

メンタルヘルスに対する 運動の介入効果に関する近年の知見

瀬 藤 乃理子*¹・片 桐 祥 雅*²
西 上 智 彦*¹・中 尾 和 久*³

Recent Findings of Clinical Intervention Through Exercise for Mental Health

SETOU Noriko, KATAGIRI Yoshitada, NISHIGAMI Tomohiko, and NAKAO Kazuhisa

Abstract: In the present review, the psychological effects of exercise on mental health problems, such as depression and anxiety disorder were examined. A summary of findings was compiled of recent studies on mental health problems related to several physical disorders, such as diabetes and heart disease, and the effects of exercise on these problems. In addition, the latest research conducted in the fields of neurophysiology and brain science is discussed to propose mechanisms by which exercise can improve mental health problems.

Key Words: exercise, mental health, depression, physical disorder, mindfulness

要旨: 本稿では、運動がうつ病や不安障害などのメンタルヘルスに及ぼす心理的効果について、国内外の文献からレビューを行った。そして、糖尿病や心疾患など、いくつかの身体疾患のメンタルヘルスの問題と、それに対する運動の介入効果に関する近年の知見を紹介した。さらに、運動がメンタルヘルスの問題を改善させる機序について、神経生理学、および脳科学の分野における最新の研究をまとめた。

キーワード: 運動, メンタルヘルス, うつ, 身体疾患, マインドフルネス

1. はじめに

疲れた時にストレッチを行うと、気分がすっきりすることは、多くの人が経験的に感じているだろう。本来、運動は、健康作り、体力や筋力の向上、ダイエットなどを目的に実施される。医療の分野、特にリハビリテーション領域においては「運動機能が低下した人々への運動

機能の維持・改善」を目的に、運動療法が実施される。いずれの場合も、その効果は身体面にとどまらず、気分や情動などメンタルヘルスの改善にも役立っていると感じる場面は多い。

さまざまな研究において、身体活動量が多い、または運動を励行している人は、虚血性心疾患や高血圧、糖尿病、肥満、骨粗鬆症などの罹患率や死亡率が低いことが示されているが、近年、運動がメンタルヘルスや QOL (Quality

*¹ 甲南女子大学看護リハビリテーション学部

*² 神戸大学大学院保健学研究科, 国立研究開発法人情報通信研究機構

*³ 甲南女子大学人間科学部心理学科

of life) の改善にも効果をもたらすことを述べた研究が増えている。

本稿では、運動がうつ病や不安障害などのメンタルヘルスに及ぼす心理学的効果について国内外の文献から整理するとともに、いくつかの身体疾患のメンタルヘルスに着目し、運動の臨床的応用に関する近年の知見について概説する。また、それらに関する神経科学や脳科学における最新の動向について紹介する。

なお、「運動」に関連する英語は、exercise (運動能力を上達させるために行う練習)、therapeutic exercise (運動療法)、training (ある運動技術や技能を向上させるために行う訓練)、sports (スポーツ)、physical activity (広い意味での身体活動) などのいくつかの用語があるが、本稿ではそれらをすべて含めて「運動」という用語に統一して使用する。

2. 運動がメンタルヘルスに及ぼす効果

運動は健康に寄与するだけでなく、肯定的気分や自尊感情、心理的安寧をもたらすなど、さまざまな心理学的効果がいわれているが¹⁾、ここでは特に運動がうつや不安に及ぼす影響について、近年の知見を述べる。

①うつ病に対する運動の効果

運動とうつ病の関連は、観察研究からは両方向性があることが明らかになっている。すなわ

ち、運動の増加はうつ病を減少させ、うつ病が改善すると運動量も増す。生活習慣とうつ病や認知症の関連性については国内外で多くの研究が実施されており、図1のように、「身体活動の増加」はうつ病や認知症の「予防」と大きく関連している²⁾。運動が健康や心身両面に寄与するという知見に基づき、厚生労働省が推進している「健康日本21」の施策においても、「日常生活における歩数の増加」と「運動習慣者の割合の増加」のそれぞれについて具体的な数値目標をあげ(表1)、運動を非常に重要な生活習慣の1つとして位置づけている³⁾。

欧米では、「予防」だけでなく、うつ病に罹患している人への「治療」として、運動を薬物療法や精神療法と併用したり、代替療法として用いることが推奨されている。現在、世界保健機構(WHO=World health organization)⁴⁾やイギリスの国立医療技術評価機構(National institute for health and clinical excellence; NICE)のガイドライン⁵⁾においても、うつ病の予防・治療に運動を用いることが推奨されている。

その根拠として、運動がうつ病を改善する効果があるという報告がいくつかある。例えば、心理療法だけを行った群と、心理療法にジョギングを併用した群では、後者のほうが有意にうつが改善したという報告⁶⁾や、メタ分析で一過性の運動と定期的・継続的に行われる運動を比較し、その両者ともがうつ症状の改善効果があり、運動にはリラクゼーションよりもうつ病の低減効果があるという報告などである⁷⁾。また、

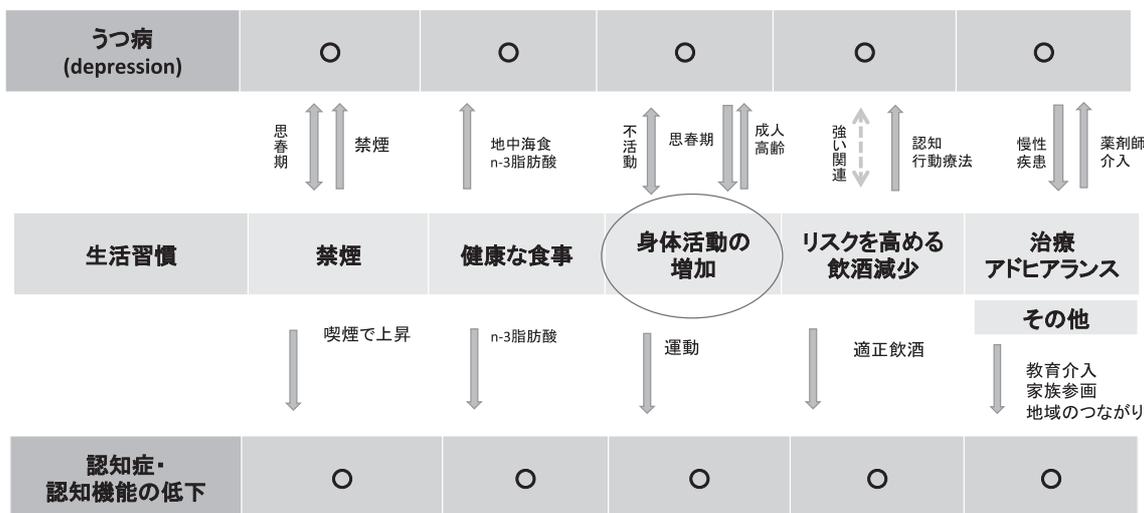


図1 生活習慣とうつ病・認知症の発症との関連

(伊藤 2016 の図2 より著者改変)

