

研究テーマ

メンタルヘルス改善のための心理的介入を併用した効果的な運動方法の構築

研究背景

近年、精神疾患患者数は増加傾向にあり、中でもうつ病に代表される気分障害が全体の 32% を占め最も多い (Ministry of Health, Labour Standards, 2019)。うつ病治療に用いられる薬物療法では、うつ病患者の 1/3 には効果が見られず、さらに、寛解できたとしても再発率は 50% 以上とされ (Mendelson and Tandon, 2016)、一度発症すると完治しにくい病気である。そこで一次予防として、日常的に経験する気分の落ち込み等を上手く制御し、長期化を防ぐことが極めて重要となる。

うつ病発症リスクと運動の疫学調査は多数存在し、うつ病発症リスクと運動習慣に負の相関が報告されている (Schuch and Vancampfort, 2021)。運動はうつ病発症予防の手段になりうると考えられる。運動を行った介入研究では、急性運動によりポジティブ情動の向上が観察され (Crombie et al., 2019)、さらに、運動を数週間継続したところ、うつ症状の改善も報告されている (Wang et al., 2022)。これは単回の運動による気分改善の積み重ねが、うつ症状の進行を抑止したと換言でき、各回の運動による気分改善効果を高める方策を検討するべきである。

運動を行う環境は、運動の効果発現に大きな影響を及ぼす。温・湿度や大気組成などの物理・化学的環境だけではなく、親しい家族や友人との繋がりを含んだ社会的 (人的) 環境も、人に対する運動の影響を大きく修飾する因子になる。さらに運動同様、社会的繋がりは、それ単独でうつ病発症リスクと強い関連を示すことが明らかとされている (Sarris et al., 2014)。しかしながら今日まで、運動を行う社会的環境、すなわちどのように他者と関わりながら運動を実施するのが気分を改善するために望ましいのか、という視点で検討を行った研究は存在しない。うつ病に対する運動の予防的効果を最大化するためには、その最適な実施環境を模索するべきであり、特に他者との関わりの有無、あるいは深浅といった社会的 (人的) 環境要因が運動の効果に影響を及ぼす可能性を検討しなければならない。

運動が気分を改善させるメカニズムとして、運動によって脳内レベルが高まる内因性カンナビノイド (endocannabinoid, eCB) が、モノアミン系神経伝達物質の調整因子として機能する (Yarar, 2020) 可能性に注目が集まっている。また、eCB は親油性が高く、末梢で産



図 1. うつ症状への運動の有用性と課題

生された後に血液脳関門を通過して脳報酬系中枢の CB 受容体を活性化し、神経伝達物質によるシグナル伝達を調節すると考えられている。運動による血中 eCB 濃度の上昇はポジティブ情動の高まりと正の相関を示している (Meyer et al., 2019)。つまり、eCB は運動誘発性ホルモンの中でも脳内へ直接作用する数少ない物質であり、運動による気分改善機序の一つとして重要な役割をしていると考えられる。

そこで本研究では、運動と他者との繋がりを組み合わせた介入が、気分改善効果を強化するか否かを、その機序因子である eCB 発現に着目し検討する。

研究方法

A. 参加者、および研究デザイン

研究対象者は友人関係にある男子大学生 6 組 12 名とし、友人関係とはプライベートで週に 1 回以上会う関係と定義した。対象者数は G*power 3.1.9.7 (効果量 $f=0.1$, 有意水準 $\alpha=0.05$, 検定力 $1-\beta=0.8$) から決定した。

実験はカウンターバランスをとったクロスオーバーデザインによって行い、対象者は 6 つの環境条件の下で実験に参加した。単独 (1 名) での安静 (1R), 複数名 (2 名) での安静 (2R), 複数名での協働作業を課す安静 (2Rtask), 単独での運動 (1E), 複数名での運動 (2E), 複数名での協働作業を課す運動 (2Etask) の 6 条件とした。各実験条件の順番と参加者の割り付けは実験者が担当し、参加者には実験当日まで実験条件を伝えなかった。各条件間には 1 週間のウォッシュアウト期間を確保した。さらに対象者は eCB の日内変動を考慮し (Hillard, 2018) すべての条件を同じ曜日に行い、実施時間も 9:00-12:00 と統一した。

