

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：34315

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12676

研究課題名(和文) 運動時ヒト脳代謝動態と認知機能亢進の生理的機序の解明

研究課題名(英文) Relationship between brain metabolism and exercise-induced improvement in brain function in human

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・准教授

研究者番号：70511608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒトを対象に、脳内代謝亢進を誘発するような動的運動時の脳内代謝と脳機能(実行機能)の関係性を明らかにすることを目的とした。また、全身の代謝動態に影響する運動の強度や時間、種類を変え、急性的に実行機能を亢進し得る運動様式を評価することも実施した。その結果、運動に伴う全身の乳酸濃度の変化が、脳の代謝動態に影響し、ひいては脳機能に影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to determine the relationship between brain metabolism and brain function (e.g., executive function) during exercise in human. It is suggested that alterations in exercise-induced systemic lactate levels affect brain lactate uptake, thereby influencing executive function.

研究分野：運動生理学

キーワード：実行機能 認知機能 脳 代謝 乳酸 グルコース 運動

1. 研究開始当初の背景

最大限の運動能力を発揮する上で、中枢性疲労や認知機能といった脳機能は重要である。運動中の中枢性疲労は、脳内のセロトニンや TGF- β の増大 (Inoue et al. *Brain Res*, 1999)、脳へのエネルギー供給不足が関与すると考えられている (Matsui et al. *J Phys*, 2011)。一方、認知機能は、サッカーなどの競技性スポーツのパフォーマンスを左右する重要な決定要素であり、高い競技能力を持つ選手は、状況判断能力に関与する認知機能である実行機能が高い (Vestberg et al. *PLoS One*, 2012)。運動中の脳神経活動亢進に相応して、十分な酸素及び脳でのエネルギー基質であるグルコースを供給することが、前頭葉前頭前野における実行機能、また脳幹などでの中枢機能 (自律神経活動、呼吸、体循環調節など) に重要であると考えられる。しかしながら、研究開発当初までの報告では、ヒトにおける運動中の脳循環動態や脳代謝の変化が中枢性疲労・認知機能にどのように関連しているか十分に解明されていない状況であった。

申請者らはそれまでに、長時間の中強度運動中の脳血流量の増減に伴い認知機能も向上・低下するという仮説の検証を行った。その結果、運動中の脳血流量の増減に関係なく、運動経過に伴い認知機能は向上することを認めた (Ogoh et al., *Phys Rep*, 2014)。その理由として、脳神経細胞 (ニューロン) の主要なエネルギー基質はグルコースとその分解産物である乳酸であり、血中乳酸濃度の増加に伴い脳の乳酸取り込みが高まることから (van Hall et al., *JCBFM*, 2009)、運動中の脳内代謝、特に脳ニューロンへの乳酸供給の亢進が急性の認知機能の向上をもたらすという仮説をたてた。さらにこの仮説に関連し、外的乳酸投与 (経口投与など) による脳ニューロンへの乳酸供給の亢進によっても中枢性疲労や認知機能に同様の効果があるのかという応用科学において重要な疑問点が挙げられた。

2. 研究の目的

現在までの報告において、ヒトにおける運動中の脳循環や脳代謝動態と中枢性疲労・認知機能との関連性が十分に解明されているとはいえない。この原因として、運動時のヒトの脳内代謝を解析することが容易ではないことが考えられる。そこで本研究では、ヒトの脳循環・代謝研究で世界的に著名なコペンハーゲン大学の Secher 教授のグループの協力を仰ぎ、ヒトを対象に、脳内代謝亢進を誘発するような動的運動時の脳内代謝 (酸素、グルコース、乳酸、モノアミン) 動態の詳細な解析をしたうえで、中枢性疲労の軽減や認知機能の亢進に貢献し得る学術的基礎を構築することを大きな目的とした。

また、全身の代謝動態に影響する運動の強度や時間、種類を変え、急性的に実行機能を

亢進し得る運動様式を評価することも実施した。

3. 研究の方法

(1) 自転車エルゴメーター運動 (以下、運動) の時間や強度を変え、どのような一過性の運動が実行機能の亢進に効果的であるのかを評価した。

健康成人男性 12-15 名に対して、強度 (30% と 60% VO_2 peak) と時間 (10 min、20 min、40 min) の異なる運動をランダムに実施し、運動後、10 分間隔で 30 分間、Stroop テスト (Stroop, *J Exp Psy*, 1935) による実行機能を評価した。

(2) 健康増進や体力向上に奨励される中強度の持久性運動 (MCE) と同じ仕事量の高強度間欠的運動 (HIIE) が、運動後の認知機能に及ぼす影響を明らかにすることとした。

