

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 陳 冲

主査 教授 吉岡 充弘
審査担当者 副査 教授 佐々木 秀直
副査 教授 渡邊 雅彦
副査 教授 久住 一郎

学 位 論 文 題 名

The neurobiological basis of the antidepressant-like effect of exercise
(運動の抗うつ様効果の神経生物学的基盤に関する研究)

運動のストレス緩和作用や抗うつ作用はよく知られているが、一方、運動はストレスホルモンとして知られているコルチゾールの基礎値をあげる。その神経生物学的メカニズムはまだわかっていない。本研究では 3 週間のホイールランニングにより、強制水泳で抗うつ様効果を有することを示した。脳内微小透析法により、運動はラット内側前頭前野 (mPFC) におけるコルチコステロン (CORT) の基礎値を上昇させ、強制水泳への反応性 CORT を抑制した。運動により mPFC におけるドーパミン (DA) を上昇させた。また、運動の抗うつ様効果は脳局所注入法により mPFC に注入したドーパミン D2 受容体 (D2R) の拮抗薬により消失した。以上の結果から、運動は mPFC における DA の濃度を上昇することで、D2R を介して抗うつ様効果を有することが考えられた。また、脳局所注入法により mPFC に注入したグルココルチコイド受容体 (GR) の拮抗薬により、運動の抗うつ様効果がなくなり、運動による上昇した DA も対照群の濃度に戻った。この結果から、運動により上がっている CORT 基礎値は上昇した DA に関わり、抗うつ様効果に必要であることが考えられる。以上の結果から、運動は CORT-GR-DA-D2R の因果的通路を通して抗うつ様効果を発現する。

審査にあたり、まず副査の佐々木教授からなぜ mPFC を選択したかについて質問があり、申請者は、mPFC はストレス対応の最高中枢だと回答した。副査の渡邊教授からどのようなメカニズムで CORT が DA を増加するかについて質問があり、申請者は、mPFC の中脳 VTA の DA ニューロンに投射している glutamate ニューロンを活性化することで、中脳 VTA の DA ニューロンを活性化させ、mPFC への DA 放出を増加すると回答した。副査の久住教授から、抗うつ効果を明らかにするにはどのような実験が必要かについて質問があり、申請者は、chronic mild stress 群、chronic mild stress + 運動群のような実験系が必要だと回答した。最後に主査の吉岡教授から強制水泳試験における swimming は 5-HT と、climbing は noradrenaline と関係あると考えられているが、この実験ではその結果と一致しないのはなぜかとの質問があり、申請者は、この実験は mPFC のみの検討で、swimming や climbing は他部位の 5-HT や noradrenaline と関係あるかもしれないと回答した。

この論文は、運動の抗うつ様効果の神経生物学的基盤解析とストレスホルモンである CORT を上昇させるにも関わらず、抗うつ様効果を有するメカニズムを神経伝達物質の観点から明らかにしたもので、これらの結果は高く評価され、うつ病の病態の解明、運動療法の臨床への応用、抗うつ薬の開発へ大きく寄与できると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。