

運動持久性を担う新たな脳機構を解明

—脳グリコーゲン由来の乳酸が運動時の脳における重要なエネルギー源となる—

研究成果のポイント

1. マラソンのような長時間運動時の脳では、アストロサイトに貯蔵されるグリコーゲン由来の乳酸が持久性を維持する重要なエネルギー源として役立つことを明らかにしました。
2. 運動時の活動筋でグリコーゲンが重要なエネルギーとなることはよく知られていますが、脳でも同様の機構があることを実証した世界初の成果です。
3. この成果は、アスリートの新しい持久性向上策に応用されることが期待されます。

国立大学法人筑波大学体育系 征矢英昭教授、松井崇助教、大室秀樹(研究時大学院生)、劉宇帆研究員らの研究グループは、米国Rockefeller大学との共同研究により、運動持久性を担う新たな脳機構を明らかにしました。

運動時には活動筋が活性化だけでなく、脳内の神経細胞も活性化します。しかしその際のエネルギー源については不明な点が多くありました。

本研究では、先端神経科学手法と独自の長時間運動ラットモデルを利用することで、脳内のアストロサイトに貯蔵されるグリコーゲン由来の乳酸が、運動時の脳における重要なエネルギー源として持久性の維持に貢献することを初めて明らかにしました。

今後、本研究成果は、2020年東京オリンピック・パラリンピックに向けた新しい持久性向上策の開発に応用されることが期待されます。

* 本研究成果は、米国科学アカデミー発行の総合科学誌『PNAS(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)』に5月17日付(米国東部時間)で先行公開されました。

本研究は、文部科学省特別経費プロジェクト「ヒューマン・ハイ・パフォーマンスを実現する次世代健康スポーツ科学の国際研究教育拠点」(平成26-30年度)、チームニッポンマルチサポート事業(平成22-27年度)、日本学術振興会戦略的国際研究交流推進事業費補助金「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム:スポーツ神経科学の国際研究拠点-認知機能を高める運動処方を目指して」(征矢代表、平成26~28年度)、ならびに科学研究費補助金基盤研究A(征矢代表、15H01828)、挑戦的萌芽研究(征矢代表、25560334)、特別研究員奨励費SPD(松井、12J10359)、若手研究A(松井、16H05920)の助成を受けて実施されました。

研究の背景

運動時には活動筋だけでなく脳内の神経細胞も活性化しますが、その際に脳内で利用されるエネルギー(ATP;アデノシン三リン酸)の供給機構については不明な点が多くありました。筋内の貯蔵糖質であるグリコーゲン^{注1}は、運動時の活動筋で重要なエネルギー源となり、持久性に寄与することがよく知られています。それに対して脳のエネルギー源については、これまで血液由来のグルコース(血糖)のみであると考えられてきました。しかしながら、最近の研究では、脳も神経細胞を取り巻くアストロサイト^{注2}にグリコーゲンを貯蔵しており、それが重要なエネルギーとなる乳酸^{注3}に分解され、モノカルボン酸輸送担体(MCT)^{注4}に運ばれることで、海馬が司る記憶形成などの神経機能を発揮するために利用されることがわかっています(図1)。これまでに本研究グループは、長時間の疲労困憊運動が脳グリコーゲンを様々な脳部位で減少させ、脳内乳酸を増加させることを明らかにしてきましたが(文献1、2)、これらが運動時の脳で担う役割は不明のままでした。本研究では、筋グリコーゲン同様、運動時の脳では乳酸の産生・輸送を通じてアストロサイトのグリコーゲンがエネルギー源として役立つことで持久性を担うとする仮説を設定し、これを先端神経科学手法により検証しました。