表1 健康日本21（第2次）における「身体活動・運動」の数値目標
（厚労省ホームページ3）より抜粋

項目	現状	目標
①日常生活における歩数の増加	・20歳～64歳 男性 7841 歩 女性 6883 歩 ・65歳以上 男性 5628 歩 女性 4584 歩 (平成22年)	・20歳～64歳 男性 9000 歩 女性 8500 歩 ・65歳以上 男性 7000 歩 女性 6000 歩 (平成34年度)
②運動習慣者の割合の増加	・20歳～64歳 男性 26.3% 女性 22.9% ・65歳以上 男性 47.6% 女性 37.6% (平成22年)	・20歳～64歳 男性 36% 女性 33% ・65歳以上 男性 58% 女性 48% (平成34年度)
③住民が運動しやすいまちづくり・環境整備に取り組む自治体数の増加	・17都道府県 (平成24年)	・47都道府県 (平成34年度)

表2 日本うつ病学会治療ガイドライン¹⁰⁾

II うつ病 (DSM 5) / 大うつ病性障害 (2016)
第2章 軽症うつ病 iii. その他の療法
<p>[運動療法]</p> <p>運動を行うことが可能な患者の場合、うつ病の運動療法に精通した担当者のもとで、実施マニュアルに基づいた運動療法が用いられることがある (Mather et al, 2002; Blumenthal et al, 1999; Herman et al, 2002; Babyak et al, 2000; Brown et al, 2005)。軽症に限定されてはいないが、メタ解析においてもうつ病に運動が有効であるとする報告 (Rimer, 2012; Silveira, 2012; Bridle, 2012; Brown, 2013) がある。</p> <p>一方で、運動の効果については否定的な報告もあり (Chalder et al, 2012)、比較的大規模な研究も新たに相次いで発表されており (Krogh, 2012; Underwood, 2013)、まだ確立された治療法とはいえない。運動の有効性については今後も慎重に見極めて行く必要がある。</p> <p>運動の頻度については、一定した見解はほとんどないが、週に3回以上の運動が望まれ、また強度は中等度のもを一定時間継続することが推奨される (Penninx et al, 2002; Singh et al, 2005; Dunn et al, 2001)。</p>

うつ病の治療にウォーキングを取り入れた無作為化比較試験 (RCT) に関する論文をメタ分析した結果では、うつ病に対するウォーキングの改善効果は86%と非常に高い値を示している⁸⁾。また、いくつかの報告では、その効果が抗うつ薬に匹敵するとされている⁹⁾。

一方で、日本うつ病学会の最新のガイドライン (表2)¹⁰⁾においては、Chalder¹¹⁾やUnderwood¹²⁾らなどの運動効果あまりみられなかった報告などをふまえ、「うつ病患者への運動は確立された治療法とはいえない」とし、軽症うつ病の章の「その他の療法」の1つとして運動が補完的にとりあげられるにとどまっている。

うつ病に対する運動効果に関するいくつかのメタ分析を用いた研究において、非ランダム化

試験が含まれていたり、ランダム化されていても割り付けが適切でないものが含まれているなど、問題点が指摘されている。例えば、Rimerらによると、28件の無治療群と運動群を比較したRCT (Randomized Controlled Trial=ランダム化比較試験) と、その中で適切に隠蔽化されて割り付けられた4件のRCTの結果を比較すると、SMD (標準化平均差) は-0.67 (95% CI -0.90 ~ -0.43) から-0.31 (95% CI -0.63 ~ -0.01) となり、無治療群と運動群の効果に有意差は見られないと報告している¹³⁾。また、CooneyやLawlorも、うつ病に対する運動の効果に関する研究では、方法論の問題や複数の交絡因子が考えられ、運動に限定した効果は厳密には明らかではないと述べている^{14, 15)}。その他にも、うつ病への運動効果に関しては、否定的な結果は公表されにくいという出版バイアスがかかりやすいと指摘する研究者もいる¹⁶⁾。

従って、運動をうつ病の「治療」として用いることに関するエビデンスはまだ弱く、今後も検証していく段階と位置づけられている。

②不安障害に対する運動の効果

不安は脅威に対する反応であり、交感神経系 (SNS) とHPA (視床下部-下垂体-副腎) axis, 扁桃体の活動などが亢進した状態で生じる。通常であれば正常反応であるが、脅威となるものが実際にはないのに不安が高度に出現したり、不安のために日常生活に支障をきたす場合、不安障害と診断される。最近まで、運動による心拍数の増加や頻呼吸などが引き金となり、不安発作を引き起こす危険性を危惧し、特

にパニック発作を有する患者には運動をあまり推奨しないという経緯があった¹⁷⁾。

近年、いくつかの報告で、運動が不安症状の低減効果があることが示されている。例えば、Peruzello は、不安に対する運動効果に関する健常人を対象とした研究にメタ分析を行った結果、有酸素運動は状態不安（ある特定の時点で感じている不安）と特性不安（その人が不安になりやすい傾向）の両方に効果があること、特性不安は10週以上運動を実施すると顕著な効果が認められるが、不安による血圧や心拍など循環器系変化は脳波などの変化に比べると小さいことを報告している¹⁸⁾。また、Gorden らはメタ分析から、レジスタンス運動が健常者群だけでなく、身体疾患や精神疾患を有する群の両方において、不安症状を改善する効果があることを報告している¹⁹⁾。

