

寄稿



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*

松井 崇

1. はじめに

昨年7月、旧文部省体育研究所および東京教育大学スポーツ研究所（初代所長は名取禮二博士）の流れを汲み、筑波大学体育系にヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター（ARIHHP）が設置された。ARIHHPは、ヒトが動物として元来有する能力（ヒューマン・パフォーマンス；運動持久性や認知機能等）について理解し、運動を通じてそれらを高め、ヒューマン・ハイ・パフォーマンス（HHP；人間の能力が最適化された状態）を引き出す方策を開発・社会実装することを目指す研究センターである。私どもの研究グループでは、ラットを用いた実験から、HHP実現のための標的候補として脳内唯一のエネルギー貯蔵・脳グリコーゲンを見出した。これは、理学療法（特に予防の理学療法）の一端を担う運動に新たな価値を付加する可能性があることから、本稿では運動が引き出す脳内糖代謝適応およびそれがHHPに貢献する可能性について概説する。

2. 人体の貯蔵エネルギー ～糖質・脂肪・タンパク質～

私たち動物は、生命活動に必要な栄養（エネルギー）を獲得する手段として動くことを進化の過程で選択した従属栄養生物である。したがって、運動持久性や認知機能を基盤にして移動しながら

エネルギーとなる食料を獲得し、そのエネルギーを更なる活動に備えて一時的に貯蔵することが進化論上非常に重要な戦略だった。そのため、ヒトをはじめとする哺乳類は、糖質（肝臓や骨格筋のグリコーゲン）、脂肪（皮下、内臓、筋内）、タンパク質（骨格筋）の3種の貯蔵エネルギーを有する。糖質はミトコンドリア内でのTCA回路を通じた有気的なATP合成以外に、解糖系を通じて無気的にATPを合成することから、素早く利用できるエネルギー源として重要である。脂肪は、糖に比べて分解やATP合成に時間がかかるが、単位重量当たりのエネルギー量が糖やタンパク質に比べて約2倍高く、体内に最も多く貯蔵されるエネルギーである。タンパク質は、基本的にエネルギーにはならないが、長時間運動時や飢餓時など糖質が不足した際にアミノ酸に分解され、糖新生を通じて糖質の供給源になることから、貯蔵エネルギーの一つと言える。また、過剰に摂取された脂肪はもちろん、糖質やタンパク質も体内で脂肪に変換され貯蔵される。

3. グリコーゲンとは？

グリコーゲンとは、血糖由来のグルコース（ブドウ糖）が図1のように α 1,4および α 1,6結合により連なった顆粒状の重合体で、主に肝臓や筋肉に存在する貯蔵糖質である（植物ではデンプンに相当）。肝臓のグリコーゲンは食間や運動時にグルコースに分解されて血液中に放出され、血糖の維持に役立つ。筋肉のグリコーゲンは糖源分解と解糖系を通じて自身の筋収縮のためのATPを産生する（グルコースにはならない）。一方、脳にも1000億のニューロンとその50～100倍と言われるグリアのうち、グリアの一種であるアストロサイト（星状細胞）内にグリコーゲンが存在する。しかしながら、定量法の問題からその貯蔵量

* Exercise-enhanced Human Performance and Brain Glycogen

筑波大学体育系ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター

(〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1)

