

運動による実行機能低下の神経機構の解明 —脳内乳酸濃度の役割—

越 智 元 太* 大 野 健** 児 玉 直 樹***
佐 藤 大 輔**** 松 井 崇****

THE ROLE OF BRAIN LACTATE IN NEURAL MECHANISMS OF EXERCISE-INDUCED DECREASE IN EXECUTIVE FUNCTION

Genta Ochi, Ken Ohno, Naoki Kodama,
Daisuke Sato, and Takashi Matsui

Key words: hypoxia, magnetic resonance spectroscopy, dorsolateral prefrontal cortex,
flanker task, cognitive fatigue.

緒 言

身体活動による疲労は、運動などにより心身機能が一時的に低下した状態とされ、疾病や故障にかかわらずだれもが経験する現象である。疲労は筋や呼吸循環器など末梢組織機能の低下のみならず、疲労感の形成や筋への中枢指令低下、実行機能の低下（認知疲労）など脳機能の低下としても現れ、日々のパフォーマンスに影響を及ぼす重要な社会的課題といえる。特に認知疲労は、抑制機能、意思決定能力、注意集中の低下により、競技力低下だけでなく¹⁰⁾、作業効率悪化や事故リスク上昇をもたらす⁹⁾。認知疲労の機構解明とその予防法やレジリエンス向上法の開発は、スポーツ分野に限らず、元気で高い心身機能実現に重要である。

正常な脳機能には血液由来のグルコースに加え、脳内に貯蔵されたグリコーゲン利用が関与してい

ることが示唆されている。神経細胞を取り巻くアストロサイトに貯蔵されているグリコーゲンが乳酸に分解され、脳のエネルギー生成に寄与³⁾、運動持久力維持にも重要な役割を果たす⁴⁾。しかし、乳酸は神経活動のエネルギー源となる一方で、過剰な乳酸放出は乳酸受容体を介して神経活動を低下させることが示唆されている^{1,5)}。これは、脳内乳酸は運動持久力を支えるエネルギー源であると同時に、神経細胞のエネルギー枯渇を防ぐための神経保護因子としての役割を担っている可能性が考えられている。したがって、運動による認知疲労には、前頭前野の過剰な乳酸上昇が関与している可能性がある。

実行機能は注意制御ネットワーク（背外側前頭前野-頭頂葉ネットワーク）の結合性が重要とされ、運動による実行機能低下時にはネットワークの1つである背外側前頭前野の活動低下が生じる。我々はこれまでに、低酸素環境（標高3500 m 相当、

* 新潟医療福祉大学健康スポーツ学科
** 新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター
*** 新潟医療福祉大学診療放射線学科
**** 筑波大学体育系

Department of Health and Sports, Niigata University of Health and Welfare, Niigata, Japan.
Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan.
Department of Radiological Technology, Niigata University of Health and Welfare, Niigata, Japan.
Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

13.5%酸素濃度)での10分間中強度運動によって、注意制御ネットワークに含まれる背外側前頭前野の活動が低下し、実行機能が低下することを明らかにしてきた^{6,7)}。しかし、注意制御ネットワークへの影響やその生理機構は不明な点が残る。低酸素環境での運動時には脳内乳酸産生が増加することから⁸⁾、低酸素環境での運動による実行機能低下に、過剰な乳酸産生が関与している可能性がある。本研究では、運動による実行機能低下の詳細な神経機構を解明するため、2つの研究を計画した。研究1では、fMRI (functional magnetic resonance imaging) を用いて低酸素環境での運動が注意制御ネットワークに及ぼす影響を評価し、実行機能低下の神経基盤を明らかにすることを目的とした。研究2では、MRS法 (MR spectroscopy) を用いて前頭前野乳酸濃度を測定し、脳内乳酸が実行機能低下に関与するかを検証することを目的とした。これらの多角的なアプローチにより、運動による実行機能低下のメカニズム解明を目指した。しかし、MRSとfMRIは同時測定ができず、両者を別々に測定する必要性が生じた。測定パラメータの最適化(エコー時間、積算回数など)や、データ品質の評価基準(Cramér-Rao lower bound; CRLB 閾値の設定など)の検討に注力した結果、本研究期間内にfMRI測定まで至ることができなかった。そのため、本稿では、磁気共鳴画像診断装置(MRI)によるMRS法によって運動前後の課題特異的な前頭前野部位の脳内乳酸濃度変化を評価し、脳内乳酸が実行機能低下に関係するか検証した研究2について報告した。

方 法

A. 対象者

本研究参加の募集に対し、運動部に所属する健康成人25名が参加した。非喫煙、呼吸器系疾患、心血管疾患、神経疾患、その他の重大な疾患の既往歴がなく、体内金属(インプラント等)および閉所恐怖症がないことを参加資格の条件とした。このうち11名については、MRS乳酸測定プロトコルが確立される前の測定であり、データ品質が解析に不十分であった。プロトコル確立後の再測定を試みたが、参加者の都合や実験期間の制約に