運動は不安そのものを減らすだけでなく、不安の感受性（anxiety sensitivity）を減少させることも報告されている²⁰⁾。Fulks らは、全般的な不安障害の被験者をランダムに2グループに分け、運動強度の異なる有酸素運動をさせたところ、両グループに不安感受性の低下がみられたが、激しい運動をさせた群のほうがより顕著であった²¹⁾。また、この群では心拍と呼吸が速くなるという身体上の変化が生じて、実際には不安発作に結びつかないことを経験・学習できていたことから、運動経験が認知面を変容させ、不安を和らげる効果があるのではないかと言及している。

不安障害の治療として運動の効果を分析したMoura らの研究²²⁾では、8つのRCTの結果において、運動により不安症状は軽減するが、抗うつ薬よりは効果が低く、抗うつ薬と運動を組み合わせた場合には、全体的な予後は改善するとし、運動は不安障害の補助的治療として有効であると述べている。また、この研究の中で、好気性運動（有酸素運動）と嫌気性運動（無酸素運動）の両方が、不安症状を軽減することも報告している。

3. 身体疾患のメンタルヘルス と運動の効果

運動はメンタルヘルスの疾患に対してだけで

なく、糖尿病や心疾患など身体疾患に併存するメンタルヘルスの問題の改善にも役立つ可能性が示唆されており、最近ではその効用が注目されている。

①糖尿病（Diabetes：以下 DM）

Anderson²³⁾が行った前向き観察研究のメタ分析によると、DM患者群は、DMでない群に比べ、うつ病を発症するリスクが2倍高く、性別や糖尿病のタイプとは関連がみられなかった。また、DM患者のうつ病罹患率は26%で、DMでない群（14%）に比べて高かった。この罹患率の高さは、①自由な食事やアルコールの制限によるストレス、②血糖の自己管理などを行う上での心理的負担、③血糖コントロールがうまくいかない場合の落ち込みや罪悪感、などが原因になっていると考えられている。

逆に、うつ症状のある患者はDMを発症する危険性が高まることも明らかになっている。その原因としては、①うつ症状による食行動の乱れ、②抗うつ薬の服用による体重増加、③心的ストレスによるコルチゾールの増加や炎症性サイトカインの発生がもたらす糖代謝の阻害、などが考えられている^{24,25)}。

うつ病になると、空腹時血糖値が正常な人でも食後血糖値が高くなりやすく、血糖変動が全く正常でも血中のインスリン濃度は高くなる。DM患者がうつ病を併発した場合は、うつ病の治療が非常に重要であり、DM患者では、うつ病が改善するとインスリン抵抗性も改善することがわかっている²⁶⁾。しかし、DM患者に併発したうつ病に対して、運動がどの程度効果があるのかについては、今後の研究が待たれる段階である。ただし、運動はDMとうつ病の双方の症状に対する効果が期待できるため、メンタルヘルスの観点からみても、治療の選択肢として有効な手段の1つと考えられる。

②腰痛

腰痛の生涯有病率は日本においても高く、藤井らが2011年に行ったインターネット調査では成人の83.5%にのぼった²⁷⁾。腰痛の多くは、原因が特定しきれない「非特異的腰痛（いわゆる腰痛症）」であり、腰椎捻挫や筋膜性腰痛などがこれにあたる。また、腰痛など慢性疼痛患

者は、うつ症状や睡眠障害を伴うことが多く、これらの3つの症状は互いに影響を与え合うことが指摘されている²⁸⁾。画像診断上も原因や予後を説明しきれない腰痛は多いが、2012年の日本整形外科学会・日本腰痛学会が公表した「腰痛診療ガイドライン2012」²⁹⁾では、「疫学的に腰痛の発症と遷延には心理社会的要因が関与する」がGrade Aとしてあげられており、腰痛と心理社会的要因の強い関連が指摘されている。また、腰痛の治療法としては、「痛みに応じた活動性の維持」「薬物療法」「運動療法」「患者教育」と並んで、「認知行動療法」が有効であることが示されている。腰痛への認知行動療法では、「動く」と痛むから、何もできない」という恐怖回避的思考を「痛くてもできることはある」といった認知の修正を行い、無理のない範囲の運動課題を設定し、実行してもらう。

松平は、非特異的腰痛の場合は特に、脊椎などの運動器の機能不全(dysfunction)だけでなく、上記で述べた恐怖回避思考などの心理的ストレスが「脳」の機能不全、特に中脳辺縁系のドーパミンシステムの異常や脳の疲労を引き起こしているのではないかと、という仮説を提唱している³⁰⁾。森岡らも同様に、運動器の疼痛によって、痛みの情動的側面に関与する島皮質、前帯状回、内側前頭前野の過活動が引き起されると、本来それを制御する背外側前頭前野が機能不全となり、それに伴いうつ病などの精神症状が出現するのではないかと述べている³¹⁾。これらは、腰痛を運動器と脳の双方の機能不全と捉えることで、症状の遷延化・難治化の原因を説明する知見として興味深い。

近年、慢性の非特異的腰痛に対し、運動と認知行動療法を組み合わせた「ヨガ」を使ったプログラムや、心身技法である「アレクサンダーテクニク(AT)」が注目されている。ヨガを使ったプログラムは、Jon Kabat-Zinnのマインドフルネスストレス低減法(MBSR)³²⁾や、Tekurらの慢性腰痛患者への集中ヨガプログラム³³⁾が有名であり、ヨガはメタ分析においてもエビデンスの高い腰痛への治療法であるという結果が出ている³⁴⁾。同様に、ATもRCT(無作為化比較試験)において有効性が実証されている³⁵⁾。これらの運動と認知行動療法を組み合わせたプログラムは、「腰痛の痛みに集中してい

るその人の注意の向け方を変えていく」「心身の無駄な緊張に気づき、自分でそれを修正していく」といった共通点があり、運動器のみならず、脳の機能不全の改善にも働きかけていると考えられている。

③脳卒中

脳卒中後のうつ病の合併は、「Post stroke depression(脳卒中後うつ病)」として知られており、有病率は14~19%で、入院直後に高い傾向とされる。器質的要因を伴ううつ病は「血管性うつ病(vascular depression)」と呼ばれ、責任病巣が検証されているが、現在のところ損傷半球や損傷部位とうつ病の頻度には関連がないとされている³⁶⁾。一般的には、脳卒中後のうつ病は発症に伴う喪失反応として捉えられている。また、脳卒中後にうつ病になりやすい因子として、女性、65歳以下、一人暮らし、要介助状態、施設入所などがいわれている³⁷⁾。