Takashi Matsui, Ph.D: Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba

E-mail: matsui@taiiku.tsukuba.ac.jp

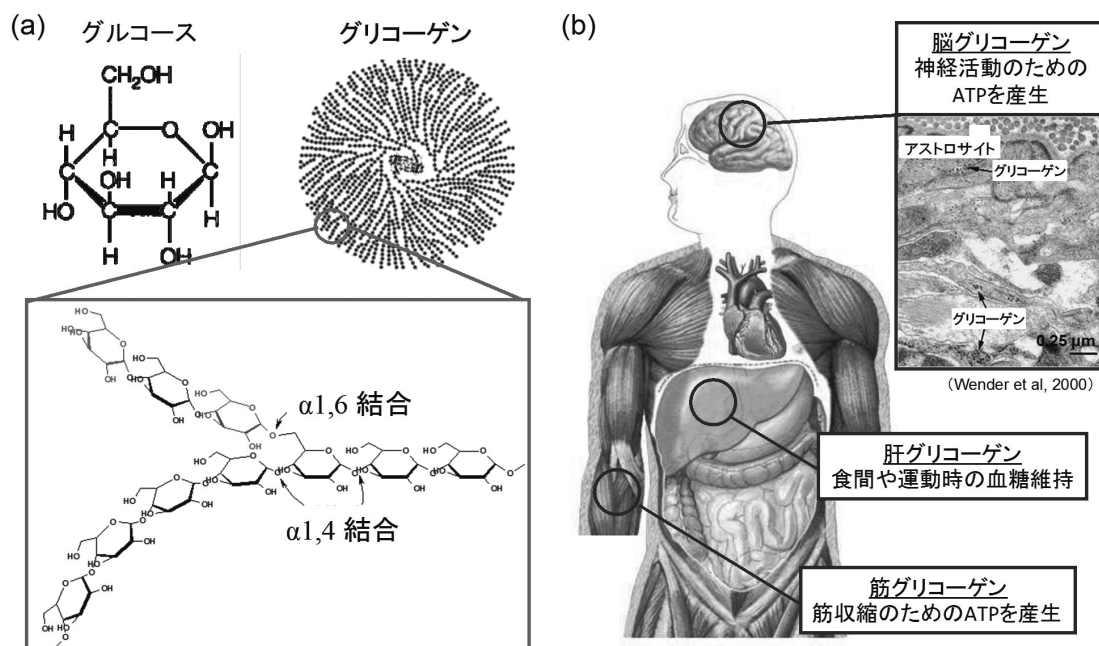


図1. グリコーゲンの構造と機能 (Wender et al ²⁶⁾ より一部引用)

(a) グリコーゲンの化学構造. (b) 肝グリコーゲンは食間や運動時の血糖維持, 筋グリコーゲンは筋収縮のためのATPを産生するために利用される. 脳内のニューロン以外のアストロサイトにグリコーゲンは存在し, ニューロンのエネルギー基質となる.

は少ないとされ (肝:筋:脳=100:10:1とされた), 生理機能は無視されてきた¹⁾.

4. 運動時の活動筋におけるグリコーゲンの重要性

脂肪のエネルギー量は約9 kcal/gであるのに対し, 糖質は4 kcal/gしかない. したがって, 体重70 kg (体脂肪率20%) のヒトの場合, 脂肪は14 kg (126,000 kcal) 蓄えられているが, グリコーゲンは筋肝合わせて1,000~2,000 kcalしか蓄えられていない. このヒトがフルマラソンを走破した場合の消費カロリーは, 約3,000 kcal (70 kg×42.195 km) と大雑把に計算できる. これを全て糖質で補おうとすると途中で力尽きてしまうが, 全て脂肪で補えば42回も完走できる. こう考えると筋グリコーゲンは軽視しても良いように感じるかもしれない.

しかしながら, 筋グリコーゲンは運動の強度や持続時間に依存して分解・利用され減少し, その枯渇と低血糖を併発することで筋のエネルギー欠乏による筋疲労を招くことが知られる²⁾. この筋疲労は糖質摂取により低血糖を改善してもすぐには回復しないことから, 運動時の活動筋におけるグリコーゲンの重要性が分かる³⁾. 加えて, 脂肪の筋内利用はTCA回路における有気的な代謝によるものだが, TCA回路を回すには糖質由来のピル

ビン酸から合成されるオキサロ酢酸が必須であることから, 脂肪を利用するにも糖質が必要不可欠なのである.

以上のことから, 運動や栄養を通じて運動時の筋グリコーゲン利用を節約したり, 運動前の筋グリコーゲン貯蔵を高めたりすることが運動持久性を向上させる重要な戦略になる. 実際, 長期的な運動トレーニングは, 運動後に減少した筋グリコーゲンが運動前よりも高いレベルにまで回復する「超回復現象」⁴⁾を繰り返し引き起こすことで筋グリコーゲン貯蔵量を高め⁵⁾, 運動時の脂質利用能を高めることで筋グリコーゲン利用の節約を実現し, 運動持久性を高める⁶⁾. 他にも, 詳細は省くが, 運動と栄養を組み合わせる試合前の高筋グリコーゲン貯蔵を目指す「筋グリコーゲンローディング」⁷⁾, 並びに運動時の脂質利用を高めグリコーゲン節約を狙う栄養素 (カフェイン⁸⁾, カテキン⁹⁾ など) を含むサプリメント摂取などが運動持久性向上戦略として存在する.

