

令和 元年 6 月 12 日現在

機関番号：34315

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2015～2018

課題番号：15KK0358

研究課題名（和文）生体内乳酸濃度調節による抗肥満の基礎基盤の開発とその応用（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Manipulation of blood lactate concentration against obesity(Fostering Joint International Research)

研究代表者

橋本 健志 (Hashimoto, Takeshi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：70511608

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,500,000円

渡航期間： 5ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究は、脳内乳酸代謝が認知機能亢進に及ぼす影響や、生体内乳酸濃度変化に対する各組織・器官の代謝動態の詳細をヒトにおいて明らかにし、脳機能亢進を含めた統合的アンチエイジングのための学術的基盤形成に極めて重要かつ独創的な新規のアプローチを推進することを目的とした。末梢に由来する全身性の乳酸濃度と脳の乳酸取り込みが関連することが明らかとなった。また、脳の乳酸取り込みが減少すると、運動後の実行機能の亢進の持続性が減退することが明らかとなった。この結果は、乳酸という運動誘発性の代謝物が、骨格筋と脳の機能相関に介在している可能性を示唆するものであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康増進に対する運動効果は周知の事実であるが、そのメカニズムは多面的である。その中で、運動（特に高強度の運動）誘発性の乳酸が運動効果の分子機序の一つとして機能し、認知機能にも影響することを明らかにした。このことは、特に乳酸産生を促すような運動の有用性を示唆するとともに、サプリメントなど、外的に乳酸を付加することの有用性も示唆しており、広く万人に有効なアンチエイジングに繋がる知見を提供し得た。

研究成果の概要（英文）：I have been focusing on the lactate metabolism, and found that it functions as an inducer of cell signaling in skeletal muscle cells and adipocytes. Furthermore, lactate is an important substrate for our organs including brain. The aim of this study was to examine whether manipulation of blood lactate concentration can be a therapeutic strategy against aging, particularly by supporting exercise-induced enhancement of cognitive function. I found that lactate produced by working muscle might be a pivotal factor for exercise-induced enhancement of cognitive function. The finding suggests that lactate may be a beneficial molecule against aging to elicit a metabolic interaction between skeletal muscle, adipose tissue, and brain.

研究分野：運動生理・生化学

キーワード：認知機能 運動 サプリメント 加齢 筋肥大 サルコペニア 代謝疾患 肥満

1. 研究開始当初の背景

研究代表者はこれまでに単なる疲労物質と誤解されていた乳酸が運動効果の分子機序として作用し、(1)脂肪をエネルギー源として活発に燃焼する骨格筋のミトコンドリアを増加させること、(2)脂肪細胞の脂肪分解活性を増大させることを明らかにし、分野における乳酸の概念を一新する研究成果を挙げた。さらなる乳酸の生体内有効分子としての発展性として、科研費課題(若手研究 A)では、運動誘発性の乳酸が脂肪・筋の形態や代謝を正に制御し得る生理的ストレス、すなわち運動効果の分子機序であるとの観点から、生体内乳酸濃度を調節することで、低強度・低ボリュームの運動でも効果的に脂肪を減少させ、同時に筋量の減少を抑止し、根本的に肥満を予防・改善して生活習慣病を打破することを可能とする新規パラダイムの検証を目指していた。この観点からの取り組みの有効性は、抗肥満・抗筋萎縮のみならず、高齢化社会における種々の課題克服に極めて重要な意味をもつと考えられることである。すなわち、生体内乳酸濃度を外的に調節することで、脂肪や筋組織のみならず、脳など、生体制御に極めて重要な組織におけるエネルギー代謝を正に制御し得る可能性が考えられた。実際に、最近我々は、脳の主要なエネルギー源である乳酸が、運動による認知機能亢進の生理的要因である可能性を示唆する結果を得ていた。しかしながら、実際に脳での乳酸代謝の亢進と認知機能の関連性についての直接的なエビデンスはなかった。

