

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11396

研究課題名（和文）運動意欲の社会的な伝搬における中脳ドーパミン 線条体系の役割解明

研究課題名（英文）Role of the midbrain dopamine-striatal system in exercise timing synchronization in social wheel cages

研究代表者

山中 航（Yamanaka, Ko）

順天堂大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：40551479

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：運動意欲の維持・向上をもたらす方法の一つとして「意欲の高い他者と一緒に運動する」ことが挙げられるが、なぜ他者の存在や行動によって自身の運動意欲が触発されるのかは明らかでない。本研究課題において、社会的ホイール運動ケージを開発し、動物（ラット）を対象として、社会的インタラクションが運動意欲に影響するかどうか調べることができる行動実験モデルを確立することができた。その結果、社会的インタラクションが高い状況下で個体間の運動タイミングの同期が生じること、またその同期が視覚入力だけでなく、嗅覚や触覚を含む何らかの身体接触が必要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
適度な運動が我々の健康の維持・増進やさまざまな疾病予防に効果的であることはよく知られているが、運動習慣者の割合は30%程度であるといわれており、習慣的な運動を行うことは言うは易く行うは難しである。本研究課題で開発した動物実験モデルは他者の存在や行動によって自身の運動意欲が触発される「運動意欲伝搬」の神経メカニズムに迫ることができる可能性を有するという点で学術的意義があると考えられる。このしくみを明らかにすることで「意欲の高い他者と一緒に運動する」という運動意欲の維持・向上をもたらす方法の科学的エビデンスを供する可能性を有することが社会的意義である。

研究成果の概要（英文）：An effective method for maintaining and enhancing exercise motivation is "exercising with highly motivated others." However, the reasons behind the presence or actions of others stimulating an individual's exercise motivation remain unclear. In this research project, a social wheel exercise cage was developed and a behavioral experimental model using animals (rats) was established to investigate whether social interactions can affect the motivation to exercise. The results indicate that exercise timing synchronization occurred among individuals in situations with high social interaction. Furthermore, this synchronization may require some form of physical contact, including not only visual, but also olfactory and tactile inputs.

研究分野：神経科学、運動生理学

キーワード：運動意欲伝搬 社会的運動ケージ 社会的接触度 自発運動 相互相関解析 ドーパミン 線条体系 ラット

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

継続的な運動やスポーツの実施が心身の健康増進や疾病予防に効果的であることは広く知られているが、どんなに優れた運動プログラムであっても継続しなければその効果を得ることは困難である。しかしながら、現状、「週3回以上運動する」運動習慣者の割合は30%程度、さらに約15%の人が「現在運動をしておらず今後もするつもりがない」という無関心層である(平成30年度・スポーツ庁)ことから、身体教育や運動指導の活動を通して、運動やスポーツへの動機づけを高め、運動習慣を形成させることは非常に重要な課題である。

運動好きの個体同士をかけ合わせることでより高い運動習性を有するラットが作製できることから、遺伝的要因が運動意欲に関与することが示唆されている(Roberts et al.,2013)。一方で、後天的な要因も運動意欲に影響を及ぼす。例えば、オリンピックやワールドカップで話題となったスポーツの競技人口の増加、スポーツクラブなど地域のスポーツ・コミュニティへの参加といった社会的な影響が運動意欲の維持・向上に寄与しているであろうことは想像に難くない。なぜ、他者の存在や行動によって自身の運動意欲が触発されるのか？ また、このような運動意欲の伝搬がどのようなメカニズムによって生じるのか？

動機づけ・モチベーションの脳神経基盤の一つとして中脳ドーパミン線条体系がよく知られている。中脳ドーパミン細胞は大脳基底核の線条体に投射し、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、報酬が与えられると大きな活動を示す(Schultz et al.,1993)。したがって、もし運動意欲がドーパミン細胞によってコードされているならば(=動物が運動を「報酬」と捉えているならば)、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は中脳および線条体領域にc-Fos発現を引き起こす(Herrera et al.,2016)。これらの先行研究から、運動意欲の伝搬においても中脳ドーパミン系が関与している可能性は高いと考えられる。

運動意欲の個人差がなぜ生じるのかは明らかでないが、運動時の他者とのポジティブ(あるいはネガティブ)な経験や記憶が運動意欲の個性を生み出している可能性がある。「スポーツを観る」、「誰かと一緒に運動やスポーツを行う」、「スポーツクラブなどの組織に所属する」といった方法は運動継続に有効な手段であるが、何れも運動している他者に触発されるという共通点を有する。先行研究で用いている手法の多くはヒトを対象とした質問紙がメジャーであり、脳神経基盤まで迫ることは困難であった。

