

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03994

研究課題名（和文）持久性運動時の生体防御を担う中枢疲労形成の神経機構：脳グリコーゲン由来乳酸の役割

研究課題名（英文）Brain mechanisms of central fatigue during endurance exercise: A role of brain glycogen-derived lactate

研究代表者

松井 崇 (Matsui, Takashi)

筑波大学・体育系・助教

研究者番号：80725549

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,600,000円

研究成果の概要（和文）：運動時の疲労は末梢性と中枢性に分けられ、それぞれ研究が進められているが、未だその統合機構やそれに基づく疲労の存在意義は不明確である。本研究では、疲労運動の動物モデルを用いた乳酸受容体の作動による先端スポーツ神経生物学実験により、脳グリコーゲン由来乳酸が運動時の脳でエネルギーとなりながら、抑制シグナルとしても働き、中枢疲労を形成する可能性を初めて明らかにした。この成果は、疲労は克服すべき憎いものである一方、過活動を防ぐ生体防御機構でもあることを支持するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疲労はアスリートはもちろん、多くの人々の日常生活でも生じ、克服したい憎い存在と考えられがちである。しかし、裏を返せば、疲労はオーバートレーニングや過活動を未然に防いでくれるアラートとして働くとも理解できる。本研究では、疲労運動の動物モデルにおける神経シグナル操作により、疲労を生み出す脳機構の一部に乳酸が関与し、脳のエネルギーとなることで脳を保護しながら、神経の抑制信号として心身の活動を抑える可能性を明らかにした。この成果は、上述の二面性がどちらも疲労の本質であるという前提を支持し、健全な疲労の予防・克服方策開発の道を開くものである。

研究成果の概要（英文）：Fatigue during exercise can be categorized into peripheral and central types, and although each is being extensively researched, the underlying integrated mechanisms and the fundamental significance of fatigue remain elusive. In this study, we utilized an animal model of fatiguing exercise and conducted cutting-edge neurobiological experiments involving the activation of lactate receptors. We demonstrated for the first time that lactate derived from brain glycogen not only serves as an energy source in the brain during exercise, but also acts as an inhibitory signal, potentially contributing to the formation of central fatigue. These findings lend support to the dual view of fatigue as not only an undesirable condition to overcome, but also as a biological defense mechanism preventing overexertion.

研究分野：スポーツ神経生物学

キーワード：運動 疲労 脳 乳酸 グリコーゲン

1. 研究開始当初の背景

私は、脳グリコーゲンが長時間の疲労運動時に大脳皮質や海馬のノルアドレナリン神経活動と関連して減少し、ANLS を通じて脳のエネルギー需要を満たすことで持久性能力を担うことを見出した (Matsui ら, *J Physiol*, 2011; 2012; *PNAS*, 2017 等)。このとき、乳酸と ATP が低下した骨格筋とは対照的に、疲労時の脳では乳酸が上昇し ATP は維持された。したがって、生理的条件下で行われる持久性運動時の中枢疲労は、筋疲労のようにエネルギー枯渇によって生じるものではなく、脳の過活動を防ぐ疲労シグナルを通じて形成される可能性がある。

最近、少なくとも大脳皮質と海馬のニューロンとアストロサイトに乳酸受容体 (hydroxycarboxylic acid receptor 1: HCAR1) が発現し、この受容体がアデニル酸環化酵素による cAMP 合成を低下させることが分かった (Lauritzen ら, *Cereb Cortex*, 2014)。cAMP はニューロンのノルアドレナリン放出やアストロサイトのグリコーゲン分解の促進因子であることから、脳乳酸はニューロンやアストロサイトの過活動を抑制する負のフィードバック機構として機能すると理解できる。したがって、運動時の脳で増加する脳グリコーゲン由来の乳酸は、脳自身に燃料供給しながら、HCAR1 を通じた細胞活動の抑制シグナルとして機能し、中枢疲労を形成することで最終的に ATP 濃度を維持する生体防御機構を担うと想定できる。

2. 研究の目的

「脳乳酸は運動時のニューロン抑制シグナルとなるか?」: 脳乳酸は HCAR1 を通じてニューロンの cAMP 合成を低下させる。cAMP はノルアドレナリンニューロンのリガンド放出を促進することから、脳グリコーゲン由来の乳酸は大脳皮質や海馬において運動時に高まるニューロンのノルアドレナリン放出を HCAR1 を通じて抑制するかどうかを検証する。

3. 研究の方法

代謝中枢である視床下部副内側核 (VMH) への局所的な薬物投与を可能とするため、イソフルラン麻酔下に置いた成体 Wistar ラットを脳定位固定装置に設置し、Watson の脳地図を基にカニューレを両側性に留置した。留置したカニューレを通じて、HCAR1 作動薬 (3,5-DHBA) を *in vivo* マイクロダイアリシスにより運動開始 10 分後から連続的に投与し、小動物呼気ガス分析装置内で分速 20m のトレッドミル運動を課しながら、運動時の細胞間液ノルアドレナリン濃度の上昇が抑制されるかどうかを検討した。

4. 研究成果

中強度運動は VMH のノルアドレナリン分泌を促進したが、乳酸輸送を担う MCT2 の阻害薬や HCAR1 作動薬を *in vivo* マイクロダイアリシスにより投与すると、Vehicle 群と比較して細胞間質液中のノルアドレナリン濃度が低下した。HCAR1 作動薬群は MCT2 阻害薬群と比較して更に低下した。これらの結果は、運動時の VMH における HCAR1 はノルアドレナリンの放出の抑制シグナルを形成する可能性を初めて明らかにした (図1)。VMH のノルアドレ

