

機関番号：15401  
研究種目：若手研究 (A)  
研究期間：2008 ~ 2010  
課題番号：20680033  
研究課題名 (和文) 運動時の高体温と中枢性疲労の相互連関における脳内神経伝達物質の関与  
研究課題名 (英文) The involvement of brain neurotransmitters on exercise-induced hyperthermia and central fatigue  
研究代表者  
長谷川 博 (HIROSHI HASEGAWA)  
広島大学・大学院総合科学研究科・准教授  
研究者番号：70314713

## 研究成果の概要 (和文)：

本研究は様々な生理機能に重要な役割を果たしている脳内神経伝達物質が、運動時の体温調節機構及び運動能力に及ぼす影響を検討したものである。特に運動時の体温調節には視床下部へ投射するカテコールアミン作動性神経の活性が重要な役割を果たしていること、暑熱環境下での運動は体温上昇を引き起こすと同時に運動継続時間を減少させること、視床下部に投射するセロトニン作動性神経の体温調節機構への関与は少ないことが明らかとなった。

## 研究成果の概要 (英文)：

We combined in vivo brain microdialysis, biotelemetry and metabolic measurements for continuous monitoring of core body temperature, neurotransmitters and thermoregulatory responses. Using this methodology, we show that the increase in core body temperature, oxygen consumption and tail heat loss during incremental treadmill running is accompanied by an increase in hypothalamic noradrenaline and dopamine release, but without an effect on serotonergic neurotransmission.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	13,500,000	4,050,000	17,550,000
2009 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
総計	18,300,000	5,490,000	23,790,000

## 研究分野：運動生理学

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・スポーツ生理学

キーワード：運動、体温調節、神経伝達物質、視床下部

## 1. 研究開始当初の背景

運動を長時間継続して行おうとしてもいづれはその強度を維持するのが不可能な限界レベルが訪れ、その結果運動パフォーマンスは低下し、疲労困憊となる。運動パフォーマンスは様々な要因により決定され、体温もその重要な要因の1つとして考えられてい

る。運動時の適度な体温上昇は運動パフォーマンスを高めるが、過度の体温上昇はパフォーマンスの低下を引き起こす。実際に暑熱環境下で持久的運動を行った場合、運動中の深部体温が約 40℃になると疲労困憊して運動できなくなる。興味深いことに、この体温はヒトでもラットでもほぼ同じレベルであり、

この体温こそが身体ホメオスタシスの崩壊を知らせる重要な信号となるため、体温の危機的限界レベルと呼ばれている。しかしながら、なぜ運動中の高体温が重要な信号となり、疲労を誘発し、パフォーマンスの低下を引き起こすのか、そのメカニズムはよく分かっていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、無麻酔・無拘束動物を用いた実験に関するこれまでの諸問題を排除したテレメトリー法（小型体温計の埋め込み）と脳内マイクロダイアリシス（微量透析）－HPLC（高速液体クロマトグラフィー）法を用いて、運動時の高体温と中枢性疲労の相互連関における脳内神経伝達物質の役割を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) トレッドミル運動時の異なる脳部位における神経伝達物質と体温調節反応の測定

- ① 実験動物：1.5 週間のトレッドミル運動を行ったウイスター系ラットの腹腔内にテレメトリーを埋め込み、回復後脳内にガイドカニューラーを挿入した。
- ② 実験プロトコル：実験当日、小動物用麻酔装置を用いて、ガイドの代わりにマイクロダイアリシスプローブを脳内に挿入した。ベースラインを測定した後、以下の条件で実験を行った。
- ③ 運動条件：
  - ・低強度 (10 m/min) 及び高強度 (26 m/min) トレッドミル運動
  - ・漸増負荷 (10, 20, 26 m/min) トレッドミル運動
- ④ 環境条件：
  - ・涼環境 (環境温 20°C)
  - ・暑熱環境 (環境温 30°C)
- ⑤ 神経伝達物質の測定部位
  - ・視床下部体温調節中枢 (視索前野・前視床下部：PO/AH)
  - ・海馬 (記憶、運動機能などに関連)
- ⑥ 測定項目：テレメトリー法による深部体温、呼吸代謝量 (熱発生量の指標)、尾部皮膚温 (熱放散反応の指標) を同時かつ連続的に測定した。マイクロダイアリシスサンプルはコレクターで回収し、ディープフリーザーで一時保存した後、インジェクターと分析装置を用いて神経伝達物質を定量した。
- ⑦ 組織学：実験終了後、マイクロスライサーを用いて脳切片を作成し、プローブの挿入位置を確認した。

