

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：34315

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21774

研究課題名（和文）脳機能亢進に資する骨格筋の「量」と「質」の向上方略策定に向けた挑戦

研究課題名（英文）Challenges in formulating strategies to improve "quantity" and "quality" of skeletal muscles that contribute to brain function enhancement

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） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：加齢という変数ならびに中高齢者に対する一定期間のレジスタンス運動が、骨格筋の「量」と「質」に及ぼす影響について詳細に解析した。これらの成果は、国際誌に公表された。さらに、同研究にて、脳機能に与える効果についても検証した。一定期間のレジスタンス運動による認知機能の改善効果が認められた。

さらに、運動中に骨格筋から産生される種々の生理活性物質が脳機能に及ぼす影響についての総説を公表した。骨格筋と脳という組織間の機能的連関の重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴う筋「量」と「質」の低下が、認知機能低下に関連している可能性が示唆された。逆に、脳（中枢）機能亢進をねらいとするには、骨格筋（末梢）の「量」と「質」の向上戦略が有効である可能性が示唆された。筋を標的とする際、レジスタンストレーニングの重要性は言うまでもないが、さらに重要なこととして、「トレーニングの継続」が挙げられる。そのためには、いかに実施者の負担が少なく効果的に骨格筋の「量」と「質」を向上できるかが肝要であり、運動処方と栄養処方を組み合わせるなど、今後の検討が必要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The effects of aging and a period of resistance exercise on the "quantity" and "quality" of skeletal muscle in middle-aged and elderly individuals were analyzed. These results were published in international journals. In the same study, the effects of resistance exercise on brain function were also examined. Some positive effects of resistance exercise on cognitive function were observed (unpublished). Furthermore, we published a review article on the effects of various bioactive substances produced by skeletal muscle (myokine) during exercise on brain function. The importance of the functional linkage between skeletal muscle and the brain was suggested.

研究分野：運動生理・生化学

キーワード：脳機能 認知症 レジスタンス運動 筋質 柔軟性 乳酸 マイオカイン

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う筋量と筋機能の低下(サルコペニア)は、身体能力や生活の質の低下の誘因となり(Cruz-Jentoft et al. 2010)、肥満・糖尿病など代謝疾患や認知症発症を誘発する、超高齢社会における喫緊の課題である。有酸素性運動は、代謝疾患や認知症を予防・改善し得るが、筋機能の低下が一連の健康寿命阻害要素の初発段階であることを鑑みると、抗サルコペニアに有効なレジスタンス(ウェイト)トレーニングは、健康寿命延伸の効果的かつ根本的な対策であるかもしれない。

一方、研究開発当初、骨格筋の「量」だけでなく「質」も機能特性として重要であることが示唆されていた。事実、加齢に伴い、筋量の低下以上に筋の発揮張力の減少が顕著であり(Goodpaster et al. 2006)、それは筋内の余分な脂肪や結合組織の増加、すなわち筋「質」の低下に起因すると考えられる。興味深いことに、研究代表者は、加齢に伴う筋「量」と「質」の低下が、認知機能低下に関連している可能性を新たに見出していた。逆に、脳(中枢)機能亢進をねらいとするには、骨格筋(末梢)の「量」と「質」の向上戦略が有効である可能性が大きいものの、その検証は皆無である。筋を標的とする際、レジスタンストレーニングの重要性は言うまでもないが、さらに重要なこととして、「トレーニングの継続」が挙げられる。そのためには、いかに実施者の負担が少なく効果的に骨格筋の「量」と「質」を向上できるかが肝要である。

2. 研究の目的

本研究は、代表者が明らかにしてきた脳神経活動の栄養源ならびに認知機能亢進作用を有する乳酸に加え、現行の *in vitro* 研究で見出した骨格筋の「量」と「質」向上に効果的と期待される新規外的刺激(各種機能性食品素材など)を、中高齢者対象にレジスタンス運動と併用することで、骨格筋機能のみならず脳機能の亢進をも引き起こす、健康科学が目指すアンチエイジングへの貢献を可能とする方略策定に挑戦することを目的とするものである。

