HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The neurobiological basis of the antidepressant-like effect of exercise [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	陳, 冲
Description	配架番号：2218
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12114号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61815
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Chong_Chen_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　陳　冲

審査担当者　主査　教授　吉岡　充弘
副査　教授　佐々木　秀直
副査　教授　渡邉　雅彦
副査　教授　久住　一郎

学 位 論 文 題 名

The neurobiological basis of the antidepressant-like effect of exercise
（運動の抗うつ様効果の神経生物学的基盤に関する研究）

運動（身体活動）はストレス緩和作用を有すること、およびうつ病に有効であることが最近明らかとなってきた。しかし、その神経生物学的メカニズムはまだわかっていない。先行研究は運動による神経生物学的変化を多く報告しているが、その変化と運動の抗うつ効果との因果関係ははっきりしない。また、運動はある「副作用」を有している：運動はストレスホルモンとして知られているコルチゾールの基礎値をあげる。コルチゾールはストレスとうつ病の中間因子とも考えられている。本研究では脳内微小透析法および脳局所注入法により、ラット脳内内側前頭前野（mPFC）におけるコルチコステロン（CORT）と神経伝達物質の関連を検討し、運動の抗うつ様効果に関するメカニズムの解明を試みるものである。

実験一では、ラットを運動群と対照群に分け、運動群はランニングホイールの付いているケージに、対照群はランニングホイールの付いていないケージにて飼育した。三週間後、半数のラットには強制水泳試験のみを、半数のラットに脳内微小透析をしながら、強制水泳試験を施行した。その結果、運動群は対照群より immobility が少なく、運動の抗うつ様効果を示した。同時に、運動群は対照群より CORT 基礎値が高かったが、強制水泳後、反応性 CORT が低値であった。運動群は対照群よりドーパミン（DA）が基礎値も強制水泳後も高かった。その他の神経伝達物質（ノルアドレナリン、セロトニン、グルタミン酸など）およびいくつかの受容体（グルココルチコイド受容体：GR、ドパミン D1 受容体 D1R、ドパミン D2 受容体 D2R、セロトニン 1A 受容体 5-HT1AR）は二群の間、統計学的有意差はなかった。

実験二では、強制水泳の 25-30 分前に、運動群ラットの mPFC に D1R または D2R の拮抗薬を注入し、対照群には溶媒を注入した。その結果、運動の抗うつ様効果は D1R の拮抗薬ではなく、D2R の拮抗薬により消失した。また、ラットの自発運動量は運動群と対照群の間に統計学的有意差はなかった。

実験三では、強制水泳の 30 分前に、運動群ラットの mPFC に GR の拮抗薬を注入し、対照群には溶媒を注入した。半数のラットには強制水泳試験のみを、半数のラットに脳内微小透析をしながら、強制水泳試験を実施した。その結果、運動の抗うつ様効果は GR の拮抗薬により消失し、同時に、運動群で上昇していた DA は GR の拮抗薬により、対照群のレベルまで低下した。

先行研究と同様に、本研究では、運動は強制水泳での immobility を減少させ、抗うつ様効果を有することを示した。運動による自発運動量への影響はなく、抗うつ様効果の特異性を証明している。運動により、mPFC における DA の濃度は増加し、DA 受容体の変化はなかった。

また、運動の抗うつ様効果は mPFC に注入した D2R の拮抗薬により消失した。以上の結果から、運動は mPFC における DA の濃度を上昇することで、D2R を介して抗うつ様効果を有することが考えられる。一方、様々な慢性ストレスでは mPFC における DA の濃度が減少すること、と抗うつ薬により mPFC における DA の濃度が上昇することが多く報告されている。また、mPFC における DA は努力を有する行動や動機づけと関わっている。本研究では、初めて mPFC における DA と主動的対応・抗うつ様効果との因果関係を証明した。

また、本研究では、運動により CORT 基礎値が上昇したが、強制水泳後、CORT 反応が低下した。mPFC に注入した GR の拮抗薬により、運動の抗うつ様効果がなくなり、運動による上昇した DA も対照群の濃度に戻った。以上の結果から、運動により上昇した CORT 基礎値は上昇した DA に関わり、抗うつ様効果に必要であることが考えられる。これらの結果と CORT が GR を活性化することで mPFC における DA を上昇する先行研究、および mPFC における DA はストレス反応性の CORT を抑制する先行研究とは一致している。すなわち、CORT－GR－DA－D2R の因果的通路が運動の抗うつ様効果の神経生物学的メカニズムであることを証明している。

運動－CORT のパラドックスに関しては、運動と慢性ストレスは両方とも CORT 基礎値を増加させるが、運動は mPFC における DA を上昇させ、慢性ストレスは mPFC における DA を減少させることが明らかになった。この違いは、なぜ運動と慢性ストレスはストレス対応やうつでは異なる効果があるかを説明できる。結論として、運動は CORT－GR－DA－D2R の因果的通路を介して抗うつ様効果を有する、また、運動による CORT の上昇は本来有益なこととして理解すべきである。

審査にあたり、まず副査の佐々木教授からなぜ mPFC という脳部位を選択したかについて質問があり、申請者は、mPFC は認知、情動・動機づけ、ストレス対応などを担う脳の最高中枢であると回答した。副査の渡邉教授からはどのような生物学的なメカニズムで CORT が mPFC の DA を上昇させるかについて質問があり、申請者は先行研究によると、CORT は mPFC の中脳 VTA の DA ニューロンに投射している glutamate ニューロンを活性化することで、中脳 VTA の DA ニューロンを活性化させ、mPFC への DA 放出を増加すると回答した。副査の久住教授からは現在の実験は運動の抗うつ様効果と示しているが、もし運動の抗うつ効果を示すなら、どのような実験計画が必要となるかについて質問があり、申請者は chronic mild stress のような動物うつ病モデルの実験デザインが必要となると回答した。最後に主査の吉岡教授から強制水泳試験において swimming は 5-HT と関係あり、climbing は noradrenaline と関係あると考えられているが、現在の実験ではこのような結果は出ていないのはなぜかにとの質問があり、申請者は現在の実験は mPFC のみの研究で、swimming や climbing は他部位の 5-HT や noradrenaline と関係あるかもしれないと回答した。

この論文は、運動の抗うつ様効果の神経生物学的基盤への解析および運動がストレスホルモンとして知られているコルチコステロンを上昇させるにも関わらず、抗うつ様効果を有するメカニズムを神経伝達物質の観点から検討したことについて高く評価され、今後のうつ病の発症原因の解明、運動療法の臨床への応用、および抗うつ薬の開発へ大きく寄与できると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。