2. 研究の目的

本研究課題においては、「他者の行動(運動の実施/不実施)によって表現される運動意欲が、自己の中脳ドーパミン線条体系に作用することで運動意欲が伝搬する」という仮説の検証を目的とした。この仮説を検証するため、(1)運動意欲伝搬を評価する行動実験モデルの確立、また、(2)線条体におけるドーパミン入力の変化的操作による機能障害実験を行った。

3. 研究の方法

はじめに、他者の運動意欲が伝搬するかどうか検証するための実験モデルの確立を試みた。ケージ間の仕切り板を変更可能な特注の二連式回転ホイール付ケージのそれぞれに4週齢のLong-Evansラットを入れ、4週間飼育した。回転ホイールの回転数(メルクエスト社製運動量データ自動記録解析システム;CIF-4)および予め体内に埋め込んでおいた運動量計測装置(nanotag®)で計測した自発運動量を運動意欲の定量的な指標として用いた。個体間の社会的接触度を操作するために、ケージ間の仕切り板を黒アクリル板[音](=接触度低)、透明アクリル板[視覚・音](=接触度中)、金網[身体的接触、匂い、視覚、音](=接触度高)と変更した。具体的には、黒アクリル板(black acrylic plate)、金網(mesh)、黒アクリル板、透明アクリル板(clear acrylic plate)、透明アクリル板、金網(mesh)の3条件で実験を行った(図1A)。それぞれの条件において、1週間毎に仕切り板の種類を交換して、合計4週間~実施した。順序効果を考慮し、各条件内の仕切り板の順序は疑似ランダムとした(図1B)。各条件毎に運動量を解析し、統計解析を行った。

さらに個体間の運動タイミングについて解析を行った。相互相関解析を用いて二匹の運動タイミングの関係性について調べた。

$$C_{XY}(\tau) = \sum_{t=1}^T X(t)Y(t + \tau)$$

ここでX(t)は片方のラット(Rat-1)の時間tにおける運動量、Y(t)はもう片方のラット(Rat-2)の時間tにおける運動量、 τ はXとYの時間差(タイムラグ)を指す。動物ペアごとに各条件に

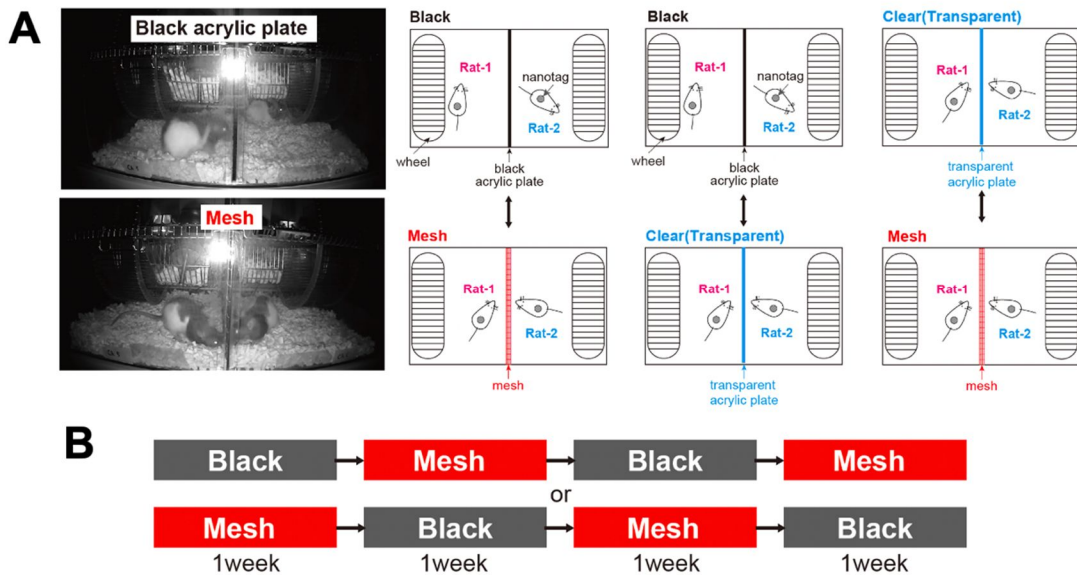


図1. 社会的運動ホイールケージを用いた実験プロトコル。

A. 黒アクリル板 (black acrylic plate) 金網 (mesh) 黒アクリル板 透明アクリル板 (clear acrylic plate) 透明アクリル板 金網 (mesh) の3条件で実験を行った。黒アクリル板 金網条件での実際の写真を左側に示した。金網条件で二匹のラットの社会的インタラクションの様子が見られる。各条件で8ペア (16匹) ずつ、合計24ペア (48匹) で実験を行った。

