

脳・神経・内分泌系から 運動の意義を考える会(仮称)

日時： 2008年9月17日(水) 14:00～17:30
場所： 大分別府ビーコンプラザ(別府市) 1F 中会議室
会費： 2,000円(学生は1,000円)

呼びかけ人(世話人)

北 一郎(首都大学東京)、征矢英昭(筑波大学)、丹 信介(山口大学)、
三上俊夫(日本医科大学)

賛同者：

井澤鉄也(同志社大学)、今中國泰(首都大学東京)、井出幸二郎(九州大学)、内田 直(早稲田大学)、大森 肇(筑波大学)、川中健太郎(新潟医療福祉大学)、七五三木 聡(大阪大学)、中野裕史(中村学園大学)、永松俊哉(明治安田厚生事業団)、西平賀昭(筑波大学)、桧垣靖樹(福岡大学)、藤本敏彦(東北大学)、柳田昌彦(同志社大学)、柳原 大(東京大学)、山口明彦(北海道医療大学)、吉村篤司(名古屋工業大学)

Title & Concept

脳・経・内分泌系から運動の意義を考える会（仮称）

脳も筋と同様、運動に対して反応・適応します。昨今の脳科学研究の急速な発展、続々見いだされる新規生理活性物質（ホルモンなど）は、様々な運動効果を仲介する脳・ホルモン機構や分子経路を考え、心身の統合を理解する上で新たな視点を提供してくれます。こうした新しいトピックスや研究上の様々な課題について情報交換し、身体運動科学の新たな視点に向けた議論を育む場があればと、有志で企画しました。興味ある方々と今後の進め方について議論しながら、次回につなげられれば幸いです。

（日程）

1 ミニシンポ

- | | | | |
|----|-------------|----------------------------|-----------------------|
| 1) | 14:10~14:30 | 視覚系の可塑性から考える運動の意義 | 七五三木聡（大阪大学） |
| 2) | 14:30~14:50 | 血中ホルモンの脳作用（グレリン） | 十枝内厚次（宮崎医科大学） |
| 3) | 14:50~15:10 | 運動時の β 作動性脂質代謝とユビキチン | 小笠原準悦（杏林大学） |
| 4) | 15:10~15:30 | ヒトの脳内エネルギー代謝と運動 | 井出幸二郎（九州大学） |
| 5) | 15:30~15:50 | システム生物学による海馬運動適応の分子理解 | Custer Deocaris（筑波大学） |
| 6) | 15:50~16:10 | 総合討論 コーヒーブレイク | |

2 3枚スライドセッション（3分発表+5分討論）

- | | | | |
|----|-------------|------------------------|--------------|
| 1) | 16:10~16:18 | 持久性運動時における成長ホルモンの役割 | 後藤一成（早稲田大学） |
| 2) | 16:18~16:26 | 自発運動と強制運動のドーパミン神経活動の比較 | 柳田信也（首都大学東京） |
| 3) | 16:26~16:34 | 高強度運動は海馬の神経新生を増加させるか否か | 三上俊夫（日本医科大学） |
| | | コーヒーブレイク | |
| 4) | 16:44~16:52 | 長時間の激運動による脳グリコーゲンの減少 | 松井 崇（筑波大学） |
| 5) | 16:52~17:00 | 運動で増加する海馬の性ホルモン受容体発現 | 岡本正洋（筑波大学） |