健康成人男性 12 名に対して、40 分間の MCE と、仕事量が等しい HIIE をランダムに、期間を空けて実施し、運動後、10 分間隔で 30 分間、Stroop テスト (Stroop, *J Exp Psy*, 1935) による実行機能を評価した。また、指先からの微量採血により、血中乳酸濃度を併せて測定した。

(3) 筋・肝臓や脳内のグリコーゲンが枯渇し、乳酸の産生が減退して中枢性疲労が生じるような比較的長時間の高強度運動後に、認知機能がどのように変化するかを明らかにすることとした。

健康成人男性 10 名に対して、33 分間の高強度間欠的運動 (HIIE) を同日に 2 回繰り返し実施し、1 回目 (1st HIIE) と 2 回目 (2nd HIIE) の運動の間に 1 時間の休息期間を設けた。運動後、10 分間隔で 1 時間、Stroop テスト (Stroop, *J Exp Psy*, 1935) による実行機能を評価した。また、指先からの微量採血により、血中乳酸濃度を併せて測定した。

(4) 筋・肝臓や脳内のグリコーゲンが枯渇し、乳酸の産生が減退して中枢性疲労が生じるような比較的長時間の高強度運動後に、認知機能がどのように変化するかを明らかにすることとした。また、そうした運動中ならびに運動後のヒト脳内代謝動態についても明らかにすることを試みた。

健康成人男性 14 名に対して、33 分間の高強度間欠的運動を同日に 2 回繰り返し実施し、1 回目 (1st HIIE) と 2 回目 (2nd HIIE) の運動の間に 1 時間の休息期間を設けた。運動強度は高強度運動として 80~90% 最高有酸素性パワー (PPO)、アクティブレストを 50~60% PPO に設定した。測定項目は、代謝動態と実行機能とした。代謝動態は、上腕動脈と内頸静脈にカテーテルを挿入し、採取した血液から測定した。動脈血の値から静脈血の値を引いたものを、脳に取り込まれた量を示す動静脈血濃度較差 (a-v difference) とし

て評価した。実行機能は、Stroop テストを用いて評価し、運動後、10 分間隔で 1 時間に渡って評価した。

4. 研究成果

(1) 本研究で対象とした強度と時間では、中強度 (i.e., 60% VO₂ peak) で 30 分以上の運動 (i.e., 40 min) が、最も運動後の実行機能の亢進を持続させた。健康増進や体力向上に奨励される中強度の持久性運動が、脳機能亢進作用の観点でも効果的な運動様式である可能性が明らかとなった (Tsukamoto et al., *MSSE*, 2017)。

(2) 健康増進や体力向上に奨励される中強度の持久性運動 (MCE) と同じ仕事量の高強度間欠的運動 (HIIE) は、運動後の実行機能亢進をより一層持続させることが明らかとなった (Tsukamoto et al., *Phys Behav*, 2016a)。HIIE の方が血中乳酸濃度が高まるが、そのことが実行機能の亢進にどういった影響を及ぼしたかについては、今後の一層の研究成果が求められる。

(3) 33 分間の高強度間欠的運動 (HIIE) を同日に 2 回繰り返し実施し、1 回目 (1st HIIE) と 2 回目 (2nd HIIE) の運動の間に 1 時間の休息期間を設けた場合、1st HIIE で筋グリコーゲンが減少することなどにより、同一の運動様式であるにも関わらず、2nd HIIE の運動中ならびに運動後では、血中乳酸濃度は 1st HIIE と比較して顕著に低下した。このとき、運動後の実行機能の亢進の持続性も、血中乳酸濃度の低下とともに、減退することが明らかとなった (Tsukamoto et al., *Phys Behav*, 2016b)。心理的パラメータは、1st HIIE と 2nd HIIE では違いはなく、2nd HIIE 後の実行機能亢進の持続性の減退を誘引した要因である可能性は低いと考えられた。今後、1st HIIE と 2nd HIIE での脳内代謝動態を解析し、実行機能との関係性を分析することによって、脳内代謝が実行機能へ及ぼす影響をより深く洞察することが可能になると考えられた。

(4) 上記の研究と同様に、33 分間の高強度間欠的運動 (HIIE) を同日に 2 回繰り返し実施し、1 回目 (1st HIIE) と 2 回目 (2nd HIIE) の運動の間に 1 時間の休息期間を設けた場合、1st HIIE で筋グリコーゲンが減少することなどにより、同一の運動様式であるにも関わらず、2nd HIIE の運動中ならびに運動後では、全身の血中乳酸濃度は 1st HIIE と比較して顕著に低下した。本研究では、運動中ならびに運動後のヒト脳内代謝動態を解析するために、上腕動脈と内頸静脈にカテーテルを挿入し、採取した血液から脳に取り込まれた量を示す動静脈血濃度較差 (a-v difference) を算出し、評価した。その結果、全身の血中乳酸濃度の低下に伴い、脳の乳酸取り込みも低下した。さらに、脳の乳酸取り込みの低下に伴

