

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K16485

研究課題名（和文）運動の好き嫌いを決める脳神経基盤の解明 運動は報酬となり得るか？

研究課題名（英文）The neuronal basis of motivation to exercise: Could exercise be a reward?

研究代表者

山中 航 (Yamanaka, Ko)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：40551479

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：継続的な運動が健康増進や疾病予防に効果的であることはよく知られている。本研究課題は、「運動できること」が動物にとってモチベーションとなりうるのかどうか、またその神経基盤として脳内ドーパミンが関与しているかどうか検証を行った。ラットを用いて、回転ホイールのブレーキのON/OFFを非条件刺激に、その予測信号を条件刺激としたパプロフ型条件づけ課題を行い、「運動できること」をラットが学習することを示した。また、運動中および予測信号提示中に、線条体においてより高いドーパミン放出量が観察された。さらに、ストレスが運動モチベーションを調節する環境要因の一つである可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が健康増進や疾病予防に効果的であることはよく知られているが、その効果を得るためには継続的に運動を実施することが重要である。本研究で得られた結果は、運動そのものが「報酬」として作用すること、さらにストレスが慢性的な運動意欲の低下を引き起こす可能性があることを示した。本研究の成果は、運動意欲の個体差の理解、さらには運動意欲を客観的に評価するための脳内バイオマーカーの開発に向けた基礎研究の一つとして、役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Physical exercise is effective in maintaining and improving health. However, neuronal mechanisms underlying exercise motivation and factors that modify it have not been elucidated. We aimed at examining whether or not “exercise” could drive animals’ motivation as “reward” and whether or not the nigrostriatal dopaminergic system is involved in exercise motivation. We developed a classical conditioning task in which the ON/OFF option of the brake of the rotating wheel and associated cue tone signals were assigned as unconditioned and conditioned stimuli. We observed that the amount of wheel rotation gradually increased with training, and there was a higher dopamine concentration in the striatum during the period of the exercise-predictive cue signal compared to that at rest in the conditioned task, suggesting that exercise may act as a reward. Furthermore, we showed that restrained stress may be an environmental factor that modulates exercise motivation.

研究分野：神経科学、生理学

キーワード：運動意欲 モチベーション ドーパミン 線条体 報酬 条件づけ 回転ホイール ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動の好き嫌いはなぜ生じるのか？例えば、同じスポーツを行ってもそのスポーツを楽しめる人もいれば楽しめない人もいる。あるいはスポーツの競技種目ではなく、運動そのものに対して強い抵抗を示す人もいる。健康増進や疾病予防のために運動が効果的であることはよく知られているが、実際に日常生活の中で運動を積極的に行っている成人は男女ともに 30%程度にとどまっており、この割合を上昇させることは急務である。継続的な運動習慣の形成のためには、体育教育や運動指導の活動の中で、運動やスポーツを「楽しい」と参加者が思えるように指導者やコーチが導くことが非常に重要であると考えられる。しかしながら、そもそも運動すること・できることが動物にとってモチベーションとなりうるのかどうかは明らかでない。運動やスポーツに対するモチベーションの違いが生じる原因を明らかにすることは、より適切な指導法の開発や、ひいては人間の健康増進にもつながる重要な問題である。

モチベーションの脳神経基盤の一つとしてよく知られているのは、中脳ドーパミン系である。中脳の黒質緻密部および腹側被蓋野に多く存在するドーパミン細胞は大脳基底核の線条体にその神経軸索を伸ばし、神経修飾物質であるドーパミンを放出する。ドーパミン細胞は、報酬(動物にとっての食べ物や飲み物)が与えられると大きな活動を示すという性質を持つ(Schultz et al., 1993)。したがって、もし運動に対するモチベーションがこのドーパミン細胞によってコードされているのであれば(動物が運動を「報酬」と捉えているのであれば)、運動中にドーパミン細胞は活性化するはずである。実際、ラットにおいて長期間の自発的なホイール運動が報酬系を活性化させ、薬物依存に対する耐性向上といったような抗ストレス作用をもたらすことが報告されている(Greenwood et al., 2011)。しかしながらその一方でドーパミン細胞は「運動」そのものにも関与することが知られている。顕著な運動障害を特徴とするパーキンソン病患者において黒質の脱落が見られることや、MPTP という神経毒を注入して人為的にドーパミン細胞を欠損させると運動や学習に障害が見られる(Matsumoto et al., 1999)。また行動中のラットのドーパミン神経活動を記録した実験においても、運動実行そのものやスキルフルな運動学習の獲得に重要であると考えられている(Jin and Costa, 2010)。このようにドーパミン細胞は「報酬」と「運動」の両方に関連するため、運動中のドーパミン細胞の活動がそのどちらを表現しているのか分離することはこれまで困難であった。

