

3. The Exercise-Glucocorticoid Paradox からみた運動と脳機能

陳 冲*, 中川 伸*

抄録：慢性ストレスが認知・感情に悪影響を及ぼし、うつ病を含むさまざまな精神疾患を引き起こすメカニズムの一環として、糖質コルチコイドが中心的な役割を果たすことが提唱されている。一方、運動や身体活動が精神的ストレスと同様に糖質コルチコイドを上昇させるが、メンタルヘルス促進効果・認知向上効果を有する。本稿ではこの The Exercise-Glucocorticoid Paradox に関するエビデンスを紹介し、その解釈を 1) 新たなストレスに対する HPA 系の感受性, 2) 糖質コルチコイド受容体, 3) 内側前頭前野におけるドーパミンの観点から考察する。そのうえで、ストレス対応における糖質コルチコイドの役割や慢性ストレス・うつ病の病態生理を再検討する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (4) : 160-168, 2022

Key words : physical exercise, cortisol, chronic stress, dopamine, glucocorticoid receptor

1. ストレスと糖質コルチコイド

精神的や肉体的なストレスにさらされると、視床下部-交感神経-副腎髄質系および視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA 系) が活性化する⁸⁷⁾。前者からはアドレナリン、ノルアドレナリン、後者からは糖質コルチコイド (glucocorticoid) が分泌される。糖質コルチコイドは、ヒトではコルチゾール (cortisol)、ラットやマウスなどの齧歯動物ではコルチコステロン (corticosterone)、がそれぞれ主体である。これらのホルモンは、糖質や脂質代謝、免疫反応などに影響を与えることで、生体の恒常性を保つための闘争・逃走反応において大きな役割を果たすため、「ストレスホルモン」ともよばれている⁶¹⁾。ストレスの特徴によるが、ストレスホルモンは十数分あるいは数十分でピークに達し 1~2 時間で正常レベルに戻る^{26, 28)}。

しかし、慢性的あるいは過度なストレス負荷がかかると、HPA 系の過活動によって糖質コルチコイドの分泌亢進を引き起こす⁶¹⁾。糖質コルチコイドの受容体は、脳内の幅広い部位に分布し、感情調節・認知・記憶などの高次脳機能を支える前頭前野、海

馬などにおいて特に発現が多いため、糖質コルチコイドの分泌亢進によって神経細胞の興奮性が抑制され、さまざまな脳機能障害が起きる^{58, 59, 61)}。また、前頭前野と海馬は HPA 系のフィードバック調節を行う脳部位でもあるため⁸⁷⁾、慢性的あるいは過度なストレス負荷によって HPA 系のフィードバック機能が低下し、HPA 系の機能亢進が持続することとなり、血中糖質コルチコイドの濃度が持続的に高値となる¹⁵⁾。

これまでの研究では、慢性ストレスが認知・感情に悪影響を及ぼし、うつ病を含むさまざまな精神疾患を引き起こすメカニズムの一環として、糖質コルチコイドが中心的な役割を果たすことが提唱されてきた^{41, 58-60, 79, 80)}。ラットやマウスに数週間連続してコルチコステロンを皮下注射あるいは飲水投与すると、強制水泳試験において無動時間が増加し、ショ糖嗜好性が低下するなど抑うつ様行動をはじめ、T-maze や Y-maze, Morris water maze などの学習や空間作業記憶の課題での成績低下がみられる⁸⁶⁾。神経生物学的には、血中脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) の減少、前頭前野と海馬における樹状突起の萎縮、海馬における神経新生の低下などもみられる⁸⁶⁾。機能的に

Exercise and the Brain : A Journey from the Exercise-Glucocorticoid Paradox

* 山口大学大学院医学系研究科 高次脳機能病態学講座 (〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1) Chong Chen, Shin Nakagawa : Division of Neuropsychiatry, Department of Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine. 1-1-1 Minami-kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