3 今後の会の進め方 17:00~18:00

4 懇親会：ろばた仁（別府市北浜 1-15-7） 18:30~20:30

事務連絡先： 征矢英昭

筑波大学大学院人間総合科学研究科運動生化学研究室

TEL/FAX: 029-853-2620

E-mail: hsoya@taiiku.tsukuba.ac.jp

ミニシンポジウム

NO.1 視覚系の可塑性から考える運動の意義

七五三木聡

大阪大学大学院医学研究科認知行動科学研究室

見たものに手を伸ばして取るなど、視覚信号を参照する運動を視覚誘導性運動と呼ぶ。単純な動作であっても、目標の位置を脳内表現し、その目標点に手を到達させるための計算が必要不可欠である。視空間内の位置は、方向と距離に分けて考えられるが、視野地図としての網膜上の位置（網膜座標）で表される情報は、眼や頭の動きによって変化する。そのため、頭に対する眼球の角度や身体に対する頭の角度などの非視覚性情報を元にして網膜座標が座標変換され、観察者としての自己を中心とした座標（観察者中心座標）上の位置が計算されることで、その情報を元に運動プログラムが生成される。このような座標変換機構は、頭頂連合野と運動前野の神経回路が関与していると考えられている。それらの領野間ではハードワイヤリングが存在するにも関わらず、座標変換のルールそのものは、新たな視覚世界、例えば、物の位置がずれて見えるような状況が与えられると、数分の単位で可塑的に変化する。

NO.2 血中ホルモンの脳作用（グレリン）

十枝内厚次

宮崎大学医学部内科学講座、神経呼吸内分泌代謝学分野

グレリンは、3番目のセリン残基がオクタン酸修飾を受けた28アミノ酸からなるペプチドホルモンである。グレリンは、オーファン受容体であった成長ホルモン分泌刺激因子受容体（GHS-R、グレリンの発見によりグレリン受容体）の内因性リガンドとしてラット胃抽出物から同定された。グレリンは、末梢および中枢投与により、摂食と成長ホルモン分泌を刺激する。我々は、末梢グレリンが中枢作用を引き起こす機序について研究した。グレリン情報は、迷走神経節で産生されるグレリン受容体を活性化し、迷走神経を介して脳幹の孤束核へ入力される。さらにこの情報は、孤束核からノルアドレナリン神経を介して視床下部に伝達され、弓状核のニューロペプチドY神経を活性化する。このネットワークのいずれかを遮断することによりグレリン作用は消失する。生体のエネルギー代謝は、消化管を含めた末梢と中枢による全身性の情報ネットワークによって調節されている。

NO.3 β 作動性脂質代謝とユビキチン

小笠原準悦¹、櫻井拓也¹、白土 健¹、木崎節子¹、今泉和彦²、井澤鉄也³、大野秀樹¹

¹ 杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室；² 早稲田大学人間科学学術院；

³ 同志社大学 スポーツ健康科学部

運動により増加した血中カテコールアミンは、様々な細胞に発現するアドレナリン受容体を介することにより生理・生化学的な変化を引き起こす。これまでに、運動は心筋や白血球の細胞膜上におけるアドレナリン受容体発現を増加させることが報告されてきたが、その調節機構については長らく不明であった。我々は、脂肪細胞を用いた研究から、運動によるアドレナリン受容体の発現変化は、一部、アドレナリン受容体の細胞膜上から細胞内への内在化を誘導する因子群や受容体自身のユビキチン-プロテアソーム経路を介する修飾

作用により調節されていることを見出した。本研究会では、さらに運動が惹起するマクロファージのアドレナリン受容体の発現変化と自然免疫機能への影響についても触れ、運動と内分泌系との関係についてアドレナリン受容体の動態から紹介したい。

NO. 4 ヒトの脳内エネルギー代謝と運動

井出幸二郎

九州大学健康科学センター

正常血糖時、脳は有酸素的なブドウ糖の分解にほぼ依存してエネルギーを得る。したがって、神経活動亢進時においても同様であると信じられていた。しかし、脳賦活時、脳のブドウ糖摂取量は増大するのに対して酸素摂取量は変化せず、さらにこの傾向は脳の賦活が停止しても継続することが明らかにされている。したがって、脳が賦活されてから脳の刺激が終了した後の数分の間は、脳はブドウ糖を酸素と比べて過剰に摂取する。運動中においては、血中乳酸の上昇に伴い脳は乳酸を取り込み、その乳酸を加味した炭水化物を酸素と比べて過剰に摂取し、運動後、特に疲労困憊にいたるような最大運動後にこの炭水化物の過剰摂取が顕著になる。過剰摂取された炭水化物は、脳内でどのように利用されるのかは明確ではないが、乳酸が一部ブドウ糖の代わりに神経で利用されることが示唆されている。さらに余剰の炭水化物は脳内グリコーゲンの回復に役立っているのかもしれない。

