

依頼総説

認知機能亢進のための運動・栄養処方策定に向けて

橋本 健志、I Wayan Yuuki、Dong Yi、杉本 岳史

立命館大学スポーツ健康科学部 / 立命館大学スポーツ健康科学研究科

表題に挙げたように、認知機能亢進のための運動・栄養処方策定に向けて、我々はどのように取り組んでいけばいいのだろうか。基本的に、運動や栄養を一過的に施した際、認知機能の亢進が認められれば、そのような運動や栄養処方を習慣的/慢性的に実施することによって、恒常的に高い認知機能を維持することが可能となると考えることに違和感はないであろう。しかしながら、急性の認知機能向上効果と慢性的な認知機能亢進作用とをつなぐ知見は極めて乏しい。そもそも、認知機能亢進に関わる急性および慢性効果の機序については多面的であり、十分な理解は進んでいない。本総説では、脳代謝の中でも乳酸代謝が認知機能を決定する重要な生理学的因子である可能性について言及する。また、付随した生理活性物質についても概説する。さらには、運動処方と栄養処方の併用の可能性についても考える。最後に、今後の研究展開を考える上で重要となるプラットフォームについて紹介する。

キーワード：実行機能 乳酸 脳由来神経栄養因子 三次元骨格筋培養細胞 急性効果と慢性効果

I はじめに

習慣的な運動は、認知機能亢進に有益であることはよく知られている^{1), 2)}。運動誘発性の生理活性物質 (i.e., エクサカイン) が生体内の各器官に好適に作用することに基づき「運動は真の万能薬である」と言われている所以である³⁾。一般的に、習慣的な運動が生体に及ぼす影響は反復運動の結果であり、したがって運動に対する急性反応 (例えばエクサカインの産生など) の累積的な効果と考えることができるのではないだろうか。同様に、認知機能を向上・改善するために有益な急性運動は、これはまさしく一過性の反応であるが、慢性的な運動トレーニングとして継続的に繰り返すことで恒常的な認知機能にも有益であると考えするのが合理的であろう。実際に、筋肥大の観点で、本稿に関係する運動・栄養処方の知見を紹介する。筋タンパク質合成と分解の出納バランスが正に作用することで効果的な筋肥大が期待できるが、Birdらは、レジスタンス運動に併用して、炭水化物、必須アミノ酸、炭水化物と必須アミノ酸の混合物を摂取した際の急性の筋分解の程度をプラセボ摂取と比較したところ、炭水化物と必須アミノ酸の混合物摂取条件が最も筋タンパク質分解を抑制した。さらに、これら4つの条件の運動・栄養処方を12週間継続した際の慢性効果を評価したところ、急性の筋タンパク質分解の抑制程度に比例して除脂肪量が増加し、最も筋タンパク質分解が抑制

された炭水化物と必須アミノ酸の混合物摂取群での除脂肪量増加が顕著であった⁴⁾。つまり、急性的に筋タンパク質の出納バランスを正に促す運動・栄養処方を継続することで、効果的な筋肥大を具現化することができると考えられる。一方、脳機能においては、慢性的・習慣的な運動によって認知機能が向上・改善する機序、特に認知機能に対する急性運動の効果が慢性運動の認知機能をどのように決定するかは、不明瞭なままである。

エビデンスレベルは運動よりも低いものの、認知機能の向上に寄与し得る栄養素はいくつか報告されている。ただし、上述した運動と同様、栄養素の急性・慢性効果の機序もまた、極めて不明瞭である。したがって、認知機能亢進のための適切な運動処方ならびに栄養処方を策定するために、脳機能に対する急性な運動や栄養の効果に関する知見を積み上げ、機序を明らかにしていくとともに、慢性効果の機序と対比し、整理していくことが重要となる。本稿では、この視点から、認知機能亢進のための運動・栄養処方策定に向け、現状の理解と今後の方向性について考え方や視点を整理したい。

II 慢性運動適応に関する認知機能亢進のための運動強度と運動様式 ～単回の運動誘発性エネルギー基質「乳酸」の視点～

本稿では、認知機能の中でも、実行機能に着目する。実行機能は、ワーキングメモリや注意判断能力、課題に対しての柔軟性や解決するための能力など、社会生活を送る上で重要な機能である抑制能力のことである⁵⁾。具体的には、低い実行機能は、認知症発症リスクの増加⁶⁾や高齢者における転倒リスクの増加⁷⁾、そしてサッカーなどの競技性スポーツにおいては、乏しい状況判断能力といった低いスポーツパフォーマンスレベル⁸⁾に関与するとされる。また、最近ではウェルビーイングに関係することも示唆されている⁹⁾。したがって、実行機能を改善・亢進させることは、スポーツパフォーマンスの向上のみならず、豊かな社会生活を送る上で重要な事項であると考えられる。

さて、習慣的な運動の認知機能に対する効果を考える上で、加齢による認知機能の減弱化を考慮すると、いくつかの生理学的要因との関連が推察される。例えば、脳に対する加齢の有害な影響は、負の生理学的および解剖学的変化、すなわち、血行動態やシナプス可塑性、脳容積の減少などを含むのに対し、身体活動は、脳に対するこうした有害な影響を防止し、新しいニューロンの形成、神経細胞の増殖、および機能的なニューラルネットワークの統合を含む脳の変化を誘導する^{10), 11)}。特に、神経形成、シナプス形成、血管新生、および脳容積の増加などの構造変化は、認知能力に対する慢性運動の有益な効果の特徴であると思われる²⁾。

米国スポーツ医学会 (ACSM) と米国心臓協会 (AHA) は、健康を増進し、維持するために、18～65歳の健常成人では、中強度の運動を少なくとも30分間、週5日間、または激しい運動の場合は20分間、週3日間といった十分な量の運動を行うことを推奨している¹²⁾。特に、長期/慢性高強度間欠的運動トレーニング (すなわち、High-Intensity Interval Training: HIIT) は、健常者の心血管および代謝機能の亢進に加えて運動能力を増加させる上で、長期/慢性中強度持続性運動トレーニング (Moderate-Intensity Continuous Training: MICT) よりも効果的であるとされる^{13)～15)}。MICTに対するHIITの有効性は、認知機能にも関連する。実際、Mekariらは、HIITが若年成人におけるMICTよりも実行機能の改善に効果的であることを実証した¹⁶⁾。この生理的機序は不明であるが、単回の高強度間欠的運動は、中強度持続性運動などの一般的な運動様式よりも多くの乳酸を産生することを考えると、生体に対する乳酸の有益な効果のいくつかが関係している可能性がある¹⁷⁾。例えば、脳機能を改善するのに好ましい急性運動は、それを継続的に反復