5. 運動時の脳活動とそのエネルギー源

運動時には運動に必要な持久性や認知機能を発揮するため, 運動器系 (骨格筋や骨) や呼吸循環器系 (心臓や肺) のみならず, 神経系の中樞をなす脳も活性化される. 例えば, 大脳皮質運動野では筋への収縮命令 (セントラルコマンド), 視床下部

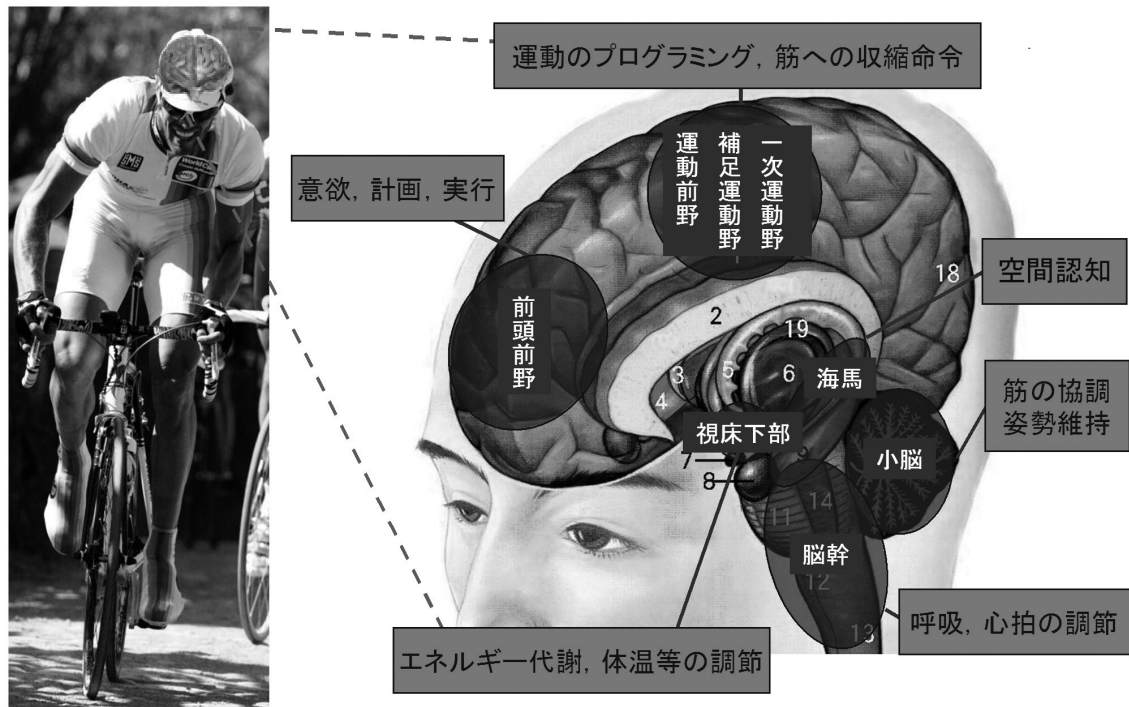


図 2. 運動時の脳が部位ごとに果たす役割

ではエネルギー代謝や体温の調節, 小脳では筋の協調や姿勢の維持, 脳幹では呼吸や心拍および覚醒レベルの制御, 海馬では空間認知など, それぞれ部位ごとに機能を果たすため神経が活動するのである (図 2). 実際, 運動中に消化器系などの運動に直接関与しない臓器における血流量は減少するが, 活動筋の血流量は約 25 倍にも増加し, 脳の血流量も約 10% 増加することが知られる¹⁰⁾.

運動時の脳の活性化の証拠として, 私どもは, 細胞興奮のマーカーである c-fos タンパク発現の定量やニューロン活動の指標となるレーザードップラーによる局所脳血流量の測定により, 乳酸性作業閾値 (LT) より低い強度の運動時に皮質, 脳幹, 海馬が活性化し, LT 強度以上の運動時にはそれらに加えて視床下部が活性化することを動物実験から明らかにしてきた¹¹⁻¹⁴⁾. さらに, ヒトにおいても前頭前野の局所血流量が運動強度依存的に増加することを確認している¹⁵⁾. しかしながら, 運動時の脳活動を支えるエネルギー供給がどうなされているかについてはほとんど明らかにされていない。

脳のエネルギー源は専らグルコースのみであるとされてきたが, コペンハーゲン大学の Secher らはヒトの運動時の血中乳酸濃度動静脈較差を分析し, 血中乳酸が増加する高強度運動時の脳ではグルコースよりも乳酸が優先的に取り込まれることを明らかにしている¹⁶⁻¹⁸⁾. さらに, このとき運動

