

2020年11月30日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学  
学校法人藤田学園 藤田医科大学

## 軽運動が育むメンタルヘルス ～発育期の低強度運動は統合失調症様の行動異常の発症を抑制する～

統合失調症は重篤な精神疾患の一つです。未だ根本的な治療方法は確立されていないことから、予防戦略開発が求められています。統合失調症は出産前後に生じた神経発達障害（発症脆弱性）に思春期以降ストレス等が加わって発症すると考えられており、発育期の環境の改善による予防効果が検討されてきました。運動は心の健康（メンタルヘルス）の増進に有益であることから、発育期の運動習慣が精神疾患対策に有用であると期待されますが、実際に発症を予防するかどうかは不明でした。

近年、ヨガやジョギングなど軽い強度の運動（低強度運動）でも脳の前頭前皮質の機能を高めることが明らかとなりました。前頭前皮質は注意や集中など高次の認知機能（実行機能）を司る脳の領域で、統合失調症ではその機能が低下すると考えられています。

本研究では、統合失調症モデルマウスに、発育期に相当する期間に低強度運動を課すことで統合失調症様の行動異常が抑制できるかどうか、さらにはモデルマウスで低下した前頭前皮質の機能が改善するかどうかについて検討しました。その結果、発育期に低強度運動を4週間課すことにより、行動異常がほぼ完璧に改善されました。また、モデルマウスの前頭前皮質では細胞内の情報伝達に異常がみられましたが、運動により正常化することを見出しました。

今後、本研究成果を手がかりとして、統合失調症の発症予防につながる運動療法の開発に向けた新たな研究が加速することが期待されます。

### 研究代表者

筑波大学 体育系

ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター(ARIHHP)

征矢 英昭 教授

藤田医科大学

鍋島 俊隆 客員教授

## 研究の背景

現代社会において、精神疾患は人々のQOL (Quality of Life) を著しく損なわせています。統合失調症は精神疾患の中でも罹患者が多く、治療の第一選択として抗精神病薬が用いられていますが、難治性の患者さんもいることから、統合失調症の発症を予防する方略の開発が強く求められています。

統合失調症は、周産期の神経発達障害で生じた発症脆弱性に思春期以降ストレス等が加わり発症するとされ、発育期の環境による予防法としてメンタルヘルス増進に寄与する運動が注目されており、その有用性が検討され始めています。しかし、発育期の身体活動と統合失調症発症リスクに関する知見は観察研究から得られたものにとどまっており、基礎研究においても運動を対象とした報告は少なく、運動が統合失調症の発症を予防することを直接的に示すエビデンスは不足しています。

これまでに、健常なげっ歯類を対象に、輪回し運動が神経可塑性を高め、脳機能を向上させることが報告されています。しかし、輪回し運動は速度・時間が不規則で、ヒトの運動様式とは相違点が多いため、詳細なメカニズム研究や臨床への応用には限界がありました。そこで本研究グループでは、乳酸性作業閾値および換気性作業閾値という生理的な運動強度指標に基づくトレッドミル走運動モデル<sup>注1)</sup>を開発し、運動効果の検証を進めてきました。これまでに、ストレス応答や乳酸の蓄積が生じない閾値以下の軽い運動でも神経可塑性や認知機能が高まることを、げっ歯類・ヒト双方で確認しています。統合失調症患者やモデル動物では前頭前皮質の機能が低下しているため、発育期の低強度運動によりモデルマウスで低下した前頭前皮質の機能を改善し、統合失調症様の行動異常を予防すると想定しました。

## 研究内容と成果

### 1. 発育期の低強度運動トレーニングは統合失調症様の行動異常の発症を抑制する

本研究では、胎生期 PCP <sup>注2)</sup> 投与モデルを採用しました。これは、胎生期の母獣に PCP を投与することで仔獣の脳神経発達を障害し、行動異常を引き起こすものです。成熟したマウスやラットに PCP を投与するモデルと比べ、発症過程は臨床の発症機序をより反映しており、病態モデルマウスとしての妥当性も鍋島らによって確認されています (1, 2)。

