

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 17日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500612

研究課題名（和文）運動による抗うつ・抗不安効果と脳の可塑性に関する行動神経科学的研究

研究課題名（英文）Antidepressant and anxiolytic effects of physical exercise and brain plasticity

研究代表者

北 一郎（Kita Ichiro）

首都大学東京・人間健康科学研究科・教授

研究者番号：10186223

研究成果の概要（和文）：運動は脳の機能構造的変化を引き起こし、うつ病や不安障害などのストレス関連疾患の発症予防に貢献することが示唆されている。しかし、その脳内神経機構や有効な運動条件については依然として解明されていない。本研究では、運動の抗うつ・抗不安作用と関連脳部位に及ぼす影響、及び有効な運動条件について検討した。その結果、運動による効果的な抗うつ・抗不安効果は、ストレス反応を高めることなくセロトニン神経を賦活させる低ストレス運動（自発運動、低強度運動）によってもたらされることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：A great number of studies have suggested that physical exercise can reduce the incidence and symptoms of stress-related psychiatric disorders such as depression and anxiety through exercise-induced neuroplasticity, but the underlying neural mechanisms are not yet fully understood. In the present study, we examined how physical exercise mediates the stress-related psychiatric disorders, and considered the exercise parameters that result in the most favorable changes in brain plasticity. The results of this study suggested that physical exercise with less stress, such as mild or voluntary exercise, may be most efficient for preventing the incidence of stress-related psychiatric disorders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：運動生理学・行動生理学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、スポーツ科学

キーワード：行動神経科学、運動、ストレス、うつ病、脳機能、免疫組織化学

## 1. 研究開始当初の背景

（1）近年の大規模な疫学調査や介入研究は、継続的な運動・身体活動の実践が我々の身心の健康に多様な恩恵効果を与えてくれることを示している。よく知られているのは、脂肪燃焼や筋力低下抑制による生活習慣病の予防効果であるが、それにとどまらずストレ

ス、不安、抑うつの軽減や記憶・学習能の向上、等の効果が得られ、これらは身体的効果の副次的なものではなく、脳への直接的効果によるものであることが示唆されてきている。

（2）ストレス関連疾患といわれるうつ病や不安障害の発症についての理解はまだまだ

乏しいのが現状であるが、診断基準となる主症状には、抑うつ気分、無関心に加え、摂食異常、睡眠障害、疲労感、自責感などがあげられる。これらの神経病態としては、脳内のセロトニン濃度の減少（神経活動の弱体化）やストレスホルモン放出機構の調節不全（HPA 軸の過剰活性）、海馬をはじめとする辺縁系や前頭前野の機能的・構造的ダメージが報告されている。最近の神経科学研究は、運動が脳の機能や構造を変化させることを明らかにしており、これは“運動の癒し効果”を解明する上で重要な手がかりであり成果である。しかし、運動が不安・うつ症状、認知機能に関連する脳領域の機能や構造にどのように影響するのか、また、不安・うつ症状、認知機能低下の予防・改善に有効な運動条件（様式、強度、時期など）とはどのようなものかについては、依然として解明されていない。

(3) 運動と脳に関する行動神経科学的研究は、国内外においても緒に就いたばかりであり、この観点のデータが蓄積されていけば、運動が精神疾患（うつ病や認知症など）の予防・治療のための新しい選択肢として加えられていくものと期待される。今後、個々人の生活の中に運動を積極的に取り入れていくためにも、運動が脳機能に及ぼす影響のさらなる理解が必要である。

## 2. 研究の目的

(1) スポーツ活動や運動は、身体にとどまらず、ストレスに関連した精神疾患の予防・改善といった“こころ”の健康にも多様な恩恵効果をもたらす。最近の神経科学研究が、運動の有益な効果は脳でも発現することを明らかにしているにもかかわらず、この“運動の癒し効果”を発現する脳内神経機構や有効な運動条件については依然、解明されていない。本研究では、ストレス関連精神疾患（うつ病、不安障害、認知症）に対する運動の効果について行動神経科学的観点から解明し、これらの疾患に対する取り組みを“治療から予防へ”とシフトさせる運動方略を探索する。

