

〔博士論文概要〕

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

令和2年度

小 泉 光

筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻

統合失調症は罹患者の多い精神疾患であり、人々の QOL を損なう大きな要因である。抗精神病薬の開発が精力的になされるも根本的解決を見ないため、効果的な予防戦略開発が急務である。その際、統合失調症の成因を踏まえると、発育期の環境要因の調整により周産期の神経発達障害の影響を抑制することで、予防戦略開発の活路を見いだせるかもしれない。なぜならば、統合失調症は周産期における母親のウイルス感染 (Brown *et al.*, 2010)、低栄養 (St Clair *et al.*, 2005)、遺伝的素因 (Jaffe *et al.*, 2018) 等により生じた脳神経発達の障害に対し、生後のストレス暴露等が重なることで発症するとされるためである (Belbasis *et al.*, 2018; Misiak *et al.*, 2018)。

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 (Biddle *et al.*, 2011; Das *et al.*, 2016)、発症予防に奏功する運動処方プログラム開発に期待が高まっている。うつ病と同様に (Schuch *et al.*, 2018)、身体活動レベルの低さが統合失調症の予後因子であることが示唆されている (Koivukangas *et al.*, 2010; Okkenhaug *et al.*, 2016; Suetani *et al.*, 2017)。モデルマウスを用いた研究からも、自発的な輪回し運動を含む”豊かな環境”で飼育することで行動異常を抑制することが報告されている (Burrows *et al.*, 2015; Takuma *et al.*, 2014)。しかしながら、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や、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。

運動は神経可塑性を高め認知機能向上に寄与することが広く知られるが (Farmer *et al.*, 2004; van Praag *et al.*, 1999)、自発的輪回し運動が前頭前皮質における神経伝達物質を介したシグナル伝達能を改善することも示唆されている (Schwendt *et al.*, 2003)。また、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 (Byun *et al.*, 2014)。一方、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おり、グルタミン酸作動性神経系 (Javitt, 2007) やドーパミン (DA) 作動性神経系 (Weinstein *et al.*, 2017) の異常が報告され、抗精神病薬開発のターゲットとなっ

ている。これらを踏まえ、周産期の神経発達障害による前頭前皮質のシグナル伝達異常に対し、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と想定した。

そこで本研究では、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た。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た (研究課題1)。次に、この運動モデルを用い、発育期の運動トレーニングが行動異常に及ぼす効果を検討した (研究課題2)。最後に、行動異常の改善のメカニズムとして 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た (研究課題3)。以下に、各研究課題の結果を示す。

【研究課題1】胎生期 PCP 投与マウスにおける低強度運動モデルの確立

健常マウスおよび胎生期 PCP 投与マウスの運動モデルを確立するため、漸増負荷走行試験および固定負荷走行試験を行った。その結果、両動物の換気性作業閾値 (VT) は 20 m/min 付近に出現し、有意な差は認められなかった。これを元に、低強度を 10 m/min、高強度を 30 m/min と設定した。一過性運動後の血中乳酸値の変化から運動強度設定の妥当性が確認された。

【研究課題2】発育期の運動トレーニングが胎生期 PCP 投与による行動異常に及ぼす効果

発育期の LET が胎生期 PCP 投与マウスにおける行動異常に及ぼす効果を検証するため、3つの行動実験を課した。陽性症状モデルとなる PCP への行動感作を評価するため、自発行動量測定を行った。胎生期 PCP 投与マウスでは行動感作が生じており、低用量の PCP 投与で行動量が著しく増加した。一方、発育期に LET を課した群では行動感作が見られないことが示された。

陰性症状モデルとなる意欲の減退を評価するため、強制水泳試験を課した。胎生期 PCP 投与マウスでは無動時間が延長しており意欲の減退が見られたが、LET を課すことで抑制された。

認知機能を評価するため、新奇物体認識試験を課した。保持試行において胎生期 PCP 投与マウスでは新奇物体に対する探索行動が増加せず、認知機能が低下していたが、LET を課すことで健常マウスと同等の探索行動を示し、認知機能が改善することが示された。

(論文投稿予定のため一部の成果のみを公表)

【研究課題3】LET が胎生期 PCP 投与による行動異常を抑制するメカニズム検討

病態の分子基盤と想定されるグルタミン酸作動性神経系の機能低下に対し、発育期の LET が及ぼす効果を検討した。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 受容体サブユニットである NR1 のリン酸化率が低下していた。これに対し LET の効果は見られず、NR1 リン酸化率の低下は正常化しなかった。

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 DA の代謝を測定した。その結果、胎生期 PCP 投与によって DA 代謝は変化しなかったものの、運動により DA 代謝産物含有量と代謝回転が変化していた。

上述の運動効果が行動異常の改善に寄与するのであれば、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シグナル伝達にも改善が見られると想定した。そこで、LET が新奇物体認識試験中の細胞内シグナル伝達に及ぼす効果を検討した。その結果、健常マウスでは新奇物体暴露により記憶の固定に関わる 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ず、LET を課すことで正常化することが明らかとなった。

(論文投稿予定のため一部の成果のみを公表)

本研究により、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た。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、DA 代謝を調整し、胎生期 PCP 投与で阻害されていた物体暴露誘導性の ERK1/2 リン酸化亢進を正常化した。したがって、LET が胎生期 PCP 投与マウスの行動異常を改善する背景として、前頭前皮質における DA-ERK1/2 シグナル伝達の促進が関与していることが示唆された。

先行研究では、運動条件が曖昧な輪回し運動を含む豊かな環境により、遺伝子改変マウスの統合失調症様行動異常の抑制効果を報告している (Burrows *et al.*, 2015; Takuma *et al.*, 2014)。これに対し、本研究ではヒトでも用いられる運動強度指標である VT を事前に測定し、それを基準とした運動条件を用いて行動異常に及ぼす効果を検討した。その結果、ストレス応答を惹起する高強度運動の運動ではなく低強度の運動が有用であることを明らかにした。これは、軽運動でも十分に統合失調症の発症予防に奏功することを示唆する結果である。誰もが手軽に実施できる軽運動であれば、運動処方として実施した際もアドヒアランスを担保することができるかもしれない。一方、高強度の運動では一部の行動異常が増悪する傾向が見られた。これは、運動も医薬品と同じく”適切な用法用量を遵守する”重要性を示唆するものであり、社会実装する上では強度設定に十分に留意しなければいけないことを示している。

しかし、本研究を臨床につなげるためには、解決すべきいくつかの課題がある。まず、低強度運動が PCP への行動感作・意欲の減退を抑制したメカニズムが十分に明らかではない。また、新奇物体暴露時の細胞内シグナルカスケード活性化は明確にすることができたが、実際にこの上流にあると想定される DA 放出や DA 作動性神経系の活性を直

接的に確認できていない。今後、詳細な検討を行うとともに、遺伝子改変モデルを用いて運動効果の普遍性を確認していくことが必要である。