まず、胎生期 PCP 投与マウスおよびその対照群となる胎生期生理食塩水投与マウス (健常マウス) の体力レベル (換気性作業閾値) を測定し、低強度のトレッドミル走モデルを確立しました。これをもとに、発育期に相当する4週齢から8週齢までの間、トレーニングを課しました (走速度 10 m/min、30 分/回、5 回/週、4 週間)。その後、臨床症状 (陽性症状、陰性症状、認知機能障害) を反映すると想定される行動異常が見られるかどうか、複数の行動実験を用いて検討しました (図 1)。

まず、陽性症状様の行動異常として、PCP を投与した際の行動量の変化を測定しました。先行研究同様、胎生期 PCP 投与マウスでは、オープンフィールド内で低用量の PCP を投与された際に異常なほど行動量が増え、行動感作<sup>注3)</sup>が生じていることが確認されました。これに対し、運動を課した胎生期 PCP 投与マウスでは異常な行動量増加がみられなくなり、健常マウスと同様の行動パターンを示すことが明らかとなりました。

続いて、陰性症状様の行動異常として意欲の低下が生じているかどうかを、強制水泳試験を用いて検討しました。水を張った狭い円柱内でマウスを泳がせると、始めは逃げ出そうと激しく動き回りますが、やがて水に浮いているだけの無動状態となります。胎生期 PCP 投与マウスでは健常マウスと比較して無動時間の延長が見られると先行研究で報告されており、これを意欲の低下として評価しました。本研究においても、胎生期 PCP 投与マウスで無動時間が延長していましたが、運動を課することでこの傾向は見られなくなり、意欲の低下が抑制されることが明らかとなりました。

さらに、認知機能が正常であるかどうかを評価するため、新奇物体認識試験を行いました。この試験では、マウスに二つの物体を探索させた後、一方の物体を別のものに交換して再度探索させます。その際に「提示された物体の一方が入れ替わっている（新奇物体である）ことを認識しているかどうか」を探索行動から推定、記憶の指標として評価するものです。先行研究同様、健常マウスでは取り替えられた物体が新奇であると認識し、この物体に対してより長い時間探索行動を示しましたが、胎生期 PCP 投与マウスではこの行動パターンがみられず、認知機能障害が生じていることが確認されました。これに対し、運動を課すことで健常マウス同様に新奇物体への探索行動が増加し、認知機能が正常化していることが明らかとなりました。

## 2. 運動は胎生期 PCP 投与マウスで低下した前頭前皮質のシグナル伝達能を改善する

発育期の低強度運動トレーニングにより、行動異常と関連する神経系の異常が改善されるかどうかを解析しました。先行研究同様に、胎生期 PCP 投与マウスでは前頭前皮質における NMDA 受容体<sup>注4)</sup>のサブユニットである NR1 の活性化（リン酸化率）が低下していました。これに対し運動効果は見られず、NR1 のリン酸化率は低下したままであり、NMDA 受容体の機能が低下した状態にあると想定されました。

この結果から、グルタミン酸-NMDA 受容体を介した神経系以外の経路に運動効果が生じている可能性を想定しました。そこで、グルタミン酸同様、前頭前皮質において重要な役割を担う神経伝達物質であるドーパミンの代謝を測定しました。その結果、胎生期 PCP 投与によってドーパミン代謝は変化しなかったものの、運動によりドーパミン代謝産物含有量と代謝回転（代謝産物とドーパミンの比率）が変化しており、シナプス間隙<sup>注5)</sup>に放出されたドーパミン量が増加している可能性が考えられました（図2）。