B. 実験の流れ。黒アクリル板 金網条件の例を示した。それぞれの条件において、4週齢のラットを1週間毎に仕切り板の種類を変えて、合計4週間～実施した。順序効果を考慮し、各条件内の仕切り板の順序は疑似ランダムとした。

おける相互相関係数を算出し、統計解析・比較を行った。次に、線条体におけるドーパミン入力の薬理的操作による機能障害実験を行った。ターゲットトキシン技術を用いて線条体におけるドーパミン D1 受容体の選択的細胞死を誘導させた。

4. 研究成果

最初に社会的ホイール運動ケージにおける二匹のラットの4週間の運動量(回転ホイール数)の一例を示した(図2)。この例においては、1週目の黒アクリル板条件における運動量においてRat-1の方がRat-2よりも高いことから、そもそもRat-1の方が、Rat-2よりもベースの運動意欲が高いことが推察された。2週目の金網条件になると、Rat-1とRat-2の運動量が同程度になった。この結果は、ケージ間の仕切り板が黒アクリル 金網になったことで社会的インタラクションの程度が増加し、Rat-2は運動意欲が促進され、Rat-1は運動意欲が逆に低下した可能性がある。3週目(黒アクリル板条件)になると、Rat-1、Rat-2両方の運動量が大きく減少した。そして4週目になると、Rat-1、Rat-2両方の運動量が大きく増加した。このような結果は、社会的インタラクションの増大に伴って、運動意欲が増加(社会的

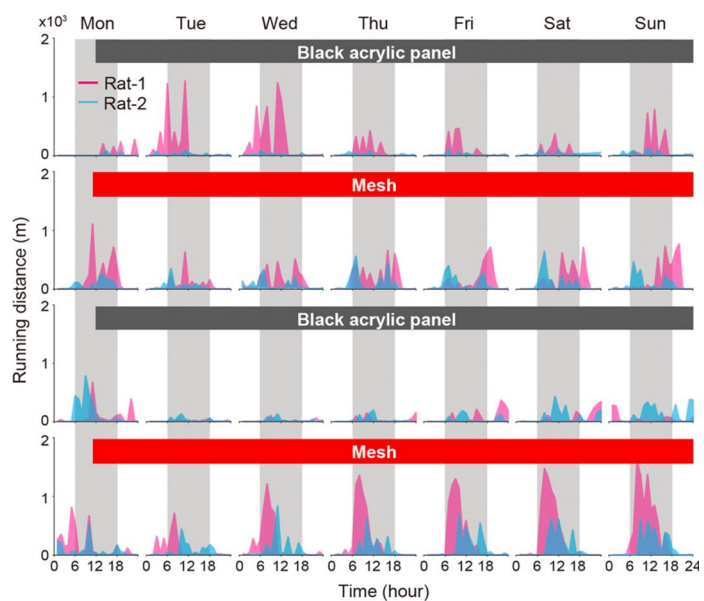


図2. 社会的運動ホイールケージにおける2匹のラットの運動量ヒストグラム(アクチグラム)の一例。

各行は1週間毎、月曜日(Mon)～日曜日(Sun)まで、のRat-1(マゼンタ)とRat-2(シアン)の運動量を示す。グレーの背景は暗期、白背景は明期を意味する。1週間毎にケージ間の仕切り板を、黒アクリル板 金網 黒アクリル板 金網と変更したペアの運動量の一例を示した。

促進、social facilitation) した可能性を示唆する。

8 ペア 16 匹 (nanotag 計測は 6 ペア 12 匹) の 4 週間の運動量の結果を図 3 に示した。その結果、社会的接触度が低い黒アクリル板条件と社会的接触度が高い金網条件間において、有意な差は観察されなかった。また個々のデータをみてみると、黒アクリル板条件で低い運動量を示したラットが金網条件で運動量が増加しているケースのみならず、黒アクリル板条件で高い運動量を示したラットが金網条件で低下しているケースも同様に観察された (図 2 の前半 2 週間も参照)。このような結果から、図 2 の後半で見られたような運動意欲の社会的促進は観察されなかった理由として、運動意欲の伝搬が高運動意欲ラット 低運動意欲ラットの方向のみならず、低運動意欲ラット 高運動意欲ラットに対しても生じていた可能性が考えられる。