脳卒中後にうつ病を併発すると、日常生活動作(ADL)や認知機能の改善を阻害され、死亡率も高まる。そのため発症後にうつ症状が見られた場合は、十分な評価を行い、早期に三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬などの抗うつ薬を開始することが勧められる。ただし、抗うつ薬による日常生活動作(ADL)の改善は見られにくいとされ、脳卒中治療ガイドラインではGrade Bの推奨となっている³⁸⁾。

うつ病の有無によっては脳卒中による運動機能の回復の差はないとされているが、Laiららうつ症状を伴った脳卒中患者に対し、運動(運動療法)を行った群と通常のケアのみを実施した群に分けたところ、運動群では9か月後に顕著にうつ症状の改善が見られ、運動がQOLに寄与していたと述べている³⁹⁾。うつ病を伴う脳卒中患者においては、認知行動療法はあまり効果がないことが指摘されており、メンタルヘルス面へのアプローチとしては、認知行動療法よりも運動やレジャーへの参加が推奨されている⁴⁰⁾。

④心疾患

心疾患の中でも心筋梗塞と心不全は、発症・予後の両面においてメンタルヘルスとの関連性

が強く示唆されている。大規模災害後に急性心筋梗塞の搬送患者数が増加すること、急性心筋梗塞後にうつ病を発症した場合、生命予後を悪化させること、病期が進行した慢性心不全の患者では、複合したうつ病の症状で QOL が極めて低下することなどが指摘されている⁴¹⁾。心不全の重症度別にみたうつ病の罹患率では、NYHA 分類の I (身体活動に制限のないレベル) で 11%、II (軽度に制約されるレベル) で 20%、III (著しく制限されるレベル) で 38%、IV (いかなる身体労作時にも愁訴が出現するレベル) で 42% と、心不全の重症度に比例する⁴²⁾。

慢性心不全患者にうつ病が多い原因としては、さまざまな原因が考えられているが、①心不全自体の病態が引き起こす一次的原因、②その症状や生活制限、治療などによる二次的原因、の2つに大別される。①の機序としては、慢性心不全は、心機能の異常による血行動態の影響を、交感神経 (SNS) と Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) 系のホルモンからなる神経体液性因子によって代償しているが、この神経体液性因子の亢進がうつ病に関連している可能性が示唆されている⁴³⁾。②では、慢性的な疲労感などの慢性心不全の症状や、治療のために長期にわたる食事制限や運動制限が、うつ病の発症に深く関連しているというものである。また、慢性心不全の患者に不可欠である β 遮断薬がうつ症状を惹起させる可能性があることも報告されていたが、これには反論する意見も増えている⁴⁴⁾。

慢性心不全患者でうつ病を併発しやすい危険因子も報告されており、それによると①一人暮らし、②経済的困窮、③アルコール依存、④全体的な健康状態 (KCCQ score の総点)、が挙げられており、これらが重複するとよりリスクが高まる⁴⁵⁾。

うつ症状を呈する心疾患患者に対して、指導された有酸素運動を行った運動 (運動療法) 群とガイドラインに基づいた通常のケアを実施した群に分け、介入効果を比較した研究においては、運動群のほうがうつ症状が軽減し、臨床的な予後も良好であった⁴⁶⁾。現在のところ、心理的側面に作用する機序はまだ明らかではないが、運動が心不全の病態の改善のみならず、心

疾患患者の気分障害を改善させる効果があることが、メタ分析で示されている⁴⁷⁾。ただし、心疾患患者は運動時に身体に影響を与える薬剤を服用している患者が多いこと、運動による循環動態の変化に注意が必要なことを考慮し、運動処方とその実施には専門家が関わることを望ましい。

⑤パーキンソン病 (Parkinson's disease)

パーキンソン病は、振戦や筋固縮といった運動症状以外に、気分障害 (双極性障害やうつ病) や不安などの精神症状も多く現れる。特にうつ病の合併頻度は高く、おおよそ 40% 前後にみられ、そのうち Major depression (大うつ病) は 10~30% とされている。また、うつ病がパーキンソン病の運動症状の発症前の前駆症状として現れやすいことも報告されている⁴⁸⁾。症状としては、アンヘドニア (快感消失症) やアパシーなどの「喜びの減退」や疲労感が顕著で、日内変動が少ない。これらの精神症状は、パーキンソン病の患者や家族の QOL に大きな影響を及ぼすことが知られており、運動症状の重症度よりも深刻で、QOL を決定する最大因子であることが報告されている^{49,50)}。そのため、これまで運動症状主体の疾患として捉えられていたパーキンソン病は、最近では、うつ病や認知症、睡眠障害、便秘などの多彩な非運動性症状を伴う全身性疾患であると考えられるようになってきている。また、パーキンソン病がうつ病を伴う成因としては、①疾患受容や症状の進行に対する反応性のうつ症状、②パーキンソン病の非運動性症状の 1 つとしてのうつ症状、③大うつ病の合併、の 3 つが考えられている⁵¹⁾。

パーキンソン病のうつ症状に対しては、薬物療法、経頭蓋磁気刺激療法、脳深部刺激療法、認知行動療法などがあるが、近年、運動の効果に関する報告も見られる⁵²⁾。Wu らが行ったうつ病を伴うパーキンソン患者への運動の効果に関するシステマティックレビューでは、特に有酸素運動が運動症状を改善するとともにうつ症状の軽減や QOL の向上に役立つこと、また太極拳のような運動も QOL を向上させることを報告している⁵³⁾。これらの運動の方法や種類は運動障害の状態によって変化すると考えられるが、非運動症状に対しても運動の効果が期待で