の終盤と終了直後には取り込んだ酸素で分解・利用できる量よりも多くの乳酸が脳に取り込まれ, それは脳グリコーゲン分解に関与する β アドレナリン受容体の阻害薬 (propranolol, β ブロッカー) の投与により抑制されることから, 運動時の脳グリコーゲン利用とその後の再補充が起こる可能性を示した^{16) 19)}. しかし, 実際に運動により脳グリコーゲンが分解・利用され減少するかどうかは脳グリコーゲン定量の困難さから実証されていなかった。

6. 脳グリコーゲンの定量法

脳グリコーゲンは虚血や低酸素により急速に分解されるため, 実験動物の屠殺後 1 ~ 2 分程度で枯渇してしまうことから定量が困難だった. そのため, 運動を含む生理的刺激によりどう代謝されるかは不明だった. 近年, この問題の解決策として, 10 kW の高エネルギーマイクロ波を実験動物の頭部に照射し, 1 秒程度で脳温を約 90°C に高める方法が開発された²⁰⁾. この方法により, 脳内のあらゆる酵素を失活させることで死後の分解を抑え, 本来の脳グリコーゲンを保存・定量できる。

7. 脳グリコーゲンの代謝と生理機能

上述の通り, 脳は 1000 億のニューロンとその 50 ~ 100 倍と言われるグリアから構成される. 従来, 脳のエネルギー基質は血液由来のグルコー

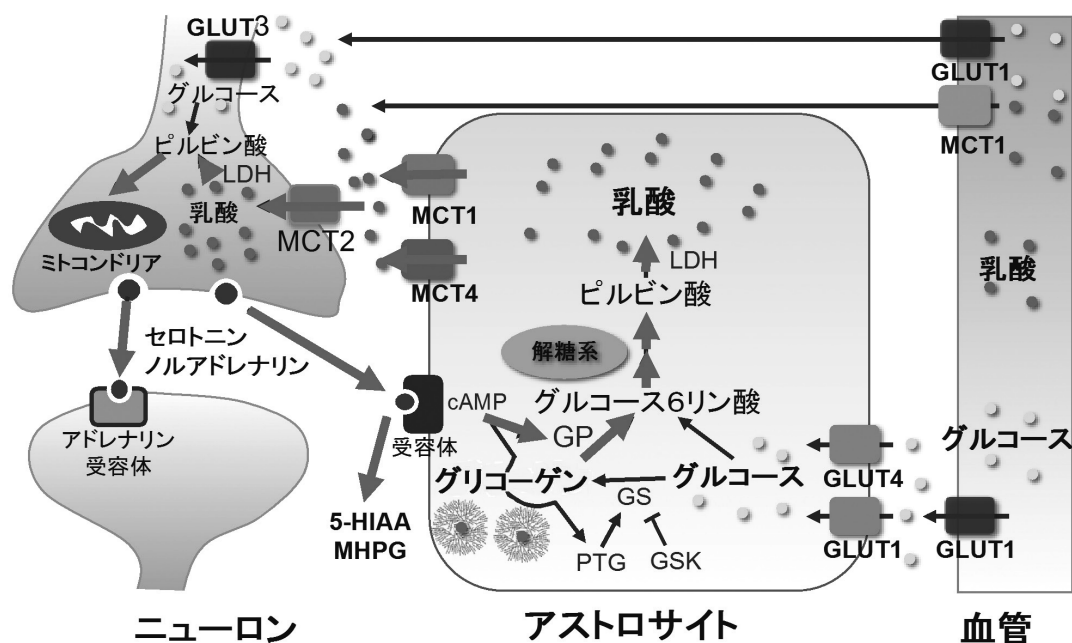


図3. 脳グリコーゲン代謝 (Matsui, et al.³⁷⁾ より引用改変)

5-HIAA; 5-ヒドロキシインドール酢酸, cAMP; サイクリック AMP, 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; メトキシヒドロキシフェニルグリコール, PTG; グリコーゲン標のタンパク質.