実験場所は山梨学院大学内トレーニングルームとした。対象者には前日の激しい運動は控え、十分な休養 (食事, 睡眠) をとるように指示した。朝食は測定結果に影響を与えないよう、実験開始の 2 時間前までに摂らせた。運動は 5 分間のウォーミングアップ後、20 分間のトレッドミル走とし、運動強度は各人の至適強度、すなわち「少し息がはずむ程度の快適強度」と教示した上で対象者が自由に選択した速度とした。対象者が選択した強度も従属変数として捉えるため、実験中に走行速度は表示せず、任意に速度調節を行わせた。安静条件では、参加者は山梨学院大学内トレーニングルームにて 20 分間滞在した。

協働課題として、実験中は快適強度相当の心拍数を維持するよう教示し、もし一定時間以上維持できなかつた場合は実験をやり直す旨を伝えた。安静および運動の各人の快適強度相当の心拍数は、それぞれ +5 bpm 安静時心拍数, ± 5 bpm 50%heart rate (HR) reserve 相当とし、範囲内に心拍数を維持させるよう運動前に対象者へ伝えた。活発な協働の創出のため、運動中は自分の心拍数を確認することができない代わりに、他者が自分の心拍数をモニタリングできるようにし、他者からの助言により自分自身の平均心拍数を維持させる。これにより相互に課題達成のための協働を促した。すべての被験者が再試験を行わなかつた。



図 2. 協働課題のイメージ図

B. 質問紙

介入前後の気分指標は *physical activity affect scale* (PAAS) を用いて測定された。12 項目の PAAS は、運動時の情動の変化を「まったく感じない」から「とても強く感じる」までの 5 段階リッカート尺度で測定された (Lox et al, 2000)。下位尺度得点は 0-12 の範囲で算出された。ポジティブ情動, ネガティブ情動, 疲労感, 安穏感の 4 つの下位尺度は, Ekkekakis (2013) により, Russel (1980) が提唱した情動の四象限によって, それぞれポジティブ-活性化, ネガティブ-活性化, ネガティブ-非活性化, ポジティブ-非活性化に当てはまると考えられる。

C. 測定項目

走速度は運動開始 10 分後, 20 分後の平均値として算出した。心拍数は光学式心拍センサー H10N (Polar Electro, Kempele, Finland) を用いて実験中 1 分ごとに測定し, 安静条件, 運動条件ともに実験開始 10-20 分後の平均値にて評価した。自覚的運動強度 (*rating of perceived exertion*, RPE) は改訂版ボルグスケールを用い, 紙に書かれたカテゴリー比の尺度 (0-10 段階) に回答してもらい, 安静条件, 運動条件ともに実験開始 10 分後と 20 分後の平均値として算出した。血液サンプルは介入前および介入後において, EDTA の入った真空採血管に肘正中皮静脈より採取し (1 人あたり 5mL), 直ちに 825 g で 10 分間, 室温で遠心分離を行った。血漿を分注した後, anandamide (AEA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG) の測定まで -80°C で冷凍保存した。AEA, 2-AG 測定の際, 測定者に実験条件が分からないよう配慮した。血漿 AEA 濃度と血漿 2-AG 濃度は, エレクトロスプレーイオン化装置を備えた超高速液体クロマトグラフィーおよびタンデム質量分析 (UHPLC-MS/MS) により分析された。UHPLC-MS/MS 測定の前処理として, 解凍された 200 μl 血漿サンプルに 0.3125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ mono-acylglycerol 17 : 1 (MAG) を含む 1600 μl methyl tert-butyl ether を加えた。定量分析には MAG を内部標準 (*internal standard*, IS) として使用した。12,000 g で 6 分間, 4°C で遠心分離し, 得られた上清 2 ml をロータリーエバポレーターで 25 分間, 低温で乾燥させた。乾燥した試料を 50 μl acetonitrile に溶解し, 0.2 μm フィルターで濾過した。UHPLC (Acquity H-Class, Waters, Massachusetts, USA) 分離は SunShell C18 カラム, 50 mm \times 2.1 mm, i.d. 2.7 μm (ChromaNik Technologies, Osaka, Japan) を用い, 0.1 % formic acid / MeCN/ethanol 9:1 (v/v) の移動相で, 流速 0.3 ml/min, カラム温度 40°C にて実施した。MS 分析 (Xevo TQ-XS, Waters, Massachusetts, USA) は選択反応モニタリングモードで実施した。AEA, 2-AG (保持時間 6.1, 6.9 min, m/z 348.3 $>$ m/z 287.2, m/z 379.3 $>$ m/z 287.2) は, 標準曲線に基づいて血漿 AEA, 2-AG 濃度を決定するため, IS として MAG (保持時間 7.5 min, m/z 343.3 $>$ m/z 233.2) で定量を行なった。すべての測定は三重盲検定で行われ, 得られた平均値をその後の解析に使用した。