2. 研究の目的

本研究は、脳内乳酸代謝が認知機能亢進に及ぼす影響や、生体内乳酸濃度変化に対する各組織・器官の代謝動態の詳細をヒトにおいて明らかにし、脳機能亢進を含めた統合的アンチエイジングのための学術的基盤形成に極めて重要かつ独創的な新規のアプローチを推進することを目的とした。

3. 研究の方法

ヒト生体内の乳酸濃度調節は、運動や乳酸サプリメント摂取、乳酸の静脈内注射によって施行した。その際、脳組織を含めた、各組織(脳の場合、動脈と頸静脈にカテーテルを挿入)での動静脈の乳酸を含めた代謝物や酸素の摂取量(摂取率)をモニタリングすることで、乳酸濃度調節に対する身体の生理的適応を詳細に解析し、同時並行の科研費課題(若手研究 A)における代謝動態の基礎基盤の構築に大きな推進力を加えるよう努めた。併せて、認知機能テストを施行し、生体内の乳酸濃度変化に対して脳内の乳酸代謝動態がどのように変容し、どのように認知機能に影響するかを明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

運動による認知機能亢進の持続性に、運動誘発性の乳酸産生量が重要な役割を担っている可能性が示された(Tsukamoto et al., *Physiol Behav* 2016)。次に、上記の脳内代謝動態を把握すべく、共同研究機関(Univ. of Copenhagen)で、上腕動脈と頸静脈にカテーテルを挿入し、運動中や運動前後に実施した採血試料から乳酸、グルコース、酸素やモノアミンなどの動静脈較差を算出することにより、運動中のヒト脳内代謝や組織内代謝動態を測定する研究アプローチを推進した。その結果、末梢に由来する全身性の乳酸濃度と脳の乳酸取り込みが関連することが明らかとなった。また、脳の乳酸取り込みが減少すると、運動後の実行機能の亢進の持続性が減退することが明らかとなった(Hashimoto et al., *FASEB J* 2018)。この結果は、乳酸という運動誘発性の代謝物が、骨格筋と脳の機能相関に介在している可能性を示唆するものであった。

また、高強度間欠的運動では、脳自己調節機能は保持されていることを明らかにした(Tsukamoto et al., *MSSE* 2018)。さらに、高強度間欠的運動前後でのヒト脳内代謝をメタボローム解析によって網羅的に解析することを推進した。

一方、脳内代謝は運動のみならず、低酸素などの外的環境ストレスによっても変動し、それによる認知機能も変化すると考えられる。そこで、こうした環境因子と生体内ストレス反応との関係性を、代謝をキーワードに概観するアプローチを推進した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

(雑誌論文)(計 12 件)

以下、すべて査読あり

- 1 Hashimoto T, Yokokawa T, Narusawa R, Okada Y, Kawaguchi R, and Higashida K. A Lactate-based compound containing caffeine in addition to voluntary running exercise decreases subcutaneous fat mass and improves glucose metabolism in obese rats. *Journal of Functional*