3. 研究の方法

(1) 骨格筋の線維化(細胞外マトリクスの過剰蓄積)は加齢とともに進行し(筋「質」の低下)、筋肉の機能(e.g., 筋スティフネスの増加)に影響することで生活の質(QOL; Quality of life)を低下させることが示唆されている。近年、非侵襲的に筋スティフネスを測定することが可能な超音波剪断波エラストグラフィー(SWE)を用いた研究が活発に行われており、剪断弾性率を算出することで骨格筋の線維化を評価することが可能であることが示唆される。そこで、30歳から79歳までの男女86名を対象に、SWEを用いて大腿部の剪断弾性率を測定し、加齢による骨格筋の線維化を検討することとした。

(2) 中高齢の男女50名を対象に、24週間にわたるレジスタンス運動が、骨格筋の「量」と「質」の改善に及ぼす影響を解析した。実践的応用としての「トレーニングの継続性」を勘案し、強度は、中強度のレジスタンス運動のみならず、低強度のレジスタンス運動の効果を査定した。また、MRとDXA(二重エネルギーX線吸収測定法)、そしてS-BIS(部位別生体電気インピーダンス分光法)を用いて詳細に骨格筋の「量」と「質」の評価を実施した。また、認知機能については、抑制能力、短期記憶、ワーキングメモリーを評価した。

(3) 健常な中高齢者の男女54人を、運動+プラセボ食品群、運動+低用量食品群、運動+高用量食品群の3つの群にランダムに分けて、24週間の介入を実施した。運動は、下肢を中

心とした低強度レジスタンス運動（最大挙上重量の40%、回数：14回、3セット、頻度：週3回）を行った。食品は、ケルセチンの吸収性を高めた食品成分を、濃度を変えて毎日摂取した。筋柔軟性は、上述と同様にSWEを用いて大腿部の柔軟性を評価した。また、認知機能については、抑制能力、短期記憶、ワーキングメモリーを評価した。

（4）健常若年男性を対象に、一過性の有酸素運動やレジスタンス運動と食品素材の認知機能（実行機能と短期記憶）に対する併用効果を検証した。

4．研究成果

研究期間全般を通して、コロナ禍の影響もあり、想定していた実験を遂行することが困難であったものの、一定の実験を遂行し、研究成果を挙げる事ができた。

（1）膝の角度が異なる3つの姿勢（完全伸展、90度屈曲、完全屈曲）で、外側広筋の剪断弾性率を測定したところ、外側広筋が伸長した状態である完全屈曲時の測定において、女性よりも男性で高く、また、年齢が上がるとともに高くなる事が示された。特に年齢においては、47.9歳という比較的若い時から、剪断弾性率が高くなる、すなわち骨格筋の線維化が起こり始めている可能性があることが、初めて明らかになった。

本研究の結果は、加齢による筋肉の機能低下によるQOL低下を抑制するためには、従来認識されている骨格筋の萎縮に対する予防だけでなく、40歳代後半からの骨格筋の線維化に対する効果的なケアやプログラムを開発することが重要であることを示している。

（2）中強度のレジスタンス運動は、骨格筋の「量」と「質」双方の改善効果を示した。一方、低強度のレジスタンス運動効果は筋量にのみ認められた。また、レジスタンス運動による骨格筋への部位別効果を評価するには、MRIとS-BISが適していることが示唆された。本研究の結果は、筋機能の維持・向上を図るうえで重要な知見を提供するものであり、今後の更なる研究の基礎基盤となる成果を挙げたと評価できる。

一方、MRIによる骨格筋横断面積の詳細な解析と認知機能の関係性では、外側広筋の横断面積と短期記憶機能ならびに実行機能とに相関関係があることが明らかとなった。なお、一定期間のレジスタンス運動による、認知機能の改善効果については、現在論文投稿準備中である。