D. 統計処理

すべての統計処理は統計分析ソフト js-STAR XR 1.1.8j と R 4.1.1 を用いて行い, 有意水準は 5% とした。データは中央値 \pm 標準偏差 (*standard deviation*, SD) で示した。走速度, HR, %HRreaseve, RPE は繰り返しのある一元配置分散分析を行い, 多重比較にはホルム法を用いた。PAAS の下位尺度であるポジティブ情動, ネガティブ情動, 疲労感, 安穏感

の得点, 血漿 AEA 濃度, 血漿 2-AG 濃度には繰り返しのある二元配置分散分析を行った.

研究結果

研究対象者の属性は, 年齢 21.2 ± 0.4 歳, 身長 172.8 ± 6.4 cm, 体重 68.3 ± 9.0 kg, BMI 22.9 ± 2.1 , 安静時 HR 64.6 ± 6.6 bpm であった. 運動条件 1E, 2E, 2Etask における走速度, 心拍数, %HRreserve, RPE を表 1 に示した. すべての対象者は研究終了まで実験に参加した. 対象者が任意に調整した走速度は, 1E, 2E と比較して 2Etask では有意に遅い走行速度となった (1E vs. 2Etask: $p=0.02$, 2E vs. 2Etask: $p=0.03$). しかし, 心拍数, %HRreserve, RPE では 1E, 2E, 2Etask のいずれの運動条件間においても有意な差は認められなかった.

表 1. 運動開始 10-20 分後の運動応答の平均値

	median \pm SD			多重比較	
	1E	2E	2Etask	p	
走速度 (km/h)	9.0 \pm 1.1	8.9 \pm 0.9	7.8 \pm 1.1	1E > 2Etask	0.02
				2E > 2Etask	0.03
HR (bpm)	136.7 \pm 17.3	133.3 \pm 16.2	131.8 \pm 5.6		n.s.
% HRreserve	57.6 \pm 13.8	52.8 \pm 11.8	51.4 \pm 3.3		n.s.
RPE	2.5 \pm 0.7	3.0 \pm 0.8	2.5 \pm 0.7		n.s.

HR - heart rate; RPE - rating of perceived exertion.

表 2. 介入前後の心理的応答および身体的応答

		median \pm SD					
		1R	2R	2Rtask	1E	2E	2Etask
PAAS							
ポジティブ情動	pre	3.0 \pm 1.7	4.5 \pm 3.1	3.5 \pm 2.7	3.0 \pm 2.5	3.5 \pm 2.7	3.5 \pm 2.2
	post	3.0 \pm 1.6	5.0 \pm 2.7	5.0 \pm 2.4	6.0 \pm 2.8	5.0 \pm 3.2	4.0 \pm 3.4
ネガティブ情動	pre	0.5 \pm 1.5	0.0 \pm 1.7	0.5 \pm 1.4	0.5 \pm 1.2	0.5 \pm 1.4	1.0 \pm 2.3
	post	0.0 \pm 1.3	0.5 \pm 1.2	0.5 \pm 2.4	0.0 \pm 2.1	0.0 \pm 1.4	0.0 \pm 3.6
疲労感	pre	0.5 \pm 2.1	1.0 \pm 1.2	0.5 \pm 2.2	0.0 \pm 2.5	0.5 \pm 2.1	0.0 \pm 2.1
	post	0.0 \pm 1.8	1.0 \pm 1.0	1.0 \pm 1.7	1.0 \pm 2.7	1.0 \pm 1.3	1.0 \pm 3.6
安穏感	pre	8.0 \pm 2.8	8.5 \pm 2.7	7.5 \pm 2.7	6.5 \pm 2.7	7.0 \pm 2.6	7.0 \pm 3.5
	post	9.0 \pm 2.3	8.0 \pm 2.6	6.0 \pm 3.3	4.0 \pm 1.6	3.5 \pm 2.3	4.5 \pm 2.0
血漿 AEA 濃度 (ng/ml)							
	pre	0.13 \pm 0.04	0.14 \pm 0.03	0.13 \pm 0.04	0.16 \pm 0.04	0.13 \pm 0.03	0.15 \pm 0.03
	post	0.09 \pm 0.03	0.11 \pm 0.03	0.09 \pm 0.02	0.09 \pm 0.04	0.12 \pm 0.04	0.14 \pm 0.04
血漿 2-AG 濃度 (ng/ml)							
	pre	0.18 \pm 0.18	0.21 \pm 0.12	0.18 \pm 0.37	0.24 \pm 0.19	0.18 \pm 0.40	0.23 \pm 0.21
	post	0.16 \pm 0.14	0.20 \pm 0.19	0.16 \pm 0.27	0.29 \pm 0.21	0.20 \pm 0.48	0.29 \pm 0.24

