

# 身体活動の炎症反応機構を介した精神的健康への影響

## －精神衛生上の問題に対する進化・適応的視点からのアプローチ－

梶原 隆真

### 1. 本稿の射程と視点

現代日本において、精神的不調を訴える人が増加していることが社会問題として度々取りざたされるが、そのような精神衛生上の問題の背景要因として、近代的な生活様式と、ヒトが適応進化の過程で獲得した身体機能との間に、ミスマッチが生じていることが注目されている。この観点では、社会的孤立、社会・経済的格差の生じやすさの変化や、農耕開始以降の未来志向性思考の頻度の変化などの社会的要因が中心のミスマッチから、身体活動、食習慣、微生物曝露の変化などの生理学的要因が中心のミスマッチまで、様々な要因が議論されている (Chaudhary & Salali, 2022; Gurven & Lieberman, 2020)。本稿では、精神衛生上の問題に関する生理学的要因に着目し、その中でも代表的なミスマッチとして、身体活動不足に焦点を当てる。

ヒトは、他の霊長類と比較して子育てにかかるコストが大きいため、狩猟採集による養育を行うにあたり、高レベルの身体活動を行う生態が選択された可能性がある (Lieberman et al., 2021; Raichlen & Lieberman, 2022)。ところが、先進国の人々の身体活動量は、進化的適応環境と類似した生活を営んでいる狩猟採集民と比較して、大幅に少ない (Pontzer et al., 2018)。身体活動と類似した用語に運動があるが、身体活動 (Physical Activity) とは、エネルギー消費を必要とする骨格筋による身体の動きであり、運動 (Exercise) とは、体力の改善や維持を最終的または中間的な目的として、計画され、構造化され、定期的に行われる身体活動のサブセットである (Caspersen et al., 1985; 厚生労働省, 2023)。すなわち、生活の中で歩くことや階段を上ることなども身体活動に含まれる。この身体活動の不足は、身体の炎症と関係すると考えられている。炎症とは免疫系によって引き起こされる身体の防御反応である。異物の排除や組織の修復に不可欠な反応で、身体にとって有益な機能である一方、炎症中は、発赤・腫脹・熱感・疼痛、そして機能障害が代表的な徴候としてよくみられ、場合によっては有害となることもある。身近な炎症の例として、かぜの時の喉や、身体表面の傷口などで目にするが、炎症は、臓器など身体内部のさまざまな組織でも生じる。炎症のうち、数日から数週間で症状が治まるものを急性炎症、数か月を経ても続くものを慢性炎症とよぶ (審良ら, 2024; 山下, 2023)。慢性炎症は、生活習慣病や精神障害などの非感染性疾患の発症をまねくなど、人々の生活に有害な結果をもたらす可能性が指摘されている (Burini et al., 2020)。炎症は生物学的に根底的な機能であり、多くの個人で共通する一般的なメカニズムだと考えられる。このことから、精神障害や非臨床レベルの気分の低下の発生機序において、炎症が介在するメカニズムを詳細に明らかにすることは、

将来的に、精神衛生上の問題を解決するための広く一般に適用可能な応用・介入処置の開発に繋がる可能性があるといえる。この論文では、身体活動が、炎症・抗炎症反応を介して精神衛生上の問題と関係すること、および当該分野が取り組むべき残された課題について、生物学的視点および進化心理学的視点から知見をまとめつつ概説する。

## 2. 身体活動と炎症の関係

先述の通り、身体活動と精神衛生上の問題を繋ぐメカニズムの一つとして炎症が考えられる。身体活動は、その強度が高負荷な場合は一時的な炎症作用をもたらす可能性があるものの(Cerqueira et al., 2020)、総合的な効果として身体に抗炎症作用をもたらすとされている(Burini et al., 2020; Gleeson et al., 2011; Nimmo et al., 2013)。身体活動の抗炎症作用に関する主要なメカニズムとして、脂肪量が減少することによる効果が挙げられる。脂肪組織は、炎症性のサイトカイン(免疫関連の情報伝達を行うタンパク質)のインターロイキン-6 (IL-6)や腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )を含む、多種の炎症性の情報伝達物質を産生する能力を有しており、これらの生産は肥満とともに増加する(Ouchi et al., 2011; Sattler & Olefsky, 2017; Wood et al., 2009)。その一方で、身体活動は、年齢に関係なく男性と女性の両方で、体重の減少がみられなくとも、腹囲や内臓脂肪を減少させることが可能である(R. Ross & Bradshaw, 2009)。さらに、身体活動と食事制限による介入が肥満に及ぼす影響に関するメタアナリシスでは、身体活動は食事制限と比較して、体重減少がない場合の内臓脂肪の減少効果が大きいことが示唆されている(Verheggen et al., 2016)。したがって、定期的に身体活動を行う習慣は、脂肪組織の縮小、および肥満に伴う慢性炎症の改善を介して身体に対して長期的な抗炎症作用をもたらすと考えられる(Metsios et al., 2020)。実際に、習慣的な身体活動量と、IL-6やC反応性タンパク質(C-reactive protein: CRP)を含むいくつかの肥満で増加するとされている炎症マーカーとの関連を調査した研究では、身体活動量はそれら炎症マーカーの血中レベルと負の関係にあり、さらにこの関係はBMIと、レプチン(脂肪量の代替マーカーであるホルモン)の量によって一部説明されることが示されている(Pischon et al., 2003)。この、身体活動の脂肪量減少による抗炎症効果は、慢性的な(長期間持続する)効果をもたらすと考えられる。