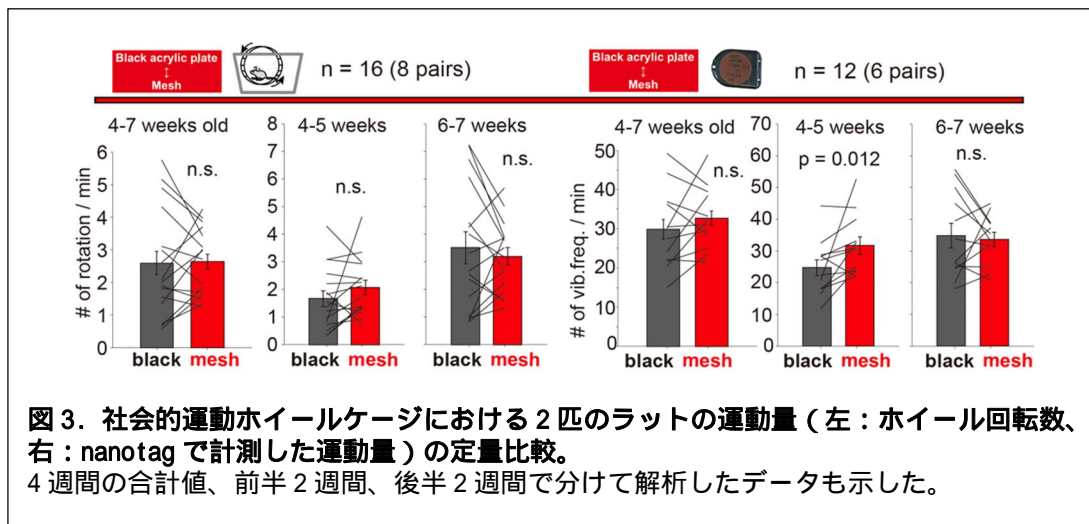


図 3. 社会的運動ホイールケージにおける 2 匹のラットの運動量 (左: ホイール回転数、右: nanotag で計測した運動量) の定量比較。

4 週間の合計値、前半 2 週間、後半 2 週間で分けて解析したデータも示した。

次に、より短い時間スケールにおける運動意欲に対する社会的インタラクションの影響について検討した。1 分ごとに計測した運動量の時系列データに対して、相互相関解析を用いて、二匹の運動タイミングの時間的關係性について調べた。その結果、金網条件において、黒アクリル板条件よりも顕著にタイムラグ 0 のタイミング (すなわち 1 分以内) で二匹のラットが運動している、すなわち運動タイミングの同期が生じていることが観察された (図 4)。この傾向はペアで顕著であり、ホイール回転数について、黒アクリル板条件よりも金網条件でタイムラグ 0 の時点で有意に高い相互相関係数のピークが観察された ($p < 0.05$)。nanotag を用いた解析においても同様の結果が観察された (図 5A)。