研究内容と成果

本研究では、上述の仮説を検証するため、独自の長時間運動ラットモデルとマイクロ波照射装置による脳内代謝基質定量、さらにはエネルギー代謝の網羅的検討を可能とするメタボロミクス(メタボローム解析)を利用し、脳グリコーゲンの役割を筋と比較しながら検討しました。長時間運動による疲労時には、活動筋でグリコーゲンが枯渇し、乳酸とATPが減少しました。一方、脳グリコーゲンは減少したものの枯渇せず、脳内乳酸と神経細胞の乳酸取り込みを担うMCT2のタンパク質量が増加しました(図2)。このとき、筋とは異なり、脳(海馬と大脳皮質)のATPや解糖系基質は減少せず、完全に維持されることがメタボロミクスによって認められました。次に、グリコーゲンを分解するグリコーゲンリン酸化酵素の阻害薬(DAB)をラットの脳室内に投与し、長時間運動を課したところ、全身の糖代謝への影響はなかったものの、脳グリコーゲンの分解と脳内乳酸の産生が抑制され、疲労困憊時の海馬ATP濃度の低下と低持久性が確認されました(図3)。MCT2阻害薬(4-CIN)の脳室内投与でも、DABと同様の反応が引き起こされました。これらの結果は、疲労困憊運動時の脳ではアストロサイトのグリコーゲンに由来する乳酸がエネルギー源として働くことを示す直接的な証拠であり、運動持久性においては脳グリコーゲン濃度が重要であることを意味しています。グリコーゲンによって維持される脳内ATP濃度は、疲労した脳における神経細胞のための防御機構であると理解できます(図4)。

今後の展開

今後、本研究成果をもとにして、脳グリコーゲン濃度を調節する運動・栄養・休養策を明らかにし、アスリートへの応用を検討することで、2020年東京オリンピック・パラリンピックに資する新しい持久性向上策の開発につなげることが期待されます。