脂肪組織を介した機序以外に、骨格筋由来のサイトカインによる経路も存在する。身体活動中、骨格筋の収縮により、IL-6などのサイトカインが筋線維から放出される(Pedersen et al., 2003; Pedersen & Febbraio, 2012)。この骨格筋由来のIL-6は、一般に炎症性と考えられている脂肪由来のIL-6とは対照的に、炎症性サイトカインのIL-1やTNF- $\alpha$ の産生を阻害することにより、抗炎症作用を引き起こす(Petersen & Pedersen, 2005)。このIL-6がTNF- $\alpha$ 活性を鈍化させる能力は、動物研究だけでなくヒトにおいても実証されており、先にIL-6を投与した介入群は統制群と比較して炎症を誘発する細菌性のエンドトキシンを投与しても、血中のTNF- $\alpha$ レベルの上昇が小さかった(Starkie et al., 2003)。さらに、身体活動による血中IL-6レベルの一時的な上昇は、IL-10やIL-1受容体拮抗薬(IL-1ra)(炎症性サイトカインであるIL-1の作用を阻害する)という強力な抗炎症性サイトカインの分泌を促進する(Petersen & Pedersen, 2005; Steensberg et al., 2003)。このように、身体活動は、骨格筋から産生されたサイトカインによる一連の反応によって、身体に対する抗炎症作用をもたらす。

さらにサイトカイン産生を介した身体活動の抗炎症効果は、急性的な（一時的な）効果に留まらず、習慣的な身体活動によって長期的に身体の炎症反応や炎症状態に変化をもたらす。つまり、身体活動不足は慢性的に高い炎症レベルをもたらす可能性がある。横断調査により、習慣的な身体活動の量と炎症マーカーである IL-6 や、CRP の血中レベルとの間に負の関連があることが報告されている(Fischer et al., 2007; Kasapis & Thompson, 2005)。身体的不活動は内臓脂肪の蓄積や肥満と関連し、それにより慢性炎症をもたらすとも考えられるが、Fischer ら(2007)は、身体活動不足の人は定期的な身体活動習慣を持つ人と比較して、肥満、年齢、性別、喫煙とは無関係に、炎症マーカーである IL-6、および CRP の血中レベルが高いことを示した。また、習慣的に高強度の身体活動を行っている人は、そうでない人と比較して高強度身体活動による血中のサイトカイン変動が弱いことが示唆されている(Gokhale et al., 2007)。これは、習慣的な身体活動によって筋肉中に IL-6 受容体発現が増強され感受性が維持・強化されることによると考えられる(Burini et al., 2020)。他方、Pedersen & Febbraio (2012)は、筋肉の不使用が IL-6 抵抗性と IL-6 の血中レベルの上昇につながる可能性を提案している。実際に、座りがちであるなど、身体活動をあまり行わない身体的不活動状態は、それ自体が炎症を引き起こすリスク因子として認識されている(Le Roux et al., 2022)。

エネルギー消費の観点からも、身体活動が炎症を抑制する可能性が支持されている。身体活動量とエネルギー消費量の関係は、線形ではなく、エネルギー消費量の総量には制限があり、身体活動量が一定レベルを超えると、身体活動量が増加してもエネルギー消費量の変化は横ばいになることが示されている(Pontzer et al., 2016)。例えば、現代の西洋人は狩猟採集民と比較し、身体活動量が大幅に少ないにも関わらず、一日当たりのエネルギー消費量は同等であることが発見されている(Pontzer et al., 2012)。これは、非筋肉組織の生理学的活動もエネルギー消費量に寄与しているからであると考えられており、身体活動量で多くのエネルギー消費が行われている場合、炎症や過剰な免疫活動を含む生理的活動が抑制されることで、消費エネルギー量の総量が調整されている可能性が提案されている(Pontzer et al., 2016, 2018)。逆に、身体活動の不足は、それによって消費されなかったエネルギーを介して過剰な炎症や免疫活動などの生理的活動をもたらしている可能性がある(Pontzer, 2022)。

このように、身体活動は多様な経路で身体の炎症（抹消炎症）を抑制する効果を持ち、習慣的に身体活動を行うことは様々な疾患と関係する炎症を低レベルに維持する可能性がある。反対に身体活動を行わないことは、習慣的に身体活動を行っている状態と比較してベースラインとして高い炎症レベルをもたらす可能性がある。

### 3. 炎症と気分・感情の関係

炎症は脳を含む中枢神経系への作用を介して行動や感情にも関与していると考えられる。炎症は免疫細胞からの炎症性サイトカインの放出によって生じるが、サイトカインは、末梢で免疫活動を引き起こすだけでなく、脳にも影響を及ぼす能力を持つ。具体的には、血液循環中のサイトカインが飽和輸送システムを介して血液脳関門を通過する経路、または脳の部位の中で血液脳関門がない脳室周囲器官を経由する経路、そして抹消のサイトカインが迷走神経などの抹消求心性神経を活性化し脳内でのサイトカイン合成を促進する経路によって、末梢の炎症は

脳に伝達される(Dantzer et al., 2008; Gassen & Hill, 2019; Miller & Raison, 2016).