する慢性運動効果としても脳機能亢進に有益であるという考えは妥当であると考えられる。実際に、Vossらは、中強度の急性有酸素運動が認知機能を亢進し、その程度は、認知機能に対する慢性的な運動効果と関連することを示した¹⁸⁾。すなわち、認知機能の亢進に対する急性の運動効果は、それを継続/習慣化した際の慢性の運動効果を予測できるとの示唆である。一方、著者らは、単回の高強度間欠的運動が中強度持続性運動よりもより多くの乳酸産生を伴い、より効果的に実行機能を改善することを示した。これは、単回・急性の高強度間欠的運動およびHIIT (慢性運動) による認知機能の向上に対する乳酸の潜在的有益性を示唆するものである¹⁹⁾。

III 脳内乳酸代謝と実行機能 ～スポーツの現場では～

代謝に関しては、脳は安静時、主にグルコースに依存するが、高強度の運動時には、脳は乳酸の供給に依存するようになる^{20), 21)}。単回の高強度間欠的運動を繰り返すと、筋グリコーゲンの枯渇により全身の血中乳酸の増加が減弱し、運動誘発性の実行機能亢進を維持できなくなる²²⁾。特に、単回の高強度間欠的運動は、実行機能を改善する程度までニューロンを活性化し、興奮レベルを促進する可能性がある^{19), 23), 24)}。ニューロンの活性化は、神経伝達物質やイオンの輸送によるエネルギー必要量の増加をもたらすが、ニューロンは生体内において、乳酸をエネルギー基質として優先的に利用する^{25), 26)}。ここで、激しい運動に反応して動脈/全身の乳酸値が持続的に上昇すると、急性神経エネルギー需要を満たすためのエネルギー基質としての乳酸の供給が促進される^{27)～29)}。実際、状況は異なるものの、ラットに100mMのL-乳酸塩を静脈内注入すると、外傷性脳損傷後の脳ATP生成が維持され、認知機能の回復が促進されている³⁰⁾。また、Skriverらは、全身の乳酸濃度と高次脳機能の獲得・維持との間に相関関係があることを報告している³¹⁾。さらに、乳酸はシナプスの活性、記憶形成、および神経可塑性を促進する^{32)～34)}。これらの知見は、認知能力といった脳機能が乳酸の供給に依存することを示唆する。実際、著者らは、高強度間欠的運動を繰り返すことにより、運動中の血中乳酸濃度 (末梢乳酸代謝) の増減を操作し、脳の乳酸取り込み量 (乳酸動静脈較差) が実行機能に影響するかどうかを評価した³⁵⁾。その結果、脳の乳酸取り込みが動脈の乳酸濃度と比例関係にあり、脳への乳酸供給が不十分であると、これまで認知機能と関連すると考えられていた脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF) やカテコールアミンの増加^{24), 36), 37)}に関係なく、運動誘発性の実行機能亢進効果を減弱させる可能性があることを見出し

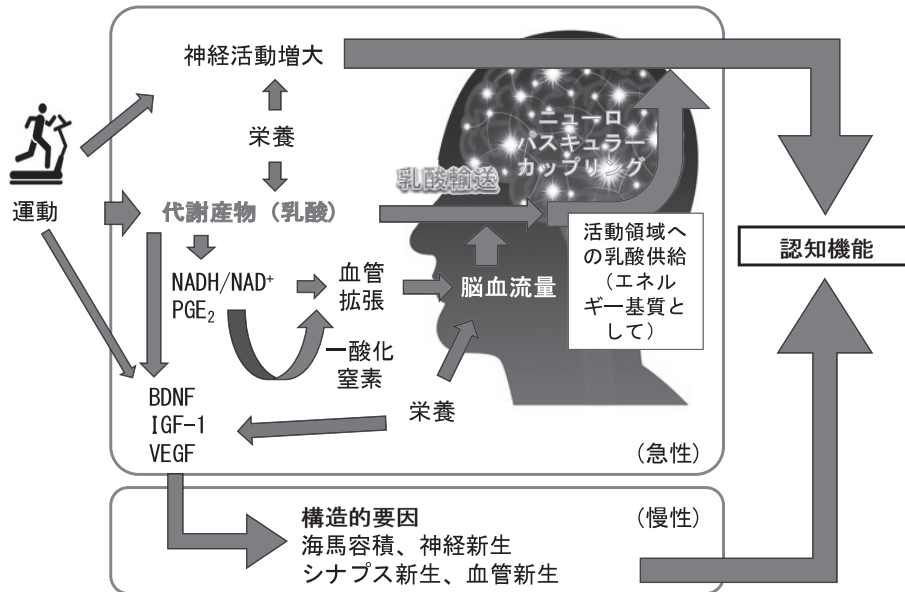


図1 運動の認知機能に対する急性ならびに慢性効果 (Hashimotoら, 2021⁴³⁾を改変)

た³⁵⁾。つまり、脳はエネルギー源として乳酸に依存するため、血中乳酸の変動は運動中および運動後の認知能力に影響を及ぼす。このことは、脳機能に対する一過性の運動（すなわち筋収縮）の急性的な意義を説明しているのではないだろうか。

ところで、サッカーやラグビーでは、前半と後半に分かれて試合が構成されているが、前半と後半の血中乳酸濃度はどのようになっているだろうか。Krustrupらは、サッカーにおける乳酸濃度を測定し、前半の開始局面での乳酸濃度が最も高く、前半が終了するにかけて、そして後半が開始してから終了するにかけて漸減することを示した³⁸⁾。おそらく、サッカーにおける繰り返しの運動（筋収縮）時の解糖系の代謝亢進によって、乳酸のoriginである筋グリコーゲンが減少していき、その結果、解糖系の代謝ならびに乳酸産生が減弱した結果を反映しているものと考えられる^{39)~41)}。従来、いわゆる“疲労物質”である乳酸が試合の後半にかけて漸増し、それが脳を含めた全身の疲労を引き起こしてパフォーマンスを低下させ、失点に繋がると考えてしまいがちであるが、上述した知見からは、逆に運動中の骨格筋や脳の“エネルギー基質”である乳酸^{42), 43)}が減少・枯渇していくことが、全身疲労に繋がると考える方が適切かもしれない。