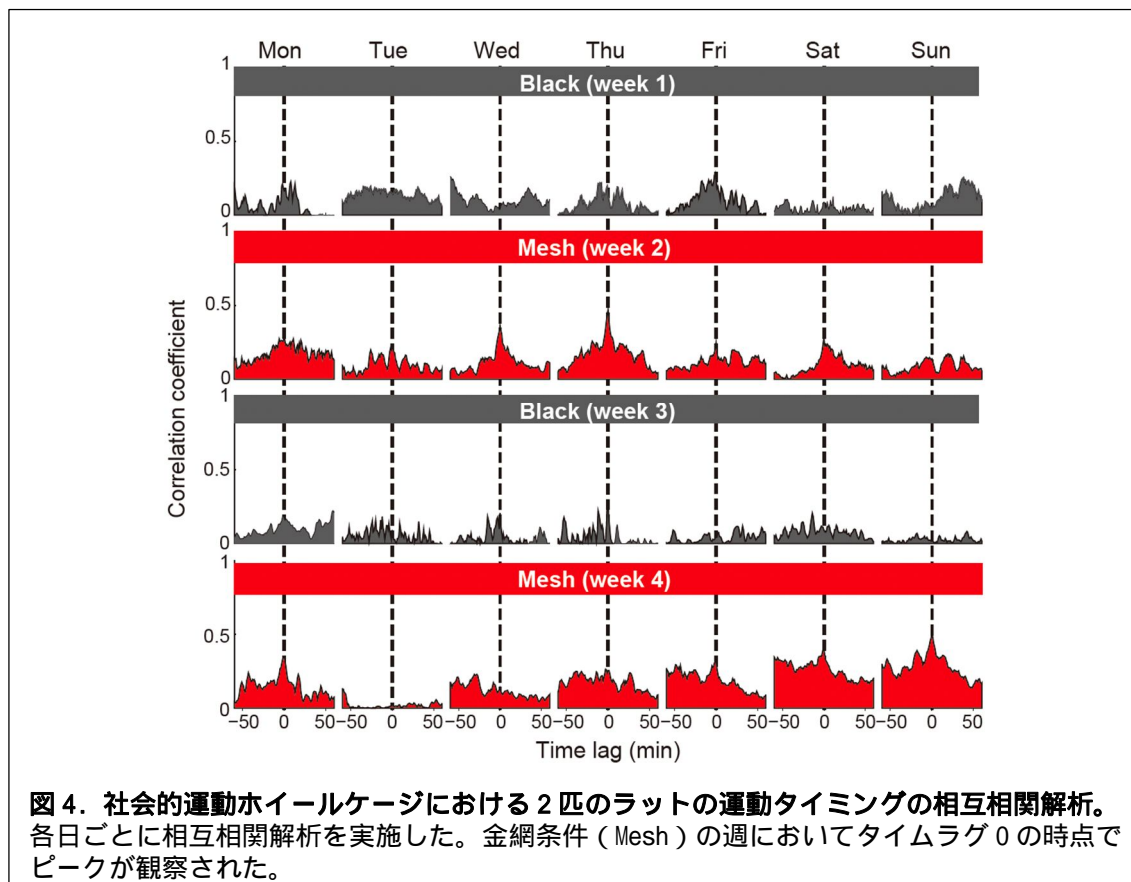
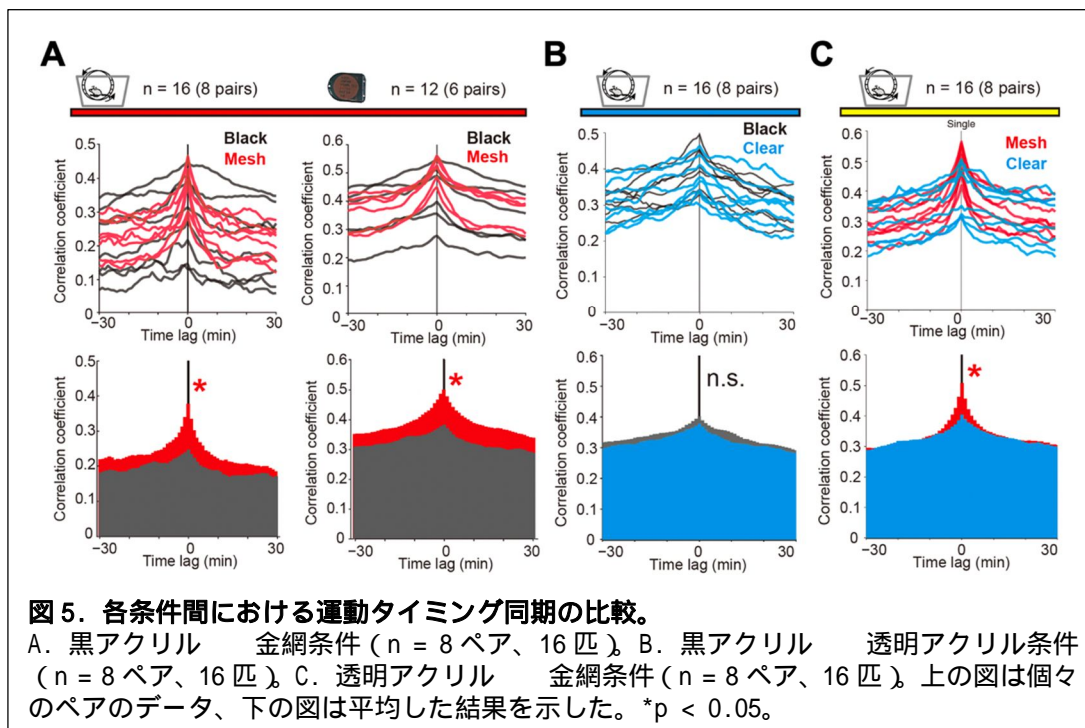
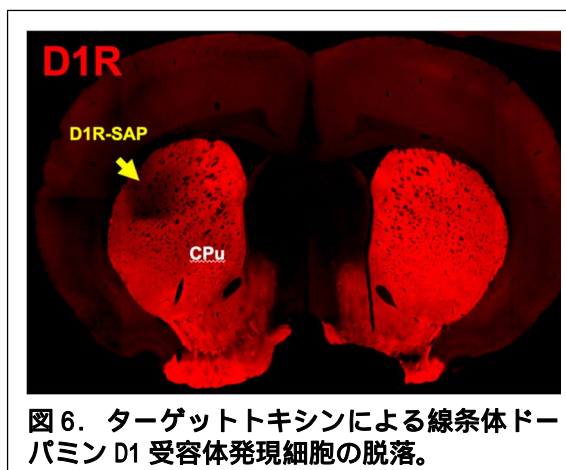