【陳 冲 E-mail : cchen@yamaguchi-u.ac.jp】

は、コルチコステロンを慢性投与することによって、学習や記憶の神経機構である海馬や前頭前野における興奮性シナプスの長期増強 (long-term potentiation: LTP) の形成が抑制される^{6, 70)}。これらコルチコステロン投与による影響が、chronic mild stress や拘束ストレスなどの慢性ストレスによる影響^{10, 23, 42, 93)} や、うつ病患者における血中コルチゾールの上昇^{51, 65)}、前頭前野と海馬の容積減少^{50, 72)} などと一致する。これらのことから、血中や唾液、毛髪におけるコルチゾール濃度がストレスのバイオマーカーとして広く使われている。実際に健常者を対象とした1年間のコホート研究では、早朝 (日内変動のピーク時) の唾液コルチゾールの基礎値が高いほど、うつ病になりやすいことも報告されている^{34, 39)}。

2. 運動と糖質コルチコイド

一方、近年、ストレス緩和作用やメンタルヘルス促進効果、認知向上効果を有することが知られている「運動」が、上記のストレスと同様にコルチゾールを上昇させることが明らかとなってきた。

まず、運動、特に中等度から高強度の有酸素運動がメンタルヘルス・認知機能・脳健康にポジティブな影響を与えることが多く報告されている^{1, 13)} (運動強度の定義に関してはアメリカスポーツ医学会の基準をご参照いただきたい⁴⁾)。例えば、運動療法のうつ病や認知症に有効であることが多くのRCT試験で示されており^{7, 24, 37)}、定期的運動がうつ病・認知症を予防する効果があること^{40, 49, 52)} や実行機能・記憶^{21, 77, 83)}、子どもの学業成績を向上させること³⁸⁾、海馬・前頭前野などの脳部位の容積を増加させること^{20, 30)} が報告されている。また、ラットやマウスを用いた動物実験では、数週間のトレッドミルランニング (強制的運動) あるいはホイールランニング (自発的運動) が、強制水泳試験やショ糖嗜好性試験などにおける抗うつ様効果^{16, 29, 35, 45, 69, 84, 94)}、Y-maze や Morris water maze などにおける学習や空間作業記憶促進効果⁹¹⁾ を有しており、血中BDNFの濃度を上昇させ、前頭前野と海馬における樹状突起の長さ・分枝・スパインの数を増加させ、海馬における神経新生やLTPの形成を促進すること^{67, 91)} が報告されている。

このように、運動は慢性ストレスや慢性コルチコステロン投与による影響と真逆な効果を及ぼすが、身体的ストレスラーとしてHPA系を活性化し糖質コルチコイドを上昇させることも明らかである。実

際に、中等度以上の運動・身体活動 (最大酸素摂取量の約60%以上の強度) を行う際に、筋肉へエネルギーを提供するため、糖質コルチコイドが放出されることで、筋グリコーゲンの分解、肝での糖新生、脂肪組織での脂肪分解による遊離脂肪酸の供給、アミノ酸の輸送と吸収、タンパク質の分解などが促進され、エネルギー生成が増加する⁷¹⁾。ヒトを対象とした研究では、ランニングやサイクリング、漕艇などの一過性運動が糖質コルチコイドの濃度を上昇させ^{33, 89)}、定期的運動が糖質コルチコイドの基礎濃度を上昇させること¹⁵⁾ が多く報告されている。ラットやマウスを用いたトレッドミルランニングとホイールランニング研究でも、同様に糖質コルチコイドの上昇が確認されている¹⁵⁾。

3. The Exercise-Glucocorticoid Paradox

糖質コルチコイドに対して運動による影響が慢性ストレスによる影響よりも小さいのではないかという可能性を検証するため、筆者らはラットやマウスを対象とした研究のシステマティック・レビューを行った¹⁵⁾。その結果、数週間から数カ月間にわたって行うトレッドミルランニングとホイールランニングが chronic mild stress と拘束ストレスと同程度に血中コルチコステロンを上昇させることがわかった。特に、多くの研究に用いられている自発的運動であるホイールランニングが chronic mild stress と同様に血中コルチコステロンを対照群の約300%まで上昇させることが明らかとなった¹⁵⁾ (図1)。また、ラットやマウスの24時間糞便サンプルを用いた研究では、3週間のホイールランニング³²⁾ と5週間の chronic mild stress⁶⁴⁾ が同様に糞便中コルチコステロンを約1.6倍に上昇させることも報告されている。

