

総説 (第15回徳島医学会賞受賞論文)

高運動性モデルラット SPORTS の海馬におけるノルエピネフリン動態と自発運動量

森島真幸¹⁾, 原小由合¹⁾, 原田永勝¹⁾, 佐野敦子²⁾, 妹尾廣正²⁾,
高橋章¹⁾, 中屋豊¹⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座代謝栄養学分野

²⁾同情報統合医学講座統合生理学分野

(平成17年10月24日受付)

(平成17年10月31日受理)

はじめに

現在, わが国では運動不足が深刻な社会問題となっている。身体活動量減少の主要な原因は, 活動意欲の低下にあると考えられ, 健康の増進や生活習慣病の予防のためには, これを改善する必要がある。運動は, 末梢では代謝を改善し, 肥満や糖尿病の改善には有効な手段の一つであるが^{1,3)}, 運動量には個人差が大きく, 運動の種類および量により改善効果は異なる^{4,5)}。運動習慣形成に関しては脳が少なくとも一部は規定しているため, 脳内での運動意欲を高めれば, 運動意欲の低下を主原因とする現代人の運動不足は改善されることが期待される。しかし, 自発的に運動を起こす脳内分子基盤について不明な点が多い。

われわれは, 回転かごにおいて自発的に高い走行運動を行うモデルラット SPORTS (Spontaneously Running Tokushima-Shikoku; Wistar 系) の近交系を確立した⁶⁾。SPORTS ラットの運動意欲を高める脳内分子基盤を解明することができれば, 脳をターゲットとした新しい運動不足予防法の開発に貢献できるものと期待される。本総説では, SPORTS ラットの系の確立に至った背景と, 最近明らかとなった SPORTS ラットの脳内モノアミン動態について詳しく述べる。

1. SPORTS (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku) ラット

1996年, 四国大学久岡らは Wistar 系ラットから回転かごにおいて自発的に長距離走行をするラット (6000m/day ~) を見い出し, 同ラットの系の確立に向けて継代

繁殖を開始した⁶⁾。当研究室では同ラット7世代目に数匹のご提供を頂き, 当研究室でのさらなる継代繁殖を経て2005年, SPORTS (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku) ラットの系が確立した⁶⁾。SPORTS ラットオスは市販の Wistar 系ラット (コントロールラット) に比べ, 6~10倍の自発運動を行う (コントロールラット; <2000m/day, SPORTS ラット; >10,000m/day) (図1)。一方, SPORTS ラットメスではコントロールラットメスと比較して, 運動量に顕著な差は見られなかった (図2⁶⁾。これは, げっ歯類のメスでは性周期により活動

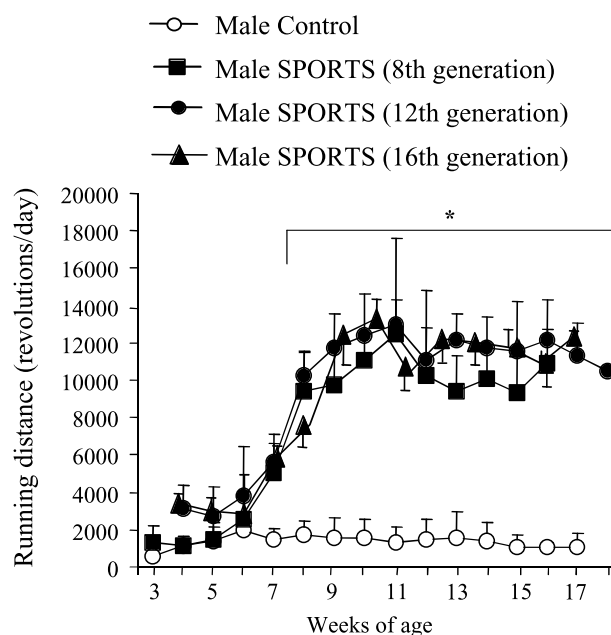


図1. SPORTS ラットオスの走行量

SPORTS ラットオスの走行距離は, コントロールラットに比べ10週齢以降顕著な増加を示し, その高運動性は世代を重ねても出現する (N = 7, P < 0.05 vs. Control) 文献6より引用