(2) 運動時の脳内神経活動の特性を免疫組織化学染色法により明らかにし、逆行性トレーシング法との併用で運動時に活性化される脳神経回路の機能的マッピングを行う。また、神経新生および神経成長因子の発現に対する運動の影響について免疫組織化学法及び生化学的手法により検討する。これらの結果をもとに、運動による行動変容（ストレス・不安・抑うつ関連行動）と脳内神経活動、脳部位間の機能解剖学的連絡、神経新生との対応関係について解析し、運動による抗うつ・抗不安効果と脳機能改善効果を評価する。最終的に、うつ病モデル動物を用いて、その

発症に対する運動の予防・改善効果を検討し、脳機能改善に有効な運動条件の抽出を試みる。

## 3. 研究の方法

(1) 運動による行動変容と脳神経活動の応答特性の検討

本研究では、ヒトに外挿することを念頭に生物学的基盤の確立を目指し動物実験を用いた。運動時の神経活動としては、うつ病や不安障害、認知障害の発症に重要なモノアミン神経系及び CRF (コルチコトロピン放出因子) 神経を取り上げ、統制された運動条件（運動強度、運動様式）における脳神経活動応答の特性を検討した。また、運動による脳機能改善効果を評価するために、ストレス・不安・うつと関連する行動の変容を記録し、脳神経活動の特性と対応させて検討した。走運動実験は、トレッドミルを用いて、異なる強度（低強度 10m/min、高強度 25m/min）でラットに急性走運動を行わせた（30 分）。また、ランニングホイールを用いて急性の自発運動または強制運動を行わせた（30 分）。走運動終了 90 分後に麻酔下で生体灌流固定を行い、脳を摘出し、免疫組織化学法により神経細胞活性化のマーカーである c-Fos タンパクの発現を可視化し、運動時に活性化した脳部位および活動の程度を同定した。さらに行動科学実験として、不安様行動をオープンフィールドテスト、高架十字迷路テストにより、うつ様行動を強制水泳テスト、スクロース嗜好性テストにより評価した。同時に、運動による摂食量の時系列変化も記録した。これらの結果を運動条件ごとに解析し、運動による抗うつ・抗不安効果に対する運動条件依存性について検討した。

(2) 運動時に活性化する脳神経回路の機能的マッピング

脳機能とそれに伴う行動は、単一の神経系だけで決定されるものではないことから、本研究では、運動時に活性化された神経細胞が“どこに投射して、どの神経細胞を賦活しているのか”を逆行性トレーシング法と免疫組織化学染色法の併用により解析し、運動時に動員される脳神経回路の機能的マッピングを行った。今回、そのターゲットとして、うつ病と深く関わる“脳幹・視床下部・海馬”の相互関連に着目し、特に脳幹部セロトニン神経と海馬の機能解剖学的神経投射について検討した。走運動実験の 1～2 週間前に、海馬歯状回に逆行性トレーサー（FluoroGold）を局所投与し、脳幹縫線核（セロトニン起始核）に逆行性にラベリングされる神経細胞を探索した。c-Fos 免疫染色との併用により運動時に活性化された脳神経回路及びその運動条件依存性について検討した。

(3) ストレス関連精神疾患のモデル動物に対する運動の予防効果

ストレス関連神経精神疾患のモデル動物(うつ病モデル)を作製し、その作製過程における運動の予防効果について、脳機能解剖学及び行動科学の観点から検討した。うつ病患者では慢性的な高グルココルチコイド血症がみとめられていることから、本研究では、人工的グルココルチコイドをラットに慢性的に投与し(3週間)、うつ病モデル動物の作成を試みた。うつ様行動の評価には、スクロース嗜好性テスト、強制水泳テストを用いた。モデル動物におけるうつ病誘発に対する運動の予防効果については、ランニングホイールによる自発運動の併用により検討した。さらに、長期的神経活動のマーカである FosB/ $\Delta$  FosB を用いて、ストレス関連脳部位(視床下部室傍核)及び抗うつ・抗不安に関連する脳部位(脳幹セロトニン神経)の神経活動について検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 運動による行動変容と脳神経活動の応答特性の検討

