

踏み台昇降運動によるセロトニン神経系の賦活

佐野新一*, 蒲真理子**, 坂本正裕***,
鈴木郁子****, 有田秀穂****

Activation of serotonergic system by step exercise in humans

Shinichi Sano *, Mariko Kaba **, Masahiro Sakamoto *** ,
Ikuko Sato-Suzuki **** , Hideho Arita ****

Received October 10, 2002

1. はじめに

覚醒時の動物における脳内セロトニン (5-HT) 神経系は、ゆっくりで規則的な発射活動パターンを示すことが知られている^[20]。脳内セロトニン神経系の活動は、眠くなり徐波睡眠状態に移行すると次第に減弱し、レム睡眠の時にはほとんど停止する^[27]。さらに、脳内セロトニン神経系と生理的反応および行動との関連についてみると、Jacobsらは覚醒した動物を用いて特殊な状態における脳内セロトニン神経系の活動について検証し^[4,12,13,42]、覚醒させる刺激 (騒音あるいは痛み刺激) や感情刺激 (天敵をみること)^[4]、その他いろいろな心理的ストレス (身体的拘束, 血圧降下, 低血糖)^[12,13,42] に対して、概して無反応であることを明らかにした。

一方、セロトニン神経系の活動は、繰り返しのある中枢性パターン運動によって顕著に促進される。たとえば、ネコのセロトニン神経系は、噛むことや舐めることやグルーミング (毛づくろい) 行動によって明らかに賦活化された^[14]。ネコのセロトニン神経系は、別の中枢性パターン運動であるトレッドミル運動あるいは最大下呼吸運動課題においても活性化された^[41]。これらのデータは、我々にヒトの脳内セロトニン神経系は繰り返しのあるリズム性運動によって賦活されることを推測させるが、その点についてはまだ明らかにされていない。

セロトニンと中枢性疲労の関係も論議されている^[6,9,11]。Baileyらの報告^[6]やFernstromらの報告^[11]によると、持久性運動においてセロトニンが中枢性疲労に影響することを示唆している。しかし、Pannierらの報告^[32]やMeeusenらの報告^[30]では、中枢性疲労はセロトニン神経系によって調整されるという説は支持されていない。

これまでの研究のほとんどが、ラットなどの動物を対象としたものであり、実験では脳脊髄

* 外国語学部
Faculty of Foreign Languages
*** 文京学院大学
Bunkyo Gakuin University

** 薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences
**** 東邦大学
Toho University

液中のセロトニン进行分析する方法が用いられる。ヒトを対象とした研究では、この方法を用いることは困難であるために、ヒトのセロトニン神経系を検討した研究は数少ない^{〔7,29,43〕}。セロトニン濃度を調べる方法の一つに、クロマトグラフィック法を用いて血中・尿中のセロトニンを分析する方法がある^{〔24〕}。これまでは脳神経伝達物質であるセロトニンや酸性アミノ酸などは、血液脳関門を通過しないと考えられていた。しかし、つい最近の寺崎らの研究は、血液脳関門には脳を守るために過剰なこれらの物質を血液中に排出する輸送系が機能していることを示唆した^{〔40〕}。また毛利・有田らの研究は、尿中のセロトニンのサーカディアンリズムと5-HT神経活動に高い相関が認められることから、尿中セロトニン値が脳内セロトニン神経の活動を反映することを示唆している^{〔31〕}。そこで、本研究では血中および尿中セロトニン濃度の変動を分析することによって、中枢セロトニン神経系の活動を検討する方法を用いることにした。

もし血中および尿中セロトニン濃度がリズム性運動によって増加するならば、それは少なくとも脳内のセロトニン活動の賦活化を部分的に反映していると推察される^{〔15〕}。さらに、繰り返しのあるリズム性運動による方法は、薬物治療法よりもむしろうつ病患者の治療の可能性を開くことにつながるかも知れない^{〔22〕}。

2. 方 法

1. 被験者

被験者は、健康な大学生および社会人の女性である。被験者は実験群（5名）とコントロール群（5名）の2群に分けられた。実験群の被験者5名は、さらに鍛錬者群（エアロビクス・ダンスのインストラクター2名）と非鍛錬者群（一般学生3名）に分けられた。コントロール群の被験者は、一般学生5名である。