さらに、上述の変化が行動異常の改善に寄与するのであれば、ドーパミンが担うシナプス間のシグナル伝達だけでなく、その下流で生じる細胞内のシグナル伝達にも改善が見られると想定しました。本研究では認知機能障害の改善に焦点を絞り、細胞内でシグナルを伝達するタンパク質の動きに着目しました。先行研究により、新奇物体認識中の記憶形成の過程において、前頭前皮質における ERK1/2<sup>注6)</sup>という分子の活性化（リン酸化）が重要な役割を担うことが報告されています（3）。そこで、本研究では新奇物体認識の学習段階（マウスが物体を記憶している段階）で組織を採取し、前頭前皮質の ERK1/2 リン酸化亢進が生じているかどうかを検証しました。その結果、健常マウスでは ERK1/2 のリン酸化が亢進していたものの、胎生期 PCP 投与マウスではこの傾向が認められませんでした。これに対し、運動を課した胎生期 PCP 投与マウスでは健常マウス同様に ERK1/2 リン酸化亢進が生じることが明らかとなりました（図3）。新奇物体認識試験中の ERK1/2 リン酸化亢進は前頭前皮質ドーパミン D1 受容体を介することが報告されていることから（3）、運動は前頭前皮質の D1-ERK1/2 経路を活性化し、認知機能障害を改善した可能性が示唆されました。

### 今後の展開

本研究では、発育期の低強度運動トレーニングにより統合失調症様の行動異常の発症が抑制されること、そのメカニズムの一端として、前頭前皮質のシグナル伝達能の正常化が関与する可能性を示唆しました（図4）。今後、詳細なメカニズムを解明し臨床研究へと応用するため、現在、網羅的な遺伝子発現解析を通じて運動効果の分子機構の理解を目指しています。また、遺伝子改変モデル動物でも同様に運動効果を検討し、普遍性を検討する予定です。