このサイトカインによる脳への影響は、倦怠感、食欲不振、眠気、社会的引きこもり、無快感症など「病気行動 (sickness behavior)」と呼ばれる身体的、心理的、行動的症状をもたらすと考えられている(Dantzer et al., 2008; Dantzer & Kelley, 2007). また、炎症性サイトカインは、抑うつ症状の発生・促進に関与している可能性が指摘されている(Dooley et al., 2018; Miller et al., 2009). 実際に小児および青年で身体の炎症マーカーレベルと抑うつ症状の関係を調査したメタアナリシスによって、IL-6 や CRP レベルは、横断的に抑うつ症状の強さと正の関連を示し、縦断的に抑うつ症状の上昇を予測すると示されている(Colasanto et al., 2020).

このような炎症を介した病気行動やうつ状態が、適応的に働く場合があると考えられている。病気行動は、サイトカインによって、病気や怪我の際に回復の促進にエネルギーを費やすよう、様々な生体機能へのエネルギー配分の優先順位が変化した状態であり、これは、生物の生存を有利にする適応的な効果があったと考えられている(Dantzer et al., 2008; Dantzer & Kelley, 2007; Gassen & Hill, 2019). さらに、うつ状態に適応的機能が存在すると考える理論の一つである「宿主防御理論 (pathogen-host defense theory; PATHOS-D)」によると、うつ状態に見られる、抑うつ気分、無快感症、精神運動遅滞、倦怠感、社会的引きこもりなどといった症状は、病気行動であり、人間の進化の過程で感染するさまざまな病原体に対して効果的だった病原体防御メカニズムだと考えられている(Miller & Raison, 2016; Raison & Miller, 2013, 2017). 例えば、抑うつ気分、社会的引きこもりは、免疫活性化や発熱、組織修復などに割かれるエネルギーを、他の活動を節約することで捻出したり、新規な病原体を保有している可能性がある外集団の他者との接触を減らしさらなる感染症への暴露を減らしたりすることで、生存可能性を上げていた可能性が考えられる(Raison & Miller, 2013, 2017).

病気行動は、緊急の反応として感染や負傷から回復する点では有用だが、捕食リスクの増加や子孫の養育能力の低下、社会的な地位喪失・繁殖可能性の喪失などから、特に長引いた場合に生存や繁殖においてコストを伴う。そのため進化論的論理では、炎症プロセスは特に慢性的な場合に、回復に優先的に充てられるエネルギーの一部を使って、過警戒行動を促進することで、環境の危険に対処し、生存・繁殖可能性の低下を防ぐと考えられる。このため、慢性的なサイトカインの活性化は、不安や不眠症、イライラをもたらす可能性がある(Raison & Miller, 2013, 2017). 実際に van Eeden ら (2021) は、炎症マーカーである CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  の血中レベルが高い参加者は、不安(覚醒)が高く、この傾向が9年間持続したことを報告している。

このように、身体の炎症は、脳の活動に影響を及ぼし、抑うつ気分や不安などの感情の度合いを変化させる可能性がある。この炎症と感情の関係は、抑うつ気分や不安の臨床群に限られたメカニズムでなく、非臨床的なレベルでも見られる一般的なメカニズムだと考えられる(Gassen & Hill, 2019). 例えば、実験的に誘発された炎症は、健康な個人であっても、気分の低下と不安の上昇や(Grigoleit et al., 2011), 社会的恐怖刺激に対する感受性を高めることが報告されている(Inagaki et al., 2012). したがって、診断を受けていない人であっても、一般的に、身体活動は、抗炎症作用によって末梢の炎症を抑制することを介して、気分の改善に寄与する可能性がある。

#### 4. 身体活動が気分・感情にもたらす慢性的な効果と炎症

実際に、特に炎症をメカニズムとして想定していない数多くの研究においても、数週から数年にわたる中長期的な身体活動による介入は、臨床レベル、非臨床レベルで主観的な抑うつ症状・不安症状や、抑うつ感情・不安感情を軽減することが報告されている(Gordon et al., 2018; Hu et al., 2020; Huang et al., 2023; Lin & Gao, 2023; Morres et al., 2019; Noetel et al., 2024; Singh et al., 2023). これには、有酸素運動やレジスタンス運動(筋力トレーニング)、ヨガ、それらの混合など多様な身体活動で効果は報告されている。さらに、予防的な視点からも、余暇時間の習慣的な身体活動は、抑うつ症状上昇リスクや抑うつ障害発症リスクの減少効果があると示されている(Dishman et al., 2021; Pearce et al., 2022). この効果は、身体活動量が、世界保健機関(WHO)の最小推奨量—およそ週あたり150分の早歩き相当、または、75分のジョギング相当(Bull et al., 2020)—を超えている場合により顕著だが、その約半分の量であっても、身体活動を行わない場合より抑うつ障害発症のリスクが低下することがわかった(Pearce et al., 2022). ただし、不安障害についての前向きコホート研究では、身体活動が不安症状の上昇を抑制する傾向が確認されているものの、全般的な不安障害などの不安障害群の発症予防効果についてはさらなる研究が必要である(Hallgren et al., 2019; McDowell et al., 2019).

このような定期的な身体活動が長期的に気分を改善するメカニズムは、ヒトとヒト以外の動物を対象とした研究からいくつか提案されているが、そのうちのひとつとして実際に抗炎症効果が挙げられている。たとえば、身体活動によってセロトニン(5-HT)、ノルエピネフリン(NE)などの神経伝達物質が増加することや、ニューロンの成長と生存を促進するタンパク質である脳由来神経成長因子(BDNF)の増強による神経可塑性の刺激で脳構造・機能が変化すること、そして、慢性的な抹消炎症および神経炎症の抑制されることなどがメカニズムとして考えられている(Ignácio et al., 2019; Kandola et al., 2019; R. E. Ross et al., 2023). ヒト対象の研究においても、抑うつ障害の人に対する身体活動介入による抗うつ効果は、血中のIL-1 $\beta$ レベルの低下や、IL-6レベルの低下と正の関連があることが報告されている(Lavebratt et al., 2017; Rethorst et al., 2013).