きる可能性がある。

4. 運動とメンタルヘルスへの効果に関する神経学・脳科学の知見

運動がメンタルヘルスに対して効果を示すメカニズムに関しては、完全に明らかになっていないわけではないが、いくつかの仮説がたてられている。

現在、具体的な作用機序としていわれているものとしては、運動により①前頭前野の脳血流が増加する^{54,55)}、②セロトニン活性や HPA (視床下部-下垂体-副腎) 軸などの神経内分泌系に何らかの変化を与え、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどのモノアミン系の神経伝達が増加する^{56,57)}、③筋力増加・体力向上が体温の上昇や免疫機構の活性化、気分の改善などを引き起こす⁵⁸⁾、④心肺機能の向上がストレス下における交感神経活動の耐性や副交感神経活動の活性を高める¹⁾、⑤運動実践能力の高まりにより自己統制感覚や自己効力感が高まる結果、メンタルヘルス全体への好影響を及ぼす¹⁾、などがいわれている。一般にメンタルヘルスは日内・日毎・期間変動が起こりやすいことに比べ、筋力や体力、心肺機能は心理面ほど上下変動が少なく、継続することで一定の向上がみられるため、変化の自覚が安定しているというメリットがある。

うつ病に関しては、表 3⁵⁹⁻⁶⁶⁾のように歴史的に病態仮説や治療方法が変化している。最近になり、うつ病の生理学的機序を説明する因子の

1つとして、炎症性サイトカインとともに、神経栄養因子 (BDNF = Brain-derived neurotrophic factor) が注目をあびている。

外界からの刺激が脳に入ると、それにより手綱核 (Hb) が興奮し、手綱核から前帯状回皮質 (ACC) に投射され、前帯状回皮質でストレスとして感知される。このようなストレス性刺激に対して、それによる恐怖を避けるためのプラスの迂回回路が脳内に作られている可能性が示唆されている⁶⁰⁾。BDNF は、特に海馬における神経再生の促進や学習時のリワイアリング促進に関わっており、BDNF が上記の迂回回路生成に重要な役割を果たしていることが報告されている⁶¹⁾。過剰で持続的なストレスが脳にかかるると、BDNF の分泌が阻害され⁶⁷⁾、それが迂回回路の生成を妨げる。それにより回避行動がとれなくなり、うつ病が発症すると考えられる。先行研究においても、うつ病患者は血清 BDNF 濃度が健常者に比べて有意に低く、うつ症状と BDNF 濃度に負の相関が認められることなどが報告されている⁶⁸⁾。

最近の知見では、運動が BDNF の発現を増加させ、抑制性伝達物質である GABA (γ アミノ酪酸) の働きを促進し、神経系の新生、成熟、シナプスの可塑性を高める作用があることで、うつ病や不安障害で低下した神経活動を活性化するのではないかといった説がでてきている⁶⁹⁾。その他にも、運動で筋肉が収縮することにより VEGF (血管内皮細胞増殖因子)、FGF-2 (線維芽細胞成長因子) といったニューロンの新生を助ける因子が増えるという報告もあ

表 3 うつ病の治療研究の歴史

年代 (西暦)	病態仮説	治療薬/治療法	作用機序	課題
1950 年代以前	特になし (経験)	イプロニアジド (iproniazid)	モノアミンオキシターゼ (MAO) 阻害	重篤な副作用 (肝機能障害)
1960 年代	モノアミン仮説	三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant)	受容体変調 (再取り込阻害)	鎮静作用、口渇、排泄障害等の副作用
1983 (本邦承認 1999)	同上	SSRI (セロトニン再取り込み阻害)	選択的再取り込み阻害 (セロトニン)	効果が限定的/遅延/悪心嘔吐下痢等の副作用
1999	同上	SNRI	同上 (セロトニン、ノルアドレナリン)	同上
1994 (本邦承認 2007)	同上	NaSSA (ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬 (四環系))	セロトニン受容体変調 (選択的アンタゴニスト)	傾眠、倦怠、口渇等の高頻度副作用 (三環系よりは副作用はやや小)/稀な重篤副作用: 肝機能障害、好中球減少等
2000 年以降	神経新生仮説 (BDNF, 脳由来栄養因子仮説)	—	海馬での神経新生促進 ^{59, 61, 62)} /神経新生によるモノアミン増大機構がモノアミン仮説の課題を説明/ストレス性 PHA 軸活性性によるコルチゾールによる海馬障害 ⁶³⁾	科学的根拠が十分でない ⁶⁰⁾
	炎症仮説 ⁶⁴⁾	NSAIDS (COX2 阻害薬等)/ω3 (食事療法)	脳内炎症性サイトカインの抑制による細胞障害の抑制	臨床エビデンスに乏しい (COX2 阻害薬長期服用による効果は未確認) ^{65, 66)}

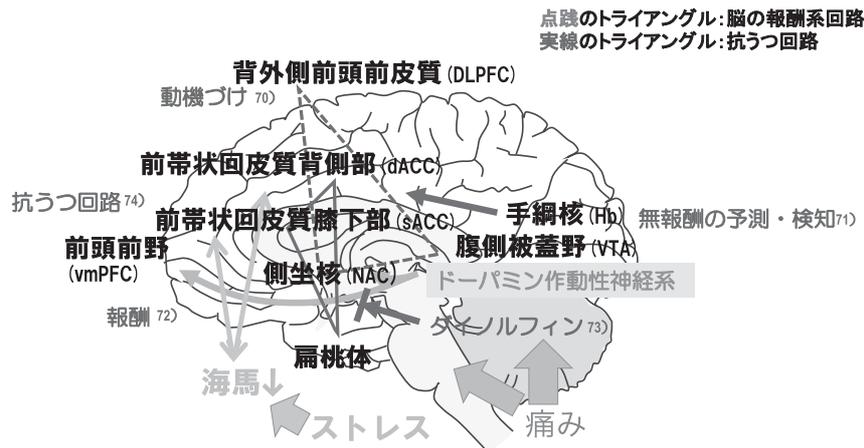


図2 ストレスが脳の報酬系などに影響を与える脳機能ネットワークモデル

る⁷⁾。

また、近年、ストレスが脳機能ネットワークに及ぼす影響についても報告が増えている(図2⁷⁰⁻⁷⁴⁾)。

慢性疼痛の研究領域では特に、心理的ストレスが脳報酬系に与える負の影響が指摘されており、運動が脳報酬系を活性化させることで、ストレスとは逆の効果が期待できるのではないかとこの仮説を提唱する研究者もいる。現在、脳科学の分野で考えられているうつ病の発症経路、および運動の作用機序は以下の通りである。

