

令和元年5月31日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07244

研究課題名(和文) 脳のエネルギー代謝機構・機能を高める新たな栄養処方の確立

研究課題名(英文) Investigation of nutritional treatment for cerebral energy metabolism and brain function improvement

研究代表者

塚本 敏人 (Tsukamoto, Hayato)

立命館大学・総合科学技術研究機構・研究員

研究者番号：70802099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳の主要なエネルギー基質である血糖値の極端な増加と認知機能低下の乖離に着目し、朝の高グリセミックインデックス食摂取誘発性の高血糖が惹起する脳機能へのネガティブな作用メカニズム解明に向けたアプローチを行うことを目的とした。また、グルコースだけでなく、高脂血を招く高脂肪食摂取時の脳機能も検証した。その結果、朝食を摂取していたとしても、朝食欠食時のように、高グリセミックインデックス食や高脂肪食の摂取は、実行機能などの認知機能を低下させるとともに、脳保護作用のある生理学的指標の動的脳循環調節機能や血漿中の脳由来神経栄養因子などを低下させ、脳に対して負の作用を与えてしまうことを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、日常生活で必ず気にしなければならない朝食摂取(食事の質)が、エネルギー代謝(基質)の観点から脳機能(現象・生理学)にどのような影響を与えているのか示したものである。具体的に、朝食を摂取することは、ブレインヘルスケアのために、非常に重要な行為であることを示した。さらに、高血糖を惹起する高グリセミックインデックス食や、高脂血を招来する高脂肪食は、朝食摂取誘発性の脳への有益性を打ち消してしまう可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to determine the relationship between blood glucose level, which is an important energy substrate for the human brain at rest, and brain behavior-physiological alterations after breakfast glycemic control in human. Moreover, this study was conducted to determine the impact of post-prandial hyperlipidemia on brain behavior-physiological alterations. It is suggested that, as well as skipping breakfast, post-prandial hyperglycemia and hyperlipidemia negatively affect brain behavior-physiological alterations.

研究分野：健康科学

キーワード：認知機能 脳循環調節機能 高血糖 エネルギー代謝 神経栄養因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者の認知機能は低い傾向にあり、これは認知症発症リスクの増加と関連する。この要因として、脳のグルコース利用能の減弱化による脳のエネルギー代謝不全が挙げられている (Cunnane et al. Nutrition. 2011)。例えば、インスリン分泌能の低下やインスリン抵抗性を惹起による高血糖状態は、脳機能低下などの健康障害と関連する (Gluck et al. Physiol Behav. 2013)。しかしながら、このような現象は示されているものの、その明確な根拠は未だブラックボックスのままである。

安静時、脳は、グルコースを主要なエネルギー基質として利用している。これに伴い、食事などによって血糖値がマイルドに上昇すると、現象として認知機能の維持に貢献する。しかしながら、高血糖を誘発する高グリセミックインデックス食を摂取した場合、インスリンが正常に機能する健常対象者であっても認知機能を維持することができなくなる (Cooper et al. Br J Nutr. 2012)。したがって、高血糖により、脳が利用するエネルギー基質の供給量と脳機能の間に乖離が生じるが、この生理学的作用機序に関しては明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、高血糖誘発性の認知機能低下の作用機序を明らかにするため、高グリセミックインデックス食を摂取した時の、脳機能に関連する生理学的指標の変化を検証することを目的とした。さらに、高血糖だけでなく、高グリセミックインデックス食と同様にエネルギー摂取量自体は高いものの認知機能を低下させる高脂肪食 (高脂血) にも着目し、高脂肪食を摂取した後の脳機能に関連する生理学的指標の変化を検証することも目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、軽視されてしまいがちな朝食に焦点を当てて、研究を実施した。