2. 食事内容のコントロール

被験者は、実験30分前に同じ食事を取ることを要求された。尿中および血中セロトニン濃度は、食事の影響を受けることが考えられるために、実験における食事をすべて同じ内容（おにぎり2～3個、バナナ1本、紅茶500ml）とした。バナナは、セロトニンの合成に関与するトリプトファンを多く含む食物として、また紅茶500mlは利尿作用を促進させるために準備されたものである。

3. 運動課題・教示内容

実験群の被験者に与えられた運動課題は、高さ15cmの踏み台を15分間昇降する運動である。被験者には「昇降運動は、15分間快適に続けられようように、各自に適したスピード、リズムで行ってください」と教示が与えられた。コントロール群の被験者には、運動中の代替課題として15分間の休息が与えられた。

4. 尿中5-HT、血中5-HTおよび血中乳酸の測定

5-HTの測定のために実験群では、運動前5分、運動後5分、30分、60分、120分、180分に尿を採取した。また、運動前、運動5分後、60分後に3回採血をした。コントロール群の被験者

は、実験群の被験者が運動している間に15分の休息が与えられた。コントロール群では、実験群と同じスケジュールになるように休息後5分、30分、60分、120分、180分に尿を採取した。

血液・尿サンプルは-20℃で凍結保存され、セロトニン濃度は、SRL株式会社（東京）で高速液体クロマトグラフィ（HPLC検査法）を用いて分析された。血中乳酸の濃度は、乳酸オキシタゼによる酵素法を用いて分析した。

5. 呼吸数・心拍数の測定

運動中の呼吸やHRの変動を記録した。ガス分析と呼吸流速（RR）、呼吸流量はアエロモニタAE-300S（ミナト医科学・大阪）で、HRは心電図（日本電気三栄マルチテレメーター511・日本）から算出した。心電図はアエロモニターAE-300Sに入力し、解析ソフト（AT window・大阪）で処理した。

6. 統計処理

全データは平均値±SDで表される。結果の統計処理は、分散分析法（ANOVA）のT-testを用いて検定された。

3. 結果

Table 1は、踏み台昇降運動における心拍数およびステップ数の変動を示したものである。鍛練者の運動中の平均心拍数は104 - 128拍/分であり、非鍛練者の心拍数は112 - 135拍/分の範囲内にあり、両群の運動強度に差はなかった。1分間あたりの昇降数の平均値（標準偏差値）をみると、鍛練者群は約31回（1.04 - 1.21）、非鍛練者群が約28回（0.46 - 0.77）であり、全被験者が安定したリズムで昇降運動を遂行している。Fig.1は、呼吸数、昇降数および昇降数/呼吸数の変動について各群のモデルを示したものである。鍛練者Aの呼吸数の平均値（標準偏差

Table 1 HR and stepping rate during the 15min of exercise in the experimental group

Subjects	HR (bpm)			Stepping rate(rpm)
	pre	exercise	post	
A (trained)	88	104	81	31.2
B (trained)	103	128	91	31
Mean of trained group	95.5	116	86	31.1
S-D of trained group	10.61	16.97	7.07	0.14
C (untrained)	109	112	105	28.1
D (untrained)	99	135	93	27.9
E (untrained)	91	122	88	27.8
Mean of untrained group	99.7	123	95.3	27.9
S-D of untrained group	90.02	11.53	8.74	0.15
Mean of experimental group	98	120.2	91.6	29.2
S-D of experimental group	8.6	12.38	8.76	1.76

値)は, 29.6 (2.03) である。昇降数と呼吸数の比の平均値 (標準偏差値) は1.06 (0.05) であり, 呼吸運動と昇降運動を 1 : 1 で同期させている。非鍛練者Kの場合も, 昇降数と呼吸数の比の平均値 (標準偏差値) は1.36 (0.09) で, 一定の同期リズムを保っていることが示されている。