快情動と不快情動は、脳の側坐核(NAC)からのドーパミン放出と深く関連しており、腹側被蓋野(VTA)から側坐核や内側前頭前野(mPFC)に投射するドーパミン作動性神経系システムは、「脳報酬系」と呼ばれる。何らかの痛み刺激が脳内に入ると、オピオイド神経系のダイノルフィンが興奮し、その興奮は側坐核でのドーパミン分泌を阻害する。それにより脳の報酬系回路が阻害され、行動の抑制やうつ病の発症の要因になると考えられている。

また、一過性ストレスと慢性的なストレスでは脳の反応経路が異なることがわかっているが^{75,76)}、近年、慢性的・持続的ストレスによる外側手綱核(LHb)ニューロンの興奮は、報酬系を介してうつ病の発症や症状の持続に関与することが示唆されている。

経路としては、まず「いくら頑張っても良い結果が得られない」という学習性無力感(learned helplessness)が慢性的な外側手綱核(LHb)ニューロンの興奮を引き起こし、うつ

症状を発現させる。さらに外側手綱核(LHb)は期待した結果が得られない(無報酬)時に活性化するため、外側手綱核(LHb)-腹側の内側被蓋野(VTA)-内側前頭前野(vmPFC)の報酬を司る経路から、嫌悪刺激を忌避する行動(=回避行動)が助長される。痛みは報酬と対局の「罰刺激」として働き、外側手綱核(LHb)は常に興奮状態となるため、この報酬系回路が阻害されることで側坐核におけるドーパミンの放出が抑制され、行動の抑制やうつ症状の持続につながるというものである⁶³⁾。

これらの負のスパイラルに対し、「運動」は脳の報酬系全体を活性化させ、ストレスとは逆の効果を脳に与える可能性が期待されている。特に「自発運動」はドーパミン産生を増加させることが知られており、側坐核での免疫活性の増加、ドーパミン受容体(DA-D2)の減少を引き起こし、高い鎮痛効果やストレス耐性が得られる可能性が、動物実験において報告されている⁷⁷⁾。

またセロトニンの作用に注目した研究もある。もともと脳の可塑性の機序に関する研究では、「刺激豊かな成育環境」と「運動」が脳の形態的・機能的可塑性を引き起こし、行動レベルでは記憶学習能力の向上や抗うつ効果などがあることが知られていたが、これまでその詳細は明らかでなかった。近年、神経伝達物質のセロトニン(5-HT)は、「運動」によって脳内で増加し、海馬で増加したセロトニンが5-HT₃受容体を介して海馬の神経新生を促進し、それが抗うつ効果をもたらすことが、動物実験からわかってきている⁷⁸⁾。また、人を使った研究に

においても、自転車をこぐなどの一定時間のリズム運動により、脳波の $\alpha 2$ 成分の増加や血中セロトニン濃度の上昇がみられることから、運動によりセロトニン系の活動が賦活化されることが示されている⁷⁹⁾。一般にストレス下では神経再生が抑制されるが、運動の場合は多少の負荷がかかっても神経再生が促進されることから、運動が脳や神経の可塑性に関わっている可能性が高まり、運動の中樞神経系に果たす役割が注目されてきている。

ただし、これらの神経科学や脳科学の知見の多くは仮説段階であり、生体のある部分の変化に焦点をあてたもので、その相互関連性や総和的にどのように神経系に影響を及ぼすかはまだ明らかではない部分が多い。

5. メンタルヘルスに対する運動の効果研究における課題

本稿でまとめたように、運動にはさまざまな疾患のメンタルヘルス効果が期待できるといえそうだが、条件を厳しく統制した質の高い研究を行うことが容易でないため、どの領域においても効果に対する結果にばらつきが大きい。また、作用機序についても現在はまだ仮説段階であり、体内で変化として起こる1つの事象には複合的な要素が関わっている可能性が高い。一方で、メンタルヘルスの問題を既に有する人への治療効果としては、エビデンスレベルは高くない状態ではあるが、薬物が効きにくい人や、一般的な精神療法や心理的介入を受け入れにくい患者には、介入方法の1つとして臨床的には有用である可能性はある。また、健康増進やメンタルヘルス維持・精神疾患の発症予防という点では、これまでの研究結果からも効果が期待できそうである。多くの研究者が述べているように、他の治療法に比べはるかに安価で、副作用がないという点で、運動がもつ利点は大きい。

ただし、運動には多様な種類、方法、強度、時間、適応があり、応用範囲が広い反面、転倒や全身状態の変化など運動によるリスクも存在する。また、現在までの臨床研究の多くが、比較的效果が高いとされるウォーキング、エアロビクスなどの有酸素運動が採用されている。一方、レジスタンス運動やストレッチなどの運動

の種類や形式、頻度や強度、持続時間などによる比較研究は、まだ数が少ない。今後は各疾患のメンタルヘルスの問題特性に焦点をあて、それぞれの運動処方指針につながるような研究や効果測定が進められることが期待される。また、既に疾患を有する人への運動においては、専門家の関与が不可欠であり、専門家が心身両面の理解を深めることも重要である。

年代別にも運動の種類や強度による心理学的効果を検証する必要がある。これまでうつ病に対する運動効果は若年成人を対象とするものが多かったが、高齢者でむしろ顕著な効果があるとする報告もあり、海外では年代別にメンタルヘルスの維持・向上のための運動プログラムが立案されている¹⁾。また、最近ではうつ症状のある高齢者と転倒の関連性に着目し、運動を含めた介入方法が転倒にどの程度寄与するかを検証する研究など、臨床に役立つ報告もみられる⁸⁰⁾。