参考図

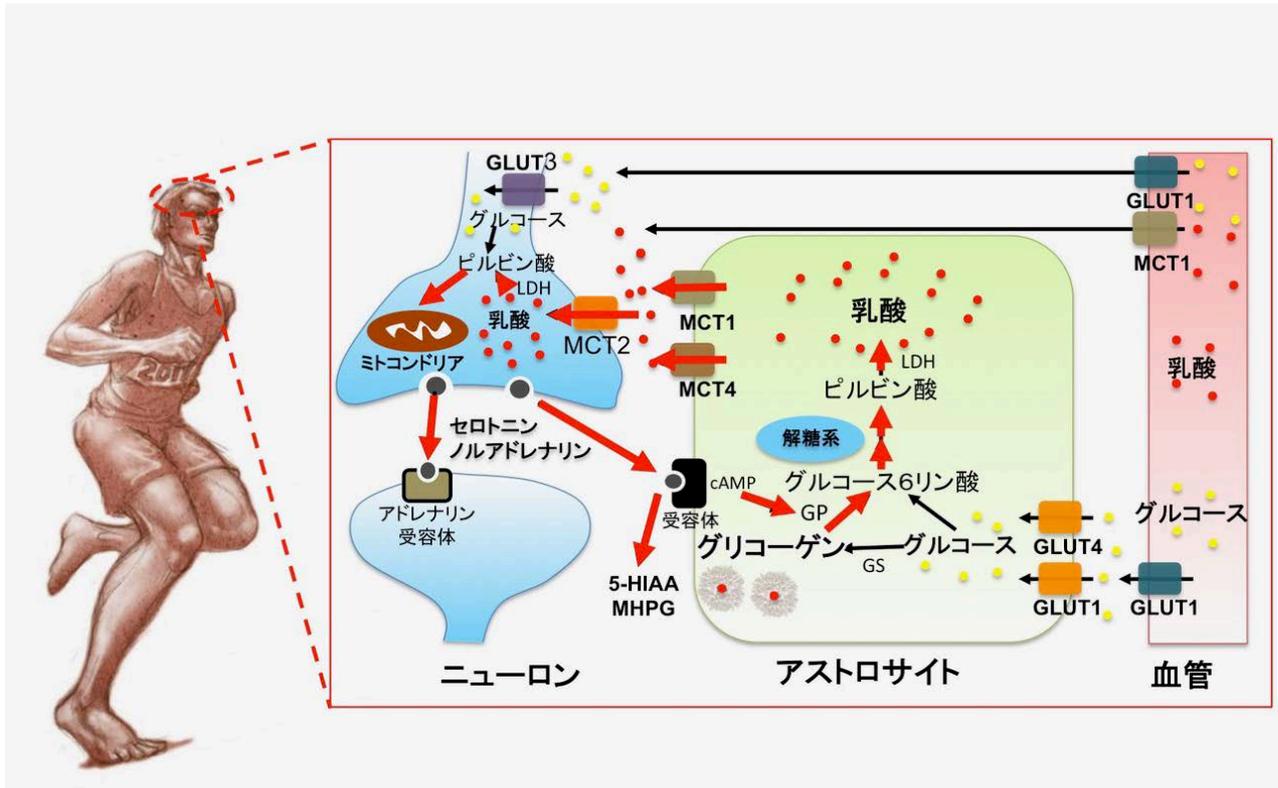


図1. 脳内グリコーゲン代謝

脳は神経細胞、グリア細胞、血管から構成される。グリコーゲンはグリア細胞の一種であるアストロサイト内で血液由来のグルコース(血糖)から合成され、貯蔵される。神経活動の高まりに応じて、アストロサイトのグリコーゲンは乳酸に分解され、MCTを通じて神経細胞に輸送されてATP合成に利用される。これをアストロサイト-ニューロン乳酸輸送と呼ぶ。赤の阻害矢印は、今回の実験で阻害した箇所を示す。

4-CIN: MCT2 阻害薬、5-HIAA: 5-ヒドロキシインドール酢酸、cAMP: サイクリックAMP、DAB: グリコーゲンリン酸化酵素阻害薬、GLUT: グルコース輸送担体、GP: グリコーゲンリン酸化酵素、GS: グリコーゲン合成酵素、GSK: グリコーゲン合成酵素キナーゼ、LDH: 乳酸脱水素酵素、MCT: モノカルボン酸輸送担体、MHPG: トキシヒドロキシフェニルグリコール

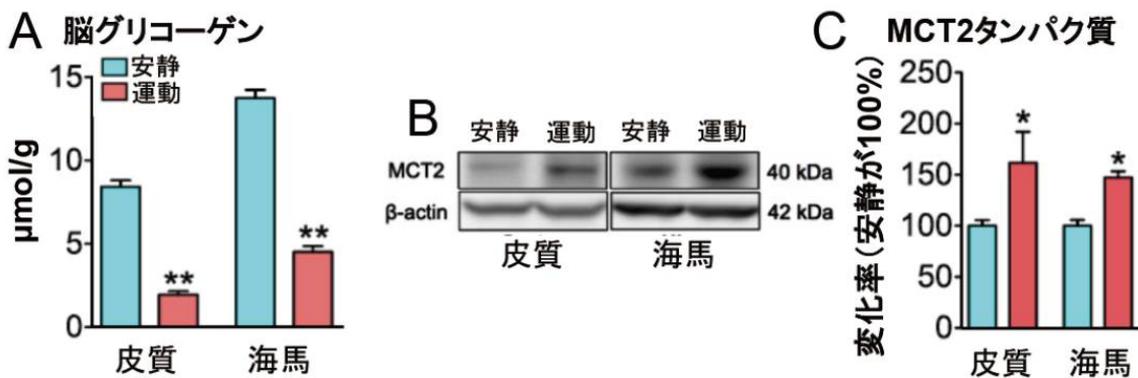


図2. 疲労困憊運動は脳グリコーゲンを低下させ、MCT2タンパク質濃度を高める

A: 脳グリコーゲン濃度。B: ウェスタンブロット法によるタンパク質定量の典型例。C: MCT2タンパク質濃度。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 安静群。