(2) 暑熱環境下における高体温、脳内神経伝達物質、運動パフォーマンスに関する薬理学的研究

低強度運動及び疲労困憊に至る運動時に重要な役割を示してきた神経伝達物質であるカテコールアミンとセロトニンに着目し、それらの作動性神経活動を運動前に薬理的に抑制または亢進させ、その際の運動能力および体温調節反応を観察した。

詳細な方法は(1)と同様である。

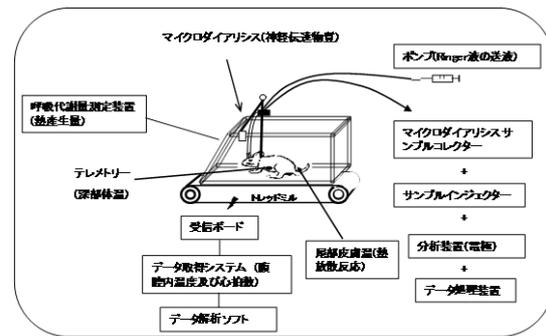


図 運動実験装置及び測定項目

## 4. 研究成果

初年度及び次年度においては、安静及びトレッドミル運動時において、腹腔内温、尾部皮膚温、酸素摂取量及び脳内神経伝達物質をテレメトリー法、脳内マイクロダイアリシス－HPLC 法、及び代謝測定法を用いて、連続的かつ同時に測定するための実験環境を整備した。最終年度は、環境温度条件を涼 (23°C) 及び暑熱 (30°C) 条件、運動条件を低・中・高強度の漸増負荷運動及び疲労困憊に至るまでのトレッドミル運動、脳部位を体温調節中枢である視索前野・前視床下部 (PO/AH) 及び記憶やストレスに関わる海馬領域に設定し運動実験を実施した。

主な成果として、運動時の体温調節反応には PO/AH へ投射するドーパミン及びノルアドレナリンのカテコールアミン作動性神経の活性が重要な役割を果たしていること、暑熱環境下の運動においてその重要性が顕著になること、暑熱環境下での運動は体温上昇を引き起こすと同時に運動継続時間を減少させること、PO/AH に投射するセロトニン作動性神経の体温調節機構への関与は少ないこと、海馬及び PO/AH のセロトニン神経伝達は温熱性疲労を含む中枢性疲労の要因に関与しないことが明らかとなった。これらの成果は、運動生理学及び温熱生理学の研究分野に新たな知見を加えるものである。また、無麻酔・無拘束動物において、脳内神経伝達物質と生理的指標の測定を組み合わせる手法を確立させたことは、運動時や自由行動時の生理応答に関わる脳内神経機構の研究などに幅広く応用できる可能性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Romain Meeusen, Sophie Sarre, Hiroshi Hasegawa. Serotonin release in the preoptic area and anterior hypothalamus is not involved in thermoregulation during low-intensity exercise in a warm environment, *Neuroscience Letters*, 査読有, 2010, 482, 7-11.
2. 長谷川 博. 高体温による運動能力の低下と視床下部におけるカテコールアミン, *体育の科学*, 査読無し, 2010, 60, 12, 812-818.