PAAS - physical activity affect scale; AEA - anandamide; 2-AG - 2-arachidonoylglycerol.

運動による気分指標の変化を観察した PAAS において、その下位尺度であるポジティブ情動、ネガティブ情動、疲労感、安穏感の各得点の変化を表 2 に示した。ポジティブ情動、ネガティブ情動については、有意な差は認められなかった。疲労感については、運動条件では安静条件と比較し有意な増加が観察された ($F_{(1, 11)} = 5.61, \eta^2 = 0.34, p = 0.04$)。安穏感については、運動条件では安静条件と比較し有意な減少が見られた ($F_{(1, 11)} = 18.10, \eta^2 = 0.62, p < 0.001$) (図 3)。

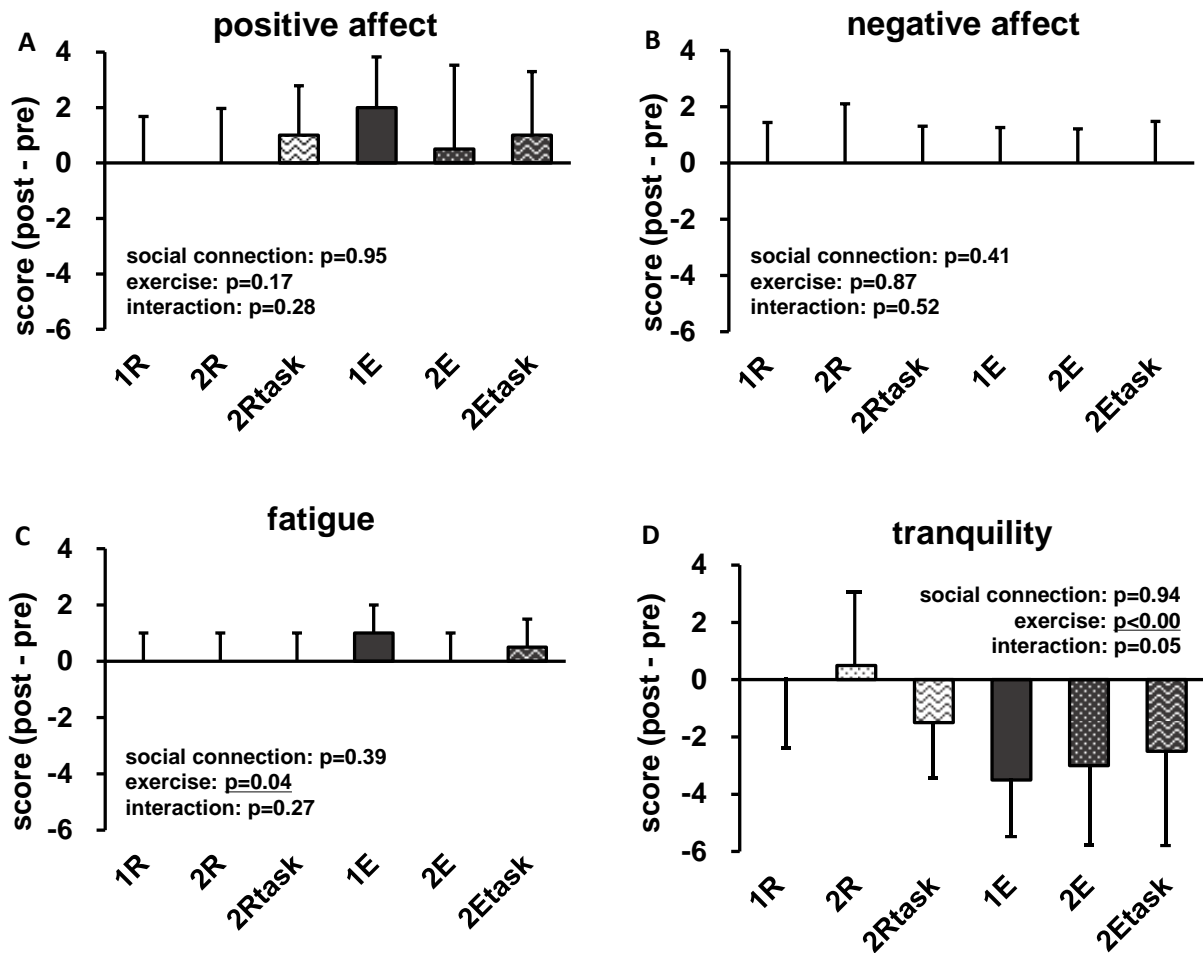


図 3. ポジティブ情動 (A), ネガティブ情動 (B), 疲労感 (C), 安穏感 (D) の変化値

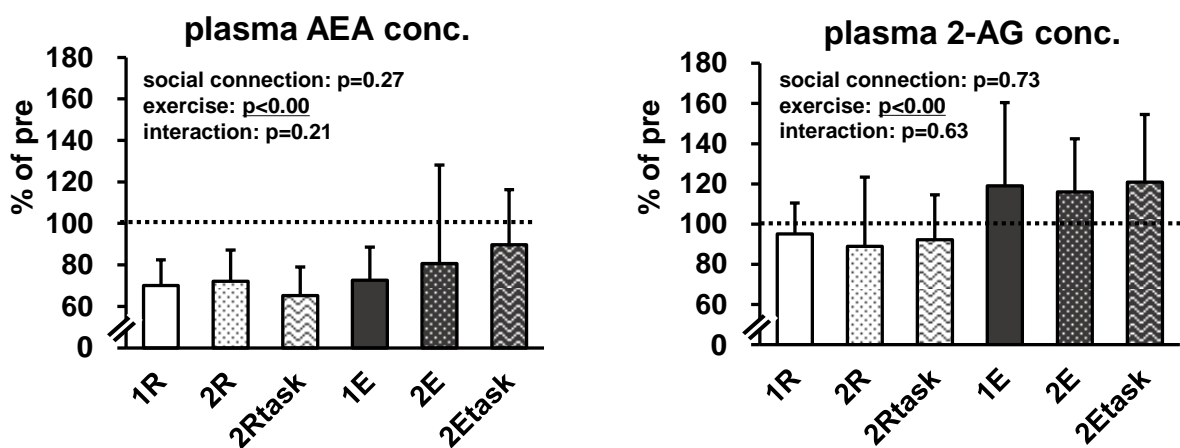


図 4. 血漿 AEA 濃度 (左) と血漿 2-AG 濃度 (右) の変化率

血漿 AEA 濃度および血漿 2-AG 濃度の結果を表 2 に示した。血漿 AEA 濃度、血漿 2-AG 濃度は運動条件では安静条件と比較し有意に高い値を示した ($F_{(1, 11)} = 12.66, \eta^2 = 0.54, p < 0.001, F_{(1, 11)} = 25.12, \eta^2 = 0.70, p < 0.001$) (図 4)。