では、この観点から、パフォーマンスの低下を抑制するにはどのような施策が考えられるであろうか。まず、試合に臨むにあたって、いわゆるグリコーゲンローディングにより、十分に筋グリコーゲンが貯蔵されている方が良いと考えられる⁴⁴⁾。加えて、例えば試合の前半と後半のインターバル休憩時に、乳酸を補給する

ような栄養戦略も考えられる。ただし、残念ながら、著者らを含めて、乳酸を経口摂取して血中濃度を有意にかつ持続的に高めることに成功していない。一方、グルコースとフルクトースの混合物が乳酸代謝や糖質代謝を亢進し⁴⁵⁾、持久性運動パフォーマンスを向上させることが報告されている⁴⁶⁾。今後のさらなる研究成果を期待したい。

IV 運動誘発性の乳酸が紡ぐ、認知機能亢進に対する運動の急性ならびに慢性効果と運動様式的应用

Griffinら (2011) は、短期記憶能力の向上が、BDNFの急性増加に関連することを示唆した³⁷⁾。さらに、より高いレベルの短期記憶能力を維持するために、全身性BDNFの急性的な亢進が繰り返されることが重要であるとしている³⁷⁾。これに関連して、認知機能に対する慢性運動の効果は、レジスタンス運動トレーニングによる筋肥大に見られるように、単回の運動誘発性生理学的効果が繰り返されることによって決定され、上述した単回の運動が誘発するいくつかの生理学および生物学的因子（例えば、BDNF）の変化は、このような慢性運動効果と急性運動効果を部分的に関連付ける可能性がある。

付随して、乳酸の間接的影響にも焦点を当てるべきである。成長因子群の中でもBDNFは、特に大脳皮質と海馬において、神経新生、シナプス可塑性などを促進することにより、構造的変化を基盤とする認知機能の改善に関与する重要な因子である可能性があ

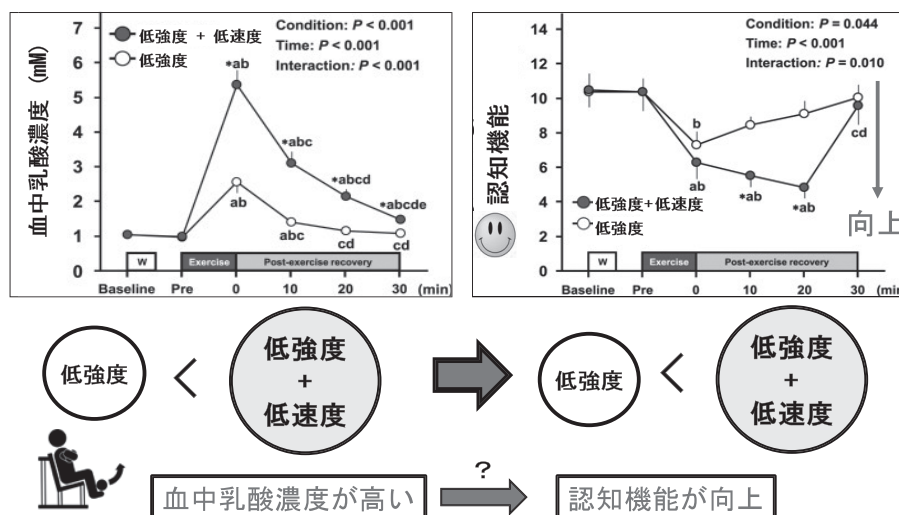


図2 運動誘発性乳酸濃度の増加と認知機能亢進の関係 (Doraら, 2021⁵⁴)を改変)

る^{43), 47)}。興味深いことに、スポーツ活動を実施している若年男子学生において、安静時の乳酸塩投与は血中BDNFの増加を誘発したことが報告されている⁴⁸⁾。さらに、若年健常被験者において、急性運動に対する血中乳酸濃度の増加は、血清BDNFの増加と相関することも報告されている⁴⁹⁾。さらに、急性の間欠的スプリント運動による血中乳酸濃度上昇は、血中BDNF濃度のみならず、インスリン様成長因子 (Insulin-Like Growth Factor-1: IGF-1) および血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) の増加と関連し、認知機能を改善したことも報告されている⁵⁰⁾。VEGFに関して、Morlandらは、動物モデルにおいて、7週間のHIITおよび/または乳酸ナトリウム注射が、脳のVEGFおよび血管新生を促進することを示した⁵¹⁾。これらの結果は、単回の運動によって産生される乳酸または外因性に投与された乳酸塩のいずれも、BDNFやVEGFなどの成長因子群の発現およびその後の脳の構造適応を促進させる誘因となり (慢性適応)、したがって認知機能の改善に寄与する可能性があることを示唆している^{17), 43)}。つまり、慢性的な (すなわち、反復/習慣的な) 運動トレーニング/身体活動を介した脳の一般的な構造変化と、付随した認知機能の維持・亢進に、少なくとも部分的には成長因子群と、それらをその都度の運動で活性化する乳酸産生が関わっている可能性がある (図1)。

レジスタンス運動は、筋肉減弱症、骨粗鬆症、代謝機能不全のリスク低下など、いくつかの健康上の利益と関連していることを考慮すると、この種の運動は、生活の質を改善するためにも魅力的である⁵²⁾。局所的なレジスタンス運動は、一般的に、高強度運動でより多くの乳酸を産生するが、著者らは運動直後の実行機能を用量依存的に増強することを見出した⁵³⁾。著者ら

はまた、運動強度が低いにもかかわらず相当量の乳酸産生を伴う遅い速度で運動するレジスタンス運動が、通常の速度のレジスタンス運動よりも効果的に実行機能を改善することを見出した⁵⁴⁾。興味深いことに、より低い運動負荷の適用にもかかわらず、ゆっくりとした筋収縮速度と緊張力発生による“スローレジスタンス運動”は、高強度レジスタンス運動と同等の血中乳酸応答を惹起し、運動誘発性の実行機能亢進をもたらした⁵⁵⁾。したがって、単回の運動により誘発される乳酸に焦点を当て、運動様式 (運動処方) を検討することは、認知機能亢進を含む脳機能向上のための適切な運動処方を策定するために有効な戦略となるかもしれない (図2)。今後、運動処方がもたらす認知機能亢進の急性応答と慢性応答の関連性に着目した研究成果と、そうしたエビデンスに基づく現場応用が切望される。