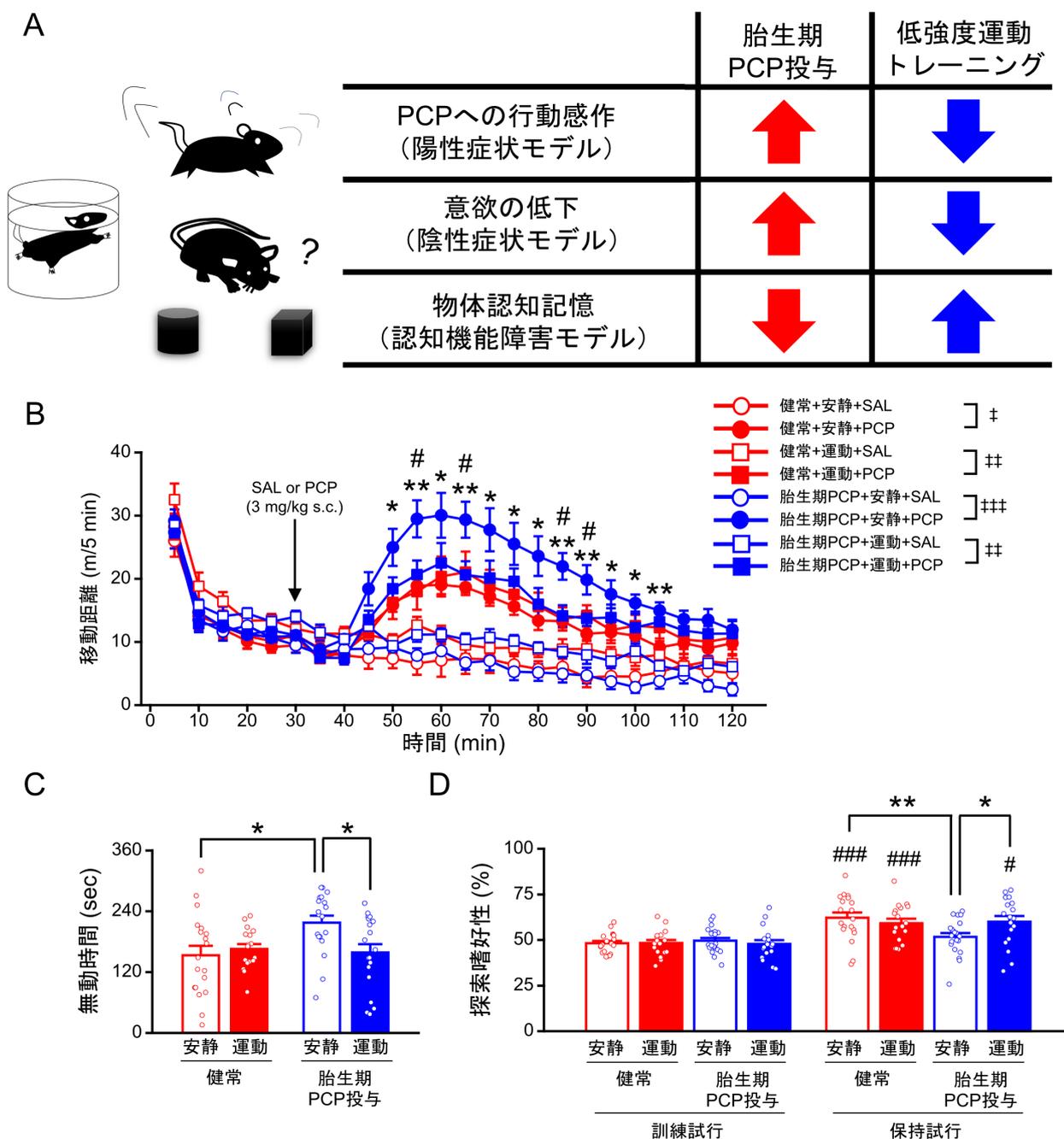


図1 発育期の低強度運動トレーニングは統合失調症様の行動異常の発症を抑制する

A: 臨床症状を反映する行動異常として三つの項目を評価した。胎生期 PCP 投与で形成されたそれぞれの行動異常は運動により抑制された。B: オープンフィールド内での行動量。胎生期 PCP 投与マウスでは、少量の PCP 投与に対して強く反応し行動量が著しく増加したが、運動を課した群では健常マウスと同様の行動を示した。SAL は生理食塩水の略を示す。C: 強制水泳試験の結果。胎生期 PCP 投与マウスでは意欲の低下 (無動状態の延長) が生じたが、運動を課することで健常マウスと同様の行動を示した。D: 新奇物体認識試験の結果。保持試行において、胎生期 PCP 投与マウスでは取り替えられた物体が新奇であるかどうか認識できず、この物体に対する探索行動量が増加しなかった。これに対し、運動を課することで健常マウス同様に探索行動が増加した。\*, \*\*, #, ###, †, ‡, ††: 有意差あり。