本研究では以下の条件を設け、認知機能 (実行機能、記憶機能など) 心理変化、動的脳循環調節機能 (脳組織保護のため、血圧の変化に対して血管緊張を調節し、脳血流量を一定に保とうとする機能) 血漿中パラメータ (グルコース、インスリン、脳由来神経栄養因子など) などを比較検証した。なお、動的脳循環調節機能は、安静時および一定のリズムで実施するスクワット時の中大脳動脈血流速度と平均血圧をそれぞれモニタリングし、伝達関数解析により評価した。

#### 1) 朝食を欠食する条件

#### 2) 朝食に低グリセミックインデックス食を摂取する条件

#### 3) 朝食に高グリセミックインデックス食を摂取する条件

#### 4) 朝食に高脂肪食を摂取する条件

### 4. 研究成果

朝食欠食は、実行機能などの認知機能を低下させることに加え、動的脳循環調節機能や血漿中の脳由来神経栄養因子を低下させることを発見した。さらに、朝食を摂取していたとしても、過剰な血糖値の上昇を伴う高グリセミックインデックス食の摂取や高脂血を招来する高脂肪食の摂取は、朝食欠食時のように、脳に対して負の作用を与えてしまうことを発見した (Both papers in preparation.)

本研究により、日常生活で必ず気にしなければならない朝食摂取 (食事の質) が、エネルギー代謝 (基質) の観点から、脳機能 (現象・生理学) にどのような影響を与えているのか明らかにされた。つまり、朝食を摂取することは、ブレインヘルスケアのために、非常に重要な行為であるとともに、高血糖を惹起する高グリセミックインデックス食や、高脂血を招来する高脂肪食は、朝食摂取誘発性の脳への有益な効力を打ち消してしまう可能性を示した。

また、高血糖や高脂血が誘発する認知機能低下の作用機序解明に向けて、動的脳循環調節機能低下が誘発するであろう神経変性障害や脳由来神経栄養因子の不足が誘発するであろう神経新生の低下が関与している可能性を暗示した。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

1. Hayato Tsukamoto, Tadashi Suga, Saki Takenaka, Tatsuya Takeuchi, Daichi Tanaka, Takafumi Hamaoka, Takeshi Hashimoto, Tadao Isaka. An acute bout of localized resistance exercise can rapidly improve inhibitory control. PLoS One. 査読有. Vol.12, e0184075, 2017. DOI; 10.1371/journal.pone.0184075
2. Hayato Tsukamoto, Tadashi Suga, Aya Ishibashi, Saki Takenaka, Daichi Tanaka, Yoshitaka Hirano, Takafumi Hamaoka, Kazushige Goto, Kumiko Ebi, Tadao Isaka, Takeshi Hashimoto. Flavanol-rich cocoa consumption enhances exercise-induced executive function improvements in humans. Nutrition. 査読有. Vol.46, pp.90-96, 2018. DOI; 10.1016/j.nut.2017.08.017
3. Takeshi Hashimoto, Hayato Tsukamoto (Co-first author), Saki Takenaka, Niels D. Olesen, Lonnie G. Petersen, Henrik Sørensen, Henning B. Nielsen, Niels H. Secher,

- Shigehiko Ogoh. Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men. *FASEB Journal*. 査読有 . Vol.32, pp.1417-1427, 2018. DOI; 10.1096/fj.201700381RR
4. Daichi Tanaka, Hayato Tsukamoto (Co-first author), Tadashi Suga, Saki Takenaka, Takafumi Hamaoka, Takeshi Hashimoto, Tadao Isaka. 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*. 査読有 . Vol.194, pp.170-176, 2018. DOI; 10.1016/j.physbeh.2018.05.030
  5. Hayato Tsukamoto, Takeshi Hashimoto, Niels D. Olesen, Lonnie G. Petersen, Henrik Sørensen, Henning B. Nielsen, Niels H. Secher, Shigehiko Ogoh. Dynamic cerebral autoregulation is maintained during high-intensity interval exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 査読有 . Vol.51(2), pp.372-378, 2019. DOI; 10.1249/MSS.0000000000001792

[学会発表](計14件)

