

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：37111

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06429・19K21505

研究課題名(和文) 運動による抗うつ・抗不安効果における脂肪組織の役割の解明

研究課題名(英文) The role of exercise-trained adipose tissue on depression- and anxiety-like behaviours

研究代表者

富賀 裕貴 (Tomiga, Yuki)

福岡大学・公私立大学の部局等・ポスト・ドクター

研究者番号：50826394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：運動が抗うつ・不安効果を有することはよく知られているが、その分子メカニズムについては不明な点が多く残されている。本研究では運動による脂肪組織の質的な変化が脳機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。11日間の走行運動は、マウス皮下白色脂肪組織のUCP1発現を増加させた。この運動脂肪組織を移植したマウスでは、偽手術群、非運動の皮下白色脂肪組織移植群と比べて、うつ・不安様行動の減少が認められた。これらの結果から、運動による脂肪組織の適応が脳機能の改善に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が全身に恩恵効果をもたらすことはよく知られているが、そのメカニズムについては不明な点が多く残されている。本研究は、運動による脂肪組織の適応が、脳機能に影響を及ぼすことを、脂肪組織移植法を用いて直接的に評価した。本研究結果は、運動誘発性の脂肪組織由来の液性因子が血中を介して脳に届くことで気分調節の役割を果たしていることを示唆している。将来的にこれらの成果は、血中の運動誘発性の脂肪組織由来液性因子分泌をバイオマーカーとした新たな運動療法プログラムの構築、あるいはこれをターゲットとした薬理療法につながるかと想定される。

研究成果の概要(英文)：It is well known that exercise has anti-depressive and anxiolytic effects, however, the molecular mechanisms are still remains unclear. The purpose of this study is to determine that the effects of exercise-trained adipose tissue on brain function. Running exercise for 11 days increased UCP1 gene expression levels in subcutaneous white adipose tissue (scWAT). In exercise-trained scWAT transplanted mice, depression- and anxiety-like behaviors were significantly reduced, compared with sham-operated or untrained scWAT transplanted mice. These results suggested that exercise adaptation in scWAT contributes to improvement of brain function.

研究分野：運動生理学

キーワード：運動 脂肪組織 海馬 不安

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでの疫学調査から、西洋型の食事や肥満は、脳萎縮やうつ・不安を惹き起こすことが明らかにされている。したがって、高脂肪な食事やそれに伴う肥満が心の健康を脅かすことは知られているが、その分子メカニズムの多くは不明なままである。我々はこれまで、高脂肪食摂取マウスに対する運動トレーニングが、不安様行動及び脳内の不安マーカー発現へ及ぼす効果について検討を行ってきた。その中で、脂肪組織量と不安様行動及び海馬の不安マーカーである神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) の発現が有意な正の相関を示すことを報告した。以上の結果から、肥満や運動による脂肪組織自体の質的、あるいは量的な変化が何らかの液性因子を介して脳機能に影響を与えているのではないかとという着想に至った。

脂肪組織は生体における巨大な組織の一つであり、脂質の貯蔵や免疫機能調節などに関与している。内蔵白色脂肪組織 (vWAT) の過剰な蓄積は肥満の特徴の一つであり、インスリン抵抗性や2型糖尿病のリスクとなることが知られている。一方で、運動は皮下白色脂肪組織 (scWAT) を褐色化させエネルギー消費量を高める可能性が示されている。近年では、運動による scWAT の特徴的な変化が耐糖能を改善することが明らかにされた。これは、アディポカイン (脂肪組織からの分泌タンパク質) が血液を介して多臓器に作用していることを示しており、脂肪組織の果たす新たな役割が明らかになりつつある。

そこで本研究では、肥満や運動による脂肪組織そのものの特徴的な変化が、アディポカインあるいは未知の液性因子を介して脳に届き、心の健康をコントロールしているという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脂肪組織移植技術を用いて、うつ・不安調節における脂肪組織の直接的な役割を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

C57BL/6J 雄性マウス(8週齢)を被験動物とした。1週間の馴化期間の後、ドナーとして用いるため、回転ケージを用いた11日間の自発走行運動トレーニングモデルマウス、及び非運動モデルマウスを準備した。これらのマウスから scWAT を摘出し、年齢をマッチさせたレシピエントマウスの腹腔内に速やかに移植した(scWAT-Ex 群)。最終的に、偽手術(Sham)群、及び非運動マウスから摘出した scWAT を移植した群(scWAT-Sed 群)の3群に分類した。