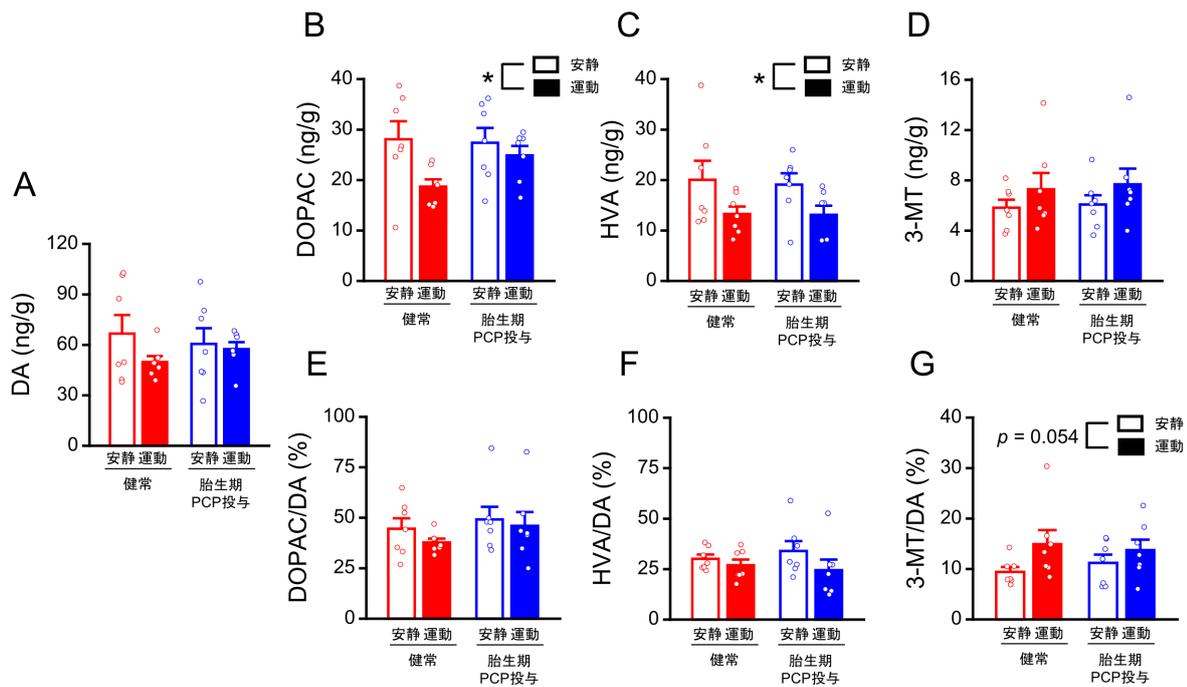


図2 運動は前頭前皮質のドーパミン代謝を改善する

ドーパミンの代謝産物である DOPAC および HVA は運動により減少した一方、代謝回転（代謝産物である 3-MT/ドーパミンの比率）は増加していた。シナプス間隙に放出されたドーパミンが前シナプス側に再取り込みされ、代謝されることで DOPAC が産生されるが、3-MT は放出されたドーパミンが代謝されることから、シナプス間隙のドーパミン量が増加していることが示唆された。A：ドーパミン含有量。DA はドーパミンの略を示す。B:DOPAC 含有量。C:HVA 含有量。D：3-MT 含有量。E:DOPAC/ドーパミン比。F：HVA/ドーパミン比。G：3-MT/ドーパミン比。\*：有意差あり。