このように、運動が精神的ストレスと同様に糖質コルチコイドを上昇させるにもかかわらず、メンタルヘルス促進効果、認知向上効果を有するという現象を、筆者らは「The Exercise-Glucocorticoid Paradox」と名付けた¹⁵⁾。なお、以前からコルチコステロンが血中BDNFや海馬歯状回における生体神経発生を抑制する一方、運動がコルチコステロンを上昇させるにもかかわらず、血中BDNFを増加させ²⁾、海馬歯状回における生体神経発生を促進する⁸²⁾ パラドックスの存在が指摘されている。この「The Exercise-Glucocorticoid Paradox」の解釈として、いくつか考えられる (表1)。

まず、新たなストレスラーに対して、慢性ストレ

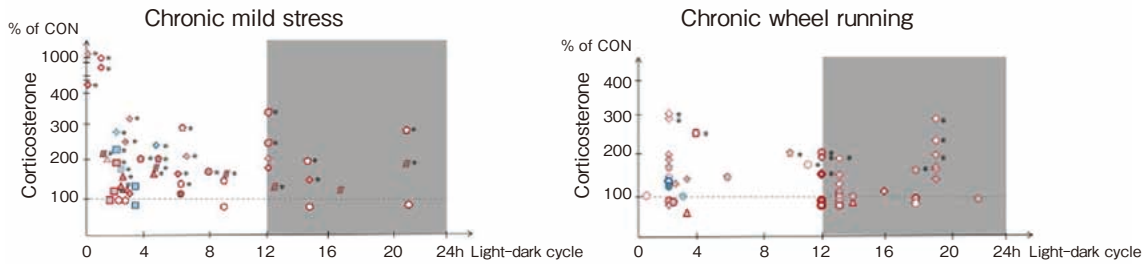


図1 ラットとマウスを用いたchronic mild stressとホイールランニングが血中コルチコステロンに与える影響
縦軸：各研究において対照群に比較したコルチコステロンの割合。横軸：日内変動においてサンプリングする時刻。青：メス。赤：オス。形が動物の品種を表しており、形内の色の濃さが介入の期間を示している。
(文献15より改訂)

表1 The Exercise-Glucocorticoid Paradox の解釈

	慢性ストレス	定期的運動	抗うつ薬
新たなストレスに対する HPA 系の感受性	↑	↓	↓
糖質コルチコイド受容体	↓	↑ or -	↑
内側前頭前野におけるドーパミン	↓	↑	↑

スが HPA 系の反応を活性化させる一方、運動が HPA 系の反応を抑制し、ストレス緩和作用を有する。chronic mild stress や拘束ストレスなどの慢性ストレスを受けたラットが新たな一過性ストレスに対して HPA 系の感受性が亢進することが報告されている^{3, 54, 75}。また、うつ病患者も健常者より精神的ストレスやデキサメタゾン抑制試験 (DEX/CRH 試験) に対して HPA 系のフィードバック機能が低下しているため血中コルチゾール濃度が過剰増加し、抗うつ薬治療によって改善される^{8, 47, 51, 65}。これらの HPA 系の感受性亢進・糖質コルチコイド過反応が無力感や受動的対処^{25, 46}、反すう思考⁷³と関連することが提唱されている。一方、数週間のホイールランニングやトレッドミルランニングは新たなストレスに対するラットの HPA 系の反応を抑制し、糖質コルチコイドへの曝露を低下させ^{11, 16, 48, 81, 90}、強制水泳試験における無動時間を減少させるなどストレス緩和作用・抗うつ様効果を有する¹⁶。健常者において、トリーアの社会ストレステスト (Trier Social Stress Test : TSST) に対する唾液コルチゾール濃度の上昇や不安感の増加、ポジティブ感情の低下が定期的運動によって緩和される^{18, 76}。

次に、慢性ストレスとうつ病において糖質コルチコイド受容体 (GR) の発現が減少する一方、運動によって GR の発現は、増加あるいは変化しない。慢性ストレスによる海馬や前頭前野などの脳部位における GR の発現減少や機能低下はストレスに対する HPA 系反応亢進の原因であり⁶³、うつ病の

