

氏名(本籍)	武藤 順子(神奈川県)
学位の種類	博士(体育科学)
学位記番号	乙第22号
学位授与年月日	平成28年3月10日
学位授与の要件	日本体育大学学位規程第5条第2項の学位は、大学院学則第35条第2項の規定により授与する。
学位論文題目	運動の抗うつ効果と脳内イノシン濃度との関係 — イノシン経口投与および運動からみた検討 —
審査員	主査 教授 大野 誠 副査 教授 中里 浩一 副査 教授 井川 正治

### 論文審査結果の要旨

本論文の目的は、運動負荷およびイノシン経口投与による脳内イノシン濃度の変化と抗うつ効果との関係について明らかにし、うつの予防ないし改善に有効な方策をさぐることである。第2章では、マウスに高強度、中強度、低強度の運動を負荷し、大脳半球を用いて各運動負荷後の脳内イノシン濃度を比較した。第3章では、初代培養したラット胎仔の大脳皮質神経細胞を用いてイノシンの神経保護効果について検討し、つぎにこの作用がアデノシン受容体を介するか否かについて検討した。第4章では、イノシン経口投与後に脳を単離し、大脳半球を用いて脳内イノシン濃度の変化を調べ、イノシンによる抗うつ効果の発現機序について検討した。つぎに予測不可能な慢性ストレス負荷したマウスにイノシンを4週間混餌摂取または10日間水溶液として飲用させた後、強制水泳試験またはショ糖嗜好性試験を実施して、イノシン摂取による抗うつ効果について検討した。

以上の実験より、以下の知見が得られた。

1. 高強度運動負荷終了1分後に脳内イノシン濃度が有意に上昇した。
2. 低、中強度運動負荷終了1分後に脳内イノシン濃度は若干上昇したが、対照と比較して有意な差はみられなかった。
3. イノシン(0.33mg/g B.W.)の経口投与1時間後に脳内イノシン濃度の上昇が確認された。
4. 4週間のイノシン(0.2mg/g B.W.)混餌摂取または10日間のイノシン水溶液飲用により、抗うつ効果が確認された。
5. 初代培養したラット胎仔の大脳皮質神経細胞にイノシンを添加したところ、生細胞数の増加が観察され、イノシンの神経保護効果が確認された。この作用はアデノシンA1, A2A受容体を介し、MAPKが関与することが確認された。
6. イノシンによる抗うつ効果には、海馬の細胞増殖の促進、MAPKリン酸化比の増加、ならびにBDNF mRNA発現の増加が関与することが確認された。

運動による抗うつ効果のメカニズムの全貌はいまだ解明されていない。古くから脳細胞のシナプス間隙におけるセロトニン濃度の減少がうつの原因であると考え「モノアミン仮説」をベースに、抗うつ剤が開発されてきた。また、運動や抗うつ剤投与により海馬においてVEGFやBDNFが増加し、海馬歯状回の神経細胞の増殖、神経細胞の生存率の増加、神経突起の伸展により抗うつ効果の発現することも明らかになってきた。

本研究では核酸代謝物であるイノシンの脳内濃度の変化に着目し、一過性の高強度運動負荷およびイノシン単回経口投与のいずれにおいても脳内イノシン濃度が増加することを確認した点がこの分野の新知見であり、さらに4週間のイノシン混餌摂取または10日間の水溶液飲用により抗うつ効果が発現することを確認した意義は大きい。とくにイノシンの長期摂取では単回のイノシン経口投与量よりも少ない投与量で抗うつ効果が確認されたことは興味深く、低、中強度の運動にイノシン経口投与を併用することで、抗うつ効果の得られる可能性が示唆された。そこで、低強度ないし中強度の定期的なトレーニングに加えてイノシンを経口摂取することにより、抗うつ効果が得られるか否かについて今後検討してみる意義は大きく、より実用的な方法の開発につながる可能性があると考えられる。

本論文は運動負荷とイノシン経口投与による抗うつ効果について、脳内イノシン濃度の変化から初めて言及・検討した点で、博士論文として高く評価されると判断された。

## 学 力 確 認 の 結 果 の 概 要

武藤順子氏の学力確認は次の手続きを通して行われた。

- 1) 大学院博士課程の研究生受け入れに関する本学の規定に基づいて、学歴、職歴、研究業績に関する審査に合格し、十分な学力を備えていると判断された。
- 2) 筆頭著者として審査を受けた英文2本、和文1本の関連論文を発表しており、とくに英文論文はIFが各々5.1、2.9ときわめて影響度の高い学術誌に掲載されている点は高く評価される。
- 3) 2007年～2009年本学大学院前期博士課程健康科学・スポーツ医科学系：研究員ならびに2009年～2013年本学大学院後期博士課程健康科学・スポーツ医科学系：研究生として研究を遂行し、この間に国内学会で4回、国際学会で1回の発表を行い、体育科学の分野における十分な学力ならびに英語力を備えていると判断された。

以上の点から、博士(体育科学)にふさわしい学力と国際的な見識を備えていると判定した。

## 最 終 試 験 結 果 の 概 要

最終試験は平成28年1月20日14～15時の間、口述試験として実施された。

平成27年12月最終発表会の後に審査員から論文の章立てについて修正するよう指示を受けていたため、受験者には修正した論文内容の概要について説明を行わせ、つづいて論文に対する質疑応答がなされた。

審査員から各章を構成する実験の方法および結果さらに考察に対して、いくつかの質問が出されたが、受験者からは適切な回答が行われた。最終的には論文はほぼ周到に作成されており、細部を若干修正す

ることによって、博士論文として受理することが可能であり、武藤順子氏は博士（体育科学）の学位を取得するにふさわしい学力ならびに見識を備えていると評価され、審査員全員が一致して合格と判定した。