腰痛の項で述べたように、近年、ヨガや太極拳など、柔らかな身体運動に、心身の状態への気づきや呼吸調整などの瞑想の技法を加えたプログラムが、「マインドフルネス」や「mind-body intervention」の技法として注目をあびている。マインドフルネスは、Jon Kabat-Zinn がマインドフルネスストレス低減法 (= MBSR¹¹⁾) を用いて慢性疼痛の症状を劇的に回復させたことで注目された。マインドフルネスは、さまざまなメンタルヘルスの問題の改善に有効であるとの報告が年々増え、PubMed 検索で2007年は86論文であったものが、2017年には824論文と、報告数が飛躍的に伸びている。マインドフルネスで用いられる身体運動は、純粋な運動効果に加え、偏ったそれまでの注意の向け方を運動や身体を通して修正していく点(脱中心化)が特長であるが、うつや認知症などで低下しているとされる脳の「デフォルトモードネットワーク (default mode network = DMN)」を活性化する可能性が示唆されている⁸¹⁾。この作用機序は、運動と瞑想の効果が組み合わされ、より複合的で複雑であると考えられるが、幅広い年代に、しかも一度に多人数に対して実施可能であるといった臨床上的大きな利点がある。その意味でも、今後、日本においても効果研究の進展が期待される。

- *1) MBSR=Mindfulness-based stress reduction (マインドフルネスストレス低減法)

文 献

- 1) Biddle SJH, Mutrie N, Gorely T, ed. Psychology and physical activity: Determinants, well-being and interventions. New York: Routledge. 2015.
- 2) 伊藤弘人: 生活習慣病とうつ病, 認知症との関連. MEDICAMENT NEWS 2220: 9-10, 2016.
- 3) 厚生労働省: 健康日本21分析評価事業. (2) 身体活動, 運動 http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/kenkounippon21/mokuhyou05.html (平成29年9月6日参照)
- 4) WHO guideline: Depression. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> (平成29年9月6日参照)
- 5) NICE clinical guideline: Depression in adults; recognition and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (平成29年9月6日参照)
- 6) North TC, McCullagh P, Tran ZV: Effect of exercise on depression. *Ex Sports Sci Rev* 18: 379-415. 1990.
- 7) Robertson R, Robertson A, Jepson R, et al.: Walking for depression and depressive symptoms; A systematic review and meta-analysis. *Mental Health Phys Act* 5: 66-75. 2012.
- 8) Kvam S, et al: Exercise as treatment for depression; A meta-analysis. *Journal of Affected Disorders*. 202: 67-86. 2016.
- 9) Blumenthal JA, et al.: Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med* 69: 587-596. 2007.
- 10) 日本うつ病学会編: 日本うつ病学会治療ガイドライン. II うつ病 (DSM5), 大うつ病性障害 (2016). http://www.secretariat.ne.jp/jmsmd/mood_disorder/ (平成29年9月7日参照)
- 11) Chalder M, Wiles NJ, Campbell J et al. Facilitated physical activity as a treatment for depressed adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 344: e2758. doi: 10.1136/bmj. e2758, 2012
- 12) Underwood M, Lamb SE, Eldridge S et al. Exercise for depression in elderly residents of care homes: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 382: 41-49, 2013.
- 13) Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, et al: Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 11(7): CD 004366. 2012.
- 14) Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al: Exercise for depression *Cochrane Database Syst Rev* 12(9): CD 004366, 2013.
- 15) Lawlor DA, Hopker SW.: The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 322: 763-367. 2001.
- 16) Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, et al: Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 77: 42-51. 2016.

- 17) Ratey JJ and Hagerman E; Spark! How exercise will improve the performance of your brain. London. Quercus. 2008.
- 18) Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, et.al.: A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med* 11: 143-182. 1991.
- 19) Gordon BR, Mcdwell CP, Lyons M, et.al.: The effects of resistance exercise training on anxiety. A meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials.
- 20) Smits JA, Berry AC, Rosenfield D, et.al.: Reducing anxiety sensitivity with exercise. *Depress Anxiety*. 25(8): 689-99. 2008.
- 21) B-Fulks JJ, Berman ME, Rabian BA, et.al.: Effects of aerobic exercise on anxiety sensitivity. *Behav Res Ther*. 42(2): 125-36. 2004
- 22) AMS Moura, MK Lamego, F Paes, et al: Effects of Aerobic Exercise on Anxiety Disorders: A Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 14(9): 1184-1193. 2015.
- 23) Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6): 1069-1078. 2001.
- 24) Golden SH: A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression, and diabetes mellitus. *Current Diabetes Review* 3(4): 252-259. 2007.
- 25) Mezuk B, et al.: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31(12): 2383-2390. 2008.
- 26) Kan C, Silva N, Golden SH, et al.: A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Depression and Insulin Resistance. *Diabetes Care* 36: 480-489. 2013.
- 27) Fujii T, Matsudaira K: Prevalence of low back pain and factors associated with chronic disabling back pain in Japan. *European Spine J* 22: 432-438. 2013.
- 28) 仙波恵美子: ストレスにより痛みが増強するメカニズム. *日本緩和医療薬誌* 3: 73-84. 2010.
- 29) 日本整形外科学会・日本腰痛学会監修: 腰痛診療ガイドライン2012. 南江堂. 東京. 2012.
- 30) 松平浩: 21世紀型腰痛の捉え方とアプローチ〜エビデンスをふまえた最近の話題〜. *日本医事新報* 4658: 40-47. 2013.
- 31) 森岡周, 信迫悟史, 大住倫弘: 神経科学に基づいた慢性痛に対するリハビリテーション戦略. *Pain Rehabilitation* 5(1): 3-10. 2015.
- 32) Kabat-Zinn J: Full Catastrophe Living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. New York. Delacourt. 1990.
- 33) Tekur, PR, Nagarathna, S, Chametcha, et.al.: A comprehensive yoga programs improves pain, anxiety and depression in chronic low back pain patients more than exercise: An RCT. *Complementary Therapies in Medicine* 20: 107-

