

論文内容の要旨

Regular Moderate or Intense Exercise Prevents Depression – Like Behavior without Change of Hippocampal Tryptophan Content in Chronically Tryptophan – Deficient and stressed Mice

(訳) 定期的中・高強度運動は慢性的なトリプトファン欠乏とストレスを与えたマウスにおける海馬でのトリプトファン量を変化せず、うつ様行動を予防する

日本医科大学大学院医学研究科 細胞生物分野

大学院生 李 鎬 成

PLoS ONE Jul 4; 8(7): e66996. doi:

10.1371/journal.pone.0066996. (2013) 掲載

【 背景 】

うつ病発生の原因には生物学的、心理的、社会的要因が複合的に関与するが、生物的要因としてはドーパミン、セロトニン (5-HT)、ノルエピネフリンなどの脳の神経伝達物質の低下が関係すると考えられている。5-HT は必須アミノ酸であるトリプトファン (TRP) から合成され、抗うつ剤の選択的セロトニン再取り込み障害薬 (SSRI) はシナプスのセロトニントランスポーターの 5-HT 再取り込みを選択的に阻害して、5-HT 濃度を維持して抗うつ効果をもたらすと考えられている。しかし、SSRI は投与後に脳内 5-HT を急速に増加させるが、患者に SSRI を投与した際の抗うつ効果の発見にはかなり時間がかかることから、脳内 5-HT とうつ病の発症の関係には疑問点が多い。

運動も抗うつ作用をもたらすが、脳の神経新生の増加がその原因として報告されている。神経新生は新たに神経細胞が作られる動きである。新たに作られる神経細胞の多くは短期間で死んでしまうが、その一部は脳の神経ネットワークに組み込まれて機能的に働いている。海馬における神経新生の役割は未だ不明な点も多いが、うつ病の発症と治療、学習記憶能力と密接な関係にある。さらに運動による抗うつ効果の原因としては脳の 5-HT を増加させることによるとの報告もある。

【 目的 】

これらのことを踏まえて、本研究では運動の抗うつ作用に脳内 5-HT 量に関与しているか否か、さらに運動のもたらす抗うつ効果に対する脳内 5-HT 量と神経新生の関係を明らかにすることを目的とした。

【 方法 】

5-HT 前駆体の TRP 欠乏食で飼育することにより脳内の 5-HT 量を低下させたマウスに長期間な予測不可能なストレス (Chronic unpredictable stress、CUS) を負荷させ、うつ動物モデルを作成した。これらに対してさらに身体運動 (中・高強度) を継続的に行わせた。具体的な方法としては、C57BL/6 マウスを(1) コントロール、(2) TRP 欠乏食、(3) TRP 欠乏食 + ストレス、(4) TRP 欠乏食 + ストレス+ 中強度運動、(5) TRP 欠乏食 + ストレス+ 高強度運動の 5 群に無作為に群分した。そして、(3)~(5)群のマウスには 4 週間の CUS を負荷し、この間(4)と(5)群のマウスには各運動強度で週 3 回のトレッドミル走を行わせた。4 週間後にうつ様行動と記憶力を測定する行動試験を負荷し、その後解剖して海馬の TRP、5-HT、ノルアドレナリン量および海馬での神経新生を調べた。

【 結果・考察 】

TRP 欠乏食と慢性的なストレスを負荷したマウスを用いて運動のもたらす抗うつ効果の原因について検討し、以下の知見を得た。

1. TRP 欠乏食での飼育により著しい体重の減少がみられた。

2. 受動的回避試験により測定した長期記憶は TRP 欠乏食で飼育した全ての群で低下し、この低下は中強度および高強度の運動の継続により改善されなかった。したがって、TRP 欠乏はストレス負荷や運動負荷の有無にかかわらず長期的な記憶力を低下させることが明らかになった。
3. 新規物体認識試験により測定した短期記憶は TRP 欠乏食および TRP 欠乏食+ストレス負荷により低下し、TRP 欠乏食+ストレス負荷+運動（中強度、高強度ともに）でコントロールレベルに改善した。この結果から、短期記憶も TRP 欠乏により低下するが、この記憶力の低下は運動の継続により改善可能であることが明らかになった。
3. 強制水泳試験により判定したうつ様行動では TRP 欠乏食による変化は見られず、TRP 欠乏食+ストレスにより無動時間の増加が観察され、この増加は中強度および高強度の運動の継続により低下した。このことから、うつ様行動の誘発に TRP 欠乏は関与せず、慢性的なストレスがうつ様行動を引き起こし、継続的な運動はストレス由来のうつ様行動の発症に対して有効であることが示唆された。
4. 海馬の Ki67 陽性細胞数で調べた神経細胞の増殖は TRP 欠乏単独では変化せず、TRP 欠乏とストレスの併用により低下した。そして、この低下は中強度または高強度運動の継続によりコントロールレベルに回復した。一方、海馬の BrdU 陽性細胞数で調べた神経新生により生まれた神経細胞の生存状況は TRP 欠乏食飼育を行った全ての群で低下した。この低下は中強度または高強度運動の継続により改善した。これらの結果より継続的な運動は TRP 欠乏状況下においても神経新生を増加させることが明らかになった。
5. 海馬での TRP および 5-HT 量は TRP 欠乏食飼育により共に低下した。この低下は定期的な運動により改善しなかった。しかし、継続的な運動を行わせた群では中強度および高強度運動ともに海馬のノルアドレナリンが増加した。

【まとめ】

TRP 欠乏単独はうつ様行動を引き起こさせず慢性的なストレスがうつ様行動を引き起こさせることが示唆された。そして、継続的な運動は中強度および高強度の運動ともに脳内 5-HT 量の改善を伴わずにストレス由来のうつ様行動を防ぐことが示唆された。また、運動によるうつ様行動の改善には運動によるノルアドレナリンの増加、海馬での神経新生の増加が関係する可能性が示唆された。一方、TRP 欠乏は単独でも記憶力の低下をもたらし、継続的な運動は短期記憶のみを改善することが示唆された。