V 認知機能亢進のための運動と栄養の併用戦略

運動習慣に加え、食生活もブレインヘルスにとって重要であることが知られている^{56), 57)}。実際、地域在住高齢者や軽度認知症患者の認知機能に対して、クロロゲン酸を含む飲料の継続摂取効果を認めた報告がある^{58), 59)}。また、運動処方と栄養処方を併用した研究も存在する。Blumenthalらは、中高齢者を対象に、有酸素運動と抗高血圧食の実行機能に対する慢性効果を検討したところ、これらを併用することで最も効果的に実行機能を高めることを報告している⁵⁶⁾。しかしながら、こうした研究は依然として乏しく、様々な介入研究が必要である。

上述したように、運動・栄養処方を策定するにあたり、認知機能亢進に対する単回の運動・栄養併用効果

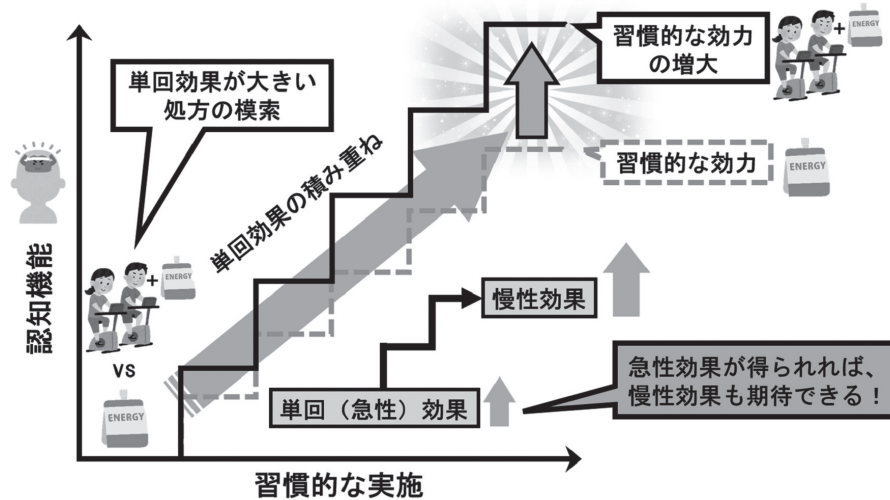


図3 運動と栄養の急性ならびに慢性効果の検証（著者による作図）

を増強する戦略が有効かもしれない。実際、栄養素によっては、認知機能充進に対する単回の摂取効果が認められている⁶⁰⁾。Tsukamotoらは、有酸素運動の実施前に高濃度のココアフラバノールを摂取したところ、低濃度のそれに比して効果的に実行機能を充進することを認めている⁶¹⁾。上述した運動誘発性の乳酸産生を利用した運動処方に応用戦略に加えて、認知機能充進に作用する栄養素を併用し、認知機能充進をさらに高める方略の有効性は今後の検討課題である。

その他の興味深い栄養素として、ココナッツオイルなどに多く含有される中鎖脂肪酸が挙げられる。中鎖脂肪酸は、肝臓でケトン体という代謝産物の産生を促す。このケトン体が、グルコースや乳酸と同じように、脳の神経活動を支えるエネルギー基質として利用され、認知機能充進に寄与することが示唆されている⁶²⁾。中鎖脂肪酸の効果として、興味深いことに、今までは脳のエネルギー代謝能が低下している高齢者や認知症患者による、認知機能の維持ないし充進が一般的とされていたが^{63), 64)}、近年では、脳のエネルギー代謝能が減弱化していないであろう若年者の認知機能充進も確認されてきている^{65), 66)}。その機序に関しては、まだ不明瞭な点が多いが、中鎖脂肪酸が幅広い年齢層の認知機能における有効性を示す栄養成分であることは間違いない。

図1で記載した運動と同様に、中鎖脂肪酸の摂取は、認知機能に好適な作用をもたらす因子の発現にも関与する。例えば、認知機能と関連する神経保護作用・成長作用のある栄養因子（BDNF）の増加⁶⁷⁾や、脳のエネルギー代謝に関わる因子（NAD⁺/NADH比）の増加に関与する⁶⁸⁾。このように、運動に加えて様々な栄養素を組み合わせ、認知機能充進効果を探索していくことは、より効果的な認知機能充進施策を策定す

る上で重要なアプローチであろう。その際、習慣的な運動・栄養処方の効力（慢性効果）を増大させるため、急性効果に着目して検証する戦略が有効であると考えられる（図3）。

VI 三次元培養骨格筋を用いた新たな運動・栄養処方の探索戦略

上述したように、乳酸は脳に有益なエネルギー基質として認知機能に寄与するのみならず、運動誘発性マイオカイン（すなわち収縮筋誘発性の生理活性因子、エクサカイン）として、脳機能の維持・向上に作用し得るBDNFやVEGFなどのタンパク質発現を高める作用を有する（図1）⁴³⁾。一方、運動に対する急性反応の中で、同じくマイオカインと考えられているカテプシンBやイリシンが血液脳関門を通過し、BDNF産生を充進し、それによって神経新生、記憶および学習機能を改善することを示唆する証拠が蓄積されつつある⁶⁹⁾。このように、脳機能に好適に作用すると考えられる運動由来の因子について研究していく上で、骨格筋を標的にすることは理に適っている。

乳酸をはじめとする収縮筋由来マイオカインを検証する研究には、従来から平面（2D）骨格筋培養細胞株（以下、2D培養筋）^{70), 71)}や実験動物から単離した筋組織⁷²⁾などの骨格筋モデルに対する外的刺激が用いられてきた。外的刺激は主に電気刺激（Electrical Pulse Stimulation；EPS）と薬理的刺激（e.g., 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide: AICAR, Caffeine）に分けられる。EPSは、物理的な筋収縮を示し、生体内で起こり得る運動に伴う全体的な細胞内シグナルの活性化（e.g., Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II: CaMK II, Peroxisome prolifera-