考察

本研究は運動に他者との繋がりを併用した介入により、気分改善に奏功するか否かを検討した。運動条件における走速度では、対象者に快適強度での走行を指示したにも関わらず、1E、2E と比較し 2Etask では有意な速度低下が認められた。また、運動強度の指標としてよく用いられる心拍数や %HRreserve は、有意差は認められなかったものの、走行速度に比例して低下する傾向が見られた。運動に加え他者との関わりを保持した運動環境では、走速度や心拍数、%HRreserveなどを低下させることが明らかとなった。しかし興味深いことに、運動時の主観的負荷を測る RPE には変化が見られなかった。これらのことから、2E や 2Etask では、運動に加え、他者との会話（他者との浅い関わり）や課題遂行のための協働作業（他者との深い関わり）なども同時に実行する必要があるため、身体的負荷に心理的負荷が加重された可能性が考えられる。

気分指標 PAAS の下位尺度であるポジティブ情動では、有意な変化が認められなかった。低中強度運動を行った先行研究でも、ポジティブ情動の向上が報告されており (Niedermeier et al., 2021)、本研究では先行研究と異なる結果となった。運動条件では 1E のみに向上傾向が観察されたため、運動時は心理的負荷が加わることにより過負荷となり、その結果、ポジティブ情動の向上を減弱させてしまった可能性が考えられる。