病態生理学的なメカニズムの一つである⁵。また、抗うつ薬が GR の発現増加や機能回復を介して抗うつ効果を有することも提唱されている⁵。一方、数週間のホイールランニングによって GR の発現は増加^{19, 27}あるいは変動しない^{16, 31}。

三つ目に、chronic mild stress や拘束ストレスなど多くの慢性ストレスが内側前頭前野におけるドーパミンの濃度を低下させる一方、運動が内側前頭前野におけるドーパミンの濃度を上昇させる (文献15) による総説)。SSRI や SNRI などの抗うつ薬投与によって内側前頭前野におけるドーパミンの濃度が上昇し^{55, 57}、内側前頭前野におけるドーパミン濃度が能動的対処行動や強制水泳試験における無動時間の減少と相関すること⁴⁴が報告されている。また、筆者らの脳微小透析法を用いた研究では、内側前頭前野にドーパミン D2 受容体の拮抗薬を投与することによって、強制水泳試験におけるホイールランニングの抗うつ様効果がブロックされることがわかった¹⁶。そのため、能動的対処行動や抗うつ様効果と関連する内側前頭前野におけるドーパミンに与える影響が、慢性ストレスと運動において異なることが The Exercise-Glucocorticoid Paradox 解釈の一つであると考えられる。さらに、内側前頭前野におけるドーパミンが、分界条床核に投射する GABA ニューロンを介して HPA 系のフィードバック調節を行い、ストレスに反応する血中糖質コルチコイドの濃度増加を抑制する機能を持つことが提唱されており⁷⁴、内側前頭前野におけるドーパミンの変化が一つの解釈「新たなストレスに対する

HPA 系の感受性」の神経基盤であると考えられる。

これらのメカニズムによって、運動が慢性ストレスと同様に糖質コルチコイドの基礎値を上昇させるにもかかわらず、メンタルヘルス促進効果、認知向上効果を有するのではないかと考えられる¹⁵⁾。これらの解釈を検討する際に、糖質コルチコイドの役割について再度考察してみた。脳微小透析法を用いて内側前頭前野に GR の拮抗薬を投与することによって、同部位のドーパミン濃度が減少し、ホイールランニングの抗うつ様効果が消失することから¹⁶⁾、運動による糖質コルチコイドの上昇は、能動的対処行動と関連する内側前頭前野におけるドーパミンを上昇させるためであると考えられる¹⁵⁾。その原理は中脳腹側被蓋野に投射するグルタミン酸作動性ニューロンを介して、内側前頭前野に投射するドーパミンニューロンを活性化させる神経回路にある⁹⁾。したがって、糖質コルチコイドの上昇そのものがうつ病などの脳機能障害の原因ではなく、慢性ストレスにおいて能動的対処するための「糖質コルチコイド → GR → ドーパミン」の回路に不調が生じその代償メカニズムとして糖質コルチコイドの上昇がみられることが考えられる。つまり、慢性ストレスによる脳機能障害の問題は GR^{5, 63)} あるいはドーパミン神経系¹⁷⁾にある可能性がある。なお、慢性ストレスと運動がドーパミンに異なる影響を与える原因として、前者が制御不可能な嫌悪的罰である一方、後者が制御可能な愛好的報酬であることが考えられる(特に自発的運動の場合^{36, 53)})。また、本稿ではドーパミン神経系を中心に考察したが、慢性ストレスと運動がセロトニン神経系に与える影響も異なり^{35, 42)}、The Exercise-Glucocorticoid Paradox の解釈になりうると考えられる。

おわりに

運動が身体的ストレスであるため、強度や運動量などの負荷が高すぎる場合、オーバートレーニング症候群⁷¹⁾を引き起こすなど心身に逆効果を及ぼす可能性がある。そのため、活動レベルや体力に応じた適度な運動が一般的に推奨されている。例えば、WHO や米国の保健福祉省などによる身体活動ガイドライン^{88, 92)}では、成人は少なくとも週 150 ~ 300 分の中等度の有酸素運動、75 ~ 150 分の高強度有酸素運動、または両者の組み合わせによる同等の運動を行うことが推奨されているが、個人の活動レベルや体力に応じて適切に運動を行うことや最初は少しずつ行い、その後徐々に運動量や強度を増