スのみであると考えられてきた。しかし、最近ではニューロンの活性化に伴いアストロサイトで乳酸が産生されモノカルボン酸トランスポーター (MCT) 1 を介して細胞外液に放出され、その乳酸をニューロンが MCT2 を介して取り込み、好氣的解糖により利用するという「ニューロン-アストロサイト乳酸シャトル」が想定されるようになった (図 3) ^{21) 22)}。この脳内乳酸の産生には血中由来のグルコースのみでなく、アストロサイトのグリコーゲンもニューロン活動に伴い分泌される興奮性神経伝達物質 (ノルアドレナリン, セロトニン) による糖源分解の亢進を通じて貢献している ²³⁾。

実際、高エネルギーマイクロ波を用いた最近の動物実験により、脳グリコーゲンは筋肉の3割程度の量が貯蔵され、虚血²⁴⁾や低血糖²⁵⁾などによる血液からのエネルギー供給不足、並びに断眠²⁰⁾、視覚刺激²⁶⁾、記憶力テスト²⁷⁾などによるニューロンのエネルギー需要の増加によって減少することが分かってきた。加えて、脳グリコーゲンの枯渇はATP欠乏による神経細胞死を招くこと²⁸⁾、並びに海馬のグリコーゲン分解や乳酸輸送の薬理的・遺伝的障害が海馬の担う記憶形成を低下させることから^{29) 30)}、脳グリコーゲンがニューロンの命や認知機能を保持するために不可欠なエネルギー源であることが明らかになりつつある。

8. 運動時の脳グリコーゲン代謝

著者らは、運動時にはニューロン活動が活性化し、長時間運動時には低血糖が起こることから、脳グリコーゲンが分解・利用され減少し、枯渇すると中枢疲労が発現することを想定した。そこで、前述の高エネルギーマイクロ波による脳グリコーゲン定量法を利用し、運動時の脳グリコーゲン代謝を検討したところ、長時間の疲労困憊運動（分速 20 m, LT 強度, 120 分）により運動に関与するとされる脳部位（皮質、海馬、視床下部、小脳、延髄など）のグリコーゲンが減少することを見出した（図 4）³¹⁾。これは、運動時の脳グリコーゲン分解・利用を実証する初めての知見である。このとき、脳グリコーゲンの減少は血糖値の低下度と比例し、グリコーゲン分解の指標となる脳内乳酸と反比例した。さらに、脳グリコーゲンの分解促進因子である脳内セロトニン、ノルアドレナリンと脳グリコーゲンの間に負の相関を確認することもできた（データ非掲載）³¹⁾。これらのことから、運動時に脳グリコーゲンはニューロンの活性化に伴う脳内セロトニンやノルアドレナリン代謝の亢進、並びに血糖値の低下により分解・利用され減少することが初めて明らかになった。低血糖や脳内セロトニンの上昇は運動時の中枢性（脳）疲労の要因とされることから、脳グリコーゲンの低下