近年の大規模な疫学調査や介入研究は、継続的な運動・身体活動の実践が我々の身心の健康に多様な恩恵効果を与えてくれることを示している。よく知られているのは、脂肪燃焼や筋力低下抑制による生活習慣病の予防効果であるが、それにとどまらずストレス、不安、抑うつの軽減や記憶・学習能の向上、等の効果が得られ、これらは身体的効果の副次的なものではなく、脳への直接的効果によるものであることが明らかにされている。しかし、運動が脳神経系にどのように影響して"運動の癒し効果"を発現するのか、その脳内神経機構や有効な運動条件については依然として解明されていない。本研究では、ストレス関連精神疾患の予防・改善に向けた脳への有益な効果を発現させる運動条件を確立するために、運動時の脳神経活動の定性的・定量的解析と行動変容の定量的検討を合わせて、運動による脳機能構造への影響及び可塑性について検討した。今回ターゲットとした脳部位は、中脳縫線核(セロトニン神経;抗うつ・抗不安作用)、視床下部室傍核(CRF神経;ストレス反応)であった。運動条件としては、運動様式(自発運動と強制運動)および運動強度(低強度と高強度;乳酸性作業閾値以下と以上)の違いに焦点をあてた。まず自発運動と強制運動の比較においては、運動量は同一に統制したにもかかわらず CRF 神経の活動は強制運動でのみ高く(図1)、一方、セロトニン神経活動は自発運動においてのみ高かった(図2)。

#### CRF神経

ストレス反応

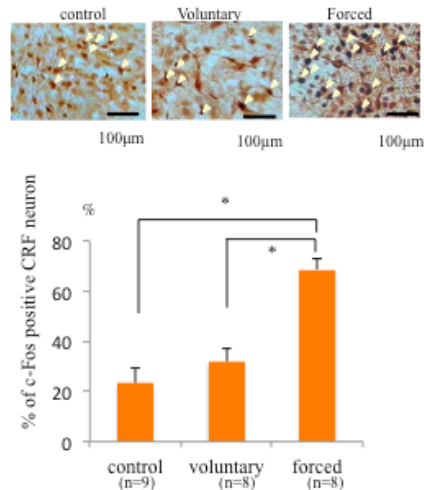


図1 運動様式の違いと視床下部室傍核 CRF 神経活動(左から、コントロール;非運動群、自発運動、強制運動)

#### セロトニン神経

・抗不安、抗うつ  
・平常心  
・衝動の抑制

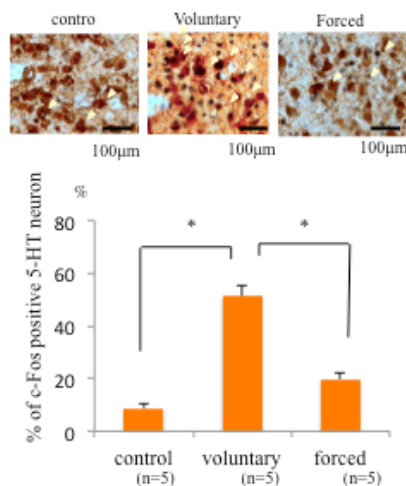


図2 運動様式の違いと中脳縫線核セロトニン神経活動(左から、コントロール;非運動群、自発運動、強制運動)

また運動強度の違いにおいては、運動時の CRF 神経活動は運動強度依存的に増加し、セロトニン神経活動は低強度運動でのみ増加した(図3)。その際の行動テストの解析から低強度運動でのみ不安様行動が減少する傾向にあった。

以上のことから、運動の癒し効果を最大限に享受するためには、CRF 神経の活動を過剰に高めることなくセロトニン神経活動を賦活させる低強度運動あるいは自発運動が有効である可能性が示唆された。