やしていくことも強調されている。

これらの身体活動ガイドラインは、中等度~高強度の運動を中心に推奨しており、低強度や超高強度と比べ中等度~高強度の運動のほうがより認知向上効果をもたらす研究報告^{12, 62, 66)}と一致する。一方、低強度運動が糖質コルチコイドを上昇させないため、中高強度運動よりも海馬歯状回における生体神経発生を促進し^{43, 85)}、低強度の歩行・階段昇降でも高次認知機能の拡散的思考を向上させ^{14, 56, 68)}、低強度の運動のほうが体力と運動意欲が低下しているうつ病患者にとって受け入れやすくより効果的である^{22, 78)}なども報告・提唱されている。運動強度の影響が脳機能の領域によって異なる可能性があり、さらなる研究が必要である。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2018) Physical activity guidelines advisory committee scientific report. Washington DC, Department of Health and Human Services.
- 2) Adlard PA and Cotman CW (2004) Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience*, 124 (4) : 985-992.
- 3) Akana SF, Dallman MF, Bradbury MJ, et al (1992) Feedback and facilitation in the adrenocortical system : unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. *Endocrinology*, 131 (1) : 57-68.
- 4) American College of Sports Medicine (2011) American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults : guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43 : 1334-1359.
- 5) Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, et al (2011) The glucocorticoid receptor : pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*, 36 (3) : 415-425.
- 6) Bobula B, Wabno J and Hess G (2011) Imipramine counteracts corticosterone-induced enhancement of glutamatergic transmission and impairment of long-term potentiation in the rat frontal cortex. *Pharmacol*

- Rep, 63 (6) : 1404-1412.
- 7) Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al (2012) Effect of exercise on depression severity in older people : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*, 201 (3) : 180-185.
 - 8) Burke HM, Davis MC, Otte C, et al (2005) Depression and cortisol responses to psychological stress : a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (9) : 846-856.
 - 9) Butts KA and Phillips AG (2013) Glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex regulate dopamine efflux to stress via descending glutamatergic feedback to the ventral tegmental area. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16 (8) : 1799-1807.
 - 10) Buynitsky T and Mostofsky DI (2009) Restraint stress in biobehavioral research : recent developments. *Neurosci Biobehav Rev*, 33 (7) : 1089-1098.
 - 11) Campeau S, Nyhuis TJ, Sasse SK, et al (2010) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to low-intensity stressors are reduced after voluntary wheel running in rats. *J Neuroendocrinol*, 22 (8) : 872-888.
 - 12) Chang YK, Labban JD, Gapin JI, et al (2012) The effects of acute exercise on cognitive performance : a meta-analysis. *Brain Res*, 1453 : 87-101.
 - 13) 陳冲, 望月泰博 (2020) 頭を良くしたければ体を鍛えなさい : 脳がよろこぶ運動のすすめ. 東京, 中央公論新社.
 - 14) Chen C, Mochizuki Y, Hagiwara K, et al (2021) Regular Vigorous-Intensity Physical Activity and Walking Are Associated with Divergent but not Convergent Thinking in Japanese Young Adults. *Brain Sci*, 11 (8) : 1046.
 - 15) Chen C, Nakagawa S, An Y, et al (2017) The exercise-glucocorticoid paradox : How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. *Front Neuroendocrinol*, 44 : 83-102.
 - 16) Chen C, Nakagawa S, Kitaichi Y, et al (2016) The role of medial prefrontal corticosterone and dopamine in the antidepressant-like effect of exercise. *Psychoneuroendocrinology*, 69 : 1-9.
 - 17) Chen C, Takahashi T, Nakagawa S, et al (2015) Reinforcement learning in depression : a review of computational research. *Neurosci Biobehav Rev*, 55 : 247-267.
 - 18) Childs E and de Wit H (2014) Regular exercise is associated with emotional resilience to acute stress in healthy adults. *Front Physiol*, 5 : 161.
 - 19) Clemmensen C, Pehmøller C, Klein AB, et al (2013) Enhanced voluntary wheel running in GPRC6A receptor knockout mice. *Physiol Behav*, 118 : 144-151.
 - 20) Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al (2006) Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61 (11) : 1166-1170.
 - 21) Colcombe S and Kramer AF (2003) Fitness effects on the cognitive function of older adults : a meta-analytic study. *Psychol Sci*, 14 (2) : 125-130.
 - 22) Conn VS (2010) Depressive symptom outcomes of physical activity interventions : meta-analysis findings. *Ann Behav Med*, 39 (2) : 128-138.
 - 23) Conrad CD (2010) A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (5) : 742-755.
 - 24) Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al (2013) Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 9 : CD004366.
 - 25) De Boer SF, Slangen JL and Van der Gugten J (1990) Plasma catecholamine and corticosterone levels during active and passive shock-prod avoidance behavior in rats : effects of chlordiazepoxide. *Physiol Behav*, 47 (6) : 1089-1098.
 - 26) Dickerson SS and Kemeny ME (2004) Acute stressors and cortisol responses : a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*, 130 (3) : 355-391.
 - 27) Droste SK, Chandramohan Y, Hill LE, et al (2007) Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. *Neuroendocrinology*, 86 (1) : 26-37.
 - 28) Droste SK, de Groote L, Atkinson HC, et al (2008) Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress. *Endocrinology*, 149 (7) : 3244-3253.
 - 29) Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al (2008) Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res*, 1199 : 148-158.
 - 30) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 (7) : 3017-3022.