量が制御されているためであると考えられる⁷⁾。しかし、SPORTS ラットとコントロールラットの cross-mating の結果から、どちらの父(あるいは母)親から生まれた仔も高運動性が出現することが分かり、SPORTS ラットの高運動性に関する因子の遺伝背景はオス、メス共通である可能性が示唆された(図3)。

2. SPORTS ラットの脳内モノアミン動態

脳内モノアミン動態は、動物の情動、行動の制御に深く関わる^{8,9)}。そこでわれわれは運動をさせず安静状態のSPORTS ラットオスを用いて、脳内モノアミンの解

析を行った。一般に、自発運動や活動意欲の向上には線条体のドーパミンが深く関与すると考えられているが^{10,11)}、SPORTS ラット線条体におけるドーパミン濃度には変化が認められなかった。一方、げっ歯類の回転カゴ運動は海馬において神経活動の変化をもたらすとの報告が近年多数なされているため^{12,13)}、SPORTS ラット海馬で *in vivo* マイクロダイアリシス法によりモノアミン量を定量した。その結果、日中を通して海馬細胞外ノルエピネフリン(NE)量がコントロールラットに比べ有意に上昇していた。一方、脳組織内NE含量は有意に減少していた。そこで、NEの代謝(分解)酵素である monoamine oxidase A (MAOA) に着目し調べた⁹⁾。

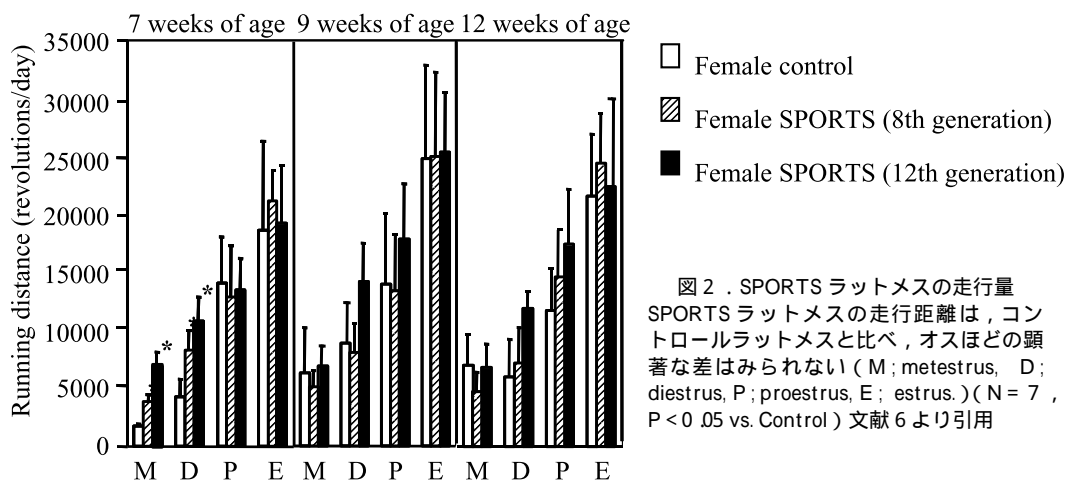


図2. SPORTS ラットメスの走行量
SPORTS ラットメスの走行距離は、コントロールラットメスと比べ、オスほどの顕著な差はみられない(M; metestrus, D; diestrus, P; proestrus, E; estrus.)(N = 7, P < 0.05 vs. Control) 文献6より引用