移植9日後に、先行研究に従い行動試験を実施し、高架式十字迷路試験により不安様行動を、強制水泳試験によりうつ様行動を評価した。高架式十字迷路は、壁のないオープンアームと壁のあるクローズドアームから構成されており、マウスは、装置内で5分間自由に行動させた。マウスのそれぞれのアームへの侵入回数、滞在時間を動物行動解析用ソフトにより定量化した。強制水泳試験は、水を貯めたアクリルシリンダー中で6分間自由に行動させ、最初の2分間を除く残りの4分間の不動時間を手動で評価した。移植10日後に耐糖能負荷試験を行い、糖負荷0、15、30、60、90分後の血糖値は、グルコースメーターを用いて評価した。

4. 研究成果

11日間の運動ドナーマウスの scWAT では、非運動ドナーマウスと比較し、脂肪組織の褐色化マーカーの発現が著増していた(Fig.1)。この結果から、scWAT の運動適応が確認された。Sham、scWAT-Sed、scWAT-Ex 群の最終的な体重は、3群間で変化しなかった。また、耐糖能負荷試験の結果についても、3群間で統計的に有意な差は観察されなかった。高架式十字迷路試験におけるオープンアームへの侵入回数、滞在時間の割合は、Sham 群及び scWAT-Sed 群と比べ、scWAT-Ex 群において有意に増加していた(Fig.2)。同様に、強制水泳試験における不動時間は、scWAT-Ex 群において減少していた(Fig.2)。以上の結果から、運動に適応した脂肪組織そのものは、耐糖能の変化とは独立してうつ・不安様行動を制御している可能性が示された。

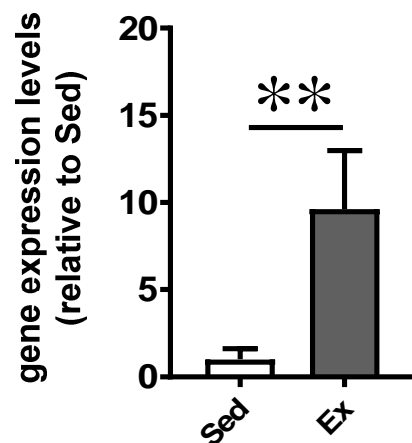


Fig.1 非運動ドナー及び運動ドナーマウスの scWAT における UCP1 遺伝子発現レベル. **:p < 0.01

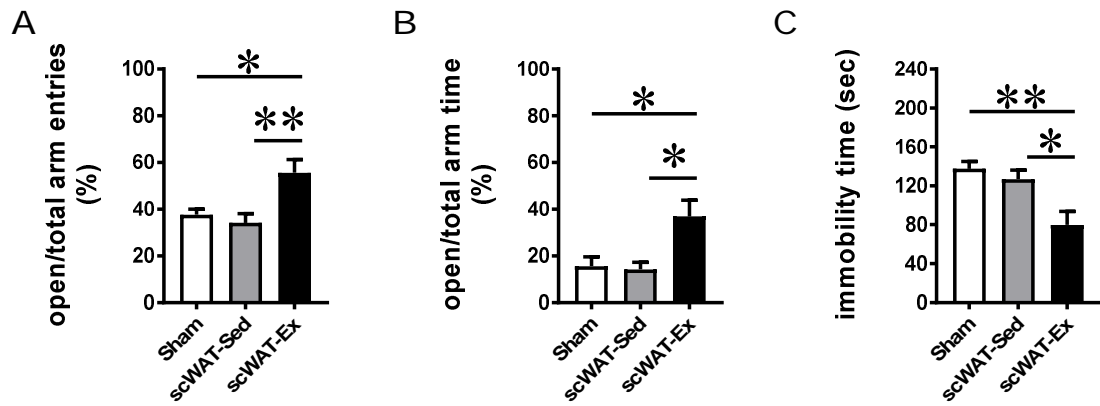


Fig. 2 高架式十字迷路試験におけるオープンアームへの侵入割合(A), 滞在時間割合(B), 強制水泳試験における不動時間 (C). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富賀裕貴, 吉村咲紀, 高橋佑莉, 羅成圭, 川中健太郎, 上原吉就, 田中宏暁, 檜垣靖樹
2. 発表標題 内臓脂肪蓄積やエネルギー摂取量とうつ・不安行動調節因子である海馬神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) 発現の関係
3. 学会等名 第27回西日本肥満研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----