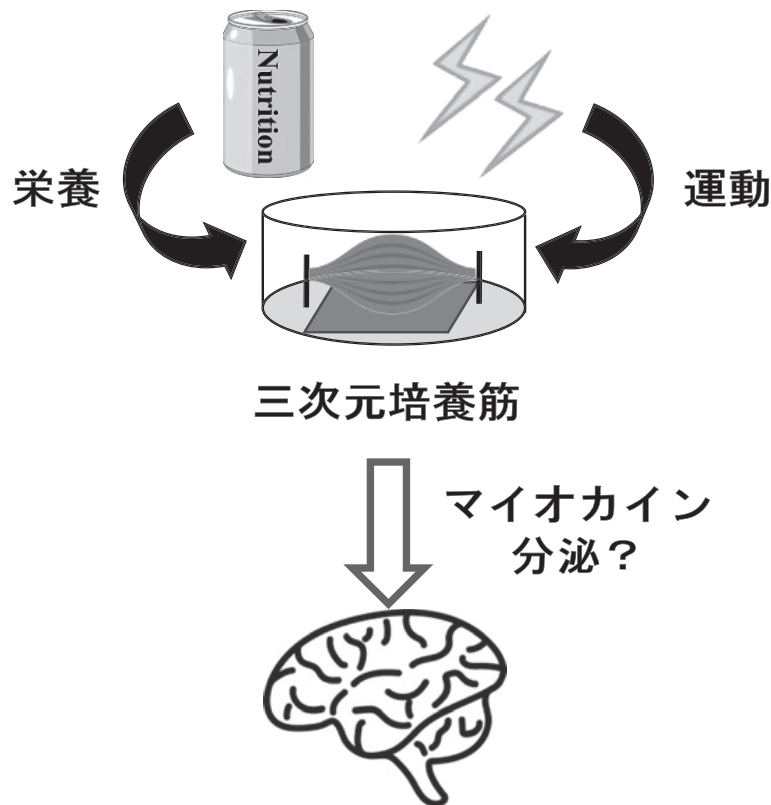


図4 3D培養筋を活用した、運動（電気刺激）と栄養の併用効果の検討（著者による作図）

tor-activated receptor-Gamma Coactivator (PGC) - 1 α , AMP-activated protein kinase: AMPKリン酸化)を模倣する⁷³⁾。しかしながら、薬剤添加は、生体内で起こり得る運動に伴う細胞内シグナルの活性化を部分的にしか模倣することができない⁷³⁾。したがって、収縮筋由来マイオカインの同定にはEPSが適していると考えられる。ただし、2D培養筋は、組織固有の構造、機械的および生化学的機能や細胞間連関が失われているため、*in vivo*の骨格筋組織とは大幅に異なる^{74), 75)}。単離された筋組織 (*ex vivo*) は、筋線維が主にコラーゲンによって構成される細胞外マトリックス内に束として配置され、均一に整列した複雑な構造を持っており⁷⁶⁾培養細胞よりも成熟度が高い。しかしながら、その筋組織は実験動物から単離するため、倫理的に多くの検体を扱うことが困難である。重要なことに、米国環境保護庁は2035年までに哺乳類の実験使用中止を発表しており⁷⁷⁾、動物倫理の観点で動物実験の制限が厳しくなっている^{74), 78), 79)}。したがって、当該分野において、汎用性が高く、筋がより成熟したanimal freeな骨格筋モデルが必要とされている。これらをまとめると、収縮筋由来マイオカイン研究には、生体筋に近い高度に発達した培養系に対してEPSを印加することで、適切に評価検証できると考えられる。

三次元（3D）骨格筋培養細胞（以下、3D培養筋）は、構造的には筋線維が高度に密集し、平行に配向した束状の構造を持ち、生体筋で見られるようなサルコメア構造を形成する^{80), 81)}。さらに、機能的には力-長さ関係を示し、生化学的には生体筋で見られるようなジストロフィンタンパク質の細胞膜上への局在や、2D培養系と比較して筋の分化成熟に関連するタンパク質であるmyogeninやmyosin heavy chain (MyHC)の発現量の増加、さらには筋細胞の融合指標であるfusion indexの増加を示す^{75), 82)~84)}。したがって、3D培養筋は生体筋の構造を再現することができる^{75), 85), 86)}ことから、当該分野において非常に注目されている新規骨格筋培養モデルである。注目すべき点として、当該3D培養筋では2D培養筋より高い筋内発現を示すマイオカインも存在することから⁸⁷⁾、2D培養では不明瞭であった知見を明確にできる可能性がある。また、当該3D培養筋は分化すると筋管が平行に配向するため、2D培養筋よりもEPSによって誘発される筋収縮力が10倍も高い⁸¹⁾。さらに、2D培養筋では筋細胞が培養プレートに付着しているのに対し、3D培養筋では培養プレートに非接着の状態でも筋細胞を培養することができる。この特性を活かすことができれば、3D培養筋の長軸方向への収縮域を広げ、従

来の3D培養筋よりも大きな収縮挙動を誘導することができる可能性がある。これらのことから、2D培養筋よりも、3D培養筋を活用の方が機械的筋収縮刺激に対するマイオカイン分泌を検討するのに妥当であると考えられ、従来の2D培養筋における薬剤添加では不明瞭であった、「骨格筋収縮が脳機能関連マイオカインを分泌させるかの是非」の解明に対して、当該3D培養がアプローチできる可能性がある。実際に著者らは、3D培養筋に対するEPS誘発性の筋収縮刺激が脳機能に好適と考えられているカテプシンBやイリシン分泌を増加させるかを検証した。その結果、3D培養筋におけるEPS誘発性の筋収縮刺激は、イリシンの分泌を亢進したが、これまで収縮筋誘発性のマイオカインとされたカテプシンBの分泌亢進は認められなかった⁸⁸⁾。さらに、最近、3D培養筋に対するEPS誘発性の筋収縮刺激に加えて、栄養素を併用することの筋肥大効果についても検証した。栄養素として、豊富な栄養物を含み、特に骨格筋肥大に効果的であるトリテルペン類が含まれているマカを使用した結果、EPS誘発性の筋収縮刺激とマカの併用は、効果的に筋収縮タンパク質であるミオシン重鎖の発現を亢進した^{89),90)}。当該研究ではマイオカイン分泌の検討は実施していないが、今後、筋収縮刺激と栄養素の併用が脳機能に好適なマイオカインの分泌に及ぼす影響について、3D培養筋を活用することが期待される(図4)。

VII まとめ

習慣的運動/身体活動が認知機能に及ぼす好適な影響の潜在的な機序は多元的であると考えられる。特に、神経新生、シナプス形成、血管新生、および脳容積の増加のような脳の構造変化は、単回の急性運動では達成が難しく、急性運動誘発性の様々な生理学的ストレスの累積効果が必要とされることが、慢性運動効果の特徴である可能性がある。また、栄養処方についても同様の考え方ができよう。総じて、一過性の(急性の)運動・栄養処方に対する生理反応が、認知機能の改善に有効なものであれば、慢性的な運動・栄養処方を介して継続的に繰り返すことで、認知機能を含む高次脳機能の亢進にも有益であると考えるのが合理的である。この観点から、認知機能亢進を効果的にもたらす運動・栄養処方を開発するために、認知機能に対する急性効果の背景にある機序を理解することは有用であろう。なかでも、脳代謝は認知機能を決定する重要な生理学的因子である可能性がある。特に、神経活動の亢進に対応した乳酸の供給が、運動による実行機能亢進に関与している可能性がある。さらに、収縮筋から分泌するマイオカインも、認知機能亢進に対する重要な生理学的因子である。