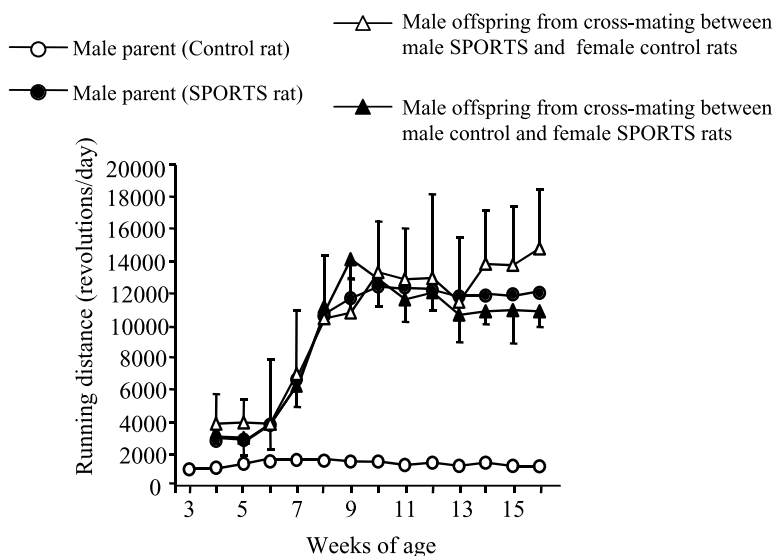


図3. Cross-mating study により生まれた仔の走行量
どちらの親から生まれた仔でも、SPORTS ラットと同様に顕著な回転数の増加を示す 文献6より引用

SPORTS ラット海馬における MAOA 酵素活性, タンパク発現量は, コントロールラットに比べ有意に減少していた。しかし, MAOA の mRNA 発現量に両群間で差はなかった。脳内 MAOA 活性の低下が高運動性を誘発するか否かを解析するため, コントロールラットに MAOA 選択的阻害剤である Clorgyline (1 mg/kg BW/day) を 4 週間投与した。結果, Clorgyline 投与により SPORTS ラットで観察されたような顕著な走行距離の増加が誘発された。以上の結果より, SPORTS ラット海馬における組織外 NE の上昇, 組織内 NE の減少には MAOA の酵素活性およびタンパク発現量の低下が大きく関与することが示唆された。細胞外ノルエピネフリンの増加が SPORTS ラットの高い運動習慣をどのような機序で規定しているのか, 今後さらなる検討が必要である。

おわりに

運動により生じる末梢性, 中枢性変化やそのメカニズムについての研究報告は数多い。一方, なぜ自発的に運動を好み良く走るのか, つまり運動に対するモチベーションの分子メカニズムに着目した研究は数少なく, これを解明するために適したモデル動物も存在しなかった。最近, 自発的高運動性モデル動物のマウスの系が, 南カリフォルニア大学の Garland T.らのグループにより開発されたが, 未だ運動に対するモチベーションを制御する因子の同定には至っていない^{10,12)}。ラットで本態性の高運動モデルラットを確立したのは我々が初めてであり, SPORTS ラットを用いた実験からラットの自発運動量が, NE の分解酵素である MAOA の活性により調節されることが示された。これにより, 脳内モノアミン動態が動物の行動に重要であることが改めて示され^{8,9)}, 今後はさらに MAOA の上流の調節因子を検索し, 高運動性を引き起こす脳内ネットワークの解明につなげていく必要がある。