図 4. 社会的運動ホイールケージにおける 2 匹のラットの運動タイミングの相互相関解析。各日ごとに相互相関解析を実施した。金網条件 (Mesh) の週においてタイムラグ 0 の時点でピークが観察された。

このような運動意欲伝搬がどのような感覚モダリティによって生じるのか検討するため、同様の実験を、ケージ間の仕切り板を透明アクリル板にして検証を進めた。その結果、大変興味深いことに、透明アクリル板条件では運動タイミングの同期が生じなかった(図5B)。この結果は、運動意欲伝搬が視覚ではなく他のモダリティによって生じている可能性が考えられる。「黒アクリル板 金網」条件においては運動タイミングの同期が生じたにもかかわらず、「黒アクリル板 透明アクリル板」条件では運動タイミングの同期が生じなかったもう一つの理由として、金網条件において二匹のラットの親密度が上昇したことによって運動タイミング同期が生じた可能性がある。この可能性について検討するため、「透明アクリル板 金網」条件を追加した。もし親密度の影響であるならば、「透明アクリル板 金網」条件における透明アクリル板のときの方が「黒アクリル板 透明アクリル板」条件における透明アクリル板のときよりも高い同期性を示すことが予測される。結果として、「透明アクリル板 金網」条件においても透明アクリル板のときには運動タイミングの同期は観察されなかった(図5C)。このような結果から、運動意欲伝搬には、視覚入力だけではなく、嗅覚や触覚を含む何らかの身体接触が必要である可能性が示唆された。



最後に、このような運動意欲伝搬が生じる神経メカニズムに迫るため、ターゲットトキシン技術を用いて、中脳ドーパミンニューロンから強い投射を受ける線条体領域に発現するドーパミン D1 受容体の選択的細胞死を誘導させた。その結果、ドーパミン D1 受容体発現が顕著に脱落していることが観察された(図6)。このような薬理的な手法を用いて、運動意欲伝播における線条体のドーパミン D1 受容体の役割について、現在検討中である。



本研究課題において、動物(ラット)を対象として、社会的インタラクションが運動意欲に影響するかどうか調べることができる

行動実験モデルを初めて確立することによって、運動意欲の社会的伝搬メカニズムの神経科学的検証を可能にした。本研究成果は、運動に対する動機づけに作用する社会的変数を調節したテラーメイド型の新しい社会的運動プログラムの開発につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 Ko Yamanaka, Hidefumi Waki	4. 巻 -
2. 論文標題 Conditional regulation of blood pressure in response to emotional stimuli by the central nucleus of the amygdala in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 山中 航, 和気 秀文	4. 巻 70(11)
2. 論文標題 運動時の動機づけと情動—線条体と扁桃体に着目して—	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 778-782
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山中航、和気秀文
2. 発表標題 Synchronization of the exercise timing of two rats in a social wheel cage
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山中航
2. 発表標題 社会的ホイールケージにおけるラットの運動タイミングの同期
3. 学会等名 第3回共調的社会脳研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中航、月岡恵惟、和気秀文
2. 発表標題 運動時の情動と心血管応答制御における扁桃体中心核の役割
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中航、和気秀文
2. 発表標題 社会的ホイールケージにおけるラットの運動タイミングの同期
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 和気秀文, 山中航; (編) 曾根博仁	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 187
3. 書名 第2章 運動と健康 2. 心身の健康を支える体力と運動、「すべての診療科で役立つ 身体運動学と運動療法」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>運動していて「つらい」と感じるのは、なぜなのか？ 複雑な脳のメカニズムを解き明かす https://www.juntendo.ac.jp/sports/news/20210126-01.html</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------