- 31) Fediuc S, Campbell JE and Riddell MC (2006) Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague–Dawley rats. *J Appl Physiol*, 100 (6) : 1867–1875.
- 32) Fuss J, Ben Abdallah NM, Vogt MA, et al (2010) Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*, 20 (3) : 364–376.
- 33) Gatti R and De Palo EF (2011) An update : salivary hormones and physical exercise. *Scand J Med Sci Sports*, 21 (2) : 157–169.
- 34) Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, et al (2000) Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry*, 177 (6) : 499–504.
- 35) Greenwood BN and Fleshner M (2011) Exercise, stress resistance, and central serotonergic systems. *Exerc Sport Sci Rev*, 39 (3) : 140–149.
- 36) Greenwood BN, Foley TE, Le TV, et al (2011) Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res*, 217 (2) : 354–362.
- 37) Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, et al (2016) The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia : a meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*, 25 : 13–23.
- 38) Fedewa AL and Ahn S (2011) The effects of physical activity and physical fitness on children’s achievement and cognitive outcomes : a meta-analysis. *Res Q Exerc Sport*, 82 (3) : 521–535.
- 39) Harris TO, Borsanyi S, Messari S, et al (2000) Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br J Psychiatry*, 177 (6) : 505–510.
- 40) Harvey SB, Øverland S, Hatch SL, et al (2018) Exercise and the prevention of depression : results of the HUNT cohort study. *Am J Psychiatry*, 175 (1) : 28–36.
- 41) Herman JP (2013) Neural control of chronic stress adaptation. *Front Behav Neurosci*, 7 : 61.
- 42) Hill MN, Hellems KG, Verma P, et al (2012) Neurobiology of chronic mild stress : parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 (9) : 2085–2117.
- 43) Inoue K, Okamoto M, Shibato J, et al (2015) Long-term mild, rather than intense, exercise enhances adult hippocampal neurogenesis and greatly changes the transcriptomic profile of the hippocampus. *PLoS One*, 10 (6) : e0128720.
- 44) Kobayashi T, Hayashi E, Shimamura M, et al (2008) Neurochemical responses to antidepressants in the prefrontal cortex of mice and their efficacy in preclinical models of anxiety-like and depression-like behavior : a comparative and correlational study. *Psychopharmacology*, 197 (4) : 567–580.
- 45) Kochi C, Liu H, Zaidi S, et al (2017) Prior treadmill exercise promotes resilience to vicarious trauma in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 77 : 216–221.
- 46) Korte SM, Buwalda B, Bouws GA, et al (1992) Conditioned neuroendocrine and cardiovascular stress responsiveness accompanying behavioral passivity and activity in aged and in young rats. *Physiol Behav*, 51 (4) : 815–822.
- 47) Kunugi H, Ida I, Owashi T, et al (2006) Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode : a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*, 31 (1) : 212–220.
- 48) Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Gagliano H, et al (2012) Physiological and behavioural consequences of long-term moderate treadmill exercise. *Psychoneuroendocrinology*, 37 (11) : 1745–1754.
- 49) Larson EB, Wang LI, Bowen JD, et al (2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 144 (2) : 73–81.
- 50) Liu X, Kakeda S, Watanabe K, et al (2015) Relationship between the cortical thickness and serum cortisol levels in drug-naive, first-episode patients with major depressive disorder : a surface-based morphometric study. *Depress Anxiety*, 32 (9) : 702–708.
- 51) Lopez-Duran NL, Kovacs M and George CJ (2009) Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents : a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (9) : 1272–1283.
- 52) Lucas M, Mekary R, Pan A, et al (2011) Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women : a 10-year prospective follow-up study. *Am J Epidemiol*