謝 辞

本研究をすすめるにあたり, 御指導, 御助言頂きました, 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学分野の諸先生方に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Sherwin, C. M. : Moderate changes in weight and physical activity can prevent or delay the development of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *Nutr. Rev.*, 61 : 76 79 2003
- 2) Cortez, M. Y., Torgan, C. E., Brozinick, Jr. J. T., Ivy, J. L.: Insulin resistance of obese Zucker rats exercise trained at two different intensities. *Am. J. Physiol.*, 261 : E 613 E619 ,1991
- 3) Lapier, T. L. K., Swislocki, A. L. M., Clark, R. J., Rodnick, K. J.: Voluntary running improves glucose tolerance and insulin resistance in female spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypert.*, 14 : 708 715 2001
- 4) Harada, N., Takishita, E., Ishimura, N., Minami, A., *et al.* : Combined effect of ACE inhibitor and exercise training on insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Life Sci.*, 70 : 1811 1820 2002
- 5) Sakamoto, S., Muto, T., Yokota, M., Ishimura, N., *et al.*: Comparison between short-term food restriction and exercise on whole body glucose disposal in high-fat rats. *J. Med. Invest.*, 47 : 138 144 2000
- 6) Morishima-Yamato, M., Hisaoka, F., Shinomiya, S., Harada, N., *et al.* : Cloning and establishment of a line of rats for high levels of voluntary wheel running. *Life Sci.*, 77 : 551 561 2005
- 7) Morgan, M. A., Pfaff, D. W. : Effects of estrogen on activity and fear-related behaviors in mice. *Horm. Behav.*, 40 : 472 482 2001
- 8) Xu, F., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., *et al.* : Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat. Neurosci.*, 3 : 465 471 2000
- 9) Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., *et al.* : Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268 : 1763 1766 ,1995
- 10) Rhodes, J. S., Garland, Jr. T., Gammie, S. C., *et al.*: Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel running behavior. *Behav. Neurosci.*, 117 : 1243 1256 2003
- 11) Leng, A., Mura, A., Hengerer, B., Feldon, J., *et al.* : Effects of blocking the dopamine depletion with

- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on voluntary wheel running in mice. *Behav. Brain Res.*, 154 : 375-383, 2004
- 12) Bronikowski, A. M., Rhodes, J. S., Garland Jr. T., Prola, T. A., *et al.*: The evolution of gene expression in mouse hippocampus in response to selective breeding for increased locomotor activity. *Evolution*, 58 : 2079-2086, 2004
- 13) Tong, L., Shen, H., Perreau, V. M., Balazs, R., *et al.*: Effects of exercise on gene expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol. Disease*, 8 : 1046-1056, 2001

Hippocampal norepinephrine level and exercise behavior in SPORTS rats

Masaki Morishima¹⁾, Sayuri Hara¹⁾, Nagakatsu Harada¹⁾, Atsuko Sano²⁾, Hiromasa Seno²⁾, Akira Takahashi¹⁾, and Yutaka Nakaya¹⁾

¹⁾Department of Nutrition and Metabolism, and ²⁾Department of Integrative Physiology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Reduced physical exercise activity contributes to the development of several metabolic disorders including obesity, type 2 diabetes and hypertension. Especially in the developed countries, many people choose not to be active physically, possibly because of a reduced motivation to participate in exercise activities. Thus, augmentation of exercise motivation and subsequent increase in the physical activity would reduce an incidence of these metabolic disorders. In order to clarify the psychological mechanisms responsible for an increased exercise activity, we have generated and established a line of SPORTS (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku) rat for high levels of voluntary wheel running. Male SPORTS rats run voluntarily in the running wheel almost six times longer than control Wistar rats. Here we examined the relation of the running activity of SPORTS rat with the hippocampal norepinephrine (NE) system including the levels of NE, adrenergic receptors, and degradation enzymes for monoamines. In the hippocampus of SPORTS rats, the level of NE in extracellular fluid was augmented, whereas the level in the homogenate of the whole tissue was decreased even for sedentary conditions. The level of striatal dopamine has not altered in both groups. The protein expression and the activity levels of monoamine oxidase A (MAOA), a critical enzyme for the degradation of NE, were decreased in the hippocampus of SPORTS rats to increase extracellular NE level. Thus, inhibition of oxidase activity in normal Wistar rats markedly increased wheel running activity. Our results indicate that the hippocampal NE determines the neural basis of the psychological regulation of exercise behavior in SPORTS rats. Modulation of NE transmission in the hippocampus will be a good method for enhancing the exercise behavior both in clinical patients and in healthy humans.

Key words : exercise behavior ; hyper-running ; monoamine oxidase A ; norepinephrine ; hippocampus