

(西暦) 2022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)

急性運動が炎症誘発性うつ様行動とミクログリア活性に及ぼす影響

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

ヘルスプロモーション・サイエンス学域

学修番号:

氏名: 杉本 俊太郎

(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。

近年、がんや感染症といった炎症性疾患とうつ病発症との関わりが示唆されている。動物実験においても炎症性サイトカインの放出を誘発する細菌毒素である *lypopolysaccharide* (LPS) の投与が一過性に疾病行動を発現させ、その後、うつ様行動を生じさせることが報告されている。炎症性サイトカインは、中枢神経系の免疫担当細胞であるミクログリアを活性化することにより脳の機能、構造に影響し、うつ病発症に関わることが示唆されている (本研究では「炎症性うつ病」と定義する)。このことから、ミクログリアの活性化をコントロールする、すなわち抑制することができれば、炎症に伴ううつ病発症の予防・改善、さらに治療法の確立に貢献すると考えられる。

これまで、うつ病の予防・改善に運動が有効であることが知られており、一方で、運動は、それが急性運動であっても抗炎症作用を有することが報告されている。このことから、炎症が生じた早期に急性運動を行うことでミクログリアの活性化が抑制され、炎症性うつ病の発症に対して抗うつ効果をもたらす可能性が考えられる。しかし、炎症性うつ病発症の予防・改善に急性運動が有効であるか、また、どのような運動条件が効果的であるかについては明らかになっていない。本研究では、運動が炎症性うつ病の予防・改善に有効であるか、また、その効果の運動強度依存性について明らかにするために、急性運動が LPS 誘発性うつ様行動とミクログリア活性に及ぼす影響について検討することを目的とした。この目的を達成するために、実験 1 では、先行研究で用いられている炎症性うつ病動物モデルの作製を再現するために、ラットに LPS を投与し、疾病行動およびうつ様行動が誘発されることを確認し、同時に、うつ病に関わる脳領域を対象として LPS 投与後に誘発されるミクログリア活性の定量化を試みた。実験 2 では、急性運動が LPS 誘発性うつ様行動およびミクログリア活性に及ぼす影響について検討した。

実験 1 LPS 投与による疾病行動/うつ様行動の誘発とミクログリア活性の定量化

被験動物として、Wistar 系雄性ラットを用い、コントロール群 (生理食塩水: SAL) と LPS 群に分け、SAL/LPS 投与 4 時間後の疾病行動および 24 時間後のうつ様行動を評価した。疾病行動は、摂食量、飲水量、体重、活動量の変化を測定した。うつ様行動は、強制水泳試験における不動時間により評価した。ミクログリア活性の評価については、ミクログリアは活性化すると細胞体に形態変化 (細胞体の肥大化、突起の短縮) がみられることから、SAL/LPS 投与 24 時間後に脳を摘出し、ミクログリア特異的マーカーである Iba1 抗体による免疫染色法を用い、ミクログリアの形態について画像解析を行い、うつ病に関わる脳領域 (視床下部室傍核: PVN、海馬歯状回: Hipp、中脳背側縫線核: DRN、扁桃体中心核:

Am) のミクログリア細胞一個あたりの面積を求めた。結果として、SAL / LPS投与から4時間後の疾病行動に関しては、摂食量、飲水量、体重、活動量のいずれもコントロール群と比べLPS群で有意に減少した。また、投与24時間後の強制水泳試験における不動時間は、コントロール群と比べLPS群で有意に増加した。ミクログリア細胞面積においては、PVNとHippでLPS投与による有意な拡大が認められ、DRNでは拡大傾向が認められた。Amではコントロール群と比べ有意な差は認められなかった。これらのことから、LPS投与による炎症性うつ病モデルラットの作製が先行研究と同様に再現され、同時にミクログリア活性の定量化と評価が可能となったと考えられる。

実験2 急性運動がLPS誘発性うつ様行動およびミクログリア活性に及ぼす影響

被験動物として、Wistar系雄性ラットを用い、実験1と同様、コントロール群とLPS群に分け、さらにLPS群を3群に分け、LPS投与2時間後に3種類の運動強度(0m/min ; 非運動 / 15m/min ; 低強度群 / 25m/min ; 高強度群) で急性トレッドミル走を行わせた。SAL / LPS投与24時間後のうつ様行動およびミクログリア活性の評価は、実験1と同様の方法で行った。強制水泳試験の結果、LPS投与による非運動群(LPS群)の不動時間はコントロール群に比べ有意に増加した。低強度群ではコントロール群に比べ不動時間の有意な増加は認められず、非運動群(LPS群)に比べ有意に減少していた。高強度群の不動時間は、非運動群(LPS群)との間に有意な差は認められず、低強度群に比べ有意に高かった。ミクログリア活性について、PVNでは非運動群(LPS群)のミクログリア細胞面積はコントロール群に比べて有意に拡大した。また、いずれの運動群においても非運動群(LPS群)でみられた面積拡大に対する有意な抑制効果は認められなかったが、コントロール群と比べて有意な面積の拡大は認められなかった。Hippでは、非運動群(LPS群)のミクログリア細胞面積はコントロール群に比べて有意に拡大しており、低強度群において、この面積の拡大に対して有意な抑制効果が認められた。DRNでは、非運動群(LPS群)のミクログリア細胞面積は、コントロール群に比べて有意な拡大が認められ、いずれの運動群においても非運動群(LPS群)でみられた面積拡大に対して、運動による抑制傾向がみられた。Amでは、非運動群(LPS群)のミクログリア細胞面積はコントロール群と比べて有意な差はなく、運動による抑制効果も認められなかった。これらのことから、低強度の急性運動はLPS誘発性うつ様行動の増加を抑制し、同時に、PVN、Hipp、DRNにおけるLPS誘発性ミクログリア活性を抑制することが示唆された。しかし、高強度運動においてはミクログリア活性の抑制効果は弱く、うつ様行動の減少効果も認められなかったことから、高強度運動はLPS誘発性うつ様行動に対して抗うつ効果が小さい可能性が考えられる。

本研究の結果は、低強度の急性運動はLPS誘発性うつ様行動を抑制し、同時にPVN、Hipp、DRNにおけるLPS誘発性ミクログリア活性を抑制することを示した。一方、高強度運動においては、PVN、Hipp、DRNのミクログリア活性を抑制する傾向にあったものの、LPS誘発性うつ様行動に有意な効果を示さなかった。これらのことから、炎症性うつ病に対して低強度の急性運動が効果的に抗うつ作用をもたらす可能性が考えられる。しかし、本研究の結果は、運動によるミクログリア活性の抑制効果とLPS誘発性うつ様行動に対する抗うつ効果との因果関係を示すには至っておらず、今後、運動による炎症性うつ病に対する抗うつ効果とミクログリア活性との関係について、うつ病の神経病態を考慮しながら検討する必要がある。