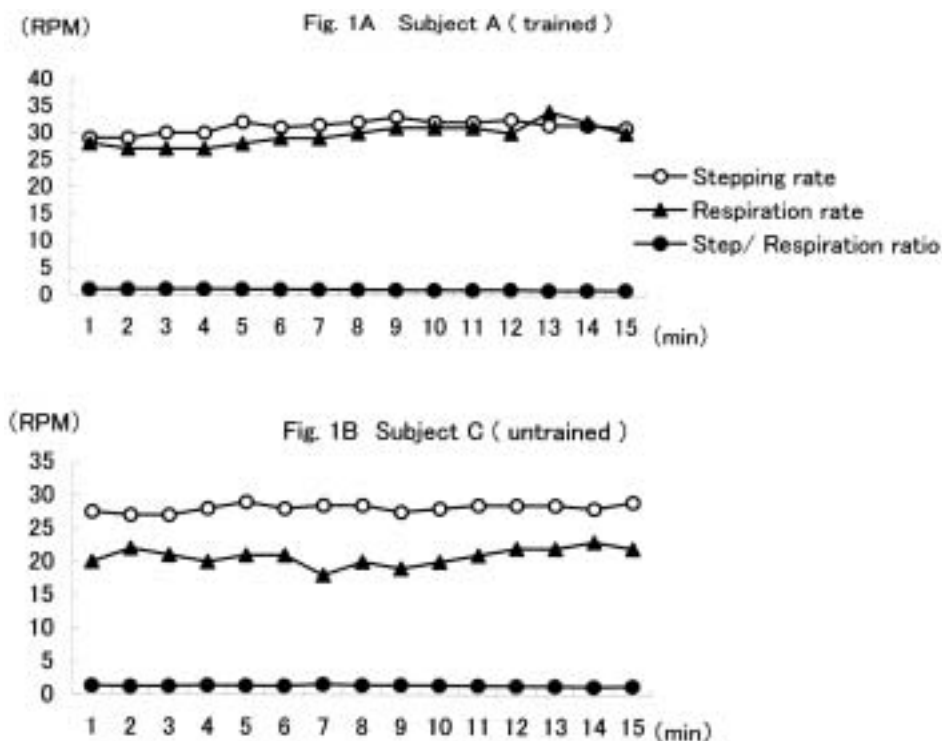


Fig.1 Changes of stepping rate, respiration rate and stepping/respiration ratio during the exercise

Table 2は, 実験群およびコントロール群の尿中・血中セロトニンおよび血中乳酸濃度を示したものである。また, Fig.2は, 両群の尿中セロトニン濃度の変動を比較したものである。実験群の尿中5-HT濃度は, 運動直後に顕著に低下し ($P < 0.05$), その後の30分以降からは有意な増加に転じることが示された ($P < 0.01$)。運動後30分には, 運動前あるいはそれ以上のレベルまでに達し, この傾向は60分後まで続いた。コントロール群の尿中セロトニン濃度は, 時間経過とともに有意に低下し ($P < 0.05$), 実験群にみられた増加傾向は全く示されなかった。Fig.3は, 両群の血中セロトニン濃度の変動を比較したものである。コントロール群では食事後に増加する傾向が示されたが, 実験群においては顕著な変動は認められなかった。Fig.4は, 実験群の昇降運動による血中乳酸濃度の変動を示している。運動前後の血中乳酸濃度には有意な増加は認められず, 本実験に用いた踏み台昇降運動の課題は, 疲労困憊あるいは筋疲労をもたらす負荷でなかったことを示した。

Table 2 Urinary 5-HT levels, blood 5-HT levels and blood lactate levels in the experimental and control groups

Subjects	Urinary 5-HT (ng/ml)					
	pre	5min	30min	60min	120min	180min
A (trained)	50.4	8.7	28.7	54.4	45.6	50.3
B (trained)	43.3	17.8	27.5	53.8	48.4	29.9
C (untrained)	179.1	105.3	144.1	135.2	125.5	125.5
D (untrained)	21.5	12.8	48.4	44.2	53	54.7
E (untrained)	69.2	22.4	56	65.4	33.5	53
Mean of experimental group	72.7	33.4	60.94	70.6	61.2	62.8
S-D of experimental group	61.88	40.52	48.1	36.88	36.66	36.51
F (control)	62	18.4	16.5	20.3	27.5	23.4
G (control)	161.2	110.3	67.2	10.7	20.4	13.7
H (control)	30.5	11.3	10.2	8.2	12.5	9
I (control)	18	6.4	13.2	19.3	15.4	10.9
J (control)	116.6	92.9	77.5	79.8	68.6	79.6
Mean of control group	77.66	47.86	36.92	27.66	28.88	27.32
S-D of control group	60.26	49.63	32.62	29.62	22.92	29.75