- Foods*. 56:84-91, 2019. doi: 10.1016/j.jff.2019.03.007
- 2 Tsukamoto H, Hashimoto T, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, and Ogoh S. Dynamic cerebral autoregulation is maintained during high-intensity interval exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 51(2): 372-378, 2019. doi: 10.1249/MSS.0000000000001792
 - 3 Tanaka D, Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Hamaoka T, Hashimoto T, and Isaka T. Self-selected music-induced reduction of perceived exertion during moderate-intensity exercise does not interfere with post-exercise improvements in inhibitory control. *Physiology and Behavior*. 194: 170-176, 2018. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.05.030
 - 4 Horii N, Uchida M, Hasegawa N, Fujie S, Oyanagi E, Yano H, Hashimoto T, and Iemitsu M. Resistance training prevents muscle fibrosis and atrophy via down-regulation of C1q-induced Wnt signaling in senescent mice. *FASEB Journal*. 32(7):3547-3559, 2018. doi: 10.1096/fj.201700772RRR.
 - 5 Hashimoto T, Tsukamoto H, Takenaka S, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, and Ogoh S. Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men. *FASEB Journal*. 32(3):1417-1427, 2018. doi: 10.1096/fj.201700381RR.
 - 6 Tsukamoto H, Suga T, Ishibashi A, Takenaka S, Tanaka D, Hirano Y, Hamaoka T, Goto K, Ebi K, Isaka T, and Hashimoto T. Flavanol-rich cocoa consumption enhances exercise-induced executive function improvements in humans. *Nutrition*. 46:90-96, 2018. doi:10.1016/j.nut.2017.08.017.
 - 7 Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Takeuchi T, Tanaka D, Hamaoka T, Hashimoto T, and Isaka T. An acute bout of localized resistance exercise can rapidly improve inhibitory control. *PLoS One*. 12(9): e0184075, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0184075
 - 8 Tsukamoto H, Takenaka S, Suga T, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka T, Isaka T, and Hashimoto T. Impact of exercise intensity and duration on postexercise executive function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(4): 774-784, 2017. doi: 10.1249/MSS.0000000000001155
 - 9 Barbosa T, Vianna L, Hashimoto T, Petersen L, Olesen N, Tsukamoto H, Sørensen H, Ogoh S, Nóbrega A, and Secher NH. Carotid baroreflex function at the onset of cycling in men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(5): 870-878, 2016. doi: 10.1152/ajpregu.00173.2016
 - 10 Ogoh S, Sørensen H, Hirasawa A, Sasaki H, Washio T, Hashimoto T, Bailey DM, and Secher NH. Dynamic cerebral autoregulation is unrelated to decrease in external carotid artery blood flow during acute hypotension in healthy young men. *Experimental Physiology*, 101(8): 1040-1049, 2016. doi: 10.1113/EP085772
 - 11 Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka T, Isaka T, Ogoh S, and Hashimoto T. Repeated high-intensity interval exercise shortens the positive effect on executive function during post-exercise recovery in healthy young males. *Physiology and Behavior*, 160: 26-34, 2016. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.03.029
 - 12 Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka T, Isaka T, and Hashimoto T. Greater impact of acute high-intensity interval exercise on post-exercise executive function compared to moderate-intensity continuous exercise. *Physiology and Behavior*, 155: 224-230, 2016. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.021

[学会発表] (計 16 件)

- 1 Sugimoto T, Suga T, Tsukamoto H, Tanaka D, Takenaka S, Shimoho K, Isaka T, and Hashimoto T. Effect of low-volume high-intensity interval exercise on post-exercise inhibitory control. *The 9th FAOPS Congress*, 2019.
- 2 Hashimoto T. The effect of exercise and brain metabolism on cognitive executive function in human. *The 30th International Sport Science Congress*, 2018.
- 3 Tsukamoto H, Olesen ND, Petersen LG, Suga T, Sørensen H, Nielsen HB, Ogoh S, Secher NH, and Hashimoto T. Plasma oxytocin level is enhanced by acute high-intensity interval exercise in men. *Europhysiology*, 2018.
- 4 杉本岳史, 菅唯志, 塚本敏人, 田中大智, 武中沙葵, 下寶賢人, 伊坂忠夫, 橋本健志. 低容量高強度間欠の運動が実行機能に及ぼす効果. 第 72 回日本体力医学会大会, 2018.

