

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350816

研究課題名(和文) 運動能力向上における視床下部内ドーパミンの機能的役割

研究課題名(英文) Functional role of hypothalamic dopamine on improvement of exercise capacity

研究代表者

長谷川 博 (Hasegawa, Hiroshi)

広島大学・総合科学研究科・教授

研究者番号：70314713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は神経生理学的手法を用いて、運動能力と体温調節機構における視床下部のドーパミンの機能的役割を検討したものである。運動能力を改善するとされ近年注目されている視床下部のドーパミン及びカフェインの中枢神経系に及ぼす影響に着目した結果、カフェインによる持久性運動能力の向上及び深部体温の上昇は視床下部におけるドーパミン放出の増大が関連すること、神経薬理的に脳内のドーパミンを遮断すると体温調節反応及び視床下部内のドーパミンが抑制され持久性運動能力が低下すること、カフェインによる持久性運動能力の向上及び体温調節反応の亢進は、脳内のアデノシン受容体を介したドーパミンの上昇に起因することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of present study is to investigate the functional role of hypothalamic dopaminergic neuronal activity on improvement of exercise capacity in the rat. The inhibition of brain dopamine by dopamine D1 antagonist influenced endurance exercise capacity and body temperature. The administration of caffeine increased the exercise capacity, core temperature and extracellular dopamine release in the hypothalamus. Blockage of dopaminergic neurotransmission by pre-treatment with a dopamine receptor antagonist prevented caffeine-induced increases in the exercise capacity. These new findings suggest that the dopamine in the hypothalamus play an important role of exercise-induced hyperthermia and fatigue.

研究分野：運動生理学

キーワード：持久性運動 体温 視床下部 ドーパミン

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性運動を行った場合、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恒常性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、持久性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。しかしながら、近年は脳内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神経系の要因が注目されている。また体温上昇に伴う運動の限界にも脳内神経伝達物質が関与している可能性があり、特に視床下部のカテコールアミンであるドーパミンの働きが重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。

2. 研究の目的

本研究は、申請者がこれまでに確立してきたテレメトリー法(無線式小型体温計の埋め込み)、脳内マイクロダイアリシス(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神経生理学の実験手法を用いて、運動能力と体温調節機構における視床下部のドーパミンの機能的役割を解明する。また、近年様々な形態における運動能力を改善するとされ注目されているカフェインの中枢神経系に及ぼす影響に着目し、カフェインによる運動能力向上における脳内ドーパミン作動性神経の関与についても明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

【実験動物・手術】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シスプローブをPO/AHに挿入した。また、脳室内投与を用いる場合には、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ラを挿入した。

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。

【運動条件】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】涼環境(23℃)及び温暖環境(30℃)。

【薬理条件】

- ・Ringer液(コントロール条件)
- ・ドーパミン受容体拮抗薬
- ・カフェイン(腹腔内投与)
- ・アデノシン受容体促進薬

【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シスサンプルを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。

4. 研究成果

ドーパミン受容体拮抗薬の脳室内投与により、ラットトレッドミル運動中における体温調節中枢である視索前野・前視床下部領域(PO/AH)のドーパミン放出量、熱放散反応、運動継続時間が有意に抑制された。このことから、持久性運動能力の向上には視床下部におけるドーパミンが関与していることが示唆された。

運動前にラットの腹腔内にカフェイン(10mg/kg)を投与した結果、PO/AHの細胞外ドーパミン放出量が上昇し、運動継続時間の延長、熱産生反応の亢進、深部体温が上昇した。以上の結果から、カフェインによる運動能力及び体温の上昇は、脳内におけるドーパミン放出量の増大に関連することが明らかとなった。

ドーパミン受容体の遮断がカフェインによる持久性運動能力、体温調節反応及び脳内神経伝達物質の変化に及ぼす影響を検討した結果、ドーパミン受容体拮抗薬によって運動中におけるPO/AHのドーパミン放出量が低下し、熱放散反応の抑制、運動継続時間の短縮及び深部体温の上昇が惹起された。また、体温調節に関与すると考えられてきたノルアドレナリン及びセロトニンは顕著な変動は観察されなかった。これらの結果から、カフェインによる持久性運動能力の向上及び体温の上昇は、脳内におけるドーパミン作動性神経の活性に