1. Tsukamoto H, Hashimoto T, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, Nielsen HB, Secher NH, Ogoh S. Dynamic cerebral autoregulation is not impaired during high-intensity interval exercise. 23<sup>rd</sup> annual Congress of the European College of Sport Science (Dublin, Ireland). 2018.
2. 杉本岳史, 菅唯志, 塚本敏人, 田中大智, 武中沙葵, 下竇賢人, 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73回日本体力医学会大会(福井県). 2018.
3. Tsukamoto H, Olesen ND, Petersen LG, Suga T, Sørensen H, Nielsen HB, Ogoh S, Secher NH, Hashimoto T. Plasma oxytocin level is enhanced by acute high-intensity interval exercise in men. *Europhysiology 2018 (London, UK)*. 2018.
4. Rose G, Calverly TA, Tsukamoto H, Byfield D, Davies R, Appadurai I, Bailey DM. High intensity exercise training prior to major elective surgery is well tolerated and associated with impressive cardiopulmonary improvement. *Europhysiology 2018 (London, UK)*. 2018.
5. 杉本岳史, 菅唯志, 塚本敏人, 伊坂忠夫, 橋本健志. 間断的運動が運動誘発性の実行機能改善に及ぼす効果. 第31回日本トレーニング科学会大会(愛知県). 2018.
6. 塚本敏人, ステューシー・ベンジャミン, ベイリー・ダミアン. 低酸素刺激誘発性の脳循環調節機能低下に対する交感神経活動の役割. 日本体力医学会第33回近畿地方会(滋賀県). 2019.
7. Sugimoto T, Suga T, Tsukamoto H, Tanaka D, Takenaka S, Shimoho K, Isaka T, Hashimoto T. Effect of low-volume high-intensity interval exercise on post-exercise inhibitory control. 9<sup>th</sup> Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (Kobe, Japan). 2019.
8. Sugimoto T, Suga T, Tsukamoto H, Isaka T, Hashimoto T. Can repeated bouts of exercise improve equally post-exercise inhibitory control as single bout of exercise? American College of Sports Medicine's 66<sup>th</sup> Annual Meeting (Orlando, USA). 2019.
9. Tsukamoto H, Hattori T, Hashimoto T. Catechin-rich green tea intake reduces exercise-induced blood pressure elevation and enhances executive function. 24<sup>th</sup> annual Congress of the European College of Sport Science (Prague, Czech Republic). 2019.
10. Sugimoto T, Suga T, Tsukamoto H, Isaka T, Hashimoto T. Self-selected music reduces perceived exertion during high-intensity interval exercise without affecting exercise-induced improvements in inhibitory control. 24<sup>th</sup> annual Congress of the European College of Sport Science (Prague, Czech Republic). 2019.
11. Tsukamoto H, Ishibashi A, Marley CJ, Shinohara Y, Ando S, Bailey DM, Hashimoto T, Ogoh S. The importance of breakfast glycemic control on systemic BDNF and dynamic cerebral autoregulation in men. *Physiology 2019 (Aberdeen, UK)*. 2019.
12. Marley CJ, Tsukamoto H, Davis D, Brugniaux JV, Smirl J, Bailey DM. Post-prandial hyperlipidaemia impairs dynamic cerebral autoregulation. *Physiology 2019 (Aberdeen, UK)*. 2019.
13. Owens TS, Calverly TA, Stacey BS, Marley CJ, Tsukamoto H, Steggall MJ, Jones GL, Fall L, Venables L, Davies B, Williams P, Bailey DM. Recurrent concussion in retired rugby union players is associated with cerebral hypoperfusion and cognitive impairment. *Physiology 2019 (Aberdeen, UK)*. 2019.
14. Calverly TA, Marley CJ, Owens TS, Stacey BS, Steggall M, Fall L, Venables L, Tsukamoto H, Bailey DM. Physical activity confers neuroprotective benefits in young females; focus on improved cerebrovascular reactivity. *Physiology 2019 (Aberdeen, UK)*. 2019.

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。