#### 5. 身体活動が気分・感情にもたらす急性的な効果

ここまで見てきたように、習慣的な身体活動は気分・感情に対して長期的にポジティブな効果を及ぼすが、身体活動中や直後の急性的で一過性の効果については、ポジティブなものばかりとは限らないことが指摘されている(Ekkekakis et al., 2005; Ekkekakis & Brand, 2019). 身体活動の心理的影響には、その効果の量に違いがあるだけでなく、影響がポジティブかネガティブかという方向性も含めて条件差や個人差があるという可能性があり、このことを認めた新たなモデルとして、デュアルモード理論(dual-mode theory; DMT)が提案されている(Ekkekakis, 2003, 2009; Ekkekakis et al., 2005; Ekkekakis & Brand, 2019). DMTでは、身体活動は生理学的に代謝状況の異なる強度別に、「適度な(moderate)」身体活動、「激しい(heavy)」身体活動、「過酷な(severe)」身体活動に分類される(Mezzani et al., 2013). そして、感情反応が、認知パラメータ(自己効力感や、社会的評価懸念など)と、内受容感覚のシグナル(呼吸や筋肉の刺激など)の二つの要因の相互作用により生成されるという仮説を前提にし、身体活動の強度によって、

この二つの要因のバランスが変化することで、異なる感情が生成されると考えられている(Ekkekakis, 2009). DMT は、強度が違う身体活動は生存と適応に対する意義が違うことから、誘発される感情が異なることを予想している(Ekkekakis et al., 2005; Ekkekakis & Brand, 2019).

適度な強度の身体活動は、進化適応的な視点から、ポジティブな感情が促進されることが予想される. この強度には、換気閾値(二酸化炭素排泄量が、酸素摂取量を上回り始める点)もしくは、乳酸閾値(血中乳酸値が上昇し始める点)までの身体活動強度が含まれる. 生理学的パラメータ(心拍数、酸素消費量、血中乳酸など)は長期にわたって定常状態を維持できるため、長時間の活動が可能である. この強度の範囲に該当する身体活動には、ウォーキング、ガーデニング、適度な水泳などが含まれる. ヒトは狩猟採集生活を営む環境で進化してきたため、獲物の検索・追跡や、果物や穀物の採集などの自給自足活動として、適度な強度の身体活動が長時間行われていたと考えられている(Pontzer et al., 2018). 現存する狩猟採集民の生活は、ヒトが進化の過程を経た当時の狩猟採集生活と全く同じではないが多くが類似していると考えられており、アフリカタンザニアの狩猟採集民であるハッザ族の成人は、一日の平均として、女性で  $6.2 \pm 1.7$  km ( $n = 26$ ), 男性で  $12.2 \pm 2.7$  km ( $n = 15$ ) の歩行を行っていると報告されている(Pontzer et al., 2015). 進化の過程でこれらの身体活動は自給自足に不可欠であり一貫して有益であったため、ポジティブな感情を生起させると推測される(Ekkekakis, 2009). 実際、適度な強度の身体活動として、自分のペースで歩行している場合、調査参加者の感情評価はポジティブな方向へ変化することが示された(Ekkekakis et al., 2005, 2011). ただし、この現象の生理学的メカニズムは十分に解明されていない(Ekkekakis & Brand, 2019).

激しい強度の身体活動による感情への効果は、正負両方が考えられ、個人差が存在することが予想される. この強度には、換気閾値(ここでは血中乳酸値が上昇し、pH が下降し始める点)と呼吸性代償点(血液の酸性状態を呼吸による二酸化炭素の排泄量増加によって代償しようとする開始点)の間、もしくは、乳酸閾値(血中乳酸値が上昇し始める点)と最大乳酸定常状態(血中乳酸を安定させることができる最高点)の間の身体活動強度が含まれる. 激しい身体活動では、生理学的パラメーターは上昇するが、上昇した先で定常状態に達する. ここでは筋効率の低下が見られ、適度な強度の身体活動ほど長時間継続はできないが、一定時間の持続が可能である. この強度の身体活動は、戦闘、獲物の短期的な追跡、または高温、多湿、高高度などの悪環境条件下での活動において利点がある. その一方で、激しい強度の身体活動を、特に長時間継続した場合は、怪我や疲労などにより生存にリスクをもたらす可能性がある. このように適応的なメリットとデメリットが混在した活動であることから、激しい身体活動での感情反応は個人や状態によってばらつきがあると考えられる. 具体的には、この身体活動強度では、生理学的反応に伴う疲労といった不快な感覚だけでなく、そこに身体活動の意味の評価、将来の報酬の予測、自己効力感や、心拍の上昇を不安と結びつけてしまう知覚などの認知的要因が関連し、最終的な感情反応が形成されていると考えられる. 実際に激しい強度での心理的变化を検討した研究では、参加者の 47.6%はポジティブな方向の変化を報告したが、17.5%は変化なし、34.9%はネガティブな方向の変化を報告した(Ekkekakis et al., 2005).