関与することを明らかにした。

アデノシン受容体の活性がカフェインによる持久性運動能力、体温調節反応及び脳内神経伝達物質の変化に及ぼす影響を検討した。その結果、アデノシン受容体作動薬によって、運動中における PO/AH のドーパミン放出量が低下すること、熱産生及び深部体温の低下が惹起されること、運動継続時間が短縮されることが観察された。また、これらの反応はカフェインの同時投与によって改善された。以上のことから、カフェインによる持久性運動能力の向上及び体温の上昇は、脳内におけるアデノシン受容体の遮断に関与することが示唆された。

ドーパミン受容体の体温調節反応及び持久的運動能力に及ぼす機能的役割の詳細について、視床下部以外の他の脳領域におけるドーパミンの役割など、更なる課題を検討する必要が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 5 件)

1. Zheng X, Hasegawa H. Administration of caffeine inhibited adenosine receptor agonist induced decreases in motor performance, thermoregulation, and brain neurotransmitter release in exercising rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 140: 82-89, 査読有, 2015.
2. Zheng X, Hasegawa H. Central dopaminergic neurotransmission plays an important role in thermoregulation and performance during endurance exercise. *European Journal of Sport Science*, 19: 1-11, 査読有, 2015.
3. 長谷川博. 暑熱環境下の運動パフォーマンス低下と暑さ対策の重要性. *トレーニング科学*, 26 (3), 121-125, 査読無し, 2015.
4. 長谷川博. スポーツ活動時の実践的暑さ対策とリカバリー, *月刊スポーツメディスン*, 27 (1), 14-23, 査読無し, 2015.
5. Zheng X, Takatsu S, Wang H, Hasegawa H. Acute intraperitoneal injection of caffeine improves endurance exercise performance in association with increasing brain dopamine release during exercise. *Pharmacol Biochem Behav*, 122, 136-143, 査読有, 2014.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Zheng X, Hasegawa H. The activation of adenosine receptors inhibited caffeine-affected exercise performance, thermoregulation and brain neurotransmission. 20th Annual Congress of European College of Sports Science, 2015 年 6 月 25 日, Malmö, Sweden.
2. 鄭 シンエン, 長谷川 博. カフェインによる脳内ドーパミンの増大が持久的運動能力及び体温調節反応に及ぼす影響. 第 69 回日本体力医学会, 2014 年 9 月 18 日, 長崎県.
3. Zheng X, Hasegawa H. Dopamine D1 receptor mediates caffeine-influenced exercise performance, thermoregulation and brain neurotransmission. 第 69 回日本体力医学会国際セッション, 2014 年 9 月 19 日, 長崎県.
4. 鄭 シンエン, 長谷川 博. カフェインによる脳内ドーパミンの増大が持久的運動能力及び体温調節反応に及ぼす影響. 第 28 回運動と体温の研究会, 2014 年 9 月 18 日, 長崎県
5. 長谷川 博, 鄭 シンエン, 鬼塚純玲. 高体温による運動能力の低下と暑さ対策戦略. *温熱生理研究会* 2014, 2014 年 8 月 28 日, 岡崎市.
6. Hasegawa H. Exercise performance in the heat: Possible fluid and cooling strategies. (招待講演) 2014 Incheon Asian Games International Sport Science Congress, 2014 年 8 月 21 日, Korea.
7. 長谷川 博. 高体温に伴う運動能力低下のメカニズム. (招待講演) 第 22 回日本運動生理学会, 2014 年 7 月 19 日, 倉敷市.
8. 長谷川 博. 運動能力向上における視床下部内ドーパミンの機能的役割. 第 22 回日本運動生理学会, 2014 年 7 月 19 日, 倉敷市.
9. Zheng XY, Hasegawa H. Dopamine D1 receptor mediates caffeine-influenced exercise performance, thermoregulation and brain neurotransmission. 19th Annual Congress of European College of Sports Science, Amsterdam, 2014 年 7 月 5 日, Netherlands.

〔図書〕(計 1 件)

1. 長谷川博. 「熱疲労と中枢機構」. ニュウ運動生理学. 宮村実晴編集. 真興交易. 183-192, 2015.

〔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・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：