

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05920

研究課題名(和文) 運動持久性における視床下部グリコーゲンの役割：新規持久性向上策の提案

研究課題名(英文) The role of hypothalamic glycogen in exercise endurance: A novel strategy for higher endurance capacity

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) 15,900,000円

研究成果の概要(和文)：ラット運動モデルへのグリコーゲン分解阻害薬の投与により、脳グリコーゲンが神経のエネルギーとなる乳酸の産生・供給を通して持久性に役立ち、その代謝破綻が機能低下(中枢疲労)の原因となることを明らかにした。さらに、運動と高糖質食の混合処方「グリコーゲンローディング」は、筋だけでなく脳(視床下部と海馬)のグリコーゲンを高め、持久性向上に寄与することを確認した。加えて、この効果の血中バイオマーカーをメタボロミクスを使って検討したところ、アミノ酸・チロシンを同定した。これらは、アスリートのハイパフォーマンスに貢献しうる新たな持久性向上策「脳グリコーゲンローディング」の開発に資する基礎的成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、本課題に関連する研究分野では種々の神経伝達物質に焦点が置かれてきた。本研究は、脳内糖代謝がそれらと協働して運動持久性に寄与することを明らかにしたものであることから独創性が高い。また、本研究により、運動持久性を支える脳グリコーゲンの役割とそれを基盤とした革新的競技力向上策「脳グリコーゲンローディング」が動物モデルから提案された。今後、核磁気共鳴法(NMR)などを用いた非侵襲的脳グリコーゲン定量を導入できれば、ヒト・アスリートへの実装を目指すことが可能となる。さらに、それを補助する栄養サプリメント開発を進めることができるなどの応用可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The injection of glycogenolysis inhibitor into the rat brain revealed that brain glycogen contributes to exercise endurance through the production/supply of lactate, which is an important energy source for neurons, and its metabolic failure causes central fatigue. Furthermore, the mixed formulation of exercise and a high carbohydrate diet, "glycogen loading", increases glycogen levels not only in the skeletal muscle but also in the brain (hypothalamus and hippocampus) and enhances exercise endurance. In addition, metabolomics revealed that plasma tyrosine is a biomarker for brain glycogen loading. These findings should contribute to the development of a new strategy for athletes' higher endurance capacity called brain glycogen loading.

研究分野：運動生化学

キーワード：持久性能力 視床下部 グリコーゲン 乳酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 活動筋の貯蔵糖質・グリコーゲンは、運動の強度や時間に応じて減少し、枯渇すると疲労困憊に至ることから、持久性維持に役立つ重要なエネルギー源である。運動により減少した筋グリコーゲンは、その後の休息と糖質摂取により超回復する。この原理を応用して開発されたグリコーゲンローディング(運動と高糖質食の混合処方)は、筋グリコーゲン貯蔵を高め、持久性向上に役立つことから、持久性競技における疲労軽減・競技力向上策として用いられている。

(2) 運動時の脳は、筋活動の制御(大脳皮質運動野)や代謝・体温調節(視床下部)、呼吸循環系制御(脳幹)など、運動を継続するために部位ごとに活性化される。従来、これらの脳活動を支えるエネルギー源は血液由来のグルコースのみとされてきたが、近年では血中で高まる乳酸の重要性も知られてきた。一方、筋同様、脳内の神経を取り巻く星状細胞(アストロサイト)にもグリコーゲンは存在するものの、脳グリコーゲンが運動時の脳活動を支えるエネルギー源として持久性に寄与するかどうかは不明だった。

(3) Tokyo2020 を5年後に控え、スポーツ科学には従来の筋や呼吸循環系だけでなく、脳をも標的とした革新的な競技力向上策が求められている。私はこれまで、筋同様、脳にも貯蔵されるグリコーゲンが脳自身にエネルギー供給することで運動持久性を担う可能性を明らかにしてきた。これを更に検証し、東京五輪に貢献しうる新たな持久性向上策「脳グリコーゲンローディング」の開発につなげるため、今後4年間でスポーツ科学と先端神経科学の融合によるスポーツ神経科学を駆使し、持久性における脳グリコーゲンの役割を徹底的に解明しながら、脳グリコーゲンローディング効果を検証する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、疲労困憊運動のラットモデルを用いて、脳、特に視床下部のグリコーゲンが運動持久性に寄与するかどうかを検討する。