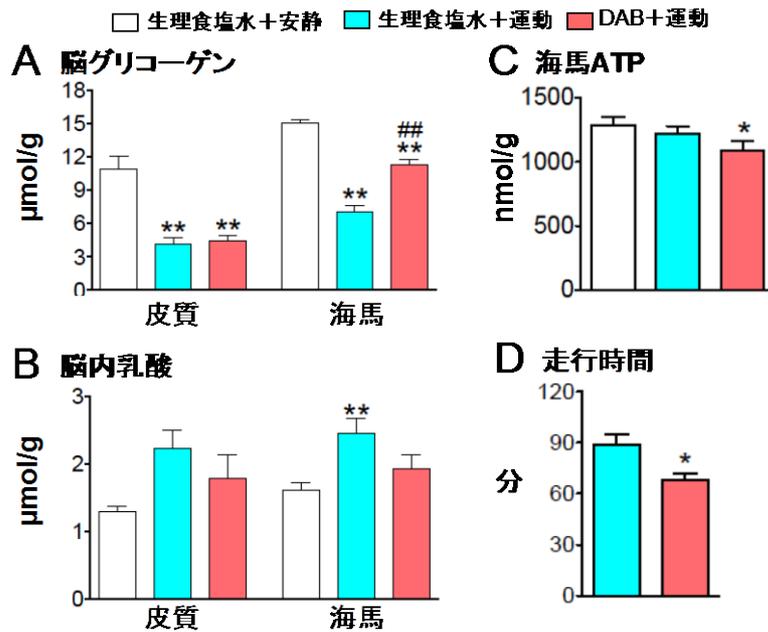


図3. 脳グリコーゲンの分解阻害は海馬のATPと疲労困憊に至る走行時間を低下させる
 A: 脳グリコーゲン濃度。B: 脳内乳酸濃度。C: 海馬のATP濃度。D: 疲労困憊に至る走行時間。
 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 生理食塩水+安静群。##: $p < 0.01$ vs 生理食塩水+運動群。

