

運動時の温熱性疲労における脳内セロトニンの関与

高 津 理 美

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

The role of brain serotonin on hyperthermia-induced fatigue in rats

Satomi TAKATSU

Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science

Abstract: The development of fatigue is more pronounced in the heat than thermoneutral environments. Fatigue during prolonged exercise is clearly influenced by a complex interaction between peripheral and central factors. However, the mechanism of central fatigue consistent with the higher core temperature during exercise is still unclear. The original central fatigue hypothesis suggested that an exercise-induced increase in extracellular serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) concentrations in several brain regions contributed to the development of fatigue during prolonged exercise. As serotonergic projection innervate the preoptic area and anterior hypothalamus (PO/AH), the thermoregulatory center, a change in the activity of these neurons may be expected to contribute to the control of body temperature. However, significant role of 5-HT in the fatigue process during exercise in the heat is not clearly indicated. Therefore, the present study aimed to assess the role of brain 5-HT on the thermoregulation and hyperthermia mediated central fatigue during exercise.

Appropriate experimental procedures were described in Chapter 2. In Chapter 3, experiment 1 showed the response of 5-HT in the PO/AH to thermoregulation during exercise in a warm environment. Exercise did not induce any changes in extracellular 5-HT release, although thermoregulatory responses and extracellular catecholamine release were more pronounced in a warm environment. In Chapter 4, experiment 2 indicated that increased extracellular 5-HT by pharmacological manipulation had no effect on the thermoregulatory response during exercise in a warm environment. These results suggested that enhanced release of only 5-HT in the PO/AH may not intervene thermoregulation during exercise in a warm environment. Chapter 5 focused on the relationship between the fatigue during exercise in the heat and 5-HT in the hippocampus. Experiment 3 suggested 5-HT release in the hippocampus might not involve in the hyperthermia mediated central fatigue.

The above results suggested that the acute increases in 5-HT release in the PO/AH and hippocampus are not essential factors of

hyperthermia mediated central fatigue during exercise.

第1章 序論

暑熱環境下での運動時には体温上昇が促進され、特に核心温が約40度に達すると運動継続が制限されることから、この体温レベルは“体温の危機的限界レベル”と呼ばれる。しかし、高体温が疲労を誘発するメカニズムは明らかになっていない。運動能力低下における中枢の要因として脳内神経伝達物質の増減が挙げられる。5-hydroxytryptamine (セロトニン, 5-HT) に着目すると、脳内5-HTの増大が中枢性疲労の発生につながるとするNewsholme et al. (1987) の5-HT仮説がある。しかし、高体温による運動能力の低下に限定すると、脳内5-HTの増大は直接的な要因ではないという見方もある。また、中枢の5-HTが運動時の体温調節機構に果たす役割に関しても明らかになっていない点が多い。そこで本研究ではラットを用い、運動時の体温調節反応及び暑熱環境下における温熱性疲労に脳内5-HTが及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

第2章 実験手法

本章では、神経伝達物質及び体温の測定方法におけるこれまでの問題点とその改善方法を示した。本研究では、覚醒下で運動時の神経伝達物質の変化を同一個体内で観察できる方法としてマイクロダイアリシス-高速液体クロマトグラフィー法を、低ストレス条件下で深部体温の連続的な測定が可能な方法としてテレメトリー法を用いた。

第3章 暑熱環境が低強度運動時における視索前野・前視床下部のセロトニンに及ぼす影響

視索前野・前視床下部 (preoptic area and anterior hypothalamus, PO/AH) は、温度受容器からの入力情報を処理し調節反応を引き起こす、体温調節の中枢である。PO/AHには5-HT作

動性神経の神経終末が多く存在する。PO/AH内の神経活動は運動時の体温調節にも重要な役割を果たしていることが示されているが、暑熱環境下で運動を行った際の体温上昇時に、PO/AH内の神経伝達がいかに修飾されるかは明らかではなかった。本章では、暑熱環境が低強度運動時のラットの体温調節機構及びPO/AH内モノアミン放出の経時的变化に及ぼす影響を示した。運動によりPO/AH内の細胞外液中ノルアドレナリン (NA) 及びドーパミン (DA) 濃度は有意に増大した。暑熱環境下での運動時に深部体温のさらなる上昇が惹起された際には、NA及びDA濃度にも更なる増大が示された。一方、PO/AH内の細胞外液中5-HT濃度は運動時に、いずれの環境下においても変化しなかった。以上の結果から、PO/AHに投射するNA及びDA作動性神経の活性が、運動時の体温調節反応に重要であるが、5-HT作動性神経活性の関与は少ないことが明らかとなった。