Subjects	Blood 5-HT ($\mu\text{g/ml}$)			Blood lactate (mg/dl)		
	pre	5min	60min	pre	5min	60min
A (trained)	0.15	0.15	0.18	12.6	8.3	10.3
B (trained)	0.16	0.21	0.14	10	9.2	6.7
C (untrained)	0.13	0.15	0.22	15.5	12.6	10.7
D (untrained)	0.2	0.16	0.17	11.2	10	9.4
E (untrained)	0.06	0.11	0.1	8.2	9.1	6.9
Mean of experimental group	0.14	0.16	0.16	11.5	9.84	8.8
S-D of experimental group	0.05	0.04	0.05	2.76	1.66	1.89
F (control)	0.01	0.02	0.07	-	-	-
G (control)	0.07	0.01	0.08	-	-	-
H (control)	0.04	0.11	0.13	-	-	-
I (control)	0.05	0.04	0.12	-	-	-
J (control)	0.02	0.05	0.1	-	-	-
Mean of control group	0.04	0.05	0.1	-	-	-
S-D of control group	0.02	0.04	0.03	-	-	-

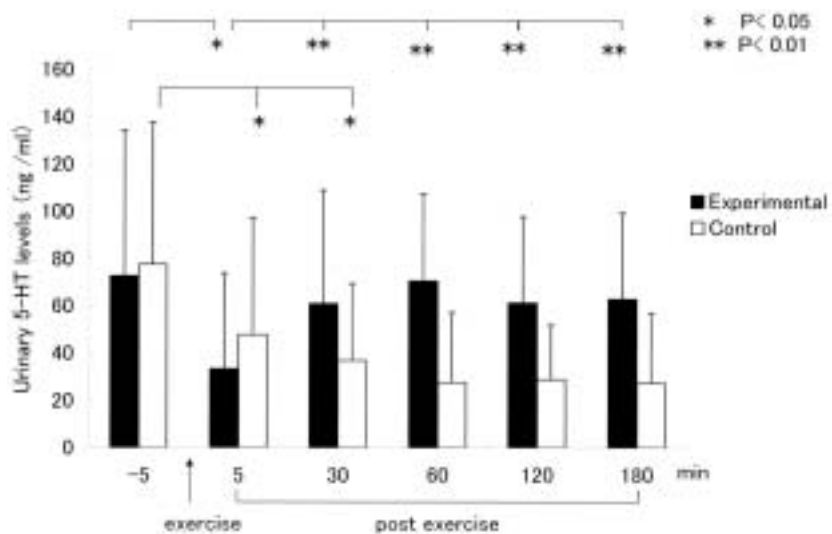


Fig.2 Changes in urinary 5-HT pre and post step exercise

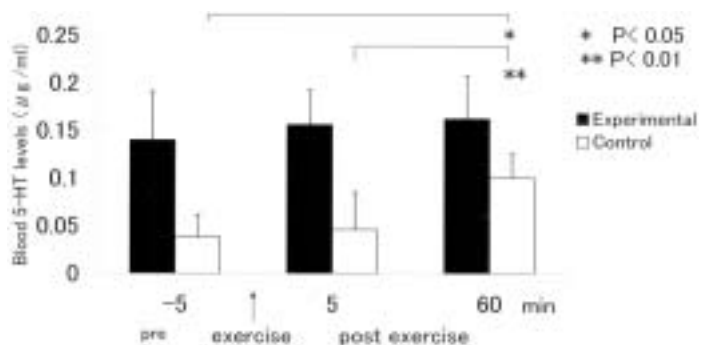


Fig.3 Changes in blood 5-HT pre and post step exercise

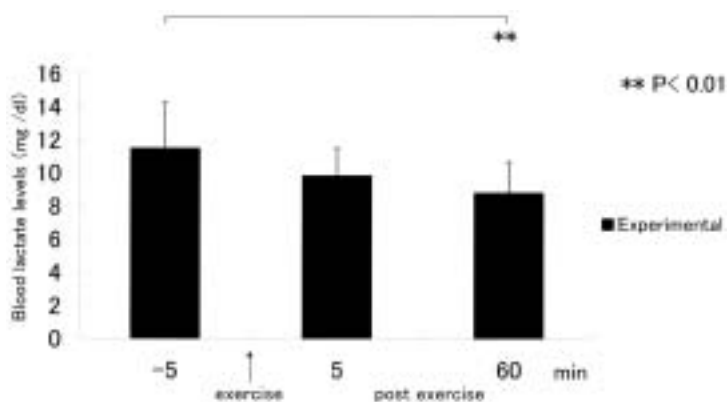


Fig.4 Changes in blood lactate pre and post step exercise

4. 考 察

本研究は、リズムカルな運動がヒトのセロトニン神経系に及ぼす効果に関する萌芽的研究である。15分間の踏み台昇降運動のリズムカルな運動課題は、尿中5-HT濃度を運動直後には減少させるが、30分以後には増加させた。この結果は、我々が先に報告した自転車エルゴメーターのペダリング運動の実験結果と同様の傾向を示している^[36]。そのことは、繰り返しのあるリズムカルな運動によって人体のセロトニン神経系が賦活化させられることを示唆している。