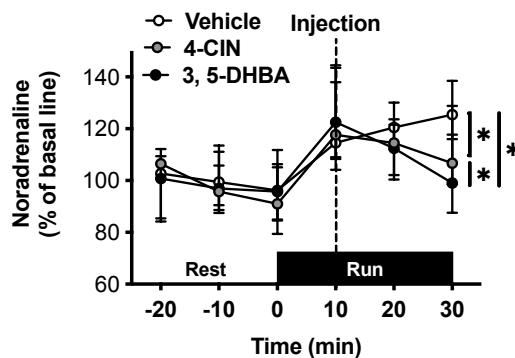


図1 VMH の HCAR1 作動が運動時の VMH ノルアドレナリン放出に及ぼす影響

ナリンは全身の脂質代謝を促進する役割を担うことから、この際の全身脂質代謝は抑制されると予想された。

この際、呼気ガスから測定した運動時の脂質酸化量は、HCAR1 作動群で有意に低下した(図2)。これらの結果は、VMH の HCAR1 が持久性運動中の脂肪酸化を抑制する役割を担っていることを示唆する。VMHの HCAR1 は、脳内乳酸の上昇を検知し、脂肪の酸化を抑制することで、持久的運動時の疲労を形成する役割を担っているのかもしれない。

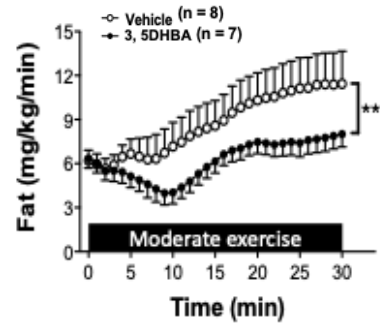


図2 VMHの HCAR1 作動が運動時の脂質酸化量に及ぼす影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 松井 崇	4. 巻 20
2. 論文標題 グリコーゲンローディング：筋と脳の双方に効くスポーツ栄養戦略	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 食と医療	6. 最初と最後の頁 6-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsui Takashi	4. 巻 320
2. 論文標題 Exhaustive endurance exercise activates brain glycogen breakdown and lactate production more than insulin-induced hypoglycemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 500～507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpregu.00119.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsui T., Soya M., Soya H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Endurance and Brain Glycogen: A Clue Toward Understanding Central Fatigue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 331-346
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-27480-1_11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soya M., Jesmin S., Shima T., Matsui T., Soya H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Dysregulation of Glycogen Metabolism with Concomitant Spatial Memory Dysfunction in Type 2 Diabetes: Potential Beneficial Effects of Chronic Exercise.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 363-383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-27480-1_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 二流柔道家の“ありのまま” 研究半生に学際性はあるか? : 運動、武道、そしてeスポーツへ
3. 学会等名 日本体育・スポーツ・健康学会 第71回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 自他共栄の科学を目指して ~ 運動、武道、そしてeスポーツへ~
3. 学会等名 第54回 日本武道学会 剣道専門分科会企画講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 運動時の脳内乳酸産生機構としての脳グリコーゲン代謝
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Matsui
2. 発表標題 Lactate derived from brain glycogen: a potential linkage between endurance and cognition
3. 学会等名 The 2020 Yokohama Sport Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsui T.
2. 発表標題 Brain glycogen: a potential linkage between endurance and cognition
3. 学会等名 NIPS International Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsui T., Torres-Aleman I., Soya H.
2. 発表標題 Mild exercise activates astrocyte-neuron lactate shuttle in the hippocampus: A role of dopamine.
3. 学会等名 The 1st International Sport Neuroscience Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 脳グリコーゲン：運動が高める持久性と認知機能の共通神経機構候補
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 運動が高める海馬内ドーパミン放出とグリコーゲン代謝：マイクロダイアリシスを用いた検討
3. 学会等名 第2回運動と脳の勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 打込の柔道生理学的基礎研究
3. 学会等名 第2回柔道インテリジェンスフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 運動が高める持久性能力と認知機能の共通神経機構：脳グリコーゲンの役割
3. 学会等名 日本スポーツ栄養学会 第6回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 低強度運動時の海馬グリコーゲン代謝とドーパミン（DA）作動性調節：マイクロダイアリシスによるDA放出の検討
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 運動 - 認知インタラクションの神経機構：脳グリコーゲンの役割
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 脳グリコーゲンが担う運動-認知連関と2型糖尿病における運動療法効果
3. 学会等名 第16回東北糖尿病トータルケア研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇, 征矢英昭
2. 発表標題 低強度運動時の海馬グリコーゲン代謝とドーパミン（DA）作動性調節：マイクロダイアリシスによるDA放出の検討
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsui T., Torres-Aleman I., Soya H.
2. 発表標題 Activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle through glycogenolysis in the exercising hippocampus: A role of dopamine
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥 孟留, 松井 崇, 高橋佳那子, 征矢茉莉子, 征矢英昭
2. 発表標題 低強度運動で改善する2型糖尿病の海馬内乳酸利用機構
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 持久性運動による脳グリコーゲン減少と超回復の血中バイオマーカー
3. 学会等名 第13回メタボロームシンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松井 崇, 川中健太郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 市村出版	5. 総ページ数 248
3. 書名 スポーツ栄養学最新理論 (担当範囲: 糖質摂取とパフォーマンス)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学松井研究室 https://www.tsukuba-matsui-lab.org/ 筑波大学 研究者総覧 https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003690 リサーチマップ https://researchmap.jp/takashimatsui

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------