- ol, 174 (9) : 1017-1027.
- 53) Maier SF and Seligman ME (2016) Learned helplessness at fifty : Insights from neuroscience. *Psychol Rev*, 123 (4) : 349-367.
- 54) Marti O, Gavaldà A, Gómez F, et al (1994) Direct evidence for chronic stress-induced facilitation of the adrenocorticotropin response to a novel acute stressor. *Neuroendocrinology*, 60 (1) : 1-7.
- 55) Masana M, Castañé A, Santana N, et al (2012) Noradrenergic antidepressants increase cortical dopamine : potential use in augmentation strategies. *Neuropharmacology*, 63 (4) : 675-684.
- 56) Matsumoto K, Chen C, Hagiwara K, et al (2022) The effect of brief stair-climbing on divergent and convergent thinking. *Front Behav Neurosci*, in press.
- 57) Matsumoto M, Togashi H, Mori K, et al (1999) Characterization of endogenous serotonin-mediated regulation of dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 383 (1) : 39-48.
- 58) McEwen BS (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation : central role of the brain. *Physiol Rev*, 87 (3) : 873-904.
- 59) McEwen BS (2008) Central effects of stress hormones in health and disease : Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*, 583 (2-3) : 174-185.
- 60) McEwen BS, Gray JD and Nasca C (2015) 60 years of neuroendocrinology : redefining neuroendocrinology : stress, sex and cognitive and emotional regulation. *J Endocrinol*, 226 (2) : T67-T83.
- 61) McEwen B and Lasley EN (2002) *The end of stress as we know it*. Washington DC, Joseph Henry Press.
- 62) McMorris T and Hale BJ (2012) Differential effects of differing intensities of acute exercise on speed and accuracy of cognition : a meta-analytical investigation. *Brain and Cogn*, 80 (3) : 338-351.
- 63) Meaney MJ, Szyf M and Seckl JR (2007) Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med*, 13 (7) : 269-277.
- 64) Melo I, Drews E, Zimmer A, et al (2014) Enkephalin knockout male mice are resistant to chronic mild stress. *Genes Brain Behav*, 13 (6) : 550-558.
- 65) Murri MB, Pariante C, Mondelli V, et al (2014) HPA axis and aging in depression : systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 41 : 46-62.
- 66) Nakagawa T, Koan I, Chen C, et al (2020) Regular moderate-to vigorous-intensity physical activity rather than walking is associated with enhanced cognitive functions and mental health in young adults. *Int J Environ Res Public Health*, 17 (2) : 614.
- 67) Opendak M and Gould E (2015) Adult neurogenesis : a substrate for experience-dependent change. *Trends Cogn Sci*, 19 (3) : 151-161.
- 68) Oppezzo M and Schwartz DL (2014) Give your ideas some legs : the positive effect of walking on creative thinking. *J Eexp Psychol Learn Mem Cogn*, 40 (4) : 1142-1152.
- 69) Patki G, Li L, Allam F, et al (2014) Moderate treadmill exercise rescues anxiety and depression-like behavior as well as memory impairment in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Physiol Behav*, 130 : 47-53.
- 70) Pavlides C, Watanabe Y and McEwen BS (1993) Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, 3 (2) : 183-192.
- 71) Plowman SA and Smith DL (2017) *Exercise physiology for health fitness and performance*, fifth edition. Philadelphia, Wolters Kluwer.
- 72) Price JL and Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35 (1) : 192-216.
- 73) Puterman E, O'Donovan A, Adler NE, et al (2011) Physical activity moderates stressor-induced rumination on cortisol reactivity. *Psychosom Med*, 73 (7) : 604-611.
- 74) Radley JJ (2012) Toward a limbic cortical inhibitory network : implications for hypothalamic-pituitary-adrenal responses following chronic stress. *Front Behav Neurosci*, 6 : 7.
- 75) Radley JJ and Sawchenko PE (2015) Evidence for involvement of a limbic paraventricular hypothalamic inhibitory network in hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptations to repeated stress. *J Com Neurol*, 523 (18) : 2769-2787.
- 76) Rimmele U, Seiler R, Marti B, et al (2009) The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (2) : 190-198.
- 77) Roig M, Nordbrandt S, Geertsen SS, et al (2013) The effects of cardiovascular exercise on human memory : a review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 37 (8) : 1645-1666.