我々は、リズムカルな運動による尿中5-HT濃度の増加は、少なくとも部分的には脳内セロトニン神経系の賦活に起因していると考えている。この仮説は、ネコの歩行実験を用いて、繰り返しのあるリズムカルな運動が脳内5-HTを賦活化されることを明らかにしたJacobsらの研究報告^[14,20,22,41]を主とした根拠としている。例えば、脊側縫線核の5-HT神経は、ネコを用いた実験において咀嚼運動やなめる運動、あるいは毛づくろい運動などの中枢性パターン形成機構によって発現するリズム性運動によって強く活性化されることが示された^[14]。同様に、尾側縫線核の5-HT神経は、ネコの実験でトレッドミルの歩行運動や呼吸運動によって活性化されることが示された^[41]。運動によって脳内5-HT代謝物が増加することは、ラットの実験においても報告されている^[7,9]。脳内5-HTの基本的な特性としては、覚醒時においてゆっくりとしたリズムカルな発射パターンを強硬に持続させること^[1,28]がJacobsら^[1,20]の報告で知られているが、それらと同様に、我々は脳内5-HTの活性は、繰り返しのあるリズムカルな運動によって増加させると考えている。

リズムカルな運動によって影響されるヒトの5-HTの活動様式は、依然として不明であるが、5-HT神経と運動出力は、ポジティブな相互関係にあるかも知れない。覚醒している動物では、リズムカルな運動は5-HTの活動を賦活させる。一方、これらの運動を担う運動ニューロン群は、5-HTの増加によって促進される^[20,22]。興味深いことに、5-HT神経系の運動出力への働きかけは、直接的な作用（古典的な神経伝達物質としての作用）ではなく、興奮性入力（シナプス）の伝達を促進（修飾）する効果を担っている^[28]。5-HT神経はネコのリズムカルな咀嚼運動^[35]や、ヤツメウナギの移動運動^[17]やネコの呼吸運動^[18]を促進するという報告がある。運動機能のコントロールの根幹に関わる5-HT神経系のこのようなポジティブなフィードバックのメカニズムは、ヒトのシステムにおいても存在するとも考えられる。

我々は、ヒトを対象に血中5-HTおよび尿中5-HT濃度とリズムカルな運動の関連について実験を行った。セロトニンの大部分は血小板や腸管で作られると考えられている^[24]。本研究の結果では、実験群においては尿中5-HT濃度が増加したが、リズムカルな運動の代わりに休息を取っていたコントロール群では増加しなかった。また、コントロール群の被験者は実験群の被験者と同じ食事をとっていたことから、実験群の尿中5-HT濃度の増加は、おそらく腸管で作られたものではないだろう。また、5-HT濃度の測定に影響を及ぼす薬物治療を受けている人や病気を患っている人、心臓血管系の働きに異常な休止が見られる人などを除外するためのスクリーニングがおこなわれ、被験者はすべて健康な者が選ばれたので、血小板によるものとも考えられない。サーカディアンリズムの効果もまた、被験者はすべて同じタイムスケジュールで実験をおこなったので疑う余地もない。