収縮筋の代謝産物ならびにマイオカインの研究で

は、骨格筋が標的となる。特に、分子機序を明らかにする上で、骨格筋細胞に対する運動(電気刺激による筋収縮)と栄養の効果を直接的に検討できる三次元培養筋の有用性は、今後さらに高まると考えられる。

脳機能亢進のためのスポーツ栄養科学は、まだ初発段階にあると思われる。今後は、本稿で取り扱った観点から、機序解明を探究する基礎研究と、その結果を実践する応用研究を往還して、さらなる知見を積み上げていくことが期待される。

謝辞

本稿の基盤となった研究活動にお力添え賜りました関係者各位、ご協力賜りました対象者の皆様、そして科学研究費に感謝申し上げます。

利益相反

本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

著者貢献

TH: 初稿ならびに最終稿の執筆、最終確認; IWY: 第V項の執筆、図3の作成、最終確認; DY: 第VI項の執筆、図4の作成、最終確認; TS: 第VI項の執筆、最終確認

文献

- 1) Gomez-Pinilla, F., Hillman, C.: The influence of exercise on cognitive abilities, *Compr. Physiol.*, 3, 403-428 (2013)
- 2) Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., et al.: Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits, *Front. Psychol.*, 9, 509 (2018)
- 3) Fiuza-Luces, C., Garatachea, N., Berger N.A., et al.: Exercise is the real polypill, *Physiology.*, 28, 330-358 (2013)
- 4) Bird, S.P., Tarpinning, K.M., Marino, F.E.: Independent and combined effects of liquid carbohydrate/essential amino acid ingestion on hormonal and muscular adaptations following resistance training in untrained men, *Eur. j. Appl. physiol.*, 97, 225-238 (2006)
- 5) Monsell, S.: Task switching, *Trends. cog. sci.*, 7, 134-140 (2003)
- 6) Woods, S.P., Tröster, A.I.: Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease, *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 9, 17-24 (2003)
- 7) Martin, K.L., Blizzard, L., Wood, A.G., et al.: Cognitive

- function, gait, and gait variability in older people: a population-based study, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 68, 726-732 (2013)
- 8) Vestberg, T., Gustafson, R., Maurex L., et al.: Executive functions predict the success of top-soccer players, *PLoS. One.*, 7, e34731 (2012)
 - 9) Toh, W.X., Yang, H.: Do Cognitive Resources Matter for Eudaimonia? The Role of Inhibitory Control in Psychological Well-being, *Trends. in. Psychology.*, doi:https://doi.org/10.1007/s43076-022-00193-4 (2022)
 - 10) Matura, S., Fleckenstein, J., Deichmann, R., et al.: Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial, *Transl. Psychiatry.*, 7, e1172 (2017)
 - 11) Tyndall, A.V., Clark, C.M., Anderson, T.J., et al.: Protective Effects of Exercise on Cognition and Brain Health in Older Adults, *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, 46, 215-223. (2018)
 - 12) Haskell, W.L., Lee, I.M., Pate, R.R., et al.: Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 39, 1423-1434 (2007)
 - 13) Helgerud, J., Hoydal, K., Wang E., et al.: Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 39, 665-671 (2007)
 - 14) Hood, M.S., Little, J.P., Tarnopolsky, M.A., et al.: Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 43, 1849-1856 (2011)
 - 15) Talanian, J.L., Galloway, S.D., Heigenhauser, G.J., et al.: Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women, *J. Appl. Physiol.*, 102, 1439-1447 (1985)
 - 16) Mekari, S., Earle, M., Martins, R., et al.: Effect of High Intensity Interval Training Compared to Continuous Training on Cognitive Performance in Young Healthy Adults: A Pilot Study, *Brain. sci.*, 10, doi:10.3390/brainsci10020081 (2020)
 - 17) Brooks, G.A., Arevalo, J.A., Osmond, A.D., et al.: Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *J. Physiol.*, 600, 1229-1251 (2022)
 - 18) Voss, M.W., Weng, T.B., Narayana-Kumanan, K., et al.: Acute Exercise Effects Predict Training Change in Cognition and Connectivity, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 52, 131-140 (2020)
 - 19) Tsukamoto, H., Suga, T., Takenaka, S., et al.: Greater impact of acute high-intensity interval exercise on post-exercise executive function compared to moderate-intensity continuous exercise, *Physiol. Behav.*, 155, 224-230 (2016)
 - 20) Quistorff, B., Secher, N.H., Van, Lieshout, J.J., Lactate fuels the human brain during exercise, *FASEB. J.*, 22, 3443-3449 (2008)
 - 21) van Hall, G., Stromstad, M., Rasmussen, P., et al.: Blood lactate is an important energy source for the human brain, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 29, 1121-1129 (2009)
 - 22) Tsukamoto, H., Suga, T., Takenaka, S., et al.: Repeated high-intensity interval exercise shortens the positive effect on executive function during post-exercise recovery in healthy young males, *Physiol. Behav.*, 160, 26-34 (2016)
 - 23) Egner, T., Hirsch, J.: The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task, *Neuroimage.*, 24, 539-547 (2005)
 - 24) McMorris, T.: Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies, *Physiol. Behav.*, 165, 291-299 (2016)
 - 25) Dalsgaard, M.K., Ide, K., Cai, Y., et al.: The intent to exercise influences the cerebral O₂/carbohydrate uptake ratio in humans, *J. Physiol.*, 540, 681-689 (2002)
 - 26) Kempainen, J., Aalto, S., Fujimoto, T., et al.: High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans, *J. Physiol.*, 568, 323-332 (2005)
 - 27) Barros, L.F.: Metabolic signaling by lactate in the brain, *Trends. Neurosci.*, 36, 396-404 (2013)
 - 28) Hu, Y., Wilson, G.S.: A temporary local energy pool coupled to neuronal activity: fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor, *J. Neurochem.*, 69, 1484-1490 (1997)
 - 29) Smith, D., Pernet, A., Hallett, W.A., et al.: Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 23, 658-664 (2003)
 - 30) Holloway, R., Zhou, Z., Harvey, H.B., et al.: Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat, *Acta. Neurochir.*, 149 919-927 (2007)
 - 31) Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J., et al.: Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers, *Neurobiology of learn. Mem.*, 116: 46-58 (2014)
 - 32) Schurr, A., West, C.A., Rigor, B.M.: Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation, *Science.*, 240, 1326-1328 (1988)
 - 33) Suzuki, A., Stern, S.A., Bozdagi, O., et al.: Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation, *Cell.*, 144, 810-823 (2011)