（3）24週間の介入の結果、運動介入の前後で、筋柔軟性は有意に向上した。さらに、運動のみと比較しても、低用量ならびに高用量の食品成分摂取との組み合わせにより、筋柔軟性は有意に向上した。介入による、認知機能の改善効果については、現在論文投稿準備中である。

（4）有酸素運動と食品素材Aの摂取の併用により、認知機能が亢進した。当該知見は、現在国際誌に投稿中である。また、健常若年男性を対象に、一定期間の低強度レジスタンス運動と食品素材Bの摂取の認知機能（実行機能とワーキングメモリー）に対する併用効果を検証した。その結果、運動と栄養の併用は、認知機能亢進に影響を及ぼすことが明らかとなった。現在、脳機能への関与が示唆される生理活性物質の解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Sugimoto Takeshi, Nakamura Tomohiro, Yokoyama Sho, Fujisato Toshia, Konishi Satoshi, Hashimoto Takeshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Investigation of Brain Function-Related Myokine Secretion by Using Contractile 3D-Engineered Muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23105723	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 Yi Dong, Yoshikawa Maki, Sugimoto Takeshi, Tomoo Keigo, Okada Yoko, Hashimoto Takeshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of Maca on Muscle Hypertrophy in C2C12 Skeletal Muscle Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6825
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23126825	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 Otsuka Yuta, Miyamoto Naokazu, Nagai Akitoshi, Izumo Takayuki, Nakai Masaaki, Fukuda Masahiro, Arimitsu Takuma, Yamada Yosuke, Hashimoto Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Quercetin Glycoside Supplementation Combined With Low-Intensity Resistance Training on Muscle Quantity and Stiffness: A Randomized, Controlled Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 912217
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnut.2022.912217	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 Tsukamoto Hayato, Dora Kento, Stacey Benjamin S., Tsumura Hibiki, Murakami Yoshino, Marley Christopher J., Bailey Damian M., Hashimoto Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Executive function during exercise is diminished by prolonged cognitive effort in men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-26788-6	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 該当する

1. 著者名 Matsumura Teppei, Tomoo Keigo, Sugimoto Takeshi, Tsukamoto Hayato, Shinohara Yasushi, Otsuka Mitsuo, Hashimoto Takeshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Acute Effect of Caffeine Supplementation on 100-m Sprint Running Performance: A Field Test	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 525 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000003057	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 Otsuka Yuta, Yamada Yosuke, Maeda Akifumi, Izumo Takayuki, Rogi Tomohiro, Shibata Hiroshi, Fukuda Masahiro, Arimitsu Takuma, Miyamoto Naokazu, Hashimoto Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of resistance training intensity on muscle quantity/quality in middle aged and older people: a randomized controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 894 ~ 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12941	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 Tomoo Keigo, Suga Tadashi, Dora Kento, Sugimoto Takeshi, Mok Ernest, Tsukamoto Hayato, Takada Shingo, Hashimoto Takeshi, Isaka Tadao	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of Inter-Set Short Rest Interval Length on Inhibitory Control Improvements Following Low-Intensity Resistance Exercise in Healthy Young Males	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 741966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.741966	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 Suga Tadashi, Dora Kento, Mok Ernest, Sugimoto Takeshi, Tomoo Keigo, Takada Shingo, Hashimoto Takeshi, Isaka Tadao	4. 巻 9
2. 論文標題 Exercise adherence related perceptual responses to low load blood flow restriction resistance exercise in young adults: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15122	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 Hashimoto Takeshi, Tsukamoto Hayato, Ando Soichi, Ogoh Shigehiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of Exercise on Brain Health: The Potential Role of Lactate as a Myokine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11120813	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 Maeda Akifumi, Yamagishi Maito, Otsuka Yuta, Izumo Takayuki, Rogi Tomohiro, Shibata Hiroshi, Fukuda Masahiro, Arimitsu Takuma, Yamada Yosuke, Miyamoto Naokazu, Hashimoto Takeshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Characteristics of the Passive Muscle Stiffness of the Vastus Lateralis: A Feasibility Study to Assess Muscle Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 8947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178947	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 Dora Kento, Suga Tadashi, Tomoo Keigo, Sugimoto Takeshi, Mok Ernest, Tsukamoto Hayato, Takada Shingo, Hashimoto Takeshi, Isaka Tadao	4. 巻 71
2. 論文標題 Similar improvements in cognitive inhibitory control following low-intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation and high-intensity resistance exercise in healthy young adults: a preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-021-00806-0	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 Dora Kento, Suga Tadashi, Tomoo Keigo, Sugimoto Takeshi, Mok Ernest, Tsukamoto Hayato, Takada Shingo, Hashimoto Takeshi, Isaka Tadao	4. 巻 7
2. 論文標題 Effect of very low-intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation on post-exercise inhibitory control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e06261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2021.e06261	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 Ogoh Shigehiko, Washio Takuro, Suzuki Kazuya, Iemitsu Motoyuki, Hashimoto Takeshi, Iwamoto Erika, Bailey Damian M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Greater increase in internal carotid artery shear rate during aerobic interval compared to continuous exercise in healthy adult men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 14705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14705	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 該当する