って、実行機能の亢進も減退した。このことは、運動 (i.e., 末梢の筋収縮) に伴う全身の乳酸濃度の変化が、脳の代謝動態に影響し、ひいては脳機能に影響を及ぼすことを示唆しており、末梢と中枢の機能相関を示す興味深い知見であった (Hashimoto, Tsukamoto et al., under review)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 6 件)

1) Tsukamoto H, Takenaka S, Suga T, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka T, Isaka T, and Hashimoto T. Impact of exercise intensity and duration on post-exercise executive function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(4):774-784, 2017. doi: 10.1249/MSS.0000000000001155 査読有り

2) Barbosa T, Vianna L, Hashimoto T, Petersen L, Olesen N, Tsukamoto H, Sørensen H, Ogoh S, Nóbrega A, and Secher N. Carotid baroreflex function at the onset of cycling in men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(5):R870-R878, 2016. doi: 10.1152/ajpregu.00173.2016 査読有り

3) Ogoh S, Sørensen H, Hirasawa A, Sasaki H, Washio T, Hashimoto T, Bailey DM, 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 査読有り

4) 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 査読有り

5) 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 査読有り

6) Lund A, Secher NH, Hirasawa A, Ogoh S, Hashimoto T, Schytz HW, Ashina M, Sørensen H. Ultrasound tagged near infrared spectroscopy does not detect hyperventilation-induced reduction in cerebral blood flow. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 76(1): 82-87, 2016. doi: 10.3109/00365513.2015.1101485 査読有り

(学会発表) (計 11 件)

1) 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*, July 6, 2016. Vienna (Austria)

2) 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* June 10, 2016. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

3) 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*, June 2, 2016. Boston (USA)

4) 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*, June 2, 2016. Boston (USA)

5) 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*, April 5, 2016. San Diego (USA)

6) 田中大智, 菅 唯志, 塚本敏人, 武中沙葵, 浜岡隆文, 橋本健志, 伊坂忠夫. 運動後認知機能亢進に及ぼす運動と音楽の併用効果の検討. *日本体力医学会*, Sep 20, 2015. 和歌山県民文化会館 (和歌山県和歌山市)

7) 武中沙葵, 塚本敏人, 菅唯志, 田中大智, 浜岡隆文, 伊坂忠夫, 橋本健志. 運動後の実行機能亢進を持続させるための最適な運動実施時間の検討. *日本体力医学会*, Sep 19, 2015. 和歌山県民文化会館 (和歌山県和歌山市)

8) 塚本敏人, 菅唯志, 武中沙葵, 田中大智, 伊坂忠夫, 小河繁彦, 橋本健志. 運動による乳酸産生量と実行機能亢進の関係性. *日本体力医学会*, Sep 19, 2015. 和歌山県民文化会館 (和歌山県和歌山市)

9) 塚本 敏人, 菅 唯志, 石橋 彩, 武中 沙葵, 後藤 一成, 海老 久美子, 伊坂 忠夫, 橋本 健志. 運動前のココア飲料摂取が高次脳機能に与える影響. *第2回日本スポーツ栄養学会*, July 5, 2015. 立命館大学 (滋賀県草津市)

10) Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Takeuchi T, Tanaka D, Hamaoka T, Isaka T, and Hashimoto T. Local resistance exercise improves cognitive executive function in a dose-dependent manner. *Brain&Brain PET - ISCBFM*, June 28, 2015. Vancouver (Canada)

11) Tsukamoto H, Suga T, Takenaka S, Tanaka D, Takeuchi T, Hamaoka T, Isaka T, and Hashimoto T. The effect of high-intensity interval exercise and moderate-intensity continuous exercise on

executive function in post-exercise recovery. *20th European College of Sport Science*, June 24, 2015. Malmö (Sweden)

(図書) (計1件)

1) 塚本敏人, 橋本健志. 「運動の健康への効用について」 *自動車技術* Vol.70 No.10: 77-82, 2016.

6. 研究組織

(1) 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・准教授
研究者番号: 70511608

(2) 研究分担者

小河 繁彦 (OGOH, Shigehiko)
東洋大学・理工学部・教授
研究者番号: 80553841