

氏名（本籍）	小泉 光		
学位の種類	博士（健康スポーツ科学）		
学位記番号	博甲第 9909 号		
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	発育期の低強度運動トレーニングは胎生期 PCP 投与による統合失調症様行動異常を抑制する：前頭前皮質のシグナル伝達能からみた効果		
主査	筑波大学教授	医学博士	征矢 英昭
副査	筑波大学教授	医学博士	大森 肇
副査	筑波大学教授	博士（心理学）	坂入 洋右
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	根本 清貴

論文の内容の要旨

小泉光氏の博士學位論文は、発育期の低強度運動習慣が統合失調症モデルマウスの行動異常を抑制するか、さらにその際の神経機構を前頭前皮質におけるシグナル伝達の観点から検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【背景と目的】

統合失調症は幻覚・抑うつ・認知機能障害など複雑かつ重篤な症状を呈し、罹患者の QOL を低下させる要因となっている。抗精神病薬の開発が精力的になされるも、治療抵抗性を始めとして課題も多い。統合失調症は周産期に生じた神経発達障害に生後のストレスなどが加わり発症することから、発育期の環境調整による発症予防が期待される。

発育期の身体活動がメンタルヘルス増進に寄与することから、運動習慣が統合失調症の発症予防に奏功する可能性がある。統合失調症の予後因子として低身体活動レベルが挙げられ、自発的な輪回し運動を含む”豊かな環境”で飼育することでモデルマウスの行動異常が抑制されることから、運動の有用性が示されるも、どのような運動様式が有用かといった知見は極めて少ない。

健全なヒトやげっ歯類を用い、ストレス応答を伴わない低強度運動が神経可塑性を高め、認知機能向上に寄与することが報告されてきた。一過性の低強度運動は、前頭前皮質依存的な認知課題中の神経活動を高め、課題成績を向上させる。これに対し、統合失調症の病態生理として前頭前皮質の機能低下が生じていることから、発育期の低強度運動がこれを改善し、行動異常発現を抑制する可能性がある。

そこで著者は、発育期の低強度運動トレーニング（Low-intensity exercise training: LET）が胎生期 PCP 投与による統合失調症モデルマウスの行動異常に及ぼす効果を明らかにすることを目的とし、以下の 3 つの研究課題を検討している。まず、病態モデルマウスを用い、低強度走運動モデルを確立し（研究課題 1）、発育期の運動トレーニングが行動異常に及ぼす効果を行動学的観点から検討している（研究

課題2)。さらに、行動異常改善の神経科学的背景として、LET が前頭前皮質のシグナル伝達の異常に及ぼす効果を検討している(研究課題3)。

【対象と方法】

著者は、胎生期 PCP 投与による統合失調症モデルマウスを作成し、3つの研究課題について検討している。まず、漸増負荷走行試験により換気性作業閾値(VT)を推定、低強度および高強度の走速度を設定した後、固定負荷走行試験時の血中乳酸値から強度設定の妥当性を確認している(研究課題1)。続いて、4週間の運動介入としてLET および高強度運動トレーニング(High intensity exercise training: HET)を実施し、統合失調症様の行動異常に与える影響を比較・検討している(研究課題2)。さらに、研究課題2で得られた成果を元に、LETに焦点を絞り脳内神経基盤を検討している。LETを課した後、NMDA受容体サブユニットNR1リン酸化率を定量するとともに、ドーパミン代謝を測定している。加えて、認知課題中に誘導される細胞内シグナルとしてCaMKIIならびにERK1/2の活性を定量している(研究課題3)。

【結果】

研究課題1では、健常マウス(胎生期生理食塩水投与マウス)および胎生期PCP投与マウスともに20 m/min付近にVTが出現し、10 m/minが低強度走運動として妥当であることを示している。研究課題2では、胎生期PCP投与により行動感作、意欲の減退、認知機能障害が生じていたが、LETにより改善することを示している。また、HETは慢性的なストレス暴露の兆候を示すとともに、意欲の減退や認知機能障害に対して改善効果は見られず、行動感作においては増悪する結果を得ている。研究課題3では、LETがNR1活性の低下に及ぼす効果は見られない一方、ドーパミン代謝を修飾し、DOPAC含有量を減少させ3-MT/DA比を増加させることを示している。さらに、LETが細胞内シグナル伝達に及ぼす効果を検証し、胎生期PCP投与マウスでは新奇物体暴露後に誘導されるERK1/2リン酸化亢進が阻害されているものの、LETがこれを正常化することを明らかにしている。

【考察】

本研究において著者は、発育期のLETは胎生期PCP投与による統合失調症様行動異常を抑制することを明らかにしている。さらに、LETは胎生期PCP投与により低下した前頭前皮質のNR1リン酸化を改善しなかったが、ドーパミン代謝を修飾し、阻害されていた新奇物体暴露誘導性のERK1/2リン酸化亢進を正常化することを示している。この成果は発育期の軽運動処方が統合失調症の発症予防に奏功する可能性を初めて示唆したものである。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、健常な成人や被験動物を用いて脳機能への効果が検討されてきた低強度運動に着目し、認知機能障害を含む様々な行動異常を示す統合失調症モデルマウスへの効果を検討したものである。構成概念妥当性の高い胎生期PCP投与マウスを用い、発育期の低強度の運動が有用であること、さらにはストレス応答を惹起する高強度では効果が得られないことを初めて明らかにした。また、運動効果の神経基盤解明にも取り組み、ドーパミン作動性神経系への影響の一端を解明するとともに、胎生期PCPで阻害されていたセカンドメッセンジャーの活性化が運動により正常化する結果を得た。今後、詳細な因果関係を検証するとともに、遺伝子改変による病態モデルマウスを用いた実験などにより運動効果の普遍性を検証することで、本研究の成果を基盤とした運動処提案案に繋がると期待される。

令和3年1月26日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(健康スポーツ科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。