[学会発表] (計 13 件)

1. Hiroshi Hasegawa, Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Hideto Tanaka. Thermoregulatory responses and hypothalamic catecholamines during incremental running in rats. 第 88 回日本生理学会大会誌上発表, P2-341, 2011 年 3 月 28-30 日.
2. Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Hiroshi Hasegawa. The influence of warm ambient temperature on thermoregulation and extracellular monoamines in the preoptic area and anterior hypothalamus in exercising rats. 第 88 回日本生理学会大会誌上発表, P2-341, 2011 年 3 月 28-30 日.
3. Takayuki Ishiwata, Satomi Takatsu, Hiroshi Hasegawa, Sigeki Nomoto. Role of serotonin in the ventral tegmental area on thermoregulation of freely moving rats. 第 88 回日本生理学会大会誌上発表, P2-341, 2011 年 3 月 28-30 日.
4. Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Romain Meeusen, Sophie Sarre, Hiroshi Hasegawa. The effect of ambient temperature on thermoregulation and extracellular monoamines in the preoptic area and anterior hypothalamus in exercising rats, 13<sup>th</sup> International Conference on In Vivo Methods: Monitoring Molecules in Neuroscience, 2010 年 9 月 16 日, Brussels, Belgium.
5. 長谷川 博, 高津理美, 石渡貴之, 田中英登. 視床下部におけるカテコールアミ

ンの増大により運動時の体温調節反応は亢進する, 第 65 回日本体力医学会, 2010 年 9 月 16 日, 市川市.

6. 長谷川 博, 高津理美. スポーツ活動時における暑さ対策, 第 149 回日本体力医学会関東地方会 (招待講演), 2010 年 7 月 3 日, 横浜市.
7. Hiroshi Hasegawa, Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Romain Meeusen. Body temperature regulation and hypothalamic catecholamines during incremental running in rats. American College of Sports Medicine, 57<sup>th</sup> Annual Meeting, S466, 2010 年 6 月 4 日, Baltimore, U. S. A.
8. 長谷川 博. 暑熱環境下における運動時の体温調節中枢機構. 第 62 回日本生理人類学会 (招待講演), 2010 年 5 月 16 日, 守口市.
9. Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Sigeru Nomoto, Hiroshi Hasegawa. Functional role of extracellular serotonin in the PO/AH in thermoregulation during exercise. *Neuroscience* 2009, 274.17, 2009 年 10 月 20 日, Chicago, U. S. A.
10. 長谷川 博, 高津理美. 漸増負荷運動時における体温調節反応及び脳内神経伝達物質の測定 - 無麻酔・無拘束動物実験から得られるものとは? -. 第 2 回脳・神経・内分泌系から運動の意義を考える会, 2009 年 9 月 18 日, 新潟市.
11. 長谷川 博. 運動時の中枢性疲労および温熱疲労における脳内神経伝達物質の関与. 第 17 回日本運動生理学会 (シンポジスト), 2009 年 7 月 25 日, 港区.
12. Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Keisuke Bajyo, Romain Meeusen, Hiroshi Hasegawa. Thermoregulatory responses of exercising rats in the warm environment are not influenced by increased extracellular serotonin in the PO/AH. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Symposium on Physiology and Pharmacology of Thermoregulation*, pg 152, 2009 年 7 月 25 日, 出雲市.
13. Ishiwata T, Hasegawa H, Saito T, Nomoto S, Aihara Y. Comparison of the VMH, DMH and PH in thermoregulation of freely moving rats. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Symposium on Physiology and Pharmacology of Thermoregulation*. Izumo, Japan, pg 96, 2009 年 7 月 25 日, 出雲市.

〔図書〕(計3件)

1. 長谷川 博. ナップ, 運動時の体温上昇とその影響, 2010年, 60-71ページ.
2. 長谷川 博. 真興交易, 運動と体温-中枢調節-, 2010年, 320-328ページ.
3. 長谷川 博. 朝倉書店, 運動の限界-体温と疲労-, 2010年, 514-515ページ.

〔その他〕

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/hasehiro/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長谷川 博 (HIROSHI HASEGAWA)

広島大学・大学院総合科学研究科・准教授

研究者番号：70314713

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：