- 5 橋本健志. 栄養介入の分子作用機序解明と抗サルコペニアへの応用. *日本スポーツ栄養学会*, 2018.
- 6 Tsukamoto H, Hashimoto T, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, and Ogoh S. Dynamic cerebral autoregulation is not impaired during high-intensity interval exercise. *European College of Sport Science 23th Congress*, 2018.
- 7 Tsukamoto H, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, Ogoh S and Hashimoto T. Cerebral energy metabolism and executive function after repeated high-intensity interval exercise with decreased lactate concentration. *American college of sports medicine's 64th Annual Meeting*, 2017.
- 8 Tsukamoto H, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, Ogoh S and Hashimoto T. Relationship of brain lactate uptake, cerebral hemodynamics, and executive function after high intensity interval exercise in humans. *Berlin BRAIN & BRAIN PET, 2017 (28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & 13th Conference on Quantification of Brain Function with PET)*.
- 9 Takenaka S, Tsukamoto H, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, Ogoh S, and Hashimoto T. The effect of changes in brain lactate uptake and BDNF production on executive function after high intensity interval exercise in humans. *Berlin BRAIN & BRAIN PET, 2017 (28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & 13th Conference on Quantification of Brain Function with PET)*.
- 10 Kim J, Yoo C-S, Hashimoto T, Tomi H, Kawasaki M, and Lim K. Lactate and Caffeine treatment can increase fat oxidation on resting metabolic rate in rats. *The 67th Annual meeting of Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2016.
- 11 Yoo C-S, Kim J, Hashimoto T, Tomi H, Kawasaki M, Teramoto N, and Lim K. Effect of Caffeine and Lactate mixture treatment on gene expressions related to energy metabolism in rat skeletal muscle. *The 67th Annual meeting of Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2016.
- 12 Tsukamoto H, Suga T, Ishibashi A, Takenaka S, Goto K, Ebi K, Isaka T, and Hashimoto T. A combination of dynamic exercise and flavanol-rich cocoa consumption additively improve executive function in human. *21th European College of Sport Science*, 2016.
- 13 橋本健志. 生体内における乳酸の役割. *第16回日本抗加齢医学会総会*, 2016.
- 14 Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka H, Isaka T, Ogoh S and Hashimoto T. The impact of exercise-induced lactate on executive function after high-intensity interval exercise in humans. *63th American College of Sport Medicine*, 2016.
- 15 Takenaka S, Tsukamoto H, Suga T, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka H, Isaka T, and Hashimoto T. Role Of Acute Moderate-intensity Dynamic Exercise Duration On Post-exercise Executive Function. *63th American College of Sport Medicine*, 2016.
- 16 Barbosa TC, Vianna LC, Hashimoto T, Petersen LG, Olesen ND, Tsukamoto H, Sørensen H, Ogoh S, Nóbrega ACL, and Secher NH. Dynamics of the Carotid Baroreflex Function at the Onset of Leg Cycling. *Experimental Biology*, 2016.

(図書) (計 2 件)

- 1 橋本健志、小河繁彦. 杏林書院、体育の科学「トレーニングと認知機能適応」 Vol. 68, No. 9, 2018, pp.675-681.
- 2 塚本敏人、橋本健志. 自動車技術、「運動の健康への効用について」 Vol.70, No.10, 2016, pp.77-82.

6. 研究組織

研究協力者

(主たる渡航先の主たる海外共同研究者)

研究協力者氏名: Niels H. Secher

ローマ字氏名:

所属研究機関名: コペンハーゲン大学

部局名 : Muscle Research Centre
職名 : Professor

研究協力者氏名 : Damian Bailey
ローマ字氏名 :
所属研究機関名 : 南ウェールズ大学
部局名 : Life Science and Education
職名 : Professor

研究協力者氏名 : Joseph Costello
ローマ字氏名 :
所属研究機関名 : ポーツマス大学
部局名 : Sport and Exercise Science
職名 : Senior Lecture

研究協力者氏名 : Kiwon Lim
ローマ字氏名 :
所属研究機関名 : 建国大学
部局名 : Physical Education
職名 : Professor

研究協力者氏名 : Robert Brothers
ローマ字氏名 :
所属研究機関名 : テキサス大学
部局名 : Department of Kinesiology
職名 : Associate Professor

〔その他の研究協力者〕
研究協力者氏名 : Gerrit van Hall

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。