NO. 5 An application of systems biology in understanding the molecular networks associated with improved cognitive function as an adaptive response to mild intensity exercise

Custer C. Deocaris¹, Randeep Rakwal², Yuhei Yamamura¹, Misato Hirano², Junko Shibato², Masahiro Okamoto¹, Takeshi Nishijima³, Yoshinori Masuo¹ and Hideaki Soya^x

¹Lab. of Exercise Biochemistry, University of Tsukuba; ²Human Stress Signal Research Center, National Institute of Health, Madrid, Spain

Objectives: We aim to elucidate various signaling and metabolic pathways and how they interact with each other in the hippocampus as a function of running intensity. **Methods:** Eleven week-old Swiss Wistar rats were made to run for 6 weeks along a motor-driven treadmill at mild-, and high-intensity exercise for 1 hr/session, at 5 sessions/week. Rats from the sedentary group were placed on the treadmill for the matched period. After the chronic exercise regimen, their hippocampi were dissected and snap-frozen in liquid nitrogen. Proteomic analysis was implemented with 2-DGE and mass spectrometry, and microarray analysis was done using the rat Agilent 44K chip. Bioinformatics analysis was performed with Ingenuity Pathway Analysis (IPA) software. **Results and Discussion:** The differential transcriptome showed fewer genes whose expression levels gave 1.5-fold change from sedentary (baseline) with the mild- compared to that of the high-intensity runners. In contrast to the intensity-dependent changes in global transcriptional profile, proteomic analysis revealed greater number of spot alterations associated with mild-intensity exercise. The interactome hubs underscore the central roles played by IGF-1, estrogen and glucocorticoid pathways in improving performance in Morris Water Maze test in our rats that underwent mild-intensity training. **Conclusion:** Mild-intensity running generates a hippocampal molecular network favorable for improved cognitive function in our rats.

3 Slices of Slide Session

NO.1 持久性運動時における成長ホルモンの役割

後藤 一成

早稲田大学 スポーツ科学学術院

成長ホルモン（GH）は運動によりその分泌が強く刺激され、筋や骨の成長に対しポジティブな作用を有すると考えられている。また、GHは強力な脂質分解作用を有することから、持久性運動時の糖・脂質代謝や運動パフォーマンスに対しても影響を及ぼすものと推察される。実際に、血中にGHを投与すると、投与後約1時間以降に血中グリセロール濃度の上昇（脂質分解の亢進を反映）が認められる。さらに、運動4時間前にGHを投与すると、その後に行う持久性運動中の脂質分解は大きく増加する。これらに対して、GHが持久性運動時の脂質代謝の亢進に対して必須の要因であるか否かは明らかでない。