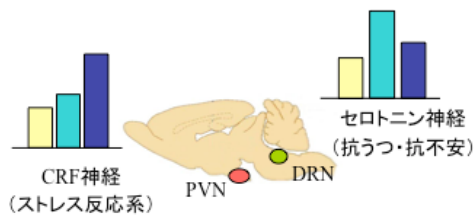


図3 運動強度とCRF神経およびセロトニン神経活動 (コントロール、低強度、高強度)

(2) ストレス関連精神疾患のモデル動物に対する運動の予防効果

慢性的ストレス(環境的・精神的)はうつ病や不安神経症の危険因子である。これらの精神疾患は、ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA軸)の過剰反応、モノアミン神経系の伝達異常、さらには海馬神経細胞の脱落・萎縮などが主な原因であるとされている。本研究では、慢性的なストレス刺激によるうつ病誘発に対する自発運動の予防効果について、運動による脳内神経活動の定性的・定量的解析と行動変容の定量的検討を合わせて検討した。うつ病モデル動物を作製するための慢性ストレス刺激として、動物を薬理的に慢性的な高グルココルチコイド血症状態にした。ターゲットとした脳部位は、中脳縫線核(セロトニン神経;抗うつ・抗不安作用)、視床下部室傍核(CRF神経;HPA軸に関連)であった。抗うつ効果については、強制水泳テスト、スクロース嗜好性テストにより評価した。結果として、慢性的グルココルチコイド投与によりうつ様行動は増加したが、自発運動の併用によりその反応は軽減した。またうつ病モデル動物ではセロトニン神経の活動は低下していたが、自発運動の併用によりその活動はコントロールレベルを維持していた。

これらのことから、自発運動はうつ病予防にも有効である可能性が示唆された。

(3) 運動時に活性化する脳神経回路の機能的マッピング

スポーツ活動や運動は、ストレスに関連した精神疾患(うつ病、認知症など)の予防・改善に多様な恩恵効果をもたらす。この背景には、脳の高い可塑性と運動との相互作用による神経系の適応応答の変化が関連している。これまでの臨床的研究から、ストレス性精神疾患の神経病態として、脳幹-視床下部-海馬の相互関連が影響していることが示唆されている。本研究では、運動の抗うつ・抗不安効果の神経機序について明らかにするため、脳幹(セロトニン神経)と海馬の相互関連に着目し、トレッドミル走による急性運動時に活性化する脳神経回路の機能的マッピングを探索することを目的とした。ターゲットとした脳部位は、中脳縫線核(セロトニン神経;抗うつ・抗不安に関連)、視床下部室傍核(CRF神経;HPA軸に関連)、さらに

中脳縫線核(セロトニン神経の起始核)から海馬へ投射する神経(可塑性に関連)とし、それぞれの神経活動と行動変容の運動強度依存性(低強度と高強度;乳酸性作業閾値以下と以上)について解析した。結果として、高強度運動はCRF神経の強い活動をひきおこし、うつ様行動を増加させる傾向にあった。一方の低強度運動は、CRF神経の活動を過剰に高めることなくセロトニン神経活動を賦活させ、うつ・不安様行動を減少させる傾向にあった。さらに、中脳縫線核から海馬へ投射する神経の活動は、低強度運動によって賦活される傾向にあった。

以上のことから、運動による効果的な抗うつ・抗不安効果は低ストレスの運動(低強度運動)によってもたらされ、そのメカニズムとしてセロトニン神経の賦活化と海馬への神経性入力との関与が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

- ① Kita I. Behavioral neuroscience of emotion and exercise. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 査読有, 1, 2012, 363-367

<http://dx.doi.org/10.7600/jpfs.1.363>

- ② Nishijima T, Llorens-Martin M, Tejada GS, Inoue K, Yamamura Y, Soya H, Trejo JL, Torres-Aleman I. Cessation of voluntary wheel running increases anxiety-like behavior and impairs adult hippocampal neurogenesis in mice. *Behavioral Brain Research*, 査読有, 245, 2013, 34-41