過酷な強度の身体活動は、ネガティブな感情を生起させることが予想される. この強度には、呼吸性代償点(または最大乳酸定常状態)から運動耐容能の限界までの強度が含まれる. 生理

的な定常状態を維持することは不可能であり、生理学的パラメーターは、継続的に最大値まで上昇し、疲労によって数分以内に活動を終了する。過酷な身体活動は、緊急時に短時間行われる場合には役立つ可能性もあるが、筋肉に修復不能な損傷を引き起こすリスクがある。そのため適応的観点から、過酷な身体活動が行われた場合、身体活動を中止、または強度を減らす必要があり、感情反応として強い不快感がその動機づけとして役に立つと考えられる。実際に、過酷な身体活動における感情反応は、実験参加者のうち90%から100%がネガティブな方向への大幅な変化を示した(Ekkekakis et al., 2005)。また、過酷な強度の身体活動下では、感情反応の個人ごとのばらつきに対して、認知変数である自己効力感によって説明される部分は減少し、呼吸交換比（呼吸における酸素摂取量と二酸化炭素排泄量の比率）といった生理学的変数によって説明される部分が増加する(Ekkekakis, 2003)。

このように DMT からは、習慣的でない単発的・散発的な身体活動は強度や個人特性によってさまざまな感情変化をもたらすことが予想され、多くの実証研究で支持されている。もし、身体活動に対するネガティブな感情を繰り返し経験した場合、その蓄積から身体活動に対する否定的な感情評価が自動的・反射的に形成され、身体活動に対する心理的抵抗に繋がる可能性がある。将来への予測性といった意識的・熟慮的な認知プロセスが身体活動を促進する場合もあるが、ストレスや競合する誘惑によって自己制御が困難になり、反射的な行動をとりやすくなると身体活動を行わないという意思決定が行われやすくなると考えられる。これは、人々に身体活動が健康に必要なという理解があり、身体活動後にポジティブな感情がもたらされるという知見の蓄積があるにもかかわらず、身体活動不足が生じるという矛盾の理由を説明する(Ekkekakis & Brand, 2019)。したがって、日常の身体活動量が少ない人々に対し、身体活動量の増進を推奨する際には、ネガティブな感情の経験をなるべく減らし、ポジティブな感情の経験を増やすことが望ましい。そのためには、身体活動が人にもたらす一時的な感情変化の機序について、正確に把握することが不可欠である。この機序に関わる要因として、例えば、認知的要因は、各個人の文化的背景や性格特性などが複雑に関連し一般化が難しいと予想されることに対し、炎症・抗炎症反応は、生物学的要因としてヒト一般に共通していることが期待され、多様な人々に広く適用可能な応用・介入処置の開発に繋がる可能性がある。しかし、こういった、身体活動の強度によってポジティブあるいはネガティブに方向性が変わる感情変動と、炎症反応との関係は未だ十分に調査されていない。

## 6. 身体活動が感情変化にもたらす急性効果における炎症

炎症は、DMT の身体活動の効果の違いを説明するメカニズムの一部かもしれない。身体活動強度による急性の炎症反応の違いを調査したシステムティックレビューによると、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  および抗炎症性 IL-10 は高強度の身体活動後のみ増加し、炎症性サイトカイン IL-6 および IL-1 $\beta$  は、中程度の身体活動よりも高強度の身体活動で増加する(Cerqueira et al., 2020)。この研究での強度の定義は、DMT のものと異なるが、DMT における激しい強度の一部や過酷な強度の身体活動は、急性の炎症反応が大きい可能性がある。炎症は急性の反応であっても、心理状態に影響を及ぼす。例えば、細菌性のエンドトキシンを実験的に人に投与すると、急性の炎症が引き起こされ、炎症性サイトカインである IL-6, TNF- $\alpha$ , 抗炎症性サイトカイン

の IL-10, IL-1 受容体拮抗薬の血中レベルが上昇し、さらに、気分の低下や不安の上昇、抑うつ気分の上昇といった感情変化が生じる(DellaGioia & Hannestad, 2010; Grigoleit et al., 2011). また、腸チフスワクチンも人に急性の炎症を生じさせ、投与後に IL-6 の上昇と気分の低下が報告されている(Harrison et al., 2009). これらの証拠をあわせて考えると、身体活動の強度によって急性の炎症反応が異なり、炎症性の作用と抗炎症性の作用のバランスが変わることで、強度によって異なる感情変化が発生する可能性がある。具体的には、身体活動強度が低い場合（DMT における適度な強度と、一部の激しい強度の場合）には、緩やかな炎症性の反応とそれに伴う抗炎症性の反応が生じ、抗炎症作用によって感情変化のポジティブな影響がもたらされ、身体活動強度が高い場合（一部の激しい強度と、過酷な強度の場合）には、筋の損傷などから急性の炎症が生じ、炎症性の反応が抗炎症性の反応に対して優位になることで感情のネガティブな方向への変化が生じている可能性が考えられる。

