーニングは、うつ様行動の減少および抗うつ作用に関連する神経系の変化を引き起こすことが示唆され、うつ病の予防には低強度の運動トレーニングでも有効である可能性が考えられる。

以上のことから、本研究で用いた程度の運動強度での運動を継続することは、うつ様行動の減少に貢献するものと考えられる。その背景には、急性運動時のセロトニン神経活動の増加、HPA軸の過剰活性の抑制、さらに、海馬神経新生の増加が関連しているものと考えられる。