- ③ Kubota N, Amemiya S, Motoki C, Otsuka T, Nishijima T, Kita I. Corticotropin-releasing factor antagonist reduces activation of noradrenalin and serotonin neurons in the locus coeruleus and dorsal raphe in the arousal response accompanied by yawning behavior in rats. *Neuroscience Research*, 査読有, 72, 2012, 316-123

doi: 10.1016/j.neures.2012.01.001

- ④ Nishijima T, Okamoto M, Matsui T, Kita I, Soya H. Hippocampal functional hyperemia mediated by NMDA receptor/NO signaling in rats during mild exercise. *Journal of Applied Physiology*, 査読有, 112, 2012, 197-203

doi:10.1052/jappphysiol.00763.2011

- ⑤ 北一郎, 大塚友実, 西島壮, うつ・不安にかかわる脳内神経活動と運動による抗う

つ・抗不安効果、スポーツ心理学研究、査読有、37、2010、133-140

- ⑥ Nishijima T, Piriz J, Dufloy S, Fernandez AM, Gaitan G, Gomez-Pinedo U, Garcia Verdugo JM, Leroy F, Soya H, Nunes A, Torres-Aleman I. Neuronal Activity Drives Localized Blood-Brain-Barrier Transport of Serum Insulin-like Growth Factor-I into the CNS. *Neuron*, 査読有, 67, 2010, 834-846
- [学会発表] (計 26 件)
- ① Nishijima T, Tamata H, Kita I. Voluntary Wheel Running that Enhances Neurogenesis does not Activate Microglia in the Mice Hippocampus. APS Intersociety Meeting: The Integrative Biology of Exercise VI, October 10-13, 2012, Colorado, USA.
- ② Amemiya S, Kubota N, Umeyama N, Nishijima T, Kita I. Stimulation of alpha2 adrenergic receptor in medial prefrontal cortex and basolateral amygdala impair a spatial decision-making task accompanied with differential effects on exploratory behavior. Society for Neuroscience, 42nd Annual Meeting, October 13-17, 2012, New Orleans, USA.
- ③ Kubota N, Amemiya S, Nishijima T, Yanagita S, Kita I. Chemical stimulation of central nucleus of amygdala induces yawning response in rats. Society for Neuroscience, 42nd Annual Meeting, October 13-17, 2012, New Orleans, USA.
- ④ 西島壮、北一郎、4 週間の自発走運動によるマウス脳神経活動の恒常的活性化、第 35 回日本神経科学大会、2012. 9. 18-21、名古屋
- ⑤ 雨宮誠一郎、久保田夏子、梅山奈央、西島壮、北一郎、ノルアドレナリン神経系の内側前頭前野を介した意思決定における探索行動への関与、第 35 回日本神経科学大会、2012. 9. 18-21、名古屋
- ⑥ 久保田夏子、雨宮誠一郎、西島壮、柳田信也、北一郎、扁桃体中心核刺激によるあくび反応、第 35 回日本神経科学大会、2012. 9. 18-21、名古屋
- ⑦ 西島壮、北一郎、長期間の自発走運動によって活性化する脳部位のマッピング、第 67 回日本体力医学会大会、2012. 9. 14-16、岐阜
- ⑧ 細川万智、雨宮誠一郎、北一郎、西島壮、環境ストレスが運動学習および運動パフォーマンス発揮に及ぼす影響とその神経メカニズム、第 67 回日本体力医学会大会、2012.

