

(西暦) 2017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)

運動条件の違いによる抗うつ作用と脳内神経機構
— 運動時間と強度に着目して —

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: 森川涼子

(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。

【背景・目的】

ストレス社会とも呼ばれる現代社会において、慢性的なストレス状態によってうつ病や不安障害などのストレス関連精神疾患を罹患する人が増加しており、社会的・経済的に深刻な社会問題となっている。うつ病の治療法として、薬物療法や電気けいれん療法などが一般的に用いられているが、近年では運動療法への期待も高まっている。運動によって抗うつ効果をもたらされることは多くの研究で報告されている。一方で、用いられる運動条件によっては、必ずしも効果的に抗うつ作用を得られるわけではないことも報告されている。うつ病の発症要因についての理解はまだまだ乏しいのが現状であるが、その神経病態として、ストレス反応系としての視床下部室傍核の CRF (corticotropin-releasing factor) 神経およびそれにより惹起される HPA 軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: 視床下部一下垂体一副腎皮質 軸) の過剰活性や、抗うつ作用に関連する中脳背側縫線核のセロトニン神経活動の弱体化が関わっていると考えられている。したがって、運動はこれらの神経系に影響を与えることで抗うつ作用をもたらすと考えられる。Soya et al. (2007) は LT (lactate threshold: 乳酸性作業閾値) を超える強度の運動で HPA 軸が活性化することを示唆し、Otsuka et al. (2016) は、LT 以下の急性運動はセロトニン神経活動を亢進させることを報告している。これは運動強度が異なることでうつ病の神経病態に関連する脳神経系に及ぼす急性運動の影響が異なることを示唆している。一方で、同一の運動強度であっても、運動時間が異なることでこれらの脳神経系に及ぼす影響が異なることも示唆されている。すなわち、運動が脳神経系に及ぼす影響は、運動強度により異なり、その効果は運動時間に依存する可能性が考えられる。しかし、これらの神経系を適切に刺激する急性運動の運動条件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の時間・強度に焦点を当て、急性運動時の視床下部室傍核の CRF 神経活動と中脳背側縫線核のセロトニン神経活動および急性運動によるうつ様行動の変化を明らかにし、抗うつ作用がもたらされる効果的な運動条件について検討することを目的とした。

【方法】

本実験では、Wistar 系雄ラット (n = 74) に異なる運動時間・強度で急性トレッドミルランニングを行わせた。運動時間は 15 分、30 分、60 分の 3 条件とし、それぞれの運動時間で実施する運動の強度を、コントロール (0m/min: 非運動)、低強度運動 (15m/min: LT 以下)、高強度運動 (25m/min: LT 以上) の 3 条件とした。ラットを 3 運動時間×3 運

動強度のそれぞれの運動条件群に割り振り、計 9 群に急性運動を行わせた。急性運動後に行動テストを行い、うつ様行動を評価した。行動テストには強制水泳テストを用い、うつ様行動の指標である不動時間を計測した。また、急性運動後に脳を摘出し（別日）、免疫組織化学的手法を用いて、神経活動のマーカーとなる c-Fos 蛋白質と、視床下部室傍核の CRF 神経細胞体および中脳背側縫線核のセロトニン神経細胞体を二重染色し、運動時の脳内神経活動について検討した。運動時間と運動強度を独立変数とする二要因分散分析を行い、主効果が認められた場合は多重比較検定（Tukey）を行った。

【結果・考察】

急性運動による CRF 神経活動に対する影響に関しては、運動強度要因のみに主効果が認められ、いずれの運動時間においても、運動強度が高くなるほど神経活動は有意に高まった。セロトニン神経活動に関しては、運動強度要因の主効果と運動時間×運動強度に交互作用が認められた。多重比較検定の結果、15 分、30 分の運動時間においては、低強度運動がコントロールおよび高強度に比べセロトニン神経を有意に活性化し、60 分の運動時間においては、低強度・高強度運動ともにセロトニン神経活動はコントロールに比べ有意に高かった。また、60 分の高強度運動におけるセロトニン神経活動は 30 分の高強度運動に比べ有意に高かった。コントロール群におけるセロトニン神経活動には時間要因による有意な差は見られなかった。うつ様行動に関しては、運動強度要因の主効果と運動時間×運動強度に交互作用が認められた。多重比較検定の結果、15 分の運動時間においては運動強度による有意な変化は見られなかったが、30 分の運動時間においてはコントロールと高強度運動に比べ、低強度運動で不動時間が有意に短縮した。さらに、60 分の運動時間においては、コントロールに比べ低強度および高強度運動で不動時間の有意な短縮が見られた。コントロール群の不動時間については時間要因による有意な差は見られなかった。

これらの結果から、急性運動は運動時間に関わらず運動強度依存的に CRF 神経活動を活性化する一方で、セロトニン神経活動に関しては、運動強度および運動時間によって急性運動の作用が異なることが示唆された。すなわち、セロトニン神経活動は 15 分以上の低強度運動および 60 分の高強度運動で活性化することが示唆された。さらに、うつ様行動は 30 分以上の低強度運動および 60 分の高強度運動で減少することが示された。これらのことから、CRF 神経活動を強く亢進せずセロトニン神経活動を活性化し、かつ抗うつ作用をもたらす 30 分以上の低強度運動が、抗うつ作用を得る効果的な運動条件になりうると考えられる。