

# カフェインによる運動能力向上及び 体温調節反応に関わる中枢神経機構の解明

鄭 鑫 焱

広島大学大学院総合科学研究科

## The Mechanisms of the Central Nervous System behind the Ergogenic and Hyperthermic Effects of Caffeine in the Rats

ZHENG XINYAN

Graduate School of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University

### 論文の要旨

#### 第1章 序論

カフェイン (CAF) は様々な様式の運動能力を向上させることが報告されている。近年、CAFの中枢神経系に対する効果として、CAFが脳内における神経伝達物質の放出 (特にドーパミン: DA) に影響を及ぼし、運動能力を向上させるという仮説が注目されているが、それを証明する研究はこれまで報告されていない。DAは興奮性神経伝達物質であり、認知、覚醒、運動継続のモチベーション、ムードおよび運動制御に影響を及ぼし、運動能力の変化に関与することが報告されている。さらに、体温調節中枢である視索前野・前視床下部 (PO/AH) におけるDA作動神経系の活性は、体温調節機構に作用し、特に高体温による疲労を抑制し、約40℃という体温の危機的限界レベルを超え、運動能力の向上に関与することが認められている (Balthazar et al., 2009 & 2010)。また、CAFにより、運動中における脳内のDA放出が上昇すれば、高体温による疲労を抑制する可能性がある。しかし、そのメカニズムは未だ証明されていない。以上の

ことから、本研究ではCAFによる運動能力向上及び体温調節反応に関わる中枢神経機構を明らかにすることを目的とした。この目的を達成するため、CAFが持久性運動能力、運動中における体温調節反応及び脳内の神経伝達物質の放出に及ぼす影響を観察し、DA作動性神経系の遮断及びアデノシンの活性がCAFによる持久性運動能力、体温調節反応及び脳内の神経伝達物質の変化に及ぼす影響を検討した。

#### 第2章 実験手法

本章では、マイクロダイアリス - 高速液体クロマトグラフィー法による脳内神経伝達物質の測定、テレメトリー法による腹腔温 (Tcore) の測定、動物呼吸代謝システムによる酸素摂取量 (V. O<sub>2</sub>) の測定及び熱電対による尾部皮膚温 (Ttail) の測定について説明した。マイクロダイアリス法は無麻酔・無拘束状態で様々な刺激に応じた細胞外液中の神経伝達物質放出の変化を、半透膜を介して連続的に回収する方法である。微小透析プローブを脳領域に植え込むことによって、動物の特定脳部位において直接的に調べるこ

とができる。回収したサンプルを高速液体クロマトグラフィーで分離定量した。また、無線小型体温計であるテレメトリーを腹腔内に埋め込むことにより、低ストレス条件下で深部体温の指標であるTcoreを連続的に測定することが可能となった。本研究ではさらに、詳細な体温調節反応の指標として、熱産生の指標であるV. O<sub>2</sub>及び熱放散の指標である尾部皮膚温Ttailを測定した。これらの方法を組み合わせることによって、測定ストレスを最低限に抑えた状態で、自由行動中及び運動中の神経伝達物質及び生理反応の変化を同一個体内で同時かつ連続的に観察できる。

### 第3章 カフェインが持久性運動能力、体温調節反応及び脳内における神経伝達物質に及ぼす影響 (実験1)

これまで、CAFが運動中のTcoreに及ぼす影響を検討した研究は報告されていない。近年はTcoreの上昇も運動の限界にかかわる重要な要因の一つとして考えられているため、CAFが運動中の体温調節機構に及ぼす影響について詳細に検討する必要がある。そこで、本章ではCAFが持久性運動能力、体温調節反応及び脳内の神経伝達物質に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。運動開始60分前に生理食塩水或いは10 mg/kgのCAFを腹腔内に投与した後、疲労困憊に至るまでトレッドミル運動を行った（速度18 m/min、傾斜5%）。環境条件は中立温度とした（23℃）。CAFの投与により、運動継続時間（RTTF）、Tcore、V. O<sub>2</sub>、Ttail及びPO/AH内のDAの放出量が上昇した。CAFを投与したラットは体温の危機的限界レベルを超えても運動を継続した。CAFはPO/AH内のノルアドレナリン（NA）及びセロトニン（5-HT）放出量に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、CAFによる持久性運動能力の向上及びTcoreの上昇は、脳内におけるDA放出量の増大に関連することが明らかとなった。

### 第4章 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における神経伝達物質放出の変化に及ぼす影響 (実験2)

実験1では、CAFによる持久性運動能力の向上及びTcoreの上昇は、脳内におけるDA放出量の増大に関連することが示唆されたが、その詳細なメカニズムはさらに検討する必要がある。DA作動神経系を遮断した場合、CAFが持久性運動能力、Tcore及びPO/AHにおけるDA放出量を上昇させるかは未だ不明である。そこで、本章ではDA-D1受容体拮抗薬によるDA作動神経系の遮断がCAFによる持久性運動能力、体温調節反応及び脳内における神経伝達物質放出の変化に及ぼす影響を検討した。運動開始の90分前に生理食塩水或いはDA-D1受容体拮抗薬（SCH23390：1 mg/kg）を腹腔内に投与した。さらに、運動開始の60分前に生理食塩水或いはCAF（10 mg/kg）を腹腔内に投与した。運動プロトコル及び環境条件は実験1と同様であった。DA-D1受容体拮抗薬により、Tcoreが上昇し、RTTF、Ttail及びPO/AHにおけるDA放出量が低下し、V. O<sub>2</sub>は変化しなかった。DA-D1受容体拮抗薬はCAFによるRTTF、Tcore、V. O<sub>2</sub>、Ttail及びPO/AH内のDA放出量の上昇を抑制した。CAF及びDA-D1受容体拮抗薬はPO/AH内のNA及び5-HT放出量に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、CAFによる持久性運動能力の向上及びTcoreの上昇は、脳内におけるドーパミン作動神経系の活性に関与することが明らかとなった。