身体活動介入を行った研究から、身体活動強度によって炎症・抗炎症反応は異なり、これに伴った感情変化の仕方も異なるという示唆が得られている。Paolucci ら（2018）は、健康な大学の学生に 6 週間にわたって「適度な強度と重複する中程度の強度で持続的なトレーニング（Moderate continuous training; MCT）」、「激しい強度から過酷な強度と重複する高強度インターバルトレーニング（High-intensity interval training; HIT）」という強度の異なる身体活動介入を行い、統制群である「運動なし」群と比較した。この結果、MCT 群では自己報告に基づく抑うつ症状、不安、知覚ストレスが運動なし群と比較し有意に大きく減少したが、HIT 群では抑うつ症状は減少したものの、知覚ストレスは増加した。さらに、この研究は血中の炎症マーカーの変動も測定しており、介入後に MCT 群では TNF- $\alpha$  が運動なし群、HIT 群と比較し減少していた（運動なし群、HIT 群の間では有意な差なし）のに対し、HIT 群では IL-6 が運動なし群、MCT 群と比較して増加していた。身体活動に伴う骨格筋由来の IL-6 が TNF- $\alpha$  の抑制効果をもつことを考えると、HIT 群で TNF- $\alpha$  が MCT 群より高く、運動なし群と同程度なことは、IL-6 による減少分を補完する増加が生じている可能性が考えられる。身体活動による血中 IL-6 レベル上昇は、部分的に筋肉の損傷を示していると考えられ(Cerqueira et al., 2020), HIT 群では炎症性 IL-6 が上昇している可能性がある。さらに DMT 群が予測する感情変化と類似して、高強度のトレーニングでは知覚ストレスが上昇しているが、IL-6 の上昇をあわせて考えると、これは炎症性サイトカインによる病気行動の一部を反映している可能性がある(Paolucci et al., 2018). ただし、この研究は、炎症マーカーの採取を最後の身体活動後 48 時間以内に行っており、この効果が急性効果を反映しているかは不明である。

このように、身体活動の気分・感情に対する急性効果についても、身体活動に伴う炎症・抗炎症反応によるメカニズムが存在する可能性がある。しかし、身体活動による一時的な感情変化に対して、炎症について議論した研究の蓄積は不十分である。このメカニズムの存在を検討するためには、今後、身体活動介入による一時的な感情変化についても、同時に炎症反応の変動を測定し、感情変化との関連を分析する実証研究の蓄積が必要である。

## 7. まとめ

身体活動の不足は、進化の過程で獲得された身体の生物学的機能とのミスマッチを生じさせ、

炎症反応を介して感情状態に影響する可能性がある。実際に、身体活動は、骨格筋収縮に伴い抗炎症性のサイトカイン反応を促進することや、脂肪組織の肥満を解消することによって、一時的に抗炎症反応を引き起こすだけでなく、身体の慢性炎症を抑制する効果を持つ。さらに、一時的な身体の炎症は、気分や感情のネガティブな方向への変化をもたらす。慢性炎症は精神障害の発症と関係している。総合すると、身体不活動は精神障害発症や気分低下のリスクを高め、反対に、身体活動は抗炎症作用を介して気分をポジティブな方向へ変化させる効果を持つと考えられる。実際に、十分な量の身体活動の長期的な効果は、これを支持する結果も得られている。しかし、身体活動中・直後の一時的な感情変化は、身体活動の強度が高くなると複雑化し、ネガティブな方向への変化をもたらす場合がある。身体活動中の一時的なネガティブな感情記憶が蓄積すると、身体活動を開始する際に心理的抵抗を生じさせ、むしろ身体活動の習慣化を妨害してしまう可能性がある。この一時的な感情変化に対する炎症の役割については、知見の蓄積が不十分である。したがって、精神衛生上の問題の改善に身体活動を用いることは有効であると考えられるが、介入処置として実践的に用いるには課題が残り、単発の身体活動中・直後における複雑な感情変化の機序を明らかにすることが必要である。その機序にかかわる要因として、多くの個人で機能が共通している可能性から炎症に着目し、身体活動による炎症状態の変化と感情変化の関係についての実証研究を行い、知見を蓄積していくことが当該分野の今後の課題である。

## 参考文献

- 審良静男, 黒崎知博, & 村上正晃. (2024). *新しい免疫入門 免疫の基本的なしくみ* (第 2 版). 講談社.
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., et al. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), 1451–1462.
- Burini, R. C., Anderson, E., Durstine, J. L., & Carson, J. A. (2020). Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*, 2(1), 1–6.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126.
- Cerqueira, É., Marinho, D. A., Neiva, H. P., & Lourenço, O. (2020). Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*, 10:1550.
- Chaudhary, N., & Salali, G. D. (2022). Hunter-Gatherers, Mismatch and Mental Disorder. In R. Abed & P. St John-Smith (Eds.), *Evolutionary Psychiatry* (pp. 64–83). Cambridge University Press
- Colasanto, M., Madigan, S., & Korczak, D. J. (2020). Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 277, 940–948.
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(2), 153–160.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., et al. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56.
- DellaGioia, N., & Hannestad, J. (2010). A critical review of human endotoxin administration as an