9. 14-16、岐阜

- ⑨ 玉田光、北一郎、西島壮、自発走運動がマウス海馬のミクログリア活性に及ぼす影響、第 67 回日本体力医学会大会、2012. 9. 14-16、岐阜
- ⑩ 北一郎、運動と脳の可塑性-行動神経科学的アプローチによる検討-、第 63 回日本体育学会運動生理学分科会企画キーノートレクチャー、2012. 8. 22-24、東海大学
- ⑪ 田村愛、北一郎、運動強度特異的な縫線核セロトニン神経活動及び室傍核CRF神経活動と摂食行動との関連、第 20 回日本運動生理学会、2012. 7. 28-29、筑波大学
- ⑫ 柳田信也、北一郎、肥満ラットにおける自発運動がストレスに関連した脳内神経活動に及ぼす影響、第 20 回日本運動生理学会、2012. 7. 28-29、筑波大学
- ⑬ 久保田夏子、雨宮誠一郎、西島壮、北一郎、視床下部室傍核に投射する扁桃体中心核の情動性刺激によるあくび反応への関与、第 89 回日本生理学会大会、2012. 3、松本
- ⑭ Amemiya S, Noji T, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Pharmacological inhibition of noradrenergic system impairs a spatial decision-making task via prefrontal cortex. Society for Neuroscience, 41st Annual Meeting, 2011. 11, Washington DC, USA.
- ⑮ Kubota N, Amemiya S, Nishijima T, Kita I. Involvement of the neural pathway from the central nucleus of amygdala projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus in yawning responses accompanied by conditioned fear in rats. Society for Neuroscience, 41st Annual Meeting, 2011. 11, Washington DC, USA.
- ⑯ Nishijima T, Itagaki T, Amemiya S, Kubota N, Motoki C, Kita I. Withdrawal of habituated wheel running decreases cell proliferation and the number of immature neuron in the mice hippocampus through the BDNF-independent pathway. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, 2011. 7, Florence, Italy.
- ⑰ Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Noradrenergic system influences spatial decision-making tasks depending on the ambiguity. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, 2011. 7, Florence, Italy.
- ⑱ 雨宮誠一郎、野地拓匡、久保田夏子、西島壮、北一郎、ノルアドレナリン $\alpha 2$ 受容体作動薬投与はラット迷路学習を阻害する、第 34 回日本神経科学大会、2011. 9、横浜
- ⑲ 久保田夏子、雨宮誠一郎、西島壮、北一郎、あくび行動の誘発は情動ストレスの調



節を受ける、第 34 回日本神経科学大会、2011. 9、横浜

⑳ 久保田夏子、雨宮誠一朗、西島壮、北一郎、情動ストレスはラットのあくび行動の誘発に影響する、第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会大会、2011. 3、Journal of Physiological Sciences誌上開催

21 Nishijima T, Hayakawa T, Amemiya S, Kubota N, Kita I. The effects of withdrawal of enriched environment on emotional behavior and adult hippocampal neurogenesis in mice. Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, 2010.11, San Diego, USA.

22 Amemiya S, Kubota N, Otsuka T, Nishijima T, Kita I. Activation of noradrenergic neurons in locus coeruleus in a T-maze choice task with different difficulties. Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, 2010.11, San Diego, USA.

23 Kubota N, Amemiya S, Otsuka T, Nishijima T, Kita I. Activation of amygdala neurons is involved in yawning responses induced by fear conditioning in rats. Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, 2010.11, San Diego, USA.

24 西島壮、北一郎、豊かな環境の剥奪による不活動化は不安様行動を増加させる、第 65 回日本体力医学会大会、2010. 9、千葉

25 Amemiya S, Kubota N, Otsuka T, Motoki C, Nishijima T, Kita I. Noradrenergic neurons are activated depending on the difficulty of decision-making in rats. 第 33 回日本神経科学大会、2010. 9、神戸

26 Kubota N, Amemiya S, Otsuka T, Nishijima T, Kita I. Involvements of amygdala on yawning responses induced by fear conditioning in rats. 第 33 回日本神経科学大会、2010. 9、神戸

[図書] (計 1 件)

① 北一郎、真興交易出版、運動生理学のニューエビデンス (宮村実晴編)、運動と情動反応 (セクション 1-4), 2010、42

[その他]

ホームページ等

<http://www.comp.tmu.ac.jp/sport/personal/kita/kita.html>

<http://www.comp.tmu.ac.jp/behav-neurosci/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北 一郎 (KITA ICHIRO)

首都大学東京・人間健康科学研究科・教授  
研究者番号：10186223

### (2) 研究分担者

西島 壮 (NISHIJIMA TAKESHI)

研究者番号：10431678

### (3) 連携研究者

なし