2. 研究の目的

ドーパミン細胞の報酬応答は、思いがけず報酬が与えられたときにはより大きく、期待通りの報酬のときはあまり変化せず、期待外れに報酬が得られなかった場合にはその活動を減弱させる、というように報酬に対する予測と結果の誤差(報酬予測誤差)を表現することがわかっている。また、パブロフ条件づけを動物に行かせたとき、条件刺激と報酬の連合学習の進行に伴って、ドーパミン細胞の報酬に対する応答は、条件刺激にその応答を移すことが知られている(Mirenowicz and Schultz, 1994)。本研究では、非条件刺激として「運動ができること」、条件刺激として「予測信号(感覚刺激)」を用いて学習させ、ドーパミン細胞の活動が予測信号にその応答を移すかどうかを検証することによって、ドーパミン細胞の活動が運動を「報酬」としてコードしているのかそれとも「運動」そのものに依るのかを分離することを試みた。

本研究においては、運動そのものが報酬となり、「運動を行うことができる」という予測信号(条件刺激)に対してドーパミン系が活性化する、という仮説の検証を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 運動ができることを好むかどうかを定量的に計測する行動課題の開発

運動場所選好課題 (Place preference test)

はじめに、動物(ラット)が運動をすることを好むかどうか定量的に評価するための新しい行動課題の開発に着手した。行動課題として、2つの部屋(Left, Right)を用意し、その間に前室(Center)を置いた。片方の部屋(例:Left)には可動する回転ホイール(運動ホイール; Exercise)を設置し、もう片方の部屋(例:Right)には回転がロックされて動かないホイール(運動不可ホイール; No-Exercise)を設置した。最初にラットが可動する回転ホイールを好むかどうか2つの部屋の運動場所選好テストを行った(図1)。訓練期間として15分/日、週5日間自由に実験ケージ内を行動させた。その後、両方のホイールをロックした状態で場所先行テストを行った(1日)。Left, Right, Centerの各部屋における滞在時間(stay time)を測定した。これを数週間繰り返し、滞在時間の推移を観察した。特定の部屋に対する選好の可能性を除外するため、運動ができる部屋の位置は学習完了後にスイッチした。

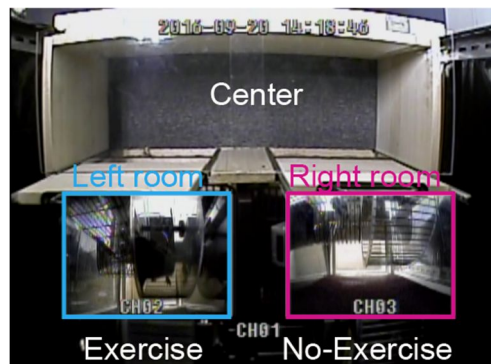


図1. 場所選好課題

「運動ができること」を強化子としたパブロフ条件づけ課題

動物が運動をするという選択肢以外の行動をできるだけ制限するため、動物が移動できる空間をホイール部分だけとし、実験者が任意に回転ホイールの可動・固定を操作できるように、ブレーキ機構付き回転ホイールケージを設計・作成した(動物飼育ケージ:特許出願中)。二種類の異なる音刺激と回転ホイールのブレーキ OFF(運動試行)または ON になる(運動不可試行)パブロフ条件づけ課題をラットに課した。

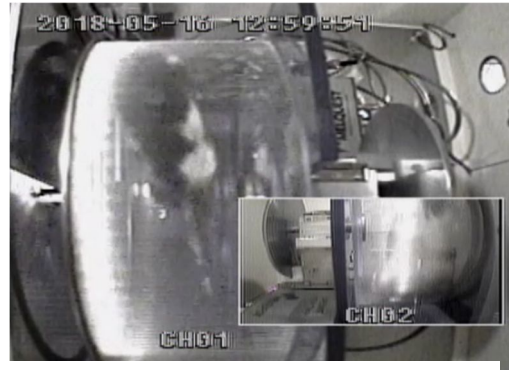


図 2. 「運動ができること」を強化子としたパブロフ条件づけ課題

この装置を用いて、一つの回転ホイールのブレーキの ON/OFF を非条件刺激 (US) に、またその予測信号を条件刺激 (CS) として取り入れたパブロフ型条件づけ課題の導入を行った。この課題では 8 kHz の音刺激の後、回転ホイールのブレーキが解除される試行 (Exercise trial) を設定した。後述のマイクロダイアリシスによるドーパミン放出量測定のため、安静 10 分、CS 提示 5 分、US5 分に設定した。一日 5 試行の訓練を 4 日間実施し、各試行における回転数を記録した。