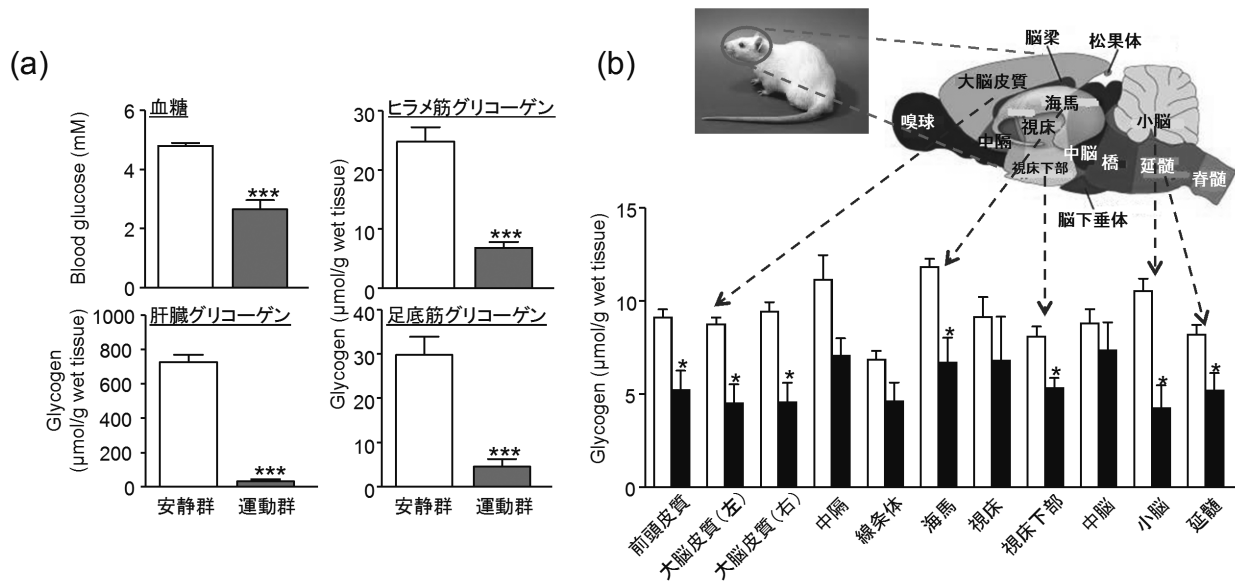


図 4. 長時間運動による脳グリコーゲンの減少 (Matsui, et al.³¹⁾ および松井, 征矢³³⁾ より引用改変)

各群 $n = 6 \sim 11$. データは平均値と標準誤差を示した. *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$ vs 安静群 (対応のない T-検定). (a) 長時間運動後の血糖値と筋・肝グリコーゲン濃度. (b) 脳グリコーゲン濃度.

は中枢性疲労の統合因子なのかもしれない^{32) 33)}.

次に、ラットの側脳室内にカテーテルを留置し、それを通じて DAB (グリコーゲン分解酵素阻害薬) を投与したあと、ラットを疲労困憊までトレッドミル上で運動させた。その結果、疲労困憊運動による脳グリコーゲン減少が阻害され (大脳皮質以外)、脳内乳酸上昇が特に海馬で阻害された。その際、疲労困憊運動では通常なら減少しない海馬内 ATP 濃度が DAB 投与により減少すると同時に、疲労困憊に至る運動持続時間が 20.6% 短縮した (データ非掲載)³⁴⁾。これらの結果は、著者らの作業仮説を支持し、脳グリコーゲンが乳酸の産生・供給を通じて脳内エネルギー代謝を維持することで、運動持久性の発揮に役立つことを初めて示唆する。

9. 運動後の脳グリコーゲン超回復とトレーニング適応

前述の通り、骨格筋のグリコーゲンは運動時に利用され減少し、運動後の糖質摂取と休息によって超回復する⁴⁾。この現象は運動トレーニングが持久性を高める筋の代謝適応 (筋グリコーゲン安静時濃度の増加等) の基盤となることが知られる³⁵⁾。そこで私どもは、脳でも筋同様にグリコーゲン超回復が生じると仮定し、長時間運動終了後の脳グリコーゲン再合成過程を筋と比較しながら検討した。その結果、筋グリコーゲン濃度は運動により枯渇し、運動終了の 24 時間後に超回復した。このとき、脳グリコーゲンは運動終了の 6 時間後

に測定した全 5 部位 (皮質、海馬、視床下部、小脳、脳幹) において超回復した³⁶⁾。さらに、皮質と海馬における長時間運動後の脳グリコーゲン超回復は運動終了の 24 時間後まで維持された。これは運動トレーニングにより 24 時間後まで維持されるグリコーゲン超回復を繰り返すことで、皮質と海馬におけるグリコーゲンの安静時濃度が増加する可能性を示唆する。

そこで、持久性や認知機能を高める 4 週間の運動トレーニングが脳グリコーゲンの安静時濃度に及ぼす影響を検討した。その結果、想定通り、皮質と海馬のグリコーゲン安静時濃度が運動トレーニングによって増加した³⁶⁾。本実験において観察された運動トレーニングに伴う皮質と海馬のグリコーゲン安静時濃度の増加は、運動時のニューロンの活動性を維持するための代謝適応であり、一過性運動後に生じるグリコーゲン超回復の蓄積効果であると考えられる (図 5)³⁷⁾。大脳皮質や海馬は運動や認知機能を司ることから、それらの脳部位で生じるグリコーゲンの増加は運動が高めるヒューマン・パフォーマンス (持久性と認知機能) に寄与する可能性が高い。

10. おわりに

本稿では、運動が高める脳グリコーゲン代謝とヒューマン・パフォーマンス (運動持久性と認知機能) に関する動物実験のデータを紹介した。これらの知見は、脳内糖代謝が骨格筋のそれと同様