ネガティブ感情においても有意な変化は認められなかった。30min 間の中高強度サイクル運動を行った先行研究では、ネガティブ情動に変化は見られなかったと報告されている (Ge et al., 2021)。本研究結果はネガティブ情動に関して先行研究と同様の結果であった。

安静条件と比較し運動条件において、疲労感では有意な向上が見られ、安穏感では有意な低下が認められた。一般に、運動に伴い安穏感は低下することが考えられるが、疲労感においては低下することが報告されている (Niedermeier et al., 2021)。運動による疲労感の変動についてはさらなる検討が必要である。

AEA や 2-AG は運動により発現が亢進し、気分改善を促進すると考えられているが、血漿 AEA 濃度はすべての条件において低下傾向を示した。運動による血中 AEA 濃度変動をまとめたシステマティック・レビューにおいて、17 論文中 14 論文は運動後に血中 AEA 濃度が増加したが、1 論文は減少している (Siebers et al., 2022)。これは他の論文と異なり、週 5 日以上の高頻度で運動を行う者を研究対象者としており (Antunes et al., 2016)、高い運動習慣を有する者は運動後に血中 AEA 濃度が低下することを示唆している。その機序として、高頻度で運動を実施する者はそうでない者と比較し、AEA 分解酵素であるリンパ球中 fatty acid amide hydrolase (FAAH) 濃度が速やかに放出され、AEA が分解されたと述べられている (Galdino et al., 2014)。本研究の対象者も日常的に大学強化クラブで練習をしており、20 分間の走行運動により血漿 AEA 濃度は増加したものの、FAAH も同様に上昇したことにより AEA 分解が促され、安静時よりも血漿 AEA 濃度が低下した可能性が考えられる。本研究では安静条件にも有意な低下が観察された。対照群を実験に参加したうえで安静にさせた条件と、日常生活を維持させた条件では、前者の場合は血中 AEA 濃度が

介入群同様に増大された報告がある (Meikis et al., 2021). 本研究の安静条件においても、トレーニンググループにて安静にするという行為自体が介入となった可能性が考えられる。また、安静条件と比較し運動条件では有意な高値を維持したことから、運動により FAAH の分解能を上回り、血漿 AEA 濃度が増大をしていた可能性が考えられる。しかし本研究では、血漿 AEA 濃度の増大を捉えることができなかったため、今後は介入中の血液サンプルを収集し、血中 AEA 濃度の変動を詳細に検討する必要がある。

本研究では血漿 2-AG 濃度の運動条件において有意な増加が観察された。急性運動による 2-AG 濃度変動を観察した先行研究では、短時間の運動介入ではその結果にばらつきが見られるが、20-30 分より長く運動を継続した際に増加を認めた研究が多く (Siebers et al., 2022), 血漿 2-AG 濃度は長時間運動で発現する可能性がある。AEA は運動に対する急性応答として運動への順化のトリガーを担うが、2-AG は長時間運動時にも気分を維持・改善させ、運動を継続しやすい状況を整える。つまり、長時間の運動では AEA から 2-AG へ気分改善機序の主役が移るのではないかと考えられる (Behnke et al., 2020; Mannekote Thippaiah et al., 2021). 本研究の 20 min の運動では血漿 2-AG 濃度の上昇初期を捉えた可能性があるため、今後は長時間運動での血漿 2-AG 濃度を観察することが必要となる。

本研究の総括と今後の展望

本研究は運動と他者との繋がりを考慮に入れた介入が、うつ症状に関わる気分指標の変化や神経伝達物質調整因子 eCB をはじめとした生化学的指標の動態に及ぼす影響を明らかにすることであった。本研究の結果、eCB は安静条件と比較し運動条件において有意に高い値を示したが、安静条件や運動条件ともに他者との繋がりによる相乗効果は観察されなかった。しかし、運動条件における他者との協働により走行速度の低下が観察された。これらのことから、他者との繋がりが確保された環境での運動では、運動強度の低下に依存せず、eCB 分泌が促されることが明らかとなった。得られた成果を社会実装して、うつ症状改善に寄与する具体的な運動方法を構築する。