- 34) Yang, J., Ruchti, E., Petit, J.M., et al.: Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 111, 12228–12233 (2014)
- 35) Hashimoto, T., Tsukamoto, H., Takenaka, S., et al.: Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men, *FASEB. J.*, 32, 1417–1427 (2018)
- 36) Chmura, J., Nazar, K., Kaciuba-Uscilko, H.: Choice reaction time during graded exercise in relation to blood lactate and plasma catecholamine thresholds, *Int. J. Sports. Med.*, 15, 172–176 (1994)
- 37) Griffin, E.W., Mullally, S., Foley, C., et al.: Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males, *Physiol. Behav.*, 104, 934–941 (2011)
- 38) Krstrup, P., Mohr, M., Steensberg, A., et al.: Muscle and blood metabolites during a soccer game: implications for sprint performance, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 38, 1165–1174 (2006)
- 39) Allen, T.J., Hardin, C.D.: Influence of glycogen storage on vascular smooth muscle metabolism, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, ; 278, H1993–2002 (2000)
- 40) Febbraio, M.A., Dancy, J.: Skeletal muscle energy metabolism during prolonged, fatiguing exercise, *J. Appl. Physiol.*, 87, 2341–2347 (1999)
- 41) Segal, S.S., Brooks, G.A.: Effects of glycogen depletion and work load on postexercise O₂ consumption and blood lactate, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.*, 47, 514–521 (1979)
- 42) Hashimoto, T., Brooks, G.A.: Mitochondrial lactate oxidation complex and an adaptive role for lactate production, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 40, 486–494 (2008)
- 43) Hashimoto, T., Tsukamoto, H., Ando, S., et al.: Effect of Exercise on Brain Health: The Potential Role of Lactate as a Myokine, *Metabolites.*, 11, 813 (2021)
- 44) Beck, K.L., Thomson, J.S., Swift, R.J., et al.: Role of nutrition in performance enhancement and postexercise recovery, *Open. access. J. Sports. Med.*, 6, 259–267. (2015)
- 45) Lecoultre, V., Benoit, R., Carrel, G., et al.: Fructose and glucose co-ingestion during prolonged exercise increases lactate and glucose fluxes and oxidation compared with an equimolar intake of glucose, *Am. J. Clin. Nutr.*, 92, 1071–1079 (2010)
- 46) Azevedo, J.L., Tietz, E., Two-Feathers, T., et al.: Lactate, fructose and glucose oxidation profiles in sports drinks and the effect on exercise performance, *PLoS. One.*, 2, e927 (2007)
- 47) Mattson, M.P., Maudsley, S., Martin, B.: BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders, *Trends. Neurosci.*, 27, 589–594 (2004)
- 48) Schiffer, T., Schulte, S., Sperlich, B., et al.: Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans, *Neurosci. Lett.*, 488, 234–237 (2011)
- 49) Ferris, L.T., Williams, J.S., Shen, C.L.: The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 39, 728–734 (2007)
- 50) Kujach, S., Olek, R.A., Byun, K., et al.: Acute Sprint Interval Exercise Increases Both Cognitive Functions and Peripheral Neurotrophic Factors in Humans: The Possible Involvement of Lactate, *Front. Neurosci.*, 13, 1455 (2019)
- 51) Morland, C., Andersson, K.A., Haugen, O.P., et al.: Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR₁, *Nat. Commun.*, 8, 15557 (2017)
- 52) Winett, R.A., Carpinelli, R.N.: Potential health-related benefits of resistance training, *Prev. Med.*, 33, 503–513 (2001)
- 53) Tsukamoto, H., Suga, T., Takenaka, S., et al.: An acute bout of localized resistance exercise can rapidly improve inhibitory control, *PLoS. One.*, 12, e0184075 (2017)
- 54) Dora, K., Suga, T., Tomoo, K., et al.: Effect of very low-intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation on post-exercise inhibitory control, *Heliyon.*, 7, e06261 (2021)
- 55) Dora, K., Suga, T., Tomoo, K., et al.: 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, *J. Physiol. Sci.*, 71, 22 (2021)
- 56) Blumenthal, J.A., Smith, P.J., Mabe, S., et al.: Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial, *Neurology.*, 92, e212–e223. (2019)
- 57) Scarmeas, N., Luchsinger, J.A., Schupf, N., et al.: Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease, *JAMA.*, 302, 627–637 (2009)
- 58) Kato, M., Ochiai, R., Kozuma, K., et al.: Effect of Chlorogenic Acid Intake on Cognitive Function in the Elderly: A Pilot Study, *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 2018, 8608497, doi: 10.1155/2018/8608497. (2018)
- 59) Ochiai, R., Saitou, K., Suzukamo, C., et al.: Effect of Chlorogenic Acids on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Crossover Trial, *J. Alzheimers Dis.*, 72, 1209–1216 (2019)