(2) マイクロダイアリシスを用いた行動課題遂行中のラット線条体ドーパミン量の測定

上記(1) で示したパブロフ条件づけ課題を遂行中のラットにおいて、もし運動が報酬として機能するのであれば、ピープ音 運動連合の学習後、回転ホイールのブレーキ開放に連合したピープ音 (予測信号) に対して強いドーパミン放出量を示すはずである。この予測刺激に対する応答は運動そのものではなく、「運動ができる (回転車を回せる) という情報」が誘発したものだと考えられる。ドーパミン細胞の主たる投射先である線条体にプローブを挿入し、マイクロダイアリシスの技術を用いてドーパミン量を計測した。

(3) 運動意欲に対するストレスの影響

運動意欲に影響を及ぼす要因の探索を行った。一般的に運動は脱ストレス効果を有することから、ストレスと運動意欲の関係に着目し、ラットを運動群、ストレス+運動群、対照(ストレスなし、運動なし)群に分類し、1 週間の飼育期間の後、2 週間の拘束ストレス(1 時間/日、週 5 日)を課し、体重およびホイール回転数、ストレス前後の血圧および心拍数を測定した。

4. 研究成果

(1) ラットの運動選好行動

運動場所選好課題における個体差

動物は 1~4 週間の訓練によって段階的に運動ホイールと連合した部屋への滞在時間が長くなった。その後、部屋の場所と運動ホイール、運動不可ホイールの連合を逆転したところ、動物の部屋に対する選好もそれに追従した形で逆転した。4 匹の Long-Evans rat でテストしたところ、このような運動選好を示した動物と運動選好を示さなかった動物とで場所選好テストの結果に違いが生じた。また、運動場所選好テスト後にこれらの動物を灌流固定し、c-Fos 発現を調べたところ、運動選好を示したラットの線条体に発現が見られた。

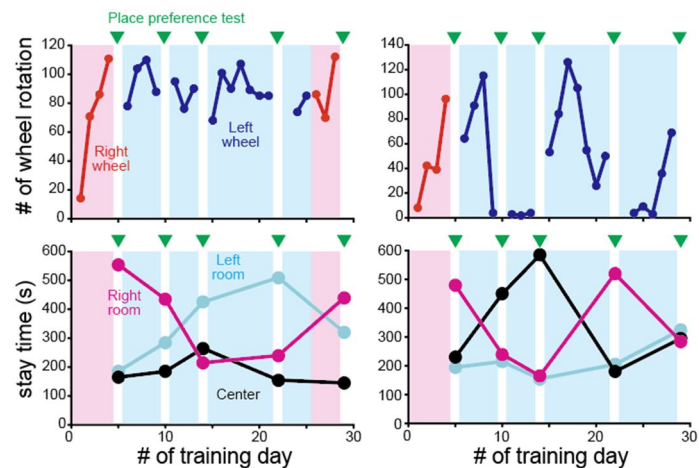


図 3. 運動場所選好テストの結果：運動選好の個体差

「運動ができること」を強化子としたパブロフ条件づけ課題

上記の場所選好テストにおいて、ラットは「運動をする」以外にも多くの選択肢があるため、測定結果にノイズが生じやすいという問題があった。この問題を解決するため、動物が移動できる空間をホイール部分だけとしたパブロフ条件づけ課題を導入した。ラットは訓練初期ではほとんどホイールを回転させなかったが、数日(5 試行/日)の訓練によってホイール回転量が有意に増加したことから、「運動ができる」ことを強化子としてラットが学習した可能性が示唆された(図 4)。