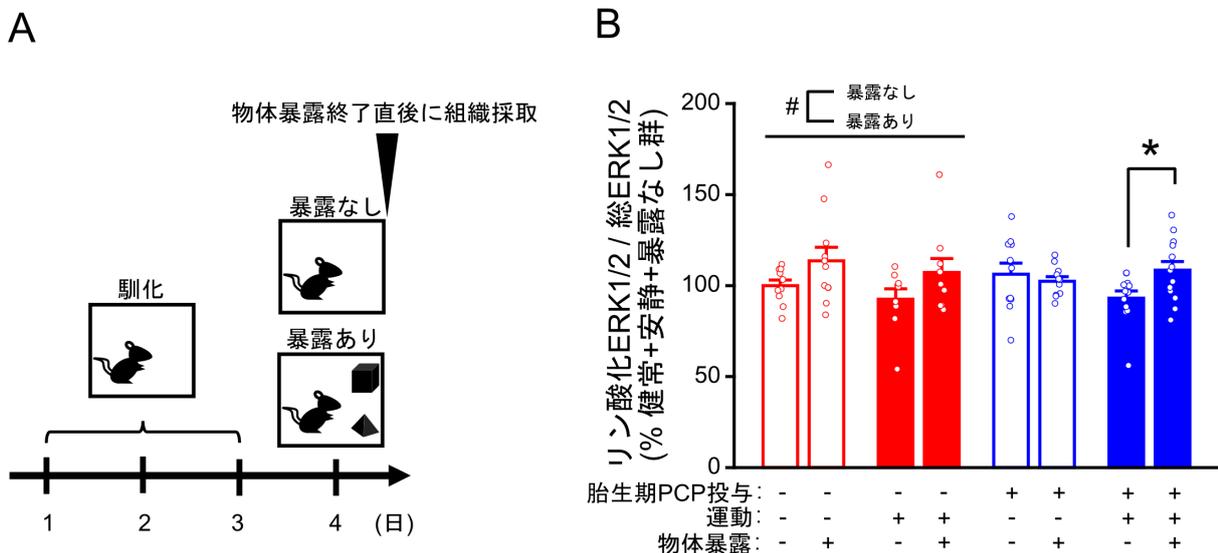


図3 運動は新奇物体暴露直後の前頭前皮質における ERK1/2 リン酸化を亢進する

A：実験プロトコル。マウスに実験装置内を探索させ、装置への馴化を行った後、暴露あり群には2つの物体を設置した装置内を自由に探索させ、物体に暴露させた。暴露なし群は馴化期間と同様、物体の設置していない装置内を探索させた。暴露終了後、即座に前頭前皮質を採取した。B：健常マウス群では、運動の有無に関わらずリン酸化亢進が確認された。一方、運動を行っていない胎生期 PCP 投与マウスではリン酸化の亢進が見られなかった。運動を課すことで健常マウスと同様にリン酸化の亢進が認められた。\*、#：有意差あり。