いくつかの研究が、長時間の持久性運動で増加した5-HTを中枢性疲労の構成要因として関

連づけている^[6,7]。しかし、本研究では、疲労の指標となる血中乳酸濃度が15分間の運動後において増加しなかった。このように比較的短時間の運動で、かつ疲労あるいは疲労困憊を生じない条件下の運動によって尿中セロトニン濃度が有意に増加したことから、5-HTが中枢性疲労あるいは筋疲労をもたらすという仮説を支持することはできない。

コントロール群と実験群の間にあるたった一つの違いは、運動負荷である。すなわち、コントロール群の被験者は休息を、一方、実験群の被験者はリズムカルな運動を行ったことである。それゆえに、実験群の尿中セロトニン濃度の増加は、リズムカルな運動が関与していると考えられる。

これまで、セロトニンは血液脳関門（BBB）によって脳から末梢へ排出されることはないと考えられていた。実際、まだ血液脳関門（BBB）が脳内神経伝達物質をせき止める働きを持っていると考えられている。しかし、最近の研究によって、この解釈については、脳および血中の神経伝達物質^[8,19,23,40]と薬物^[10,39]は、血液脳関門の輸送系によって閉鎖的に繋がっている可能性があることが知られている。寺崎ら^[19,23]は、いくつかの脳内神経伝達物質は脳関門（BBB）の輸送系によって完全な状態で脳から血液中に排出されることを明らかにした。そして、そのことは、脳内神経伝達物質の効率的な循環において脳関門が重要な役割を担っていることを示唆している^[40]。また、セロトニン神経系は脳内神経物質の中で最も広範囲に分布する点で注目すべきである^[21]。多くの神経系がほとんど脳の両側に分布するのは異なって、セロトニン神経の細胞体は、脳の正中部の縫線核に分布するという点でユニークである^[21,38]。5-HTが脳から血管へ排出されるということは、脳内のわずかなセロトニン神経系の活性によって、脳内の血液が5-HTを放出したことを意味している。この事実はまた、脳内セロトニンと末梢セロトニンの相互関係の可能性を示唆するものである。末梢セロトニン量が脳を反映している証拠を示す報告は、このほかにもいくつかある^[2,3,15,25,26,36]。これらの報告は、血清5-HT濃度は自殺傾向の生物学的指標になること^[3,25]や、血清5-HTと脳脊髄液中の5-HT濃度には閉鎖的關係があること^[36]など、うつ病の治療に役立つ知見を示唆した。

5. 結 論

本研究の被験者が要求されたことは、リズムカルに気分よく昇降運動することのみである。それにも関わらず、運動後に5-HT濃度が増加することを観察された。そのことは、ヒトのセロトニン神経系を有意に賦活化させるのには、リズムカルで軽い運動で十分であることを意味している。これまでも数多くの研究報告が、うつ病患者^[16,34]や精神不安症患者^[33]および脳内セロトニン神経系の活動障害が関係している精神障害患者^[5]にとって、運動が有効な働きをすることを示唆してきたが、5-HTのデータは示されていなかった。本研究のデータは、リズムカルな運動が脳内セロトニンを増加させ、そのことがヒトの精神的な健康の改善に役立つことを示唆している点で意義がある。