### 第5章 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における神経伝達物質放出の変化に及ぼす影響 (実験3)

CAFはアデノシン受容体拮抗薬の一種であるため、CAFによる持久性運動能力、深部体温及びPO/AHにおけるDA放出量の上昇はアデノシン受容体の遮断に起因する可能性がある。しかし、そ

れに関する研究はこれまで報告されていない。そこで、本章ではアデノシン受容体作動薬がCAFによる持久性運動能力、体温調節反応及び脳内における神経伝達物質放出の変化に及ぼす影響を検討した。運動開始の60分前に生理食塩水、CAF (10 mg/kg)、アデノシン作動薬 (NECA : 0.5 mg/kg) 或いはCAFとNECA混合液を腹腔内に投与した。運動プロトコル及び環境条件は実験1と同様であった。NECAの投与により、RTTF、Tcore、V. O<sub>2</sub>、Ttail及びPO/AH内のDA放出量が低下した。CAFはNECAによるRTTF、Tcore、V. O<sub>2</sub>、Ttail及びPO/AH内のDA放出量の低下を改善した。CAF及びアデノシン受容体作動薬はPO/AH内のNA及び5-HT放出量に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、CAFによる持久性運動能力の向上及びTcore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明らかとなった。

## 第6章 総合考察

先行研究ではCAFは中枢性疲労を抑制し、脳内における神経伝達物質の放出 (特にDA) に影響を及ぼし、運動能力を向上させるという理論が提案されているが、その脳内における詳細なメカニズムは明らかになっていない。脳内DAの低下は運動能力低下の一因であると考えられている。中枢DA作動神経系が活性化することで、運動能力が向上することが示唆されている (Balthazar et al., 2009)。さらに、DA作動神経系による運動能力向上の一つの要因として、PO/AH内のDA作動神経系による熱放散の促進が高体温による疲労を抑制することが提案されている (Balthazar et al., 2009 & 2010)。本研究ではDA-D1受容体拮抗薬及びアデノシン受容体作動薬により、CAFによるPO/AH内のDA放出量の増大を抑制し、熱放散機能の促進が抑制され、運動能力の向上が抑制されることが観察された。従って、CAFによる持久性運動能力の向上には、PO/AH内のアデノシン受容体の遮断によるDA放出量の増大が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、近年、CAFによる脳内におけるDA放出の促進は体温調節反応に関与することが提案されているが、そ

のメカニズムは未だ明らかになっていない。本研究では、DA-D1受容体拮抗薬及びアデノシン受容体作動薬により、CAFによる脳全体におけるDA放出量の増大を抑制し、CAFによる熱産生及び熱放散の促進が抑制されることを観察した。先行研究では中脳辺縁系、中脳皮質系及び黒質線条体系のDA作動神経系を活性化することで熱産生が増大し、視床下部内のDA作動神経系を活性化することで熱放散が促進されることが示唆されている (Balthazar et al., 2010; Schlenker & Schultz, 2011; Scott & Boulant, 1984)。従って、本研究のCAFによる体温調節反応には、脳全体におけるアデノシン受容体の遮断によるDA放出の増大が重要な役割を果たしていることが示唆された。Balthazar et al. (2009) はDAの脳室投与により、運動中のTcoreがさらに上昇することを観察し、DAによる高体温は脳内のDA作動神経系の活性による熱産生の上昇が熱放散を上回ったと提案した。本研究では、Balthazar et al. (2009) の結果を支持し、CAFによる高体温は脳内のDA放出量の増大による熱産生の上昇が熱放散を上回ったためであると考えられる。また、本研究ではCAFにより、脳内のDA作動神経系が活性化することで、運動終了時のTcoreは体温の危機的限界レベルを超えた。一方、DA-D1受容体拮抗薬及びアデノシン受容体作動薬により、脳内のDA作動神経系を遮断することで、運動終了時のTcoreは体温の危機的限界に達しなかった。これらの結果は、脳内におけるDA作動神経系は体温の危機的限界レベルを調節する可能性があることが示唆された。CAFによる脳内のDA放出量の増大は運動能力を向上させるが、体温の危機的限界レベルを超えても運動を継続してしまう可能性があるため、今後スポーツ現場でCAFを使用する際には熱中症などに注意する必要がある。

## 第7章 結論

CAFによる運動能力の向上及びTcoreの上昇には、脳内におけるアデノシン受容体の遮断によるDA放出の増大が重要な役割を果たしている。

## 引用文献

- Balthazar CH, Leite LH, Rodrigues AG, Coimbra CC. Performance-enhancing and thermoregulatory effects of intracerebroventricular dopamine in running rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2009; 93: 465-69.
- Balthazar CH, Leite LH, Ribeiro RM, Soares DD, Coimbra CC. Effects of blockade of central dopamine D1 and D2 receptors on thermoregulation, metabolic rate and running performance. *Pharmacological Reports*, 2010; 62: 54-61.
- Schlenker EH, Schultz HD. Hypothyroidism attenuates SCH 23390-mediated depression of breathing and decreases D1 receptor expression in carotid bodies, PVN and striatum of hamsters. *Brain Research*, 2011; 1401: 40-51.
- Scott IM, Boulant JA. Dopamine effects on thermosensitive neurons in hypothalamic tissue slices. *Brain Research*, 1984; 306: 157-63.