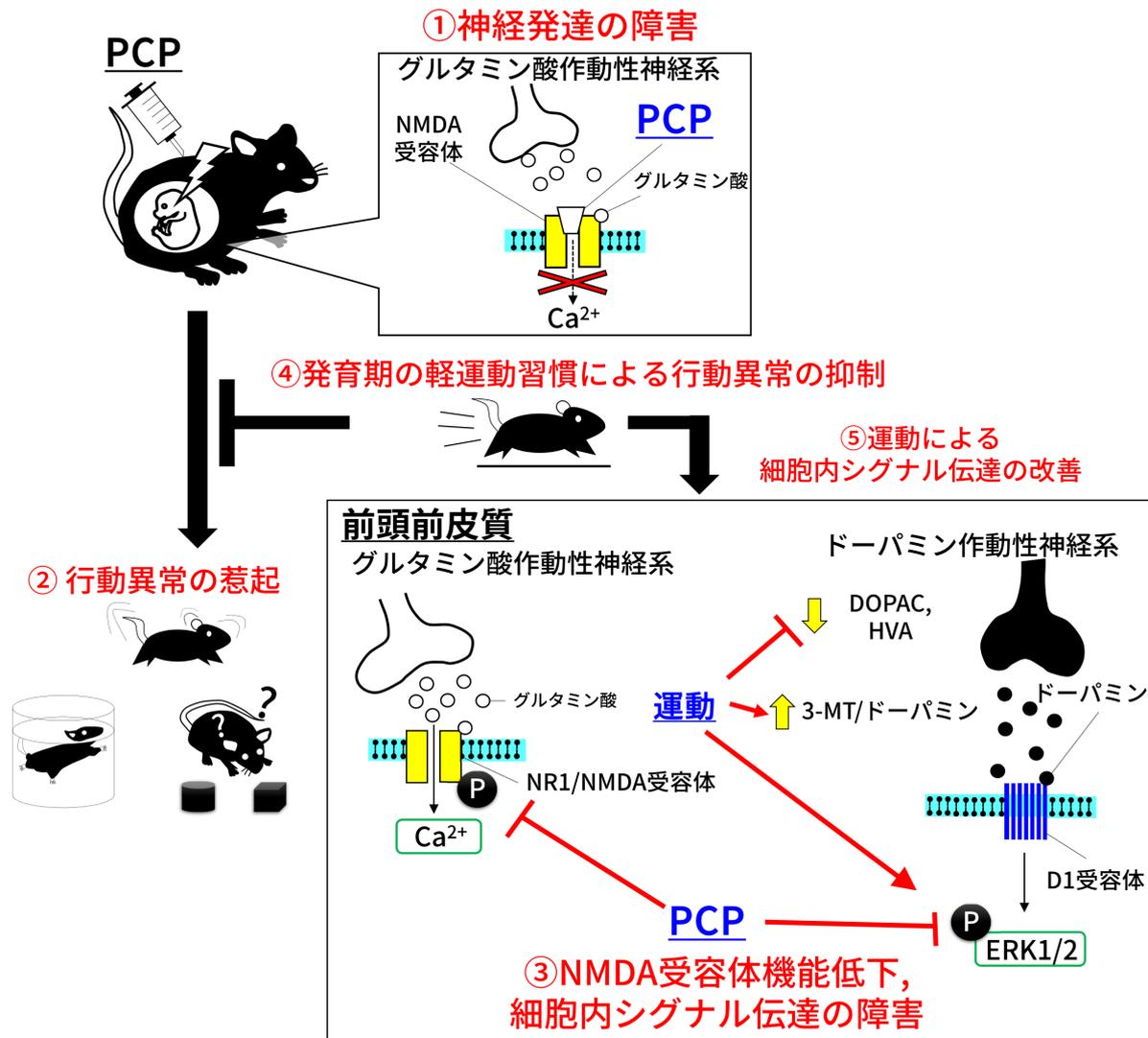


図4 本研究のまとめ図

①胎生期 PCP 投与により神経発達が障害され、②仔獣は統合失調症様の行動異常を示す。③このとき、前頭前皮質では NMDA 受容体活機能低下や細胞内シグナル伝達に異常が生じている。④これに対し、運動は行動異常を抑制し、⑤その際にドーパミン代謝を修飾し細胞内シグナル伝達を改善していることが示された。図中の P はリン酸化による修飾を示す。

## 用語解説

- 注1) 生理的な運動強度の指標に基づくトレッドミル走運動モデル：運動はその強度によって生理的な反応が大きく異なる。例えば、乳酸性作業閾値 (Lactate threshold, LT) と呼ばれる閾値を超えた運動強度では血中乳酸が増加し、換気性作業閾値 (Ventilation Threshold, VT) の場合では呼気中の二酸化炭素量が急増する。このとき、ストレス応答を惹起するホルモンである ACTH の濃度も高まる。このような強度に応じた生理的反応の変化はラットやマウスでも同様に生じるため、LT や VT が出現する速度を基準とし、それ以下を低強度運動、それ以上を高強度運動と設定することができ、マウスやラットとヒトの間で相対的な運動強度を対応させることが可能となる。
- 注2) PCP：フェンサイクリジン (Phencyclidine)。非競合的 NMDA 受容体拮抗薬で、麻薬指定薬物。乱用者が統合失調症患者と酷似した症状を示したことから、実験動物への投与で病態モデルが作成された。抗精神病薬のスクリーニングなど多数の研究で使用されている。
- 注3) 行動感作：一般に薬物を繰り返し投与すると、その薬効は低下する耐性様現象が生じる。一方、中枢神経刺激薬をはじめとした一部の薬物では、反復投与によりその効果が増強する。これは逆耐性現象と呼ばれる。PCP を反復投与されたマウスやラットは低用量の PCP 投与でも著しく行動量が増加し、これを行動感作と呼ぶ。
- 注4) NMDA 受容体：イオンチャネル型グルタミン酸受容体の一種。学習や記憶に重要な役割を担う。3種類のサブユニット (NR1、NR2、NR3) が存在し、それら四つを組み合わせで構成される。このうち NR1 は発現が必須であるサブユニットである。NR1 を構成するタンパク質の一部がリン酸化することで、シナプス後肥厚とよばれる場所から細胞膜状へと輸送され、受容体として機能すると考えられている。
- 注5) シナプス間隙：神経細胞同士は物理的に断絶しており、神経細胞の軸索末端と次の神経細胞の樹状突起の間隙で情報を伝達するスペースをシナプス間隙と呼ぶ。このシナプス間隙にグルタミン酸やドーパミンを始めとした神経伝達物質が放出されることで情報が伝達される。
- 注6) ERK1/2：細胞内で情報を伝達するタンパク質の一つ。NMDA 受容体によるカルシウムイオンの流入やドーパミン受容体を介したセカンドメッセンジャーの活性化により、より上流の酵素がリン酸化されることで活性化し、ERK1/2 をリン酸化する。ERK1/2 自身もリン酸化酵素であり、細胞増殖や分化だけでなく、記憶に関わる転写因子をリン酸化する。