- experimental paradigm of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(1), 130–143.
- Dishman, R. K., McDowell, C. P., & Herring, M. P. (2021). Customary physical activity and odds of depression: A systematic review and meta-analysis of 111 prospective cohort studies. *British Journal of Sports Medicine*, 55(16), 926–934.
- Dooley, L. N., Kuhlman, K. R., Robles, T. F., et al. (2018). The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 94, 219–237
- Ekkekakis, P. (2003). Pleasure and displeasure from the body: Perspectives from exercise. *Cognition and Emotion*, 17(2), 213–239.
- Ekkekakis, P. (2009). The Dual-Mode Theory of affective responses to exercise in metatheoretical context: I. Initial impetus, basic postulates, and philosophical framework. *International Review of Sport and Exercise Psychology*, 2(1), 73–94.
- Ekkekakis, P., & Brand, R. (2019). Affective responses to and automatic affective valuations of physical activity: Fifty years of progress on the seminal question in exercise psychology. *Psychology of Sport and Exercise*, 42, 130–137.
- Ekkekakis, P., Hall, E. E., & Petruzzello, S. J. (2005). Variation and homogeneity in affective responses to physical activity of varying intensities: An alternative perspective on dose – response based on evolutionary considerations. *Journal of Sports Sciences*, 23(5), 477–500.
- Ekkekakis, P., Parfitt, G., & Petruzzello, S. J. (2011). The Pleasure and Displeasure People Feel When they Exercise at Different Intensities. *Sports Medicine*, 41(8), 641–671.
- Fischer, C. P., Berntsen, A., Perstrup, L. B., et al. (2007). Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(5), 580–587.
- Gassen, J., & Hill, S. E. (2019). Why inflammation and the activities of the immune system matter for social and personality psychology (and not only for those who study health). *Social and Personality Psychology Compass*, 13(6), e12471.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., et al. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–615.
- Gokhale, R., Chandrashekar, S., & Vasanthakumar, K. C. (2007). Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes—An adaptive response. *Cytokine*, 40(2), 123–127.
- Gordon, B. R., McDowell, C. P., Hallgren, M., et al. (2018). Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 566–576.
- Grigoleit, J.-S., Kullmann, J. S., Wolf, O. T., et al. (2011). Dose-Dependent Effects of Endotoxin on Neurobehavioral Functions in Humans. *PLOS ONE*, 6(12), e28330.
- Guven, M. D., & Lieberman, D. E. (2020). WEIRD bodies: Mismatch, medicine and missing diversity. *Evolution and Human Behavior*, 41(5), 330–340.

- Hallgren, M., Nguyen, T.-T.-D., Herring, M. P., et al. (2019). Associations of physical activity with anxiety symptoms and disorders: Findings from the Swedish National March Cohort. *General Hospital Psychiatry*, 58, 45–50.
- Harrison, N. A., Brydon, L., Walker, C., et al. (2009). Inflammation Causes Mood Changes Through Alterations in Subgenual Cingulate Activity and Mesolimbic Connectivity. *Biological Psychiatry*, 66(5), 407–414.
- Hu, M. X., Turner, D., Generaal, E., et al. (2020). Exercise interventions for the prevention of depression: A systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health*, 20, 1255.
- Huang, X., Wang, Y., & Zhang, H. (2023). Effects of physical exercise intervention on depressive and anxious moods of college students: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Journal of Sport and Exercise Psychology*, 3(3), 206–221.
- Ignácio, Z. M., da Silva, R. S., Plissari, M. E., et al. (2019). Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Molecular Neurobiology*, 56(12), 8323–8335.
- Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., Irwin, M. R., et al. (2012). Inflammation selectively enhances amygdala activity to socially threatening images. *NeuroImage*, 59(4), 3222–3226.
- Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Hendrikse, J., et al. (2019). Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 525–539.
- Kasapis, C., & Thompson, P. D. (2005). The Effects of Physical Activity on Serum C-Reactive Protein and Inflammatory Markers. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1563–1569.
- 厚生労働省. (2023). 健康づくりのための身体活動・運動ガイド 2023. <https://www.mhlw.go.jp/content/001194020.pdf> (最終アクセス日 2024年9月2日)
- Lavebratt, C., Herring, M. P., Liu, J. J., et al. (2017). Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Research*, 252, 270–276.
- Le Roux, E., De Jong, N. P., Blanc, S., et al. (2022). Physiology of physical inactivity, sedentary behaviours and non-exercise activity: Insights from the space bedrest model. *The Journal of Physiology*, 600(5), 1037–1051.
- Lieberman, D. E., Kistner, T. M., Richard, D., et al. (2021). The active grandparent hypothesis: Physical activity and the evolution of extended human healthspans and lifespans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(50), e2107621118.
- Lin, Y., & Gao, W. (2023). The effects of physical exercise on anxiety symptoms of college students: A meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 14:1136900.
- McDowell, C. P., Dishman, R. K., Gordon, B. R., & Herring, M. P. (2019). Physical Activity and Anxiety: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *American Journal of Preventive Medicine*, 57(4), 545–556.
- Metsios, G. S., Moe, R. H., & Kitas, G. D. (2020). Exercise and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(2), 101504.
- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., et al. (2013). Aerobic exercise intensity assessment and

- prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(3), 442–467.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732–741.
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22–34.
- Morres, I. D., Hatzigeorgiadis, A., Stathi, A., et al. (2019). Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 36(1), 39–53.
- Nimmo, M. A., Leggate, M., Viana, J. L., & King, J. A. (2013). The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(s3), 51–60.
- Noetel, M., Sanders, T., Gallardo-Gómez, D., et al. (2024). Effect of exercise for depression: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 384, e075847.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85–97.
- Paolucci, E. M., Loukov, D., Bowdish, D. M. E., & Heisz, J. J. (2018). Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters. *Biological Psychology*, 133, 79–84.
- Pearce, M., Garcia, L., Abbas, A., et al. (2022). Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(6), 550–559.
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457–465.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., et al. (2003). Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? *Journal of Muscle Research & Cell Motility*, 24(2), 113–119.
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154–1162.
- Pischon, T., Hankinson, S. E., Hotamisligil, G. S., et al. (2003). Leisure-Time Physical Activity and Reduced Plasma Levels of Obesity-Related Inflammatory Markers. *Obesity Research*, 11(9), 1055–1064.
- Pontzer, H. (2022). 運動しても痩せないのはなぜか—代謝の最新科学が示す「それでも運動すべき理由」 (小巻靖子, 訳). 草思社.
- Pontzer, H., Durazo-Arvizu, R., Dugas, L. R., et al. (2016). Constrained Total Energy Expenditure and Metabolic Adaptation to Physical Activity in Adult Humans. *Current Biology*, 26(3), 410–417.
- Pontzer, H., Raichlen, D. A., Wood, B. M., et al. (2012). Hunter-Gatherer Energetics and Human Obesity. *PLOS ONE*, 7(7), e40503.
- Pontzer, H., Raichlen, D. A., Wood, B. M., et al. (2015). Energy expenditure and activity among Hadza hunter-gatherers. *American Journal of Human Biology*, 27(5), 628–637.