(2) グリコーゲンローディングは骨格筋だけでなく脳にも奏功するかどうかを検証する。

3. 研究の方法

(1) 実験1では、運動持久性とその規定因子(筋グリコーゲンや運動経済性、脳神経伝達物質など)における VMH グリコーゲンの役割を先端スポーツ神経科学と脳グリコーゲン欠損マウスへの遺伝子再導入法を駆使することで明らかにする。

(2) 実験2では、視床下部グリコーゲン貯蔵を高めるグリコーゲンローディングや薬物(ポジティブ or ネガティブコントロール)が運動持久性を高めるかどうかを規定因子とともに検証する。

4. 研究成果

(1) グリコーゲン分解阻害薬の投与により、脳グリコーゲンが神経のエネルギーとなる乳酸の産生・供給を通して持久性に役立ち、その代謝破綻が機能低下(中枢疲労)の原因となることを明らかにした(Matsuiら、*PNAS*, 2017) (図1)。このとき、運動時の全身糖質代謝が過剰に高まったことから(図2)、糖代謝中枢・視床下部腹内側核(VMH)の関与を想定し、VMHのグリコーゲン由来乳酸を薬理的に阻害したところ、運動時の呼吸交換比が増加した。この現象はGABAA受容体拮抗薬でも同様に生じたことから、VMHのグリコーゲン由来乳酸がGABAの源となることで全身の糖質利用を抑制(脂質利用を亢進)し、持久性を担

うことを見出した(投稿準備中)。

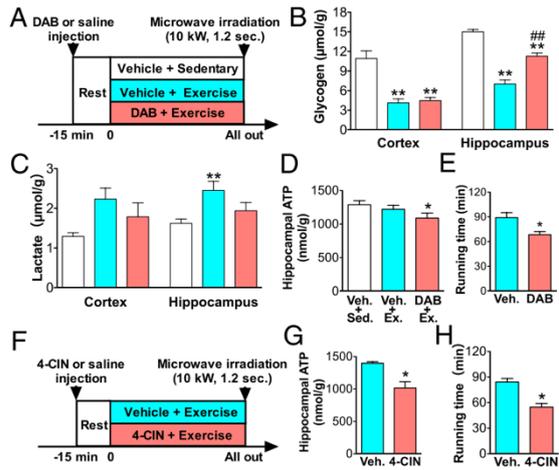


図1 脳グリコーゲン分解および乳酸輸送の阻害による持久性能の低下

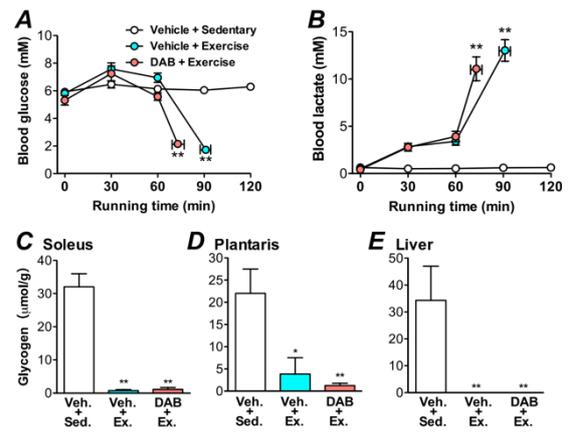


図2 脳グリコーゲン分解の阻害による持久性運動時の糖代謝亢進

(2)次に、運動と高糖質食の混合処方「グリコーゲンローディング」のラットモデルを開発し、グリコーゲンローディングが骨格筋だけでなく脳(視床下部と海馬)のグリコーゲン貯蔵量が高まることを初めて確認した。(SoyaとMatsuiら、*Sci Rep*, 2018) (図3)。加えて、このラットはグリコーゲンローディングをしていないラットと比較して持久性能が高いことも見出した(投稿準備中)。これらの結果は、脳を標的とした「脳グリコーゲンローディング」のスポーツコンディショニングとしての有用性を示唆する。