付 記

本研究は、平成12年度北陸大学特別研究助成による研究である。

引用文献

- 1) G.K. Aghajanian, C.P. Vandermaelen, Specific systems of the reticular core: serotonin. In: Mountcastle (Eds.), *Handbook of Physiology*, Vol. 4, Amer. Physiol. Soc., Maryland, 1984, pp.237-256.
- 2) M.L. Aizenstein, J. Korf, On the elimination of centrally formed 5-hydroxyindoleacetic acid by cerebrospinal fluid and urine, *J. Neurochem.* 32 (1979) 1227-1233.
- 3) L.G. Almeida-Montes, V. Valles-Sanchez, J. Moreno-Aguilar, R.A. Chavez-Balderas, J.A. Carcia-Marin, J.F. C. Sotres, G.H, Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts, *J. Psychiatry Neurosci.* 25 (2000) 371-377.
- 4) S. Auerbach, C. Fornal, B.L. Jacobs, Response of serotonin-containing neurons in nucleus raphe magnus to morphine, noxious stimuli, and periaqueductal gray stimulation in freely moving cats, *Exp. Neurol.* 88 (1985) 609-628.
- 5) D. Baldwin, S. Rudge, The role of serotonin in depression and anxiety, *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9 (1995) 41-45.
- 6) S.P. Bailey, J.M. Davis, E.N. Ahlborn, Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat, *Int. J. Sports Med.* 14 (1993) 330-333.
- 7) E. Blomstrand, D. Perrett, M. Parry-Billings, E.A. Newsholme, Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat, *Acta Physiol. Scand.* 136 (1989) 473-481.
- 8) S. Bröer, N. Brookes, Transfer of glutamine between astrocytes and neurons, *J. Neurochem.* 77 (2001) 705-719.
- 9) F. Chaouloff, D. Laude, J.L.Elghozi, Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals, *J. Neural Transm.* 78 (1989) 121-130.
- 10) R.H. Edwards, Drug delivery via the blood-brain barrier, *Nat. Neurosci.* 4 (2001) 221-222.
- 11) J.D. Fernstrom, Dietary amino acids and brain function. *J Am Diet Assoc.* 94, (1994) 71-77.
- 12) C.A. Fornal, W.J. Litto, D.A. Morilak, B.L. Jacobs, Single-unit responses of serotonergic neurons to glucose and insulin administration in behaving cats. *Am. J. Physiol.* 257 (1989) R1345-R1353.
- 13) C.A. Fornal, W.J. Litto, D.A. Morilak, B.L. Jacobs, Single-unit responses of serotonergic dorsal raphe nucleus neurons to vasoactive drug administration in freely moving cats, *Am. J. Physiol.* 259 (1990) R963-R972.
- 14) C.A. Fornal, C.W. Metzler, F. Marrosu, L.E. Ribiero-do-Valle, B.L. Jacobs, A subgroup of dorsal raphe serotonergic neurons in the cat is strongly activated during oral-buccal movements, *Brain Res.* 716 (1996)123-133
- 15) M.J. Garvey, R. Noyes, Jr., C. Woodman, C. Laukes, The association of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety, *Neuropsychobiology* 31 (1995) 6-9.
- 16) J.H. Greist, M.H. Klein, R.R. Eischens, J. Faris, A.S. Gurman, W.P. Morgan, Running as treatment for depression. *Compr. Psychiatry* 20 (1979) 41-54
- 17) S. Grillner, P. Wallen, L. Brodin, A. Lansner, Neuronal network generating locomotor behavior in lamprey: circuitry, transmitters, membrane properties, and simulation, *Annu. Rev. Neurosci.* 14 (1991) 169-199.
- 18) J.R. Holtman, Jr., N.C. Anastasi, W.P. Norman, K.L. Dretchen, Effect of electrical and chemical stimulation of the raphe obscurus on phrenic nerve activity in the cat, *Brain Res.* 362 (1986) 214-220.
- 19) K. Hosoya, M. Sugawara, H. Asaba, T. Terasaki, Blood-brain barrier produces significant efflux of L-aspartic acid but not D-aspartic acid: in vivo evidence using the brain efflux index method, *J. Neurochem.* 73 (1999) 1206-1211.
- 20) B.L. Jacobs, Serotonin and behavior: emphasis on motor control, *J. Clin. Psychiatry* 52 (1991) 17-23
- 21) B.L. Jacobs, E.C. Azmitia, Structure and function of the brain serotonin system, *Physiol. Rev.* 72 (1992) 165-229.
- 22) B.L. Jacobs, C.A. Fornal, Activity of serotonergic neurons in behaving animals, *Neuropsychopharmacology* 21 (1999) 9S-15S.
- 23) A. Kakee, H. Takanaga, T. Terasaki, M. Naito, T. Tsuruo, Y. Sugiyama, Efflux of suppressive neurotransmitter, GABA, across the blood-brain barrier, *J. Neurochem.* 79 (2001)
- 24) I.P. Kema, E.G.E. de Vries, F.A.J.Muskiet, Clinical chemistry of serotonin and metabolites, *J. Chromatogr.* 747 (2000) 33-48
- 25) H.P.H. Kremer, J. G. Goekoop, G.M.J. Van Kempen, Clinical use of the determination of serotonin in

