

(西暦) 2021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)

運動による抗うつ作用の神経機序 –前頭前野に投射しているセロトニン神経系の関与–

学位の種類: 修士 (健康科学)

東京都立大学大学院

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ポモーションサイエンス学域

学修番号

氏名: 須藤 優海

(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】

我が国のうつ病の生涯有病率はおおよそ 7% であり、再発率も高い精神疾患である。近年、うつ病の予防・改善に対して運動療法の有効性が注目されているが、至適な運動条件については未だ確立されていない。この課題を解決するためには、うつ病の神経病態を考慮にいたした運動による抗うつ作用の神経機序の理解が、適切な運動条件の探索に重要であると考えられる。

うつ病の重要な神経病態として、脳内のセロトニン神経系の機能不全、前頭前野の機能低下や萎縮、代謝異常が報告されている。このことはセロトニン神経系および前頭前野の活性化が抗うつ作用をもたらすことを示唆している。さらに、脳幹のセロトニン神経系は前頭前野を含む脳内の広範な領域に神経投射しており、前頭前野の活性化にも関わる神経系のひとつとして知られている。したがって、運動による抗うつ作用の神経機序のひとつとして、運動はセロトニン神経系の賦活を介して、前頭前野を活性化し、抗うつ作用をもたらすことが考えられる。実際、前頭前野および脳幹のセロトニン神経は運動によって活性化されることが知られている。しかし、前頭前野に投射しているセロトニン神経系と運動による抗うつ効果の関連については十分に理解されておらず、また運動条件の違いによる影響についても検討されていない。

本研究では、運動による抗うつ作用の神経機序として前頭前野に投射しているセロトニン神経系に焦点をあて、運動強度の違いが前頭前野に投射しているセロトニン神経の活性化および前頭前野の神経活動に及ぼす影響と急性運動後のうつ関連行動との関係について検討することを目的とした。研究課題 1 では、機能解剖学的観点から、前頭前野に直接投射するセロトニン神経活動と運動強度との関係について検討した。研究課題 2 では、神経行動薬理学的手法を用い、前頭前野におけるセロトニン神経伝達の障害が運動による抗うつ作用に及ぼす影響について検討した。

研究課題 1

運動強度の違いが前頭前野に投射しているセロトニン神経の活動に及ぼす影響

【方法】

被験動物には雄性 Wistar 系 ST ラットを用いた。6 週齢で搬入してから 2 週間の予備飼育を行い、予備飼育期間にトレッドミル走に慣れさせる訓練を行った。予備飼育期間中、前頭前野に投射しているセロトニン神経を同定するために前頭前野 (片側) に逆行性トレーサー (FG; Floro-Gold, 0.3 $\mu$ l) を投与した。回復期を 3 日程度設け、その後、異なる強度 (0m/min ; コントロール / 15m/min ; 低強度運動 / 25m/min ; 高強度運動) で 30 分間の

急性トレッドミル走を行わせ、運動終了 30 分後にうつ関連行動を評価するための行動テストを行った。行動テストとして、うつ様行動を評価するための強制水泳テストと不安様行動を評価するための高架式十字迷路テストを用いた。脳解析のために、行動テスト後の別日に同一個体に同一強度での 30 分間の急性トレッドミル走を行わせ、運動終了 60 分後に脳を摘出した。脳の解析には蛍光免疫組織化学法を用い、前頭前野に直接投射しているセロトニン神経（FG 陽性セロトニン神経）および前頭前野における神経活動（c-Fos 発現：神経活動マーカー）について解析し、それらの運動強度依存性について検討した。

#### 【結果と考察】

行動テストの結果から、低強度運動は他の運動強度と比べ有意な抗不安・抗うつ効果をもたらした。先行研究を支持する結果が得られた。神経活動においては、中脳背側縫線核におけるセロトニン神経全体の神経活動は低強度運動で他の運動強度と比べ有意に高く、さらに、中脳背側縫線核から前頭前野に直接投射しているセロトニン神経活動も低強度運動により他の運動強度と比べ最も賦活していた。前頭前野の神経活動は運動強度依存的に増加していた。また、本研究において、中脳背側縫線核から前頭前野（片側）に直接投射しているセロトニン神経の割合は中脳背側縫線核のセロトニン神経全体のおよそ 10%であることが示された。これらのことから、低強度運動は中脳背側縫線核から前頭前野に直接投射しているセロトニン神経の賦活を介して抗不安・抗うつ効果に関連している可能性が示唆された。

## 研究課題 2

### 前頭前野へのセロトニン受容体阻害薬投与が運動による抗うつ作用に及ぼす影響

#### 【方法】

研究課題 1 と同様の被験動物・運動条件を用いた。6 週齢のラットを搬入し、研究課題 1 と同様に予備飼育期間を設けた。予備飼育期間中にセロトニン受容体阻害薬を両側の前頭前野に局所的に投与するためのガイドカニューレを脳内に埋め込んだ。回復期間を 3 日程度設けた後、30 分間の急性トレッドミル走を行なわせ、運動終了 30 分後に研究課題 1 と同様の行動テストを行った。急性トレッドミル走を行う 30 分前に両側の前頭前野にセロトニン 1A 受容体阻害薬（way100635, 0.3 $\mu$ l/per side）または生理食塩水（saline, 0.3 $\mu$ l/per side）を投与し、前頭前野へのセロトニン受容体阻害薬投与が運動による抗うつ作用に及ぼす影響について検討した。

#### 【結果と考察】

強制水泳テストにおいて、統計的には有意ではなかったが阻害薬投与により低強度運動による不動時間の減少効果が消失する傾向がみられた。また、高架式十字迷路テストにおけるオープンアーム滞在時間は、阻害薬の投与により、急性運動のありなしにかかわらず有意に減少した。今回の結果から前頭前野におけるセロトニン神経伝達の阻害と運動による抗うつ作用の関連については明確にすることは出来なかったが、前頭前野における 5-HT<sub>1A</sub> 受容体とうつ関連行動との関連が示唆された。

#### 【結論】

本研究では、前頭前野に直接投射しているセロトニン神経は低強度運動で最も賦活し、同時に抗うつ・抗不安効果をもたらすことが示された。このことから、前頭前野に投射しているセロトニン神経系は運動による抗うつ作用の神経機序のひとつであり、低強度運動がより効果的に抗うつ効果を発揮することが示唆される。しかし、本研究の結果は、運動による抗うつ作用と前頭前野に投射するセロトニン神経系の関連について示唆するものの、その因果関係を示すには不十分であり、今後さらなる検討が必要である。