(2) パブロフ条件づけ課題中の線条体ドーパミン放出量

上記パプロフ条件づけ課題中に、マイクロダイアリスを用いた行動課題遂行中のラット線条体ドーパミン量を測定した。その結果、安静時と比べ、運動中および予測信号提示中により高いドーパミン放出量が観察された(図5)。このような結果から、ラットは中脳ドーパミン線条体系を介して、CS後に「運動ができること」を報酬(強化子)として学習した可能性が示唆された。

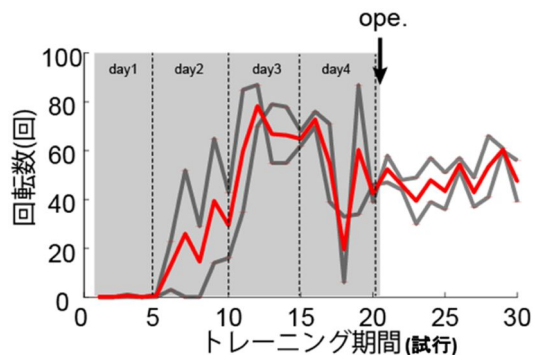


図4. 「運動ができること」を強化子としたパプロフ条件づけにおける運動量の推移

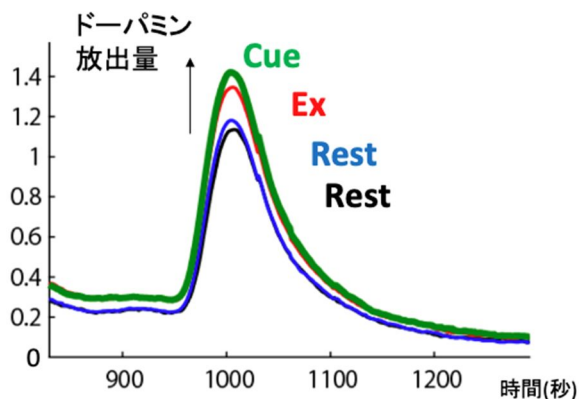


図5. パプロフ条件づけ課題中の線条体ドーパミン放出(マイクロダイアリス)

(3) 運動意欲に対するストレスの影響

ストレス負荷によって体重は減少・血圧は上昇した(ストレス性高血圧)。また、拘束ストレス解放直後においては、有意なホイール回転数(運動量)の変化は認められなかったが、2週間の拘束ストレス終了後、数週間にかけて、ストレス+運動群ラットは、運動群ラットに比べ、有意な運動量の低下を示した(図6)。これらの結果は、ストレスは運動意欲の個体差を決める環境因子の一つとして寄与する可能性があること、特に一過性の拘束ストレスが長期的な運動意欲の低下をもたらす可能性が示唆された。

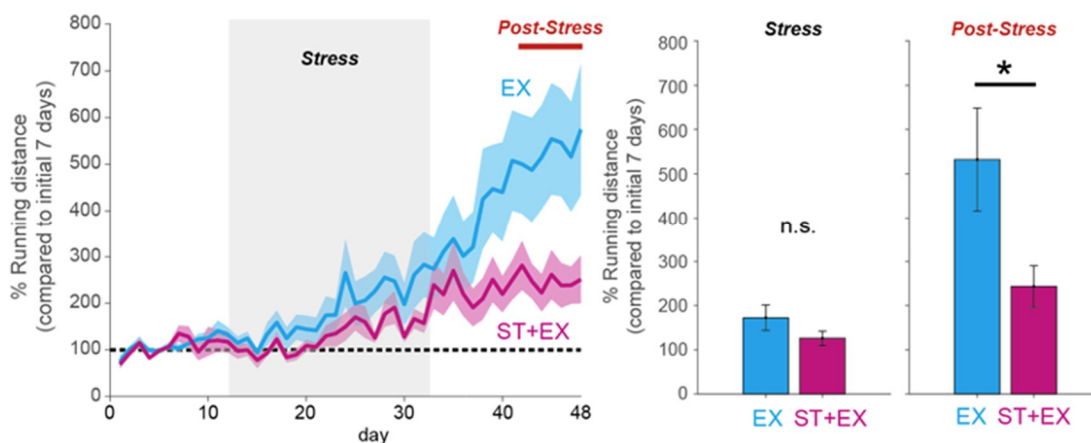


図6. 拘束ストレスは長期的に運動意欲を減衰させる

<引用文献>

Greenwood BN, Foley TE, Le TV, Strong PV, Loughridge AB, Day HE, Fleshner M (2011), Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res* 217:354-362.