- 60) Bell, L., Lamport, D.J., Butler, L.T., et al.: A Review of the Cognitive Effects Observed in Humans Following Acute Supplementation with Flavonoids, and Their Associated Mechanisms of Action, *Nutrients.*, 7, 10290-10306 (2015)
- 61) Tsukamoto, H., Suga, T., Ishibashi, A., et al.: Flavanol-rich cocoa consumption enhances exercise-induced executive function improvements in humans, *Nutrition.*, 46, 90-96 (2018)
- 62) Pellerin, L.: Food for thought: the importance of glucose and other energy substrates for sustaining brain function under varying levels of activity, *Diabetes. Metab.*, 36, S59-63 (2010)
- 63) Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., et al.: Effect of a ketogenic meal on cognitive function in elderly adults: potential for cognitive enhancement, *Psychopharmacology.*, 233, 3797-3802 (2016)
- 64) Page, K.A., Williamson, A., Yu, N., et al.: Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia, *Diabetes.*, 58, 1237-1244. (2009)
- 65) Ashton, J.S., Roberts, J.W., Wakefield, C.J., et al.: Medium chain triglycerides with a C8:C10 ratio of 30:70 enhances cognitive performance and mitigates the cognitive decline associated with prolonged exercise in young and healthy adults, *Physiol. Behav.*, 269, 114284 (2023)
- 66) Ashton, J.S., Roberts, J.W., Wakefield, C.J., et al.: The effects of medium chain triglyceride (MCT) supplementation using a C8:C10 ratio of 30:70 on cognitive performance in healthy young adults, *Physiol. Behav.*, 229, 113252 (2021)
- 67) Marosi, K., Kim, S.W., Moehl, K., et al.: 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons, *J. Neurochem.*, 139, 769-781 (2016)
- 68) Xin, L., Ipek, Ö., Beaumont, M., et al.: Nutritional Ketosis Increases NAD⁺/NADH Ratio in Healthy Human Brain: An in Vivo Study by ³¹P-MRS, *Front. Nutr.*, 5, 62 (2018)
- 69) Pedersen, B.K.: Physical activity and muscle-brain crosstalk, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 15, 383-392 (2019)
- 70) Furuichi, Y., Manabe, Y., Takagi, M., et al.: Evidence for acute contraction-induced myokine secretion by C2C12 myotubes, *PLoS. One.*, 13, e0206146 (2018)
- 71) Nedachi, T., Fujita, H., Kanzaki, M.: Contractile C2C12 myotube model for studying exercise-inducible responses in skeletal muscle, *Am.J.Physiol. Endocrinol. Metab.*, 295, E1191-204 (2008)
- 72) Mattingly, A.J., Laitano, O., Clanton, T.L.: Epinephrine stimulates CXCL1 IL-1 α , IL-6 secretion in isolated mouse limb muscle, *Physiol. Rep.*, 5, e13519 (2017)
- 73) Carter, S., Solomon, T.P.J.: In vitro experimental models for examining the skeletal muscle cell biology of exercise:the possibilities,challenges and future developments, *Pflugers. Arch.*, 471, 413-429 (2019)
- 74) Pampaloni, F., Reynaud, E.G., Stelzer, E.H.: The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 8, 839-845 (2007)
- 75) Smith, A.S., Passey, S., Greensmith, L., et al.: Characterization and optimization of a simple, repeatable system for the long term in vitro culture of aligned myotubes in 3D, *J. Cell. Biochem.*, 113, 1044-1053 (2012)
- 76) Gillies, A.R., Lieber, R.L.: Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix, *Muscle. Nerve.*, 44, 318-331 (2011)
- 77) Grimm, D.: EPA plan to end animal testing splits scientists, *Science.*, 365, 1231 (2019)
- 78) Adler, S., Basketter, D., Creton, S., et al.: Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects-2010, *Arch. Toxicol.*, 85, 367-485 (2011)
- 79) Liebsch, M., Grune, B., Seiler, A., et al.: Alternatives to animal testing: current status and future perspectives, *Arch. Toxicol.*, 85, 841-858 (2011)
- 80) Liao, I.C., Leong, K.W.: Efficacy of engineered FVIII-producing skeletal muscle enhanced by growth factor-releasing co-axial electrospun fibers, *Biomaterials.*, 32, 1669-1677 (2011)
- 81) Nakamura, T., Takagi, S., Kamon, T., et al.: Development and evaluation of a removable tissue-engineered muscle with artificial tendons, *J. Biosci. Bioeng.*, 123, 265-271 (2017)
- 82) Huang, Y.C., Dennis, R.G., Larkin, L., et al.: Rapid formation of functional muscle in vitro using fibrin gels, *J. Appl. Physiol.*, 98, 706-713 (2005)
- 83) Khodabukus, A., Madden, L., Prabhu, N.K., et al.: Electrical stimulation increases hypertrophy and metabolic flux in tissue-engineered human skeletal muscle, *Biomaterials.*, 198, 259-269 (2019)
- 84) Vandenburg, H.H., Karlisch, P.: Longitudinal growth of skeletal myotubes in vitro in a new horizontal mechanical cell stimulator, *In. vitro. cell. Dev. Biol.*, 25, 607-616 (1989)
- 85) Khodabukus, A., Baar, K.: Regulating fibrinolysis to engineer skeletal muscle from the C2C12 cell line, *Tissue. Eng. Part. C. Methods.*, 15, 501-511 (2009)
- 86) Martin, N.R.W., Turner, M.C., Farrington, R., et al.: Leucine elicits myotube hypertrophy and enhances maximal contractile force in tissue engineered skeletal muscle in vitro, *J. Cell. Physiol.*, 232, 2788-2797

- (2017)
- 87) Nakamura, T., Takagi, S., Okuzaki, D., et al.: Hypoxia transactivates cholecystokinin gene expression in 3D-engineered muscle, *J. Biosci. Bioeng.*, 132, 64-70. (2021)
- 88) Sugimoto, T., Nakamura, T., Yokoyama, S., et al.: Investigation of Brain Function-Related Myokine Secretion by Using Contractile 3D-Engineered Muscle, *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 5723 (2022)
- 89) Yi, D., Sugimoto, T., Matsumura, T., et al.: Investigating the Combined Effects of Mechanical Stress and Nutrition on Muscle Hypertrophic Signals Using Contractile 3D-Engineered Muscle (3D-EM) , *Nutrients.*, 15, 4083 (2023)
- 90) Yi, D., Yoshikawa, M., Sugimoto, T., et al.: Effects of Maca on Muscle Hypertrophy in C2C12 Skeletal Muscle Cells, *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 6825 (2022)

Invited Review

Exercise and Nutritional Prescriptions for Cognition Improvement

Takeshi HASHIMOTO, I Wayan Yuuki, Dong Yi, Takeshi SUGIMOTO

Faculty of Sport and Health Science Ritsumeikan University

ABSTRACT

How should we work towards formulating exercise and nutritional prescriptions for improvement of cognition? If transient exercise and nutritional prescriptions led to improved cognitive functioning, it would be reasonable to assume that exercise and nutrition prescriptions can also be provided for long-term improvement of cognitive function. However, there is little evidence linking the acute effects of exercise and nutrition prescriptions on cognitive improvement to their long-term effects on cognition. The mechanisms underlying the acute and chronic effects of exercise and nutrition prescriptions on cognitive improvement are comprehensive and not yet fully understood. In this review, we discuss the possibility that lactate metabolism in the brain might be an important physiological determinant of cognitive function, and outline the physiologically active substances involved in cognitive functioning. Furthermore, we consider the possibility of combining exercise and nutritional prescriptions to improve cognition. Finally, we also introduce important platforms to pave the way for future research.

Keywords: executive function, lactate, BDNF, 3 D-engineered muscle, acute and chronic effects