

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 24 年 6 月 7 日現在

機関番号：42674
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22700661
 研究課題名（和文）運動のもたらす抗うつ効果は肝臓での HIF-1 α 由来の VEGF 生成と関係するか
 研究課題名（英文）Is exercise-induced prevention of depression dependent on hepatic VEGF formation via HIF-1 α ?
 研究代表者
 中島 早苗（NAKAJIMA SANAE）
 共立女子短期大学・文科・講師
 研究者番号：60535459

研究成果の概要（和文）：

本研究では運動による肝臓での VEGF 産生の増加が海馬での VEGF シグナル伝達系を介して海馬の神経新生を増加させ、運動による抗うつ効果をもたらすか否かについて検討した。これらの結果より、継続的な運動はストレス由来のうつ様行動の発症を防ぎ、その抗うつ作用には VEGF を介した海馬の血管新生が関与した。しかし、この VEGF による作用には肝臓 VEGF の変化は関与しなかった。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to investigate whether exercise-induced enhancement of hippocampal neurogenesis and prevention of depression is attributed to VEGF signaling pathway of hippocampus dependently on hepatic VEGF. The preset findings suggested that regular exercise prevents stress-induced onset of depression via VEGF signaling pathway of hippocampus independently of exercise-induced increase of hepatic VEGF.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

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：運動、神経新生、海馬、ストレス、血管新生

1. 研究開始当初の背景

現代社会において様々な生活習慣病と共に問題となっているのが、うつ病を中心とした精神疾患患者の増加である。うつ病の発症要因の一つとして海馬での神経新生の低下が考えられている。一方、運動はうつ病の改

善に効果があり、運動のうつ病改善の要因としては、運動が神経新生を増加させることが考えられている。

運動による神経新生の増加をもたらす因子の一つと

して血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が考えら

れる。運動時には内臓、特に肝臓で血流低下から低酸素状態が生じ低酸素誘導因子(HIF-1 α)が増加し、HIF-1 α により誘導されるVEGFの産生が増加し、このVEGFが血液を介して脳に運ばれ、脳での神経新生を促進させ、更には運動の持つ抗うつ効果を引き起こすことが予想された。

2. 研究の目的

背景に述べた予測を基に、本研究では運動による肝臓でのVEGF産生の増加が海馬でのVEGFシグナル伝達系を介して海馬の神経新生を増加させ、運動による抗うつ効果をもたらすか否かについて検討した。

実験1では、一過性の中強度あるいは高強度のトレッドミル走後の肝臓、血漿、海馬のVEGF量、および海馬のVEGF受容体のリン酸化の変化について経時的に調べた。また、運動後24時間後での海馬神経新生の変化についても検討した。

実験2では、運動がもたらす抗うつ効果にVEGF伝達経路の働きが関与するか否かについて検討した。

3. 研究の方法

実験1

雄C57/BL/6に小動物用トレッドミルを用いた走行運動(トレッドミル速度10m/分、10分/日)を1週間行わせ、その後、マウスに中強度あるいは高強度のトレッドミル走を負荷した。中強度運動は速度20m/分で60分間走行させ、高強度運動は速度漸増法により(開始のトレッドミル走速度は30m/分)3分間毎に速度を増加させ、マウスが疲労困憊に至るまで走行させた。海馬での神経新生を測定するために、運動終了直後にBrdUを腹腔内投与し、運動前、直後、運動後1、2、4、6、12、24時間後にネンブタール麻酔下でマウスを解剖して左心室から採血した。その後

左心室から生理食塩水を還流して全身の脱血を行った後に脳を採取した。採取した脳は二分割して、右脳はパラホルムアルデヒドにて固定した後に切片を作成して抗BrdU抗体を用いた組織免疫染色分析を行い、海馬神経新生の測定に用いた。左脳は液体窒素で凍結して電気泳動、ウエスタンブロットによるVEGFおよびVEGF受容体のリン酸化の測定に用いた。

実験2

VEGF受容体の阻害剤SU1498を充填したAlzet浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込んだマウスにChronic unpredictable stress(CUS)と同時にトレッドミル走を4週間負荷して、継続的運動がうつ様行動の発症を予防するか、また予防する場合、その抗うつ効果にVEGF signaling経路が関係が関与するか否かについて検討した。

8週齢の雄C57BL/6マウスを無作為に(1)コントロール群、(2)CUS群、(3)CUS+運動群、(4)CUS+運動+SU1498群、4群に分け、以下の実験条件で4週間飼育した。(2)~(4)群のマウスには継続的にCUSを負荷した。(1)~(3)群のマウスに埋め込んだ浸透圧ポンプには生理食塩水を充填し、(4)群にはSU1498を充填した。また、(2)~(4)群にはトレッドミル速度20m/分、1日60分のトレッドミル走を週6日行わせた。4週目にうつ様行動を測定するために強制水泳試験を実施し、5週目にエーテル麻酔下で実験1と同様にして脳、肝臓、血液を採取した。採取した脳は二分割して、実験1と同様に抗BrdU抗体を用いた組織免疫染色分析と電気泳動、ウエスタンブロットによるVEGF量の測定に用いた。

4. 研究成果

実験1

肝臓 VEGF 量は高強度運動の 2 時間後に増加が認められたが、中強度運動後では増加が認められなかった。血漿 VEGF 濃度の増加は高強度および中強度運動後いずれにおいても認められなかった。更に、高強度運動の 4 時間後に海馬での VEGF 受容体のリン酸化が観察された。しかし、中強度運動では VEGF 受容体のリン酸化は観察されなかった。海馬での神経新生に関しては、高強度運動後 24 時間後に海馬歯状回での神経新生が増加したが、中強度運動後では増加は認められなかった。

これらの結果より、高強度運動における神経新生の増加には海馬の VEGF signaling 経路が関係することが示唆された。しかし、運動後の血漿 VEGF 濃度に変化がなかったことから、運動による肝臓 VEGF の増加は海馬の VEGF signaling 経路の活性化には影響しないことが示唆された。

実験 2

4 週間の CUS 負荷によりうつ様行動の発症がみられた。しかし、継続的な運動はうつ様行動の発症を抑えた。しかし、SU1498 の投与は運動による抗うつ作用を消失させた。この時、海馬での血管密度は CUS 負荷により低下し、運動により回復し、SU1498 投与により低下した。また、肝臓 VEGF 量は運動により増加したが、血漿 VEGF 濃度は影響を受けなかった。

これらの結果より、継続的な運動はストレス由来のうつ様行動の発症を防ぎ、その抗うつ作用には VEGF を介した海馬の血管新生が関与した。しかし、この VEGF による作用には肝臓 VEGF の変化は関与しなかった。

まとめ

運動による神経新生の増加および抗うつ

効果には海馬の VEGF signaling 経路の活性化が関係することが示唆された。しかし、運動による肝臓 VEGF の増加は海馬の VEGF signaling 経路の活性化には影響しないことが示唆された。

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)

[学会発表] (計 2 件)

① 中島早苗、三上俊夫. 一過性の高強度運動による神経新生の増加は運動 2 日後まで維持する. 第 65 回 日本体力医学会大会 千葉. 平成 22 年 9 月 16-18 日.

② 中島早苗、三上俊夫. 一過性の高強度および中強度運動により増加する神経新生の比較について. 第 66 回 日本体力医学会大会 山口. 平成 23 年 9 月 15-17 日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 早苗 (NAKAJIMA SANAE)

研究者番号 : 60535459

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :