

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700773

研究課題名（和文） 運動能力と体温の限界における脳内神経伝達物質の機能的役割

研究課題名（英文） Functional role of brain neurotransmitters on exercise capacity and body temperature regulation

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）：

本研究は持久的運動時における詳細な体温調節反応と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の関係を検討したものである。特に温暖環境下においては、核心温や体温調節反応の亢進と共に視床下部内のカテコールアミン放出量が上昇することを観察した。また脳内のドーパミンを抑制することにより運動能力や体温調節反応が影響を受けることも明らかにした。運動により引き起こされる高体温時の疲労及び暑熱耐性において、視床下部のカテコールアミンが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of the present study is to investigate the relationship between body temperature regulation and neurotransmitters in the hypothalamus during incremental treadmill running in the rat. Thermoregulatory responses are dependent on the intensity of the exercise and that these responses are associated with changes in noradrenaline and dopamine release, but not in serotonin release in the hypothalamus. The inhibition of brain dopamine by dopamine D1 antagonist influenced endurance exercise capacity and body temperature. These new findings suggest that the catecholamine in the hypothalamus play a important role of exercise-induced hyperthermia and fatigue.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：高体温、疲労、カテコールアミン、視床下部

1. 研究開始当初の背景

運動能力は様々な要因により決定され、体温も重要な要因の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能力を高めるが、過度の体温上昇は運動能力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、運動中の核心温

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の内平衡の乱れを知らせる重要な信号なのであり、いわゆる体温の危機的限界レベルと呼ばれている。

一方、持久的運動による疲労は古くは筋グリコーゲンの枯渇や代謝産物の蓄積など、代謝の限界によるものと考えられていた。しかし、脳内の神経伝達物質の増減が神経伝達不全や倦怠感の増大による疲労を引き起こすという中枢性の要因が近年注目されている。また体温上昇に伴う運動の限界にも脳内の神経伝達物質が関与している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究はテレメトリー法（無線式小型体温計の埋め込み）、脳内マイクロダイアリス（微量透析）-HPLC法（液体クロマトグラフィー）、及び代謝測定法を組み合わせた実験系を用いて、持久的運動時における詳細な体温調節反応と脳内神経伝達物質の関係を明らかにすること、視床下部の特定の神経伝達物質の働きを選択的に修飾した際の運動能力と体温調節反応の関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

（1）環境条件及び運動負荷の違いによる脳内神経伝達物質と体温調節反応の関係

実験動物：1.5週間のトレッドミル運動に慣れさせたウイスター系ラットの腹腔内に小型体温計（テレメトリー）を、脳内ガイドカニューラーを体温調節中枢である視索前野・前視床下部（preoptic area/anterior hypothalamus: PO/AH）に挿入した。手術後約1週間の期間をとり、回復状態を観察した。

実験プロトコール：実験当日、小動物用麻酔装置を用いて、ガイドカニューラーの代わりにマイクロダイアリスプローブをPO/AHに挿入した。安静時におけるベースラインを少なくとも2時間測定した後、以下の条件で運動実験を行った。

運動条件：60分間の漸増負荷トレッドミル運動。トレッドミルの速度は20分ごとに10、20、26 m/min（低・中・高強度）と変化した。傾斜は0%とした。

環境条件：涼環境（23℃）及び温暖環境（30℃）。

測定項目：テレメトリー法による腹腔温、酸素摂取量（熱産生量の指標）、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。PO/AHのマイクロダイアリスサ

ンプルを10分ごとにフラクションコレクターで回収し、ディープフリーザーでサンプルを一時保存した後、インジェクターとHPLC分析装置を用いて神経伝達物質（ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン）を同定し、定量した。

組織学：実験終了後、脳を取り出し、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）脳内神経伝達物質の選択的修飾が運動能力及び体温調節反応に及ぼす影響

実験動物：トレッドミル運動に5日間順化させた8週齢の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、マイクロダイアリスプローブのためのガイドカニューレをPO/AHに、脳内への薬物投与のためのインジェクションカニューレを右側脳室に挿入した。

実験プロトコール：実験当日、小動物用麻酔装置を用いて、PO/AHに挿入されたガイドカニューラーの代わりにマイクロダイアリスプローブを、右側脳室に挿入されたガイドカニューラーの代わりに薬物投与のためのインジェクションカニューレを挿入した。安静時におけるベースラインを少なくとも2時間測定した後、運動直前にドーパミン-D1受容体拮抗薬（SCH-23390）またはRinger（コントロール条件）をインフュージョンポンプにより脳室内に還流した。

運動条件：これまで用いていた運動能力を測定するための運動プロトコールを再検討した。その結果、トレッドミル運動（速度：18m/min、傾斜：5%）を用いて、ラットが運動をできなくなるまで行った。また運動後における回復期間を2時間測定した。

環境条件：温暖環境下（30℃）

測定項目：腹腔温（核心温）、尾部皮膚温（熱放散の指標）、酸素摂取量（熱産生の指標）、PO/AH内の神経伝達物質（ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン）。

組織学：実験終了後、脳を取り出し、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。

4. 研究成果

（1）中立環境（23℃）及び温暖環境（30℃）条件における低、中、高強度トレッドミル運動において、腹腔内温、熱産生反応、熱

放散反応が運動強度に伴って上昇することを観察した。特に温暖環境下においては、体温上昇や体温調節反応の亢進と共に視床下部内の PO/AH のカテコールアミンであるドーパミンとノルアドレナリンの放出量が上昇することを初めて観察した。さらにこれまで体温や中枢性の疲労に関与すると考えられていた脳内のセロトニンの変動は観察されなかった。この結果は、セロトニンの働きのみで運動の限界や疲労機構を説明することは難しいとされている近年の他の研究の結論を支持するものである。またこれらの一連の成果から、運動により引き起こされる高体温時の疲労及び暑熱耐性において、視床下部のカテコールアミンが重要な役割を果たしていることが改めて明らかとなった。視床下部のカテコールアミンは運動時の体温調節に不可欠であるため、その放出が不足した場合には熱の産生や放散などの体温調節反応が適切に遂行されないこと、また過剰に放出された場合は、体温の危機的限界レベルを超えてしまう可能性が示唆された。

(2) 持久的運動能力を指標とした運動継続時間は、コントロール条件に比べ D1 受容体拮抗薬条件の方が有意に短縮された。D1 受容体拮抗薬条件で運動時における腹腔温が有意に高い値を示した。運動開始直後は主働筋である脚部に血流が分配されるため、尾部皮膚血管の一時的な収縮が起こるが、その後再び血管が拡張することで熱を放散できる。運動中はこの尾部皮膚血管拡張による血流の増大が熱放散に大きく寄与するが、本研究における運動開始後 15 分間における熱放散の指標である尾部皮膚温の上昇度は、コントロール条件と比べ、ドーパミン-D1 受容体拮抗薬 (SCH-23390) 条件で低い傾向を示した。一方、運動時における熱産生の指標である酸素消費量は両条件で有意な差は観察されなかった。したがって、ドーパミン受容体拮抗薬が運動時の熱放散機能を抑制させることが分かった。

PO/AH におけるドーパミンの放出量は、コントロール条件では運動に伴って有意に増加したが、ドーパミン-D1 受容体拮抗薬条件では運動中の有意な低下が観察された。特に運動開始 10 分および 20 分の値が、運動前のベースラインと比較して顕著に抑制さ

れていた。またノルアドレナリンとセロトニンの放出量の変化には、条件間で有意な変化は観察されなかった。PO/AH におけるドーパミンの放出量を増大させた場合、熱耐性が高まることで核心温が 40°C を超えても運動を継続することが先行研究により報告されており、本研究はこれらの結果を支持するものとなった。

以上の結果から、運動中の脳内神経伝達物質の修飾が体温調節機構や中枢を介した運動能力の低下に関与していることが示唆された。しかしながら、ドーパミン受容体拮抗薬の体温調節反応及び持久的運動能力への詳細な影響や他のカテコールアミンの機能的役割について、さらには脳内のドーパミンは自発的な運動や動機づけ (モチベーション) などの報酬回路への影響もあるため、異なる脳部位におけるドーパミンの働きについても、今後さらなる研究が必要であることが示唆された。

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. Hiroshi Hasegawa, Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Hideto Tanaka, Sophie Sarre, Romain Meeusen. Continuous monitoring of hypothalamic neurotransmitters and thermoregulatory responses in exercising rats. *Journal of Neuroscience Methods*, 査読有, 2011, 202, 119-123.
2. 長谷川 博, 田中英登. 体温の調節システムにおける概念の変化. *体育の科学*. 査読無し, 2011, 61, 595-600.

[学会発表] (計 7 件)

1. 長谷川 博. 運動時の中枢性体温調節機序 -視床下部の役割-. 第 67 回日本体力医学会(招待講演), 2012 年 9 月 14 日, 岐阜市.
2. 鈴木航太, 二宮千紗, 満石 寿, 柳田信也, 長谷川 博, 石渡貴之. 飼育環境によるラット脳内神経伝達の比較. 第 67 回日本体力医学会, 2012 年 9 月 15 日, 岐阜市.
3. Hiroshi Hasegawa, Satomi Takatsu, Takayuki Ishiwata, Hideto Tanaka, Sophie Sarre, Romain Meeusen. Continuous monitoring of thermoregulatory responses and

- hypothalamic neurotransmitters during incremental treadmill running in rats. 17th Annual Congress of European College of Sports Science, 2012年7月5日, Bruges, Belgium.
4. Zheng XY, Hiroshi Hasegawa. Effects of acute injection of caffeine on exercise performance, thermoregulation and brain neurotransmission in the rat. 17th Annual Congress of European College of Sports Science, 2012年7月4日, Bruges, Belgium.
 5. Takayuki Ishiwata, Satomi Takatsu, Hiroshi Hasegawa. Relationship between serotonin levels in the ventral tegmental area and thermoregulation in freely moving rats. 17th Annual Congress of European College of Sports Science, 2012年7月5日, Bruges, Belgium.
 6. 長谷川 博. 体温上昇による運動能力の低下と対策. 第66回日本体力医学会(招待講演), 2011年9月13日, 下関市.
 7. Zheng XY, Hiroshi Hasegawa. Acute injection of caffeine on thermoregulatory responses, brain neurotransmitters and endurance exercise capacity in the rat. The 5th Asia-Pacific Conference on Exercise and Sports Science, 2011年11月3日, Shanghai, China.

[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：