

2. 公募研究 4) 高ストレス感受性動物が低強度トレッドミル走運動をストレスと受容する脳機構の解明

リハビリテーション科学部/全学教育推進センター

井上恒志郎

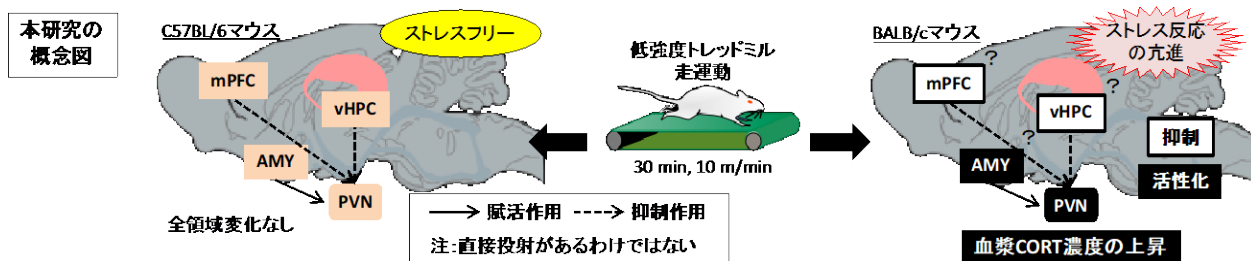
1990年代以降、運動が記憶や情動行動の調節を担う海馬の神経可塑性と機能を高めることが多数報告され、健常動物では、その効果が運動強度依存的に異なることも確認されている。運動時、強度を漸増すると、中強度付近から血中乳酸値が急増する。この点を乳酸性閾値(LT)といい、我々は、LT未満の低強度トレッドミル走運動(LTR)がラット海馬の神経新生と記憶能力を高める一方、LT越えの高強度トレッドミル走運動(HTR)ではこれらの効果がないことを報告している(Inoue et al., 2015)。LT強度以上では、運動がコルチコステロン(CORT、ストレスホルモン的一种)の分泌促進や視床下部室傍核(PVN、ストレス中枢)の活性化を引き起こすため(Soya et al., 2007)、海馬への強度依存的な運動効果の違いは、ストレスの有無によって左右されるといえる。

これら健常動物での研究に加えて、近年我々は、ストレス感受性が高いBALB/cマウス(Abe-Higuchi et al., 2016)で運動の影響を検討している。これまでに、LTRによる不安・うつ様行動の悪化、すなわち海馬機能の増悪やCORT分泌の促進を確認している。運動様式に着目すると、トレッドミル走運動は強制的な運動である。従って、これらの結果は、たとえ軽い強度でも、運動を強いることがBALB/cマウスにとってストレスとなり、海馬に悪影響を与えることを示している。しかしながら、健常動物で非ストレスであるLTRがなぜBALB/cマウスでストレスになるのか、この違いを生む脳機構は不明である。

生体のストレス反応は視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸によって調整される(Selye, 1936)。HPA軸の起点になるのがPVNであり、PVNの活性化は最終的に血中CORT分泌を促進する。またPVNの上流には、扁桃体(AMY)や内側前頭前野(mPFC)、腹側海馬(vHPC)などがあり、PVNに対してAMYは賦活作用、mPFCとvHPCは抑制作用が報告されている(Ulrich-Lai et al., 2009)。前述したBALB/cマウスにおけるLTRによるCORT分泌の促進を踏まえると、次の仮説が成り立つ。

1、BALB/cマウスでは、LTRがPVNの活性化を引き起こし、その際、AMYの活性化やmPFC、vHPCの抑制が単独または複合的に起こっている。

2、PVN上流領域の神経活動の変化は、PVNの活性化と正または負の相関関係があり、特に強い相関がみられる領域がPVN活性化調節の候補領域となる。

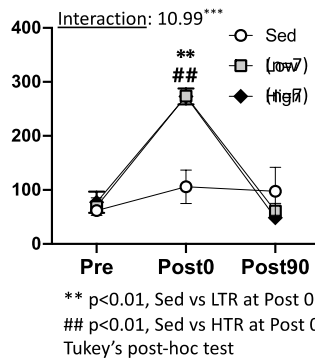
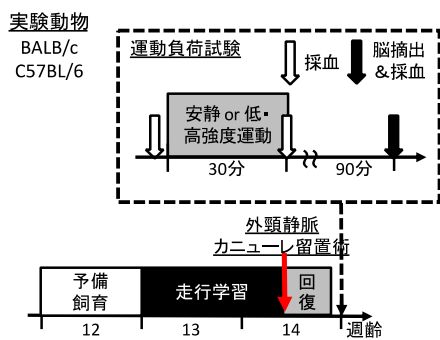


本研究では、この仮説を検証し、ストレス感受性の高い動物がどのような脳機構を介して強制運動をストレスと受容しているのか、その調節の中核となる候補脳領域の解明を目指す。実験では、健常動物(C57BL/6マウス)とBALB/cマウスを、強度依存性も合わせて検討するために、30分の安静またはLTR(<LT, 10 m/min)、HTR(>LT, 25 m/min)に暴露し、血中CORT濃度の経時的变化と各脳領域(PVN、AMY、mPFC、vHPC)の脳神経活動の違いを比較検討する(実験1、下図A)。その後、候補領域が実際にLTRによるストレス惹起に関

与しているかどうかを、神経活動の賦活・抑制剤を用いて検討する(実験 2)。

現在、実験 1 の血中 CORT 濃度の RIA 測定が終わり、各脳領域の神経活動の解析を進めている。現在までに、BALB/c マウスでは LTR と HTR による運動直後の血中 CORT 濃度の上昇(下図 B)、C57BL/6 マウスでは HTR のみでの運動直後の血中 CORT 濃度の上昇(下図 C)を確認している。この結果は、BALB/c マウスでは強度に関係なくトレッドミル走運動がストレスになる一方、C57BL/6 マウスでは先行研究と同様に高強度でのみストレスになることを示しており、本研究の目的達成のためのモデルづくりは上手くいった。今後は、このモデル(同一個体)で、各脳領域の神経活動・ストレスマーカー(c-fos, CRH など)の解析を進め、神経活動の変化を詳細に検討していく。

(A) 実験1のプロトコル



運動の海馬に対する有益効果はメタ解析でも確かめられているが、運動条件や処方対象の特性を考慮した研究の不足が問題視されている(Firth et al., 2018)。我々の一連の研究は、ストレスを感じやすい個体では、たとえ軽い強度でも無理に運動をさせることは、ストレスと海馬への悪影響という観点から控えるべきであることを示唆する知見になる。速やかに解析を進め、本研究が脳の健康やストレスマネジメントを標的とした運動処方への橋渡しの一助となるよう尽力したい。