参考文献

- Antunes, H.K., Leite, G.S., Lee, K.S., Barreto, A.T., Santos, R.V., Souza Hde, S., Tufik, S., de Mello, M.T., 2016. Exercise deprivation increases negative mood in exercise-addicted subjects and modifies their biochemical markers. *Physiol. Behav.* 156, 182-190. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.028>.
- Behnke, A., Karabatsiakakis, A., Krumbholz, A., Karrasch, S., Schelling, G., Kolassa, I.T., Rojas, R., 2020. Associating Emergency Medical Services personnel's workload, trauma exposure, and health with the cortisol, endocannabinoid, and N-acyl ethanolamine concentrations in their hair. *Sci. Rep.* 10, 22403. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79859-x>.
- Crombie, K.M., Leitzelar, B.N., Brellenthin, A.G., Hillard, C.J., Koltyn, K.F., 2019. Loss of exercise- and stress-induced increases in circulating 2-arachidonoylglycerol concentrations in adults with chronic PTSD. *Biol. Psychol.* 145, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.04.002>.
- Ekkekakis, P., 2013. The measurement of affect, mood, and emotion. Cambridge university press, United Kingdom, pp.163.

- Galdino, G., Romero, T.R., Silva, J.F., Aguiar, D.C., de Paula, A.M., Cruz, J.S., Parrella, C., Piscitelli, F., Duarte, I.D., Di Marzo, V., Perez, A.C. 2014. The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology* 77, 313-324. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.09.022>.
- Ge, L.K., Hu, Z., Wang, W., Siu, P.M., Wei, G.X., 2021. Aerobic exercise decreases negative affect by modulating orbitofrontal-amygdala connectivity in adolescents. *Life* 11, 577. <https://doi.org/10.3390/life11060577>
- Hillard, C.J. 2018. Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology* 43, 155-172. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.130>.
- Lox, C.L., Jackson, S., Tuholski, S.W., Wasley, D., Treasure, D.C., 2000. Revisiting the measurement of exercise-induced feeling states: the physical activity affect scale (PAAS). *Meas. Phys. Educ. Exerc. Sci.* 18, 79-95. https://doi.org/10.1207/S15327841Mpee0402_4.
- Mannekote Thippaiah, S., Iyengar, S.S., Vinod, K.Y., 2021. Exo- and Endo-cannabinoids in Depressive and Suicidal Behaviors. *Front. Psychiatry* 12, 636228. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.636228>.
- Meikis, L., Wicker, P., Donath, L., 2021. Effects of pilates training on physiological and psychological health parameters in healthy older adults and in older adults with clinical conditions over 55 years: a meta-analytical review. *Front. Neurol.* 12, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.724218>.
- Mendelson, T., Tandon, S.D., 2016. Prevention of depression in childhood and adolescence. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 25, 201-218. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2015.11.005>.
- Meyer, J.D., Crombie, K.M., Cook, D.B., Hillard, C.J., Koltyn, K.F., 2019. Serum endocannabinoid and mood changes after exercise in major depressive disorder. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 1909-1917. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002006>.
- Ministry of Health, Labour and Welfare, 2019. Patient survey. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (accessed 7 March 2022).
- Niedermeier, M., Ledochowski, L., Leitner, H., Zingerle, H., Kopp, M., 2021. Acute effects of a single bout of walking on affective responses in patients with major depressive disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, 1524. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041524>.
- Russell, J.A., 1980. A circumplex model of affect. *J. Pers. Soc. Psychol.* 39, 1161-1178. <http://dx.doi.org/10.1037/h0077714>.
- Sarris, J., O'Neil, A., Coulson, C.E., Schweitzer, I., Berk, M., 2014. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry* 14, 107. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-14-107>.
- Schuch, F.B., Vancampfort, D., 2021. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother.* 43, 177-184. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0237>.
- Siebers, M., Biedermann, S.V., Fuss, J., 2022. Do endocannabinoids cause the runner's high? evidence and open questions. *Neuroscientist* <https://doi.org/10.1177/10738584211069981>.
- Wang, X., Cai, Z.D., Jiang, W.T., Fang, Y.Y., Sun, W.X., Wang, X., 2022. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise on depression in adolescents. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* 16, 16. <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00453-2>.

Yarar, E., 2020. Role and function of endocannabinoid system in major depressive disease. *Med. Cannabis Cannabinoids* 11, 1-12. <https://doi.org/10.1159/000511979>.

謝辞

本研究は, 令和 3 年度山梨県若手研究者奨励事業費補助金の交付により遂行したものである. 本研究に対し多大なるご支援をいただいたことに, この場をかりて深く感謝いたします.