1. 著者名 Tsukamoto Hayato, Ishibashi Aya, Marley Christopher J., Shinohara Yasushi, Ando Soichi, Bailey Damian M., Hashimoto Takeshi, Ogoh Shigehiko	4. 巻 320
2. 論文標題 Plasma brain-derived neurotrophic factor and dynamic cerebral autoregulation in acute response to glycemic control following breakfast in young men	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 69 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00059.2020	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 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Hayato Tsukamoto, Kento Dora, Benjamin S. Stacey, Hibiki Tsumura, Yoshino Murakami, Christopher J. Marley, Damian M. Bailey, Takeshi Hashimoto
2. 発表標題 Prolonged cognitive effort during cycling exercise causes slow reaction time and large intraindividual variability
3. 学会等名 American College of Sport Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asuka Suzuki, Sota Yoneya, Takahiro Koyama, Yuuki I Wayan, Kento Dora, Takeshi Hashimoto, Hayato Tsukamoto
2. 発表標題 Flavanol-rich cocoa intake mitigates the combined negative impact of prolonged cognitive effort and exercise on mental fatigue
3. 学会等名 European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshino Murakami, Hayato Tsukamoto, Haruka Murakami, Kazuho Yamaura, Takeshi Hashimoto
2. 発表標題 Longer sedentary time predicts a lower level of environmental mastery among university students in Japan
3. 学会等名 European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teppei Matsumura, Keigo Tomoo, Takeshi Sugimoto, Hayato Tsukamoto, Yasushi Shinohara, Mitsuo Otsuka, Takeshi Hashimoto
2. 発表標題 Ergogenic effect of caffeine on 100-m sprint performance in athletics: A field test
3. 学会等名 European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本健志
2. 発表標題 脳を鍛える筋収縮！？ 骨格筋と脳の機能的連関
3. 学会等名 日本体力医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Hashimoto
2. 発表標題 Lactate, a signaling and functional molecule in muscle and brain
3. 学会等名 American College of Sport Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Hashimoto
2. 発表標題 Cerebral metabolism and executive function following exercise
3. 学会等名 European College of Sport Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 橋本健志 (後藤勝正 監訳)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ナッブ	5. 総ページ数 288
3. 書名 骨格筋肥大のサイエンスとトレーニングへの応用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ニュース https://www.ritsumei.ac.jp/shs/news/article.html?id=579 ニュース https://www.ritsumei.ac.jp/shs2022/news/article.html?id=606</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
研究 分 担 者	宮本 直和 (Miyamoto Naokazu) (20420408)	順天堂大学・スポーツ健康科学部・先任准教授 (32620)	

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