## 参考文献

- 1) Lu L, et al., Int J Neuropsychopharmacol. 13: 877-889, 2010.
- 2) Lu L, et al., Behav Brain Res. 220: 132-139, 2011.
- 3) Nagai T, et al., Learn Mem. 14: 117-125, 2007.

## 掲載論文

【題名】 Preventive role of regular low-intensity exercise during adolescence in schizophrenia model mice with abnormal behaviors.

(発育期における低強度の運動習慣による統合失調症モデルマウスの行動異常抑制効果)

【著者名】 Hikaru Koizumi<sup>a,b</sup>, Taichi Hiraga<sup>a,b</sup>, Leandro K. Oharomari<sup>a</sup>, Toshiaki Hata<sup>a,b</sup>, Takeru Shima<sup>a</sup>, Jang Soo Yook<sup>a</sup>, Masahiro Okamoto<sup>a,b</sup>, Akihiro Mouri<sup>c,d</sup>, Toshitaka Nabeshima<sup>c</sup>, Hideaki Soya<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Faculty of Health and Sport

Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8574, Ibaraki, Japan

<sup>b</sup>Department of Sport Neuroscience, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8574, Ibaraki, Japan

<sup>c</sup>Advanced Diagnostic System Research Laboratory, Fujita Health University, Graduate School of Health Sciences, Toyoake 470-1192, Aichi, Japan

<sup>d</sup>Department of Regulatory Science for Evaluation and Development of Pharmaceuticals and Devices, Fujita Health University, Graduate School of Health Sciences, Toyoake 470-1192, Aichi, Japan

【掲載誌】 Biochemical and Biophysical Research Communications

【掲載日】 2020年11月20日 オンライン版公開

【DOI】 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.032>

### 研究資金

本研究は、文部科学省特別経費プロジェクト「ヒューマン・ハイ・パフォーマンスを実現する次世代健康スポーツ科学の国際研究教育拠点」（平成26～30年度）、日本学術振興会戦略的国際研究交流推進事業費補助金「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム：スポーツ神経科学の国際研究拠点-認知機能を高める運動処方を目指して」（征矢代表、平成26～28年度）、並びに、科学研究費補助金新学術領域研究「意欲と身心パフォーマンスを共に育む次世代運動プログラム」（征矢代表、16H06405）、科学研究費補助金基盤研究（征矢代表、15H01828、18H04081；鍋島代表、17H04252；毛利代表、20K07931）、特別研究員奨励費（小泉、19J12449）、JST未来社会創造事業「世界一の安全・安心社会の実現」領域「快適生活をマネジメントする脳フィットネス戦略」（征矢代表、JPMJMI19D5）の支援を受けました。

### 問い合わせ先

【研究に関すること】

征矢英昭（そや ひであき）

筑波大学 体育系 教授（運動生化学研究室）、ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター（ARIHHP）センター長

〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

URL: <http://soyalab.taiiku.tsukuba.ac.jp>、<https://www.arihhp.taiiku.tsukuba.ac.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL:029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)

藤田学園広報部学園広報グループ

TEL:0562-93-2868

E-mail: [koho-pr@fujita-hu.ac.jp](mailto:koho-pr@fujita-hu.ac.jp)