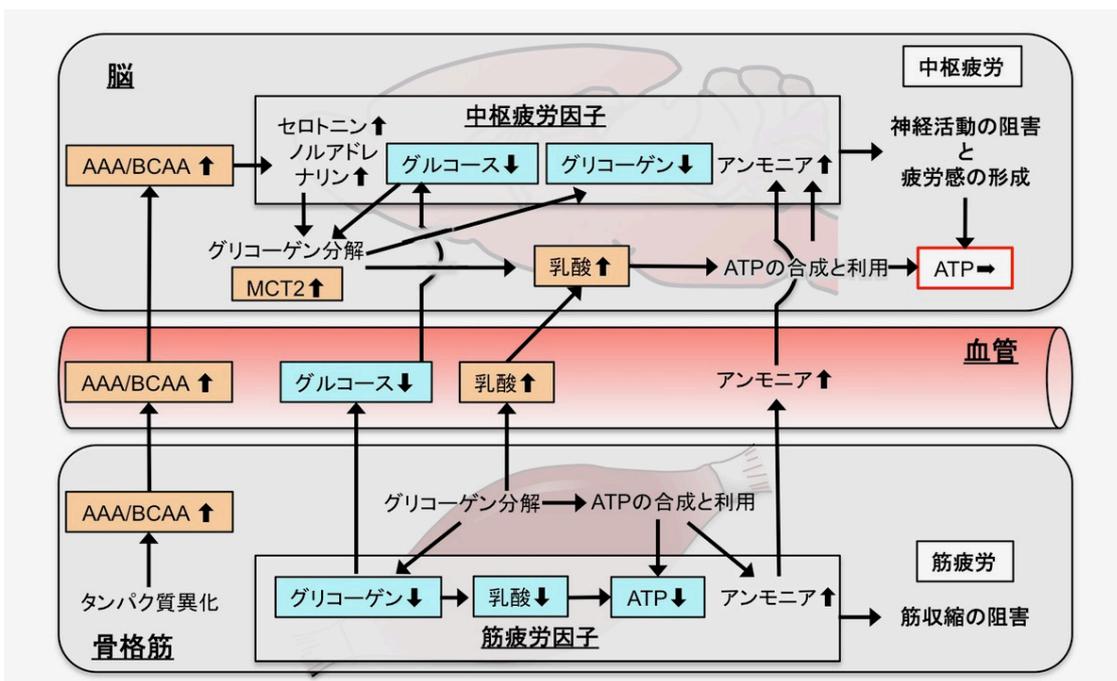


図4 神経細胞の保護に帰結する長時間運動時の筋-脳代謝連関
 疲労した筋では、グリコーゲン枯渇に伴いATPが減少する一方、プリンヌクレオチド回路の活性化を通じたアンモニア産生が増加する。これらは筋収縮を阻害する末梢因子となる。このとき脳では、筋から放出され血流を介して脳に流入した外因性のアンモニアと内因性のアンモニアが神経活動を阻害しと疲労感の形成に働く。また、筋のタンパク質異化等を通じて増加したセロトニンの前駆体で、芳香族アミノ産(AAA)の一種であるトリプトファンが分岐鎖アミノ酸(BCAA)よりも相対的に増加することで脳に流入し、セロトニンを増加させることで疲労感を形成する(セロトニン仮説)。筋や肝臓のグリコーゲン枯渇に伴い生じる低血糖は増加したセロトニンやノルアドレナリンと協働して脳グリコーゲンを減少させる。このように、生理的な疲労は複雑な筋-脳代謝連関で制御され、最終的に脳ATP維持を通じた神経保護機構として働く。

用語解説

- 注1) グリコーゲン(Glycogen):
グルコースが α -1、4-および α -1、6-結合により連なった生体における貯蔵糖質。植物ではデンプンに当たる。
- 注2) アストロサイト(Astrocyte):
脳内に存在するグリア細胞の一種。神経細胞を様々な側面から支援する機能を有する。astron はギリシア語で星、cyte はギリシア語で細胞という意味である。アストログリア(astroglia)とも言う。日本語訳は、星状膠細胞。
- 注3) 乳酸(Lactate):
グルコースやグリコーゲンを分解して ATP を産生する解糖系の代謝産物。ピルビン酸が乳酸脱水素酵素により還元されることで産生される(これは可逆的の反応)。古くは筋疲労の原因物質とされたが、近年ではエネルギー基質としての役割が注目されている。
- 注4) モノカルボン酸輸送担体(MCT; monocarboxylate transporter):
乳酸やケトン体などのモノカルボン酸を輸送するタンパク質の名称。脳内には3種類のサブタイプが発現している。MCT2 は神経細胞への乳酸取り込み、MCT1 と 4 はアストロサイトの乳酸放出を担う。

参考文献

1. Matsui T. et al. J Physiol. 589:3383–3393, 2011.
2. Matsui T. et al. J Physiol. 590:607–616, 2012.

掲載論文

【題名】 Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity

【著者名】 **Takashi Matsui^{a,b,1}, Hideki Omuro^{a,1}, Yu-Fan Liu^a, Mariko Soya^a, Takeru Shima^a, Bruce S. McEwen^{c,2}, and Hideaki Soya^{a,b,2}**

^aLaboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology;

^bDepartment of Sport Neuroscience, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

^cLaboratory of Neuroendocrinology, The Rockefeller University, New York, NY, USA

¹T.M. and H.O. contributed equally to this work.

²To whom correspondence may be addressed.

【掲載誌】 PNAS(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)
DOI: 10.1073/pnas.1702739114

問い合わせ先

征矢英昭 (そや ひであき)
筑波大学 体育系 教授(運動生化学研究室)
〒305-8574 茨城県つくば市天王台 1-1-1
Tel: 029-853-2620
E-mail: soya.hideaki.gt@u.tsukuba.ac.jp