118. 2012.
- 34) Cramer, H, Lauche R, Haller H; et al.: A Systematic Review and Meta-analysis of Yoga for Low Back Pain. *Clin J Pain* 29: 450-460. 2013.
- 35) Little P, Lewith G, Webley F, et al.: Randomised controlled trial of Alexander technique lessons, exercise, and massage (ATEAM) for chronic and recurrent back pain. *British J Sports Med* 42: 965-968. 2008.
- 36) Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122-126
- 37) Eriksson M, Asplund K, Glader EL, et al.: Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke* 2004; 35: 936-941.
- 38) 日本脳卒中学会：脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画. 2015.
- 39) Lai SM, Studenski S, Richards L, Perera S, et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 240-247.
- 40) Desrosiers J, Noreau L, Rochette A, et al.: Effect of a home leisure education program after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 88: 1095-1100. 2007
- 41) 加藤真帆人, 平山篤志：慢性心不全患者に合併するうつ病の疫学とその機序. *Depression Journal* 1(1): 20-21. 2013.
- 42) Van Melle JP, De Jonge P, Spijkerman TA, et al.: Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66: 814-822. 2004.
- 43) Nair N, Farmer C, Gongora E, et al.: Commonality between depression and heart failure. *Am J Cardiol* 109: 768-772. 2012.
- 44) Xiong GL, Gagliardi JP, and Jiang W: Beta-blockers and depression. *Am J Psychiatry* 167(2): 219; doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09081208. 2010
- 45) Havranek EP, Spertus JA, Frederick AM, et al.: Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure. *J American College of Cardiology* 44(12): 2333-2338. 2004.
- 46) Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, et al.: Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 308(5): 465-74. doi: 10.1001/jama.2012.8720. 2012.
- 47) Rutledge T, Reis VA, Sarah E. et al.: Depression in heart failure; A meta-analytic review of prevalence, intervention effects, associations with clinical outcomes. *J Am College of Cardiology* 48: 1527-1537. 2006.
- 48) 永山寛：Parkinson 病の運動症状発症に先行する非運動症状－気分障害－. *神経内科* 75: 344-349. 2011.
- 49) The Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee: Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 17: 60-67. 2002.
- 50) Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al.: Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(10): 1420-1427. 2008.
- 51) 村田美穂, 岡本智子：パーキンソン病とうつ. *日本老年医学会雑誌* 56: 752-754. 2013.
- 52) van der Kolk NM and King LA: Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 28(11): 1587-1596. 2013.
- 53) Wu PL, Lee M, Huang TT: Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease. A systematic review. *PLoS One*. 27 doi: 10.1371/journal.pone.0181515. eCollection 2017.
- 54) Timinkul A, Kato M, Omori T, et al.: Enhancing effect of cerebral blood volume by mild exercise in healthy young men: A near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Research* 61: 242-248. 2008.
- 55) Byun K, Hyodo K, Suwabe K, et al.: Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: An fNIRS study. *NeuroImage* 98(2014) 336-345. 2017.
- 56) Ransford CP: A role for Amines in the antidepressant effect of exercise: a review. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 14: 1-10. 1982.
- 57) Dishman RK: Brain monoamines, exercise, and behavioral stress: animal models. *Med Sci Sports Exercise* 29(1): 63-74. 1997.
- 58) Fumoto M¹, Oshima T, Kamiya K, et al.: Ventral prefrontal cortex and serotonergic system activation during pedaling exercise induces negative mood improvement and increased alpha band in EEG. *Behav Brain Res*. 213(1): 1-9. 2010.
- 59) Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 8; 301(5634): 805-9. 2003.
- 60) Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M.: Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev*. 45(2): 104-14. 2004.
- 61) Suri D I, Veenit V, Sarkar A, et al.: Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition. *Biol Psychiatry*. 73(7): 658-66. 2013.
- 62) Kim D, Chung S, Lee SH, et al.: Decreased hippocampal brain-derived neurotrophic factor and impaired cognitive function by hypoglossal nerve transection in rats. See comment in PubMed Commons below *J Cell Mol Med*. Aug 2. doi: 10.1111/jcmm.13284. 2017.
- 63) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al.: Neurobiology of depression. *Neuron*. 28; 34(1): 13-25. 2002.
- 64) Schiepers OJ I, Wichers MC, Maes M.: Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 29(2): 201-17. 2005.
- 65) Berk M, Woods RL, Nelson MR, et al.: ASPREE-D: Aspirin for the prevention of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr*. 28(10): 1741-8. 2016.

- 66) Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al.: Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 18 (2): 89-101. 2016
- 67) Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al.: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research.* 109(2): 143-148. 2002.
- 68) 吉村玲児, 杉田篤子, 堀輝他: 神経栄養因子 BDNF の仮説検証. *精神神経学雑誌* 112: 982-985. 2010.
- 69) Laske C¹, Banschbach S, Stransky E, Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 13(5): 595-602. 2010.
- 70) Ballard IC 1, Murty VP, Carter RM, et al.: Dorsolateral prefrontal cortex drives mesolimbic dopaminergic regions to initiate motivated behavior. *J Neurosci.* Jul 13; 31(28): 10340-6. 2011.
- 71) Kawai T, Yamada H, Sato N, et al.: Roles of the Lateral Habenula and Anterior Cingulate Cortex in Negative Outcome Monitoring and Behavioral Adjustment in Nonhuman Primates. *Neuron.* 18; 88(4): 792-804. 2015.
- 72) Lammel S, Lim BK, Malenka RC.: Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology.* 76: 351-359. 2014.
- 73) Al-Hasani R, McCall JG, Shin G, et al.: Distinct Subpopulations of Nucleus Accumbens Dynorphin Neurons Drive Aversion and Reward. *Neuron.* 87(5): 1063-77. 2015.
- 74) Mayberg HS.: Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest.* 119(4): 717-25. 2009.
- 75) 仙波恵美子: 生物心理社会モデルに基づく慢性痛の理解: 脳報酬系に注目して. *日本運動器疼痛学会誌* 8: 168-177. 2016.
- 76) 浦川将: 情動行動の神経機構. 西野仁雄, 中込四郎 著: 情動と運動. 朝倉書店. 東京. pp 11-39.
- 77) Greenwood BN, Foley TE, Le TV, et al.: Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavior Brain Research* 217: 354. 2011.
- 78) Kondo M, Nakayama Y, Ishida Y, et al.: The 5-HT 3 receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Molecular Psychiatry* 20: 1428-1437. 2015.
- 79) Fumoto M, Oshima T, Kamiya K, et al.: Ventral prefrontal cortex and serotonergic system activation during pedaling exercise induces negative mood improvement and increased alpha band in EEG. *Behav Brain Res.* 213(1): 1-9. 2010.
- 80) Sjosten NM, et.al.: The effects of multifactorial fall prevention on depressive symptoms among the aged at increased risk of falling. *Int J Geriatr Psychiatry* 23: 504-510. 2008.
- 81) Wang X, Xu M, Song Y, et.al.: The network property of the thalamus in the default mode network is correlated with trait mindfulness. *Neuroscience* 10: 291-301. 2014.