本発表では、我々が最近実施したヒトへのGHおよびGH受容体作用阻害薬（GHとGH受容体との結合を遮断）の投与を用いた一連の研究プロジェクトの概要を紹介する。

NO.2 自発運動と強制運動のドーパミン神経活動の比較

柳田 信也^{1,2,3}、北 一郎¹

¹ 首都大学東京人間健康科学研究科；² 社団法人 日本食品衛生協会；

³ 東京理科大学薬学部

運動は、気分の高揚やストレス解消など心理的に良好な効果をもたらすことがよく知られており、中脳ドーパミン神経の活動がそれらに重要な役割を果たすことが示唆されている。近年、自発運動と強制運動では心理的および身体的効果が異なることがいくつかの研究で示されてきた。このことから、自発運動と強制運動ではドーパミン神経の活動が異なる可能性が考えられる。そこで本研究では、ラットにおける60分間の自発および強制運動時の中脳腹側被蓋野ドーパミン神経活動について免疫組織化学的手法を用いて比較検討した。その結果、ドーパミン神経の活動は自発運動および強制運動ともにコントロール（非運動）よりも有意に高く、さらにその亢進は強制運動よりも自発運動において有意に高いものであった。この結果から、自発運動は強制運動よりも心理的に良好な効果をもたらすものであることが示唆された。

NO.3 高強度運動は海馬の神経新生を増加させるか否か

三上俊夫

日本医科大学スポーツ科学

身体運動が健康の維持増進に効果があることについては様々の観点から検討されているが、その際に用いられる運動としては、軽〜中強度の有酸素的運動が広く用いられている。一方、高強度運動は競技スポーツのパフォーマンス向上の面では研究対象とされているが、健康の維持増進という面ではほとんど研究対象にされていない。確かに、高強度運動は活性酸素の増加をもたらし、その点からも負のイメージがあるが、本当に高強度運動は健康の維持増進には効果はないのであろうか？一方、加齢や各種の脳疾患に関係する学習記憶能力の低下には、海馬の神経新生の低下が関係する。そこで今回は、脳の神経新生を標的指標として、一過性の高強度運動が海馬の神経新生にもたらす影響を検討し、興味深い知見が得られたので報告する。

NO. 4 長時間の激運動による脳グリコーゲンの減少

松井 崇¹、岡本正洋¹、一谷幸男²、征矢英昭¹

筑波大学大学院人間総合科学研究科¹運動生化学；²感性認知脳科学

我々はこれまで、走行中ラットの海馬内乳酸濃度が強度依存的に増加することから、運動でアストロサイトに存在する脳グリコーゲンの代謝が高まる可能性を想定した。しかし、脳グリコーゲン代謝は非常に速く定量が難しいため、運動効果は未だ不明のままである。本研究では、ラット (n = 35) に分速 20 m で 2 時間のトレッドミル走運動を行わせ、新たな屠殺法で運動による脳グリコーゲン貯蔵量変化を、異なる 11 部位で運動前および非運動群と比較検討した。その結果、脳グリコーゲンおよびグルコースの顕著な減少は半数の個体でみられた。減少例では脳グリコーゲン量と脳グルコースおよび血糖値と強い相関を示し、その傾向は皮質、海馬、小脳で顕著であった。部分的ながら激運動による脳グリコーゲン減少が始めて確認され、運動時に脳で高まるエネルギー需要に依存した解糖系の関与が示唆された。

NO. 5 運動で増加する海馬の性ホルモン受容体発現

岡本正洋¹、山村侑平¹、家光素行²、相澤勝治³、松井崇¹、征矢英昭¹

¹筑波大学人間総合科学研究科、²環太平洋大学体育学部；³日本学術

振興会特別研究員

性ホルモンが発育とともに血中で増加し第二次性徴を促すことや視床下部に作用し性行動を調節していることは古くから知られている。近年、性ホルモンの作用はそれだけにとどまらず、エストロゲンやアンドロゲンが海馬の可塑性や認知機能を高めることが多く報告されている。我々は走運動による神経新生の促進効果に血中テストステロンが関与しないことを示唆した。ところが、海馬でも性ホルモンは合成される。神経新生には海馬由来の性ホルモンが関与しているのかもしれない。そこで、まず、走運動が海馬の性ホルモン受容体の遺伝子発現に与える影響について検討した。その結果、2 週間の走運動によりアンドロゲン受容体とエストロゲン受容体 α の遺伝子発現が増加することを確認した。走運動は海馬内の性ホルモンの作用を高めることで神経新生を促進しているのかもしれない。