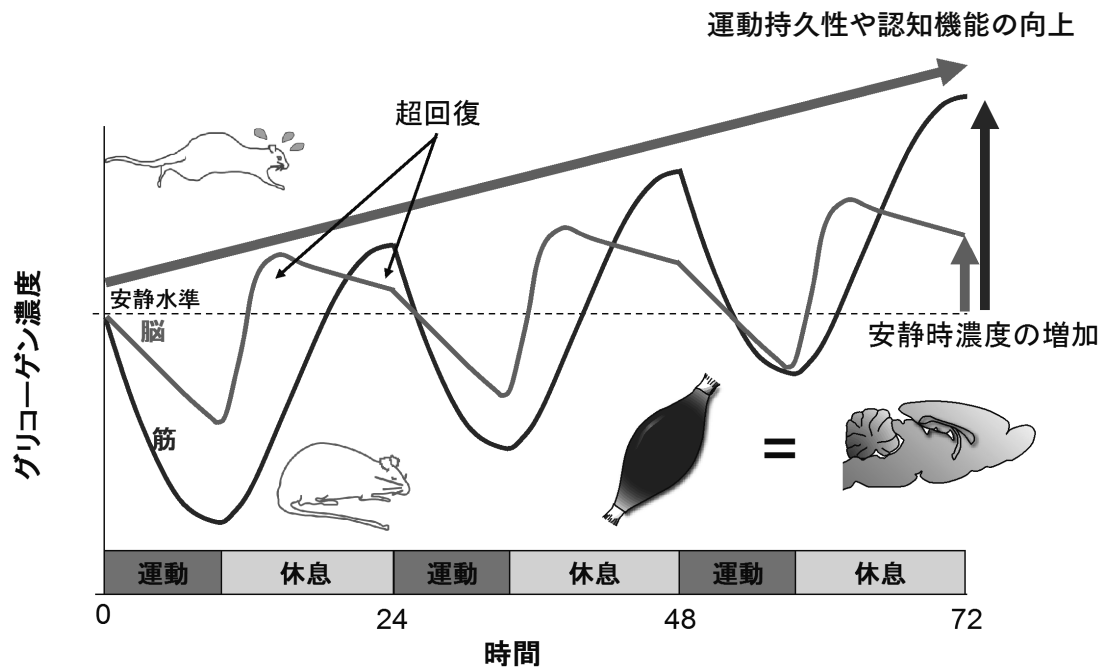


図5. 運動後の筋および脳グリコーゲンの超回復とトレーニング適応 (Matsui, et al.³⁷⁾ より引用改変)

に運動に対して反応・適応し、高い持久性や認知機能に貢献することでHHPの実現に資する可能性を示唆する。まだまだ現場応用までには距離があるが、核磁気共鳴法 (NMR) によるヒト脳グリコーゲンの非侵襲的定量³⁸⁾を導入するなどして研究を進めることで、脳グリコーゲンはヒューマン・パフォーマンスを高く保ちながら種々の疾患を防ぐ予防の理学療法の標的として役立つかもしれない。

【文 献】

- 1) Brown AM: Brain glycogen re-awakened. *J Neurochem.* 2004; 89: 537-552.
- 2) Gollnick PD, Piehl K, et al: Selective glycogen depletion pattern in human muscle fibres after exercise of varying intensity and at varying pedalling rates. *J Physiol.* 1974; 241: 45-57.
- 3) Karlsson J, Saltin B: Diet, muscle glycogen, and endurance capacity. *J Appl Physiol.* 1971; 31: 203-206.
- 4) Bergstrom J, Hultman E: Muscle glycogen synthesis after exercise: an enhancing factor localized to the muscle cells in man. *Nature.* 1966; 210: 309-310.
- 5) Goforth HW, Laurent D, et al: Effects of depletion exercise and light training on muscle glycogen supercompensation in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: E1304-E1311.
- 6) Fitts RH, Courtright JB, et al: Muscle fatigue with prolonged exercise: contractile and biochemical alterations. *Am J Physiol.* 1982; 242: C65-73.
- 7) Sherman WM, Costill DL, et al: Effect of exercise-diet manipulation on muscle glycogen and its subsequent utilization during performance. *Int J Sports Med.* 1981; 2: 114-118.
- 8) Costill DL, Dalsky GP, et al: Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports.* 1978; 10: 155-158.
- 9) Murase T, Haramizu S, et al: Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288: R708-715.
- 10) Mc Ardle W, Katch F, et al: *Exercise Physiology, Energy, Nutrition & Human Performance.* Six Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- 11) Nishijima T, Soya H: Evidence of functional hyperemia in the rat hippocampus during mild treadmill running. *Neurosci Res.* 2006; 54: 186-191.
- 12) Ohiwa N, Saito T, et al: Differential responsiveness of c-Fos expression in the rat medulla oblongata to different treadmill running speeds. *Neurosci Res.* 2006; 54: 124-132.
- 13) Ohiwa N, Saito T, et al: Activation of A1 and A2 noradrenergic neurons in response to running in the rat. *Neurosci Lett.* 2006; 395: 46-50.