第4章 暑熱環境下での低強度運動時におけるPO/AHのセロトニン増大が体温調節反応に及ぼす影響

5-HT仮説で示されるように長時間運動によって脳内5-HTの増大が引き起こされるとすれば、PO/AH内の5-HTの増大が体温調節を介して温熱性疲労に関与する可能性が示唆される。しかし、暑熱環境下での運動時に局所的な5-HTの増大が、体温調節反応に及ぼす影響を観察した報告は見当たらなかった。そこで本章では、暑熱環境下での運動時に、PO/AHの5-HTの局所的な増大が体温調節に及ぼす影響を検討した。暑熱環境下でのトレッドミル運動時に選択的5-HT再取り込み阻害剤であるシタロプラムをPO/AHに局所的に灌流させ、体温調節反応への影響を観察した。シタロプラムの灌流は、細胞外液中5-HTのみを有意に増大させたが、5-HTの薬理的な増大は体温調節反応に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、PO/AH内での急激な5-HTの増大は、暑熱環境下における運動時の体温調節機構に影響を及ぼさないことが示された。

第5章 温熱性疲労における海馬のセロトニン神経伝達

長時間運動時の体温調節機構と5-HT作動性神経には関連がある可能性が考えられたが、実験1及び2の結果から、PO/AHでの5-HT放出の増大は運動時の体熱バランスの維持には重要でない可能性が示された。暑熱環境下における運動時の温熱性疲労に他の脳領域の5-HT神経伝達が関与している可能性を検討するため、本章では、暑熱環境下での疲労困憊時に運動や情動、ストレスに関わる脳部位である海馬の5-HT作動性神経伝達の変化を明らかにし、温熱性疲労の誘発と関連付けて考察することを目的とした。ラットに環境温23及び30度で疲労困憊に至るまで運動をさせた際、海馬の細胞外液中5-HT濃度の変化を観察した。また、疲労困憊時に脳内5-HTの増大と同時に脳内DAの減少が中枢性疲労を引き起こす要因であるとする先行研究の妥当性を検討するため、海馬内の細胞外液中DA濃度の変化を同時に観察した。暑熱環境下での運動は体温上昇を引き起こすとともに、運動継続時間を減少させた。海馬内の細胞外液中5-HT濃度は運動中及び運動後、いずれの環境においても変化しなかった。細胞外液中のDA濃度は運動後半から運動後30分で暑熱環境下

のみ有意な増大を示した。以上の結果から、温熱性疲労を含む中枢の疲労の要因に海馬の5-HT神経伝達の急性な反応は関与しないことが示唆された。一方、暑熱環境下での運動時に疲労が誘発される際には、海馬のDA神経伝達が活性化されたことから、先行研究で示唆されていた、脳内5-HTの増大及び脳内DAの減少による疲労の誘発は、温熱性疲労に当てはまらない可能性が示された。

第6章 総合考察

実験によって得られた結果から、暑熱環境下での運動時にはPO/AHに投射するNA及びDA作動性神経の活性が体温調節反応に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。一方、5-HTの関与は少ないことが明らかとなった。また、温熱性疲労を含む中枢の疲労の要因にも、海馬の5-HT神経伝達の急性な反応は関与しないことが示唆された。運動及び暑熱負荷の影響による神経伝達の変化を同一個体内で経時的に観察した結果、暑熱環境下での運動時に特異的な中枢のメカニズムが存在する可能性が示されたが、PO/AH及び海馬の5-HT神経伝達の関与の可能性は低いことが示唆された。

参考文献

- Newsholme E. A., Acworth I. N. & Blomstrand E. (1987). Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. *Advances in myochemistry*. London: John Libbey Eurotext: 127-33.
- Hasegawa H., Yazawa T., Yasumatsu M., Otokawa M. & Aihara Y. (2000). Alternation in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neuroscience Letters*, **289**, 161-164.
- Meeusen R., Piacentini M. F. & De Meirleir K. (2001). Brain microdialysis in exercise research. *Sports Medicine*, **31**, 965-983.
- Ishiwata T., Saito T., Hasegawa H., Yazawa T., Otokawa M., & Aihara Y. (2004). Changes of body temperature and extracellular serotonin level in the preoptic area and anterior hypothalamus after thermal or serotonergic pharmacological stimulation of freely moving rats. *Life Science*, **75**, 2665-2675.
- Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B. & Piacentini M. F. (2006). Central fatigue. *Sports Medicine*, **36**, 881-909.