- 78) Sakai Y, Chen C, Toyomaki A, et al (2021) A Brief, Individualized Exercise Program at Intensities Below the Ventilatory Threshold Exerts Therapeutic Effects for Depression : A Pilot Study. *Front Behav Neurosci*, 15 : 787688.
- 79) Sapolsky RM, Krey LC and McEwen BS (1986) The neuroendocrinology of stress and aging : the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*, 7 (3) : 284-301.
- 80) Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (10) : 925-935.
- 81) Sasse SK, Greenwood BN, Masini CV, et al (2008) Chronic voluntary wheel running facilitates corticosterone response habituation to repeated audiogenic stress exposure in male rats. *Stress*, 11 (6) : 425-437.
- 82) Schoenfeld TJ and Gould E (2012) Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol*, 233 (1) : 12-21.
- 83) Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al (2010) Aerobic exercise and neurocognitive performance : a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom med*, 72 (3) : 239-252.
- 84) Solberg LC, Horton TH and Turek FW (1999) Circadian rhythms and depression : effects of exercise in an animal model. *Am J Physiol*, 276 (1) : R152-R161.
- 85) Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, et al (2007) BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun*, 358 (4) : 961-967.
- 86) Sterner EY and Kalynchuk LE (2010) Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats : relevance to depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (5) : 777-790.
- 87) Ulrich-Lai YM and Herman JP (2009) Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*, 10 (6) : 397-409.
- 88) US Department of Health and Human Services (2018) Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd edition. Washington DC, US Department of Health and Human Services, 2018
- 89) Viru A (1992) Plasma hormones and physical exercise. *Int J Sports Med*, 13 (3) : 201-209.
- 90) Vollert C, Zagaar M, Hovatta I, et al (2011) Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats : potential role of oxidative stress mechanisms. *Behav Brain Res*, 224 (2) : 233-240.
- 91) Voss MW, Vivar C, Kramer AF, et al (2013) Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci*, 17 (10) : 525-544.
- 92) WHO (2020) WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. Geneva, World Health Organization, 2020.
- 93) Willner P (2005) Chronic mild stress (CMS) revisited : consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52 (2) : 90-110.
- 94) Zheng H, Liu Y, Li W, et al (2006) Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res*, 168 (1) : 47-55.

■ ABSTRACT

Exercise and the Brain : A Journey from the Exercise-Glucocorticoid Paradox

Chong Chen, Shin Nakagawa

Division of Neuropsychiatry, Department of Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Glucocorticoid, also known as a “stress hormone”, has been considered to play a central mediator role in the detrimental effects of chronic stress on the brain, cognition, and mental health. Yet, physical exercise, despite activating the HPA axis and increasing glucocorticoid, exerts many beneficial effects to the brain, cognition, and mental health. Here, we will introduce this Exercise-Glucocorticoid Paradox and propose three potential solutions to the paradox, 1) , exercise buffers the HPA-axis response to novel stressors, 2) , exercise does not downregulate or even increases glucocorticoid receptors, and 3) , exercise increases medial prefrontal dopamine. Via examining the Exercise-Glucocorticoid Paradox, we hope to provide an opportunity to reconsider the functional role of glucocorticoid in stress coping and in the pathophysiology of chronic stress and depression.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (4) : 160-168, 2022)