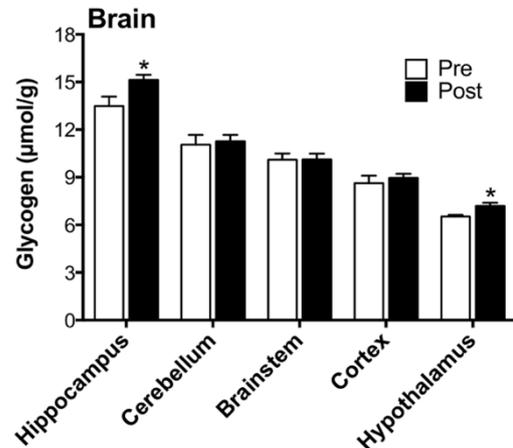


図3 グリコーゲンローディングが高める視床下部グリコーゲン

(3)最後に、この効果を血中バイオマーカーをメタボロミクスを使って検討した。その結果、血漿糖原性アミノ酸が持久性運動による脳グリコーゲン濃度の鋭敏な指標であることを示唆された。特に、脳内ノルアドレナリンの前駆体である血漿チロシンは、持久性運動による脳グリコーゲン動態を予測する分子神経機構に基づくバイオマーカーとなる可能性がある (Matsui ら、*Front Neurosci*, 2019)。

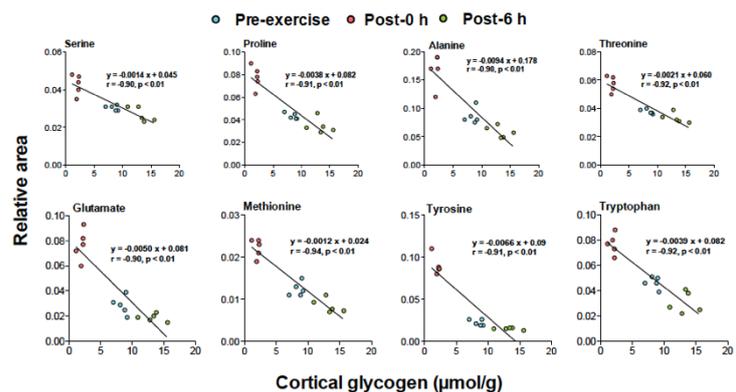


図4 脳グリコーゲンローディングの血中バイオマーカーとしてのチロシン

<引用文献>

- ① Matsui T et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(24):6358-6363. 2017.
- ② Soya M et al. *Sci Rep*. 8(1):1285. 2018.
- ③ Matsui T et al. *Front Neurosci*.13:200. 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsui T, Liu YF, Soya M, Shima T, Soya H	4. 巻 13
2. 論文標題 Tyrosine as a Mechanistic-Based Biomarker for Brain Glycogen Decrease and Supercompensation With Endurance Exercise in Rats: A Metabolomics Study of Plasma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.00200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 征矢茉莉子, 松井 崇, 征矢英昭	4. 巻 68
2. 論文標題 グリコーゲンローディングが脳に及ぼす効果: 持久性能力と認知機能をともに高める新戦略候補	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 566-572
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 Soya M., Matsui T., Shima T., Jesmin S., Omi N., Soya H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Hyper-hippocampal glycogen induced by glycogen loading with exhaustive exercise.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19445-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsui T., Omuro H., Liu Y.F., Soya M., Shima T., McEwen B.S., Soya H.	4. 巻 114
2. 論文標題 Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 6358-6363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1702739114.	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 該当する

1. 著者名 Fernandez A.M., Hernandez-Garzon E., Perez-Domper P., Perez-Alvarez A., Mederos S., Matsui T., Santi A., Trueba-Saiz A., Garcia-Guerra L., Pose-Utrilla J., Fielitz J., Olson E.N., Fernandez de la Rosa R., Garcia Garcia L., Pozo M.A., Iglesias T., Araque A., Soya H., Perea G., Martin E.D., Torres Aleman I.	4. 巻 66
2. 論文標題 Insulin Regulates Astrocytic Glucose Handling Through Cooperation With IGF-1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 64-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db16-0861.	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 該当する

1. 著者名 Shima T., Jesmin S., Matsui T., Soya M., Soya H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Differential effects of type 2 diabetes on brain glycometabolism in rats: focus on glycogen and monocarboxylate transporter 2.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 69-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-016-0508-6.	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 Shima T., Matsui T., Jesmin S., Okamoto M., Soya M., Inoue K., Liu Y.F., Torres-Aleman I., McEwen B.S., Soya H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 597-606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-016-4164-4.	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 該当する