Jin X, Costa RM (2010), Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. *Nature* 466:457-462.

Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S, Graybiel AM, Kimura M (1999), Role of nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol* 82:978-998.

Mirenowicz J, Schultz W (1994), Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J Neurophysiol* 72:1024-1027.

Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993), Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13:900-913.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kim Jimmy, Yamanaka Ko, Tsukioka Kei, Waki Hidefumi	4. 巻 432
2. 論文標題 Potential Role of the Amygdala and Posterior Claustrum in Exercise Intensity-dependent Cardiovascular Regulation in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 150 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsukioka Kei, Yamanaka Ko, Waki Hidefumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of bilateral lesions in the central amygdala on spontaneous baroreceptor reflex in conscious rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 45 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.7600/jpfsm.8.45	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 YAMANAKA KO, KUROSAKA WATARU, KAWATA YUJIRO, WAKI HIDEFUMI	4. 巻 64
2. 論文標題 Behavioral Tracking of Possibility for Exercise in Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 80 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.14789/jmj.2018.64.JMJ18-P37	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamanaka Ko, Takagishi Miwa, Kim Jimmy, Gouraud Sabine S., Waki Hidefumi	4. 巻 68
2. 論文標題 Bidirectional cardiovascular responses evoked by microstimulation of the amygdala in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 233 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0523-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka Ko, Gouraud Sabine S., Takagishi Miwa, Kohsaka Akira, Maeda Masanobu, Waki Hidefumi	4. 巻 5
2. 論文標題 Evidence for a histaminergic input from the ventral tuberomammillary nucleus to the solitary tract nucleus involved in arterial pressure regulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13095 ~ e13095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山中航、川田裕次郎、月岡恵惟、Malphurs Wendi、Zubcevic Jasenka、内藤久士、和気秀文
2. 発表標題 拘束ストレスがラットの運動モチベーションに及ぼす影響
3. 学会等名 スポーツロジセンター・スポーツ健康医科学研究所合同研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山中航、川田裕次郎、月岡恵惟、Malphurs Wendi、Zubcevic Jasenka、内藤久士、和気秀文
2. 発表標題 拘束ストレスがラットの自発的運動量に及ぼす短期的および長期的な影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和気秀文、鈴木誠、富田圭佑、山中航、月岡恵惟、Gouraud Sabine
2. 発表標題 ラットの拘束ストレスによる延髄孤束核内遺伝子発現の変化と自発性運動による修飾効果
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamanaka K, Kim J, Waki H.
2. 発表標題 Coordinated involvement of the amygdala and claustrum for blood pressure control during exercise
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎賢吾、山中航
2. 発表標題 選手のやる気を引き出すコーチングに向けて 運動やスポーツに対するモチベーションと脳内ドーパミン
3. 学会等名 日本フットボール学会 16th Congress
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山中航、和気秀文
2. 発表標題 情動刺激に対する血圧および心拍数の動的制御
3. 学会等名 第54回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山中航、和気秀文
2. 発表標題 報酬および嫌悪条件づけ課題における予測的な心血管応答と扁桃体中心核の役割
3. 学会等名 第46回自律神経生理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山中航、月岡恵惟、内藤久士、和気秀文
2. 発表標題 報酬および嫌悪予測が血圧応答と刺激感受性に及ぼす影響
3. 学会等名 第73回日本体力医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamanaka K, Waki H.
2. 発表標題 Tuning of cardiovascular responses in appetitive and aversive classical conditioning tasks
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamanaka K, Waki H.
2. 発表標題 Does motivation affect blood pressure? Cardiovascular regulation during reward-oriented behaviors in rats
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamanaka K, Kurosaka W, Kawata Y, Waki H.
2. 発表標題 Behavioral tracking of possibility for exercise in rats
3. 学会等名 The 3rd Congress, International Academy of Sportology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山中 航
2. 発表標題 運動実行に対するモチベーションと心血管応答の関係
3. 学会等名 第1回スポーツニューロサイエンス研究会（第72回日本体力医学会関連研究会）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamanaka K, Gouraud SS, Naito H, Waki H.
2. 発表標題 Proactive and reactive cardiovascular responses in rats during a repetitive lever-exercise task
3. 学会等名 38th World Congress of The International Union of Physiological Sciences (IUPS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 動物飼育ケージ	発明者 山中 航、和気 秀 文、内藤 久土、山本 敏幸	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-128559	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----