- whole blood, *J. Clin. Psychopharmacol.* 10 (1990) 83-87.
- 26) J.W. Maas, S.E. Hattox, N.M. Greene, D.H. Landis, Estimates of dopamine and serotonin synthesis by the awake human brain, *J. Neurochem.* 34 (1980) 1547-1549.
 - 27) J.W. Maas, J.R. Leckman, Relationships between central nervous system noradrenergic function and plasma and urinary MHPG and other norepinephrine metabolites, Maas, MHPG: Basic mechanisms and psychopathology (1983) p.33-43, Acad. Press, NY.
 - 28) R.B. McCall, G.K. Aghajanian, Serotonergic facilitation of facial motoneuron excitation, *Brain Res.* 169 (1979) 11-27.
 - 29) R.G. McMurray, C.J. Hardy, et al, Neuroendocrine responses of type A individuals to exercise. *Behavioral Medicine.* 15-2 (1989) 84-92.
 - 30) R.K. Meeusen, F. Thorre, S. Chaouloff, K. De Sarre, G. Meurleir, Edinger, and Y. Michotte, Effects of tryptophan and / or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food deprived rats. *Brain Res.* 740 (1996) 245-252.
 - 31) 毛利右子・辻野尚久・鈴木郁子・有田秀穂, 尿中セロトニン (5-HT) のサーカディアンリズムと5-HT神経活動の相関について. *日本神経科学大会抄録集.* 25 (2002) 237.
 - 32) J.L. Pannier, J.J. Bouckert, R.A. Lefebvre, The antiserotonin agent pizotifen does not increase endurance performance in humans, *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology.* 72.1-2 (1995) 175-178.
 - 33) J.S. Raglin, W.P. Morgan, Influence of exercise and quiet rest on state anxiety and blood pressure, *Med. Sci. Sports Exerc.* 19 (1987) 456-463.
 - 34) C.P. Ransford, A role for amines in the antidepressant effect of exercise: a review, *Me. Sci. Sports Exerc.* 14 (1982) 1-10.
 - 35) L.E. Ribeiro-do-Valle, C.W. Metzler, B.L. Jacobs, Facilitation of masseter EMG and masseteric (jaw-closure) reflex by serotonin in behaving cats, *Brain Res.* 550 (1991) 197-204.
 - 36) M.J. Sarrias, P. Cabre, E. Martinez, F. Artigas, Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinal fluid simultaneously obtained in humans. *J Neurochem.* 54 (1990) 783-786.
 - 37) S. Sano, M. Kaba, M. Sakamoto, I.S. Suzuki, H. Arita, Activation of serotonergic nervous system by human rhythmical exercise (II) *Neuroscience Research Supplement* 25 (2001) S69
 - 38) H.W.M. Steinbusch, Serotonin-immunoreactive neurons and their projections in the CNS. In: A. Björklund, T. Hokfelt, M.J. Kuhar (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 3, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp.68-125.
 - 39) I. Tamai, A. Tsuji, Transporter-mediated permeation of drugs across the blood-brain barrier, *J. Pharm Sci.* 89 (2000) 1371-1388.
 - 40) T. Terasaki, K. Hosoya, The blood-brain barrier efflux transporters as a detoxifying system for the brain, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 36 (1999) 195-209.
 - 41) S.C. Veasey, C.A. Fornal, C.W. Metzler, B.L. Jacobs, Response of serotonergic caudal raphe neurons in relation to specific motor activities in freely moving cats, *J. Neurosci.* 15 (1995) 5346-5359.
 - 42) L.O. Wilkinson, B.L. Jacobs, Lack of response of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of freely moving cats to stressful stimuli, *Exp. Neurol.* 101 (1988) 445-457.
 - 43) Wilson, W.M., and R.J. Maughan: Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man : administration of paroxetine. a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Exp. Physiol.* 77 (1992) 921-924.