1. 著者名 松井 崇	4. 巻 28
2. 論文標題 運動が高めるヒューマン・パフォーマンスと脳グリコーゲン.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 愛知県理学療法学会誌	6. 最初と最後の頁 3-9
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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Matsui T
2. 発表標題 Brain glycogen as a common mechanism for exercise-enhanced endurance and cognition.
3. 学会等名 Seoul National University Seminar, Seoul, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsui T
2. 発表標題 Brain glycogen: a possible mechanism of exercise-enhanced endurance and cognition
3. 学会等名 Brain glycogen symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsui T, Torres-Aleman I, Soya H
2. 発表標題 Dopaminergic activity-dependent astrocytic glycogenolysis producing lactate in the exercising hippocampus
3. 学会等名 International Institute for Integrative Sleep Medicine Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 脳グリコーゲンからみた身心の機能を担う共通神経機構
3. 学会等名 運動と脳の勉強会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 スポーツ神経科学で解き明かす身心に及ぼす武道の効果：柔道家の視点から
3. 学会等名 第8回武道ワールドセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井 崇
2. 発表標題 脳グリコーゲン：運動が高めるヒューマン・パフォーマンスの共通神経機構候補
3. 学会等名 玉川大学脳科学研究所若手の会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井 崇, トレス アレマン イグナシオ, 征矢英昭
2. 発表標題 海馬におけるドーパミン作動性グリコーゲン分解と乳酸産生：初代培養アストロサイトをを用いた検討
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 征矢茉莉子, 劉 宇帆, 松井 崇, 征矢英昭
2. 発表標題 海馬グリコーゲンローディングはパターン分離能を高める
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsui T.
2. 発表標題 Hypothalamic regulation of energy metabolism during endurance exercise: the role of astrocytic glycogen-derived lactate.
3. 学会等名 Translational Sport Neuroscience Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsui T
2. 発表標題 “Judo Grows Though Body and Mind: Sport Neuroscience Reveals Exercise Benefit”.
3. 学会等名 Sport for Tomorrow Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井 崇、大室秀樹、劉 宇帆、征矢茉莉子、島 孟留、征矢英昭
2. 発表標題 アストロサイトのグリコーゲンに由来する乳酸は運動持久性を維持する 重要な脳内エネルギーである
3. 学会等名 日本体力医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsui T.
2. 発表標題 1) Dopamine D2 receptor-mediated astrocytic glycogenolysis in the exercising rat hippocampus.
3. 学会等名 3rd Forum in Global Initiative for Sports Neuroscience 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsui T., Torres-Aleman I., Soya H.
2. 発表標題 Dopaminergic activity-dependent astrocytic glycogenolysis in the exercising rat hippocampus.
3. 学会等名 Neuroscience 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Soya M., Shima T., Matsui T., Soya H.
2. 発表標題 Hyper-hippocampal glycogen deposit induced by preloading of exercise and high carbohydrate diet: A possible strategy to enhance function.
3. 学会等名 Neuroscience 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松井 崇.
2. 発表標題 運動時の脳内糖代謝と認知機能.
3. 学会等名 日本運動生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 征矢英昭, 越智元太, 松井 崇	4. 発行年 2018年
2. 出版社 大修館書店	5. 総ページ数 221
3. 書名 運動と疲労の科学 (下光輝一・八田秀雄編著) (第9章 脳から考える運動の限界～中枢性疲労の分類と要因～)	

1. 著者名 松井 崇, 征矢英昭	4. 発行年 2017年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 28
3. 書名 第13章 有酸素性・無酸素性エネルギー系のトレーニング. 運動生理学大事典: 健康・スポーツ現場で役立つ理論と応用 (Essentials of Exercise Physiology 訳本) (田中喜代次、西平賀昭、征矢英昭、大森 肇 監訳)	

1. 著者名 松井 崇, 征矢英昭	4. 発行年 2017年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 2
3. 書名 運動時には脳も疲れるの? . もっとなっとく 使えるスポーツサイエンス (征矢英昭編著)	

1. 著者名 松井 崇	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディアバル社	5. 総ページ数 18
3. 書名 パフォーマンスのスポーツ神経科学: 柔道競技力における脳の役割を探る. 実践柔道論 (小俣幸嗣編著)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>運動持久性を担う新たな脳機構を解明 http://www.tsukuba.ac.jp/attention-research/p201705251700.html 1週間前のキツめの運動が脳に効く! 認知機能を標的としたスポーツコンディショニング法の確立に光明 http://www.tsukuba.ac.jp/attention-research/p201802131400-2.html</p>
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----