- Pontzer, H., Wood, B. M., & Raichlen, D. A. (2018). Hunter-gatherers as models in public health. *Obesity Reviews*, 19(S1), 24–35.
- Raichlen, D. A., & Lieberman, D. E. (2022). The evolution of human step counts and its association with the risk of chronic disease. *Current Biology*, 32(21), R1206–R1214.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Molecular Psychiatry*, 18(1), 15–37.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2017). Pathogen–Host Defense in the Evolution of Depression: Insights into Epidemiology, Genetics, Bioregional Differences and Female Preponderance. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 5–27.
- Rethorst, C. D., Toups, M. S., Greer, T. L., et al. (2013). Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(10), 1119–1124.
- Ross, R., & Bradshaw, A. J. (2009). The future of obesity reduction: Beyond weight loss. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(6), 319–325.
- Ross, R. E., VanDerwerker, C. J., Saladin, M. E., & Gregory, C. M. (2023). The role of exercise in the treatment of depression: Biological underpinnings and clinical outcomes. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 298–328.
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1–4.
- Singh, B., Olds, T., Curtis, R., et al. (2023). Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: An overview of systematic reviews. *British Journal of Sports Medicine*, 57(18), 1203–1209.
- Starkie, R., Ostrowski, S. R., Jauffred, S., et al. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *The FASEB Journal*, 17(8), 1–10.
- Steensberg, A., Fischer, C. P., Keller, C., et al. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 285(2), E433–E437.
- van Eeden, W. A., El Filali, E., van Hemert, A. M., et al. (2021). Basal and LPS-stimulated inflammatory markers and the course of anxiety symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 98, 378–387.
- Verheggen, R. J. H. M., Maessen, M. F. H., Green, D. J., et al. (2016). A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: Distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obesity Reviews*, 17(8), 664–690.
- Wood, I. S., Heredia, F. P. de, Wang, B., & Trayhurn, P. (2009). Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity: Symposium on ‘Frontiers in adipose tissue biology.’ *Proceedings of the Nutrition Society*, 68(4), 370–377.
- 山下政克. (2023). *基礎から学ぶ免疫学*. 羊土社.

(日本学術振興会特別研究員 教育方法学・発達科学コース 博士後期課程2回生)

(受稿 2024 年 9 月 2 日, 改稿 2024 年 11 月 18 日, 受理 2024 年 12 月 19 日)

## 身体活動の炎症反応機構を介した精神的健康への影響

—精神衛生上の問題に対する進化・適応的視点からのアプローチ—

梶原 隆真

現代日本では精神的不調を訴える人が増加していることが社会問題となっている。その背景には、近代的な生活様式と、適応進化の過程で獲得した身体機能の間にミスマッチが生じていることが原因の一つである可能性がある。代表的なミスマッチとして、身体活動不足がある。先進国の人々の身体活動量は、現存する狩猟採集民と比較して大幅に少ない。この身体活動不足は身体の慢性炎症と関係し、さらに、慢性炎症は気分の低下や精神障碍の発症をまねくとされる。反対に、身体活動は抗炎症作用を介して、精神的不調の予防や改善に有用であることが期待される。炎症は生物学的に根底的な機能であるため、身体活動は、多様な人々に広く適応可能な精神的不調改善のための応用に繋がる可能性がある。しかし、身体活動は、強度が高いと最中・直後に負の感情変化をもたらし得る。この機序における炎症反応の役割は明らかではない。このことは当該分野に残された課題である。

## Effects of Physical Activity on Mental Health via Inflammatory Response Mechanisms: Approach to Mental Health Problems from an Evolutionary and Adaptive Perspective

KAJIWARA Takamasa

The increasing number of people suffering from mental health issues has become a social problem in Japan. One possible cause of these mental health problems is a mismatch between the modern lifestyle and physical functions developed through adaptive evolution. A typical example of this mismatch is the lack of physical activity. The physical activity levels of people in developed countries are much lower than those of present-day hunter-gatherer societies. This physical inactivity is associated with chronic inflammation in the body, which may have a negative impact on mood and mental health disorders. Conversely, physical activity is thought to be beneficial for preventing and alleviating mental health problems through its anti-inflammatory effects. As inflammation is a fundamental biological function, physical activity may have the potential to improve mental health across diverse populations. However, high-intensity physical activity can lead to negative emotional changes during or immediately after the activity. The role of the inflammatory response in this mechanism remains unclear.

キーワード：身体活動，運動，炎症，感情，気分

Keywords: Physical activity, exercise, inflammation, emotion, mood