- 14) Soya H, Mukai A, et al: Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. *Neurosci Res.* 2007; 58: 341-348.
- 15) Timinkul A, Kato M, et al: Enhancing effect of cerebral blood volume by mild exercise in healthy young men: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res.* 2008; 61: 242-248.
- 16) Ide K, Schmalbruch IK, et al: Lactate, glucose and O₂ uptake in human brain during recovery from maximal exercise. *J Physiol.* 2000; 522: 159-164.
- 17) Quistorff B, Secher NH, et al: Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J.* 2008; 22: 3443-3449.
- 18) van Hall G, Strømstad M, et al: Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29: 1121-1129.
- 19) Larsen TS, Rasmussen P, et al: Non-selective beta-adrenergic blockade prevents reduction of the cerebral metabolic ratio during exhaustive exercise in humans. *J Physiol.* 2008; 586: 2807-2815.
- 20) Kong J, Shepel PN, et al: Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci.* 2002; 22: 5581-5587.
- 21) Pellerin L, Bergersen LH, et al: Cellular and subcellular distribution of monocarboxylate transporters in cultured brain cells and in the adult brain. *J Neurosci Res.* 2005; 79: 55-64.
- 22) Tsacopoulos M, Magistretti PJ: Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci.* 1996; 16: 877-885.
- 23) Benarroch EE: Glycogen metabolism: metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Neurology.* 2010; 74: 919-923.
- 24) Suh SW, Bergher JP, et al: Astrocyte glycogen sustains neuronal activity during hypoglycemia: studies with the glycogen phosphorylase inhibitor CP-316,819 ([R*,S*]-5-chloro-N-[2-hydroxy-3-(methoxymethylamino)-3-oxo-1-(phenylmethyl)propyl]-1H-indole-2-carboxamide). *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321: 45-50.
- 25) Herzog RI, Chan O, et al: Effect of acute and recurrent hypoglycemia on changes in brain glycogen concentration. *Endocrinology.* 2008; 149: 1499-1504.
- 26) Cruz NF, Dienel GA: High glycogen levels in brains of rats with minimal environmental stimuli: implications for metabolic contributions of working astrocytes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22: 1476-1489.
- 27) Gibbs ME, Anderson DG, et al: Inhibition of glycogenolysis in astrocytes interrupts memory consolidation in young chickens. *Glia.* 2006; 54: 214-222.
- 28) Wender R, Brown AM, et al: Astrocytic glycogen influences axon function and survival during glucose deprivation in central white matter. *J Neurosci.* 2000; 20: 6804-6810.
- 29) Duran J, Saez I, et al: Impairment in long-term memory formation and learning-dependent synaptic plasticity in mice lacking glycogen synthase in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33: 550-556.
- 30) Suzuki A, Stern SA, et al: Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell.* 2011; 144: 810-823.
- 31) Matsui T, Soya S, et al: Brain glycogen decreases during prolonged exercise. *J Physiol.* 2011; 589: 3383-3393.
- 32) Matsui T, Soya H: Brain glycogen decrease and central fatigue during prolonged exercise. *Physiol News.* 2012; 19-22.
- 33) 松井崇, 征矢英昭: 脳グリコーゲンの減少と中枢性疲労. *体育の科学.* 2010; 60: 707-804.
- 34) 松井崇, 大室秀樹・他: 運動時の脳でエネルギーとなる乳酸. *体育の科学.* 2015; 65: 633-639.
- 35) James DE, Kraegen EW: The effect of exercise training on glycogen, glycogen synthase and phosphorylase in muscle and liver. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1984; 52: 276-281.
- 36) Matsui T, Ishikawa T, et al: Brain glycogen supercompensation following exhaustive exercise. *J Physiol.* 2012; 590: 607-616.
- 37) Matsui T, Soya H: Brain glycogen decrease and supercompensation with prolonged exhaustive exercise. *Springer Science+Business Media, New York,* 2013, pp 253-264.
- 38) Oz G, Kumar A, et al: Human brain glycogen metabolism during and after hypoglycemia. *Diabetes.* 2009; 58: 1978-1985.