より再測定が実現せず、最終的に14名(男性7名:年齢 21.00 ± 0.58 歳, 身長 172.00 ± 4.40 cm, 体重 68.71 ± 7.11 kg, 女性7名:年齢 21.00 ± 0.82 歳, 身長 161.14 ± 6.41 cm, 体重 51.29 ± 4.31 kg)のデータを解析対象とした。14名のうち両条件(常酸素・低酸素)に参加できたのは9名であり、常酸素条件のみに参加した者が2名、低酸素条件のみに参加した者が3名であった。これは、参加者の大学の授業や部活動のスケジュール調整が困難であったこと、および研究期間中に体調不良や個人的事情により一方の条件の参加を取りやめた者がいたためである。本研究は新潟医療福祉大学におけるヒトを直接の対象とする研究に関する研究内容審査委員会により承認された(承認番号:19546-250520)。参加者の募集にはメーリングリストが使用され、全参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

B. 実験手順

対象者は全部で3回の実験に参加した。初回は運動強度算出のための準備日とした。安静時心拍数からカルボネン法を用いて50%の運動強度にあたる目標心拍数を求めた。その後、自転車エルゴメータ(Ergomedic 828E, MONARK社, スウェーデン)を用い、1分ごとに負荷(kp)を0.25 kp増加させる漸増負荷運動を課した。漸増負荷運動は、目標心拍数に到達するまで60 rpmの回転速度を維持させ、目標心拍数に達した段階のkpを50%強度として本実験に用いた。

2、3回目の実験では、低酸素条件、常酸素条件の2条件にランダムな順序で参加した。両条件において、初回の実験で算出した50%強度を用い、ペダルの回転速度は60 rpmを維持させ中強度自転車運動を10分間実施した。運動前後に心拍数と末梢血乳酸濃度、実行機能を評価するフランカー課題をMRIスキャナ外で測定し、その後に3T-MRI (Vantage Galan 3T, Canon社, 日本)内に仰臥位姿勢で入り頭部の撮像を行った。当初計画ではフランカー課題前にMRS測定を実施する予定であったが、実際には運動前後それぞれで、フランカー課題実施後にMRS測定を行った。これは、MRS測定後にフランカー課題を実施すると、測定に約30分かかるため、フランカー課題の変化が

運動効果だけでなく MRI スキャナ内での30分仰臥位で拘束された影響を受ける可能性が生じたため、この測定順序を採用した。運動時は低酸素ガス・常酸素ガスを吸引するためのマスクと光学式心拍センサー (Polar Verity Sence, POLAR 社, フィンランド) を装着させた。乳酸濃度はランセットを用いて指先を穿刺し、ラクテートプロ 2 (LT-1730, アークレイ社, 日本) を用いて測定した。低酸素条件では標高3500 m 相当 (13.5%酸素濃度) のガスを低酸素発生装置 (FUJI ポータブル型小型低酸素システム, 富士医科産業社, 日本) で作成し、ダグラスバッグを通じて吸引させた。常酸素条件では標高 0 m 相当 (20.9%酸素濃度) の空気を、ダグラスバッグを通じて吸引させた。当初計画では、厳しい低酸素環境 (標高4500 m 相当, 10%酸素濃度) を含む複数の低酸素条件を設定する予定であったが、事前の低酸素吸引練習の際に厳しい低酸素環境では強い低酸素血症を示したため、参加者の安全性を最優先に考慮し、本研究では標高3500 m 相当 (13.5%酸素濃度) の中程度低酸素条件のみを採用した。

C. 実行機能課題

認知機能課題として、フランカー課題を用いた。示された記号の向きを判断するように指示した。参加者には左、右に該当するキーを押して回答させた。スクリーンには「<<><<」のように矢印が表示され、参加者は中央の矢印の方向に応じてキーを押すよう指示された。課題の条件は2つあり、一致課題条件ではフランカーとターゲットが同じ情報 (例:<<<<<<)、不一致課題条件ではフランカーとターゲットが異なる情報 (例:<<><<) で表示した。反応時間と正答率を測定し、不一致課題と一致課題の反応時間の差分をフランカー干渉と呼び、実行機能の指標として解析に用いた。

D. 右背外側前頭前野乳酸測定

右背外側前頭前野乳酸濃度は、3T-MRI を用いた単一ボクセル ¹H-MRS により測定した。フランカー課題で評価される抑制機能は、特に右背外側前頭前野が活動する。MRS 測定では測定部位を1箇所限定する必要があることから、右背外側前頭前野を測定領域とした。関心領域は右背外側

前頭前野を研究者2名によって設定し、ボクセルサイズは20×20×20 mm³ とした。MRS データの取得には point-resolved spectroscopy (PRESS) シーケンスを使用し、撮像パラメータは乳酸サンプルおよび5名の参加者に対して、乳酸値を検出できる測定プロトコルの検討を行った。繰り返し時間 (TR)、エコー時間 (TE)、積算回数の組み合わせを検証した結果、以下のプロトコルを採用することとした: TR = 2500 ms、TE = 144 ms、積算回数 = 400回、総取得時間約21分30秒。代謝物の定量解析には LCModel (version 6.3-1 M, Stephen Provencher 社, カナダ) を使用した。乳酸は健常脳において低濃度であり、従来の CRLB 閾値 (例: 20%以下) を適用すると偽陰性が生じる可能性がある。そのため、本研究では Kreis²⁾ の推奨に従い、高 CRLB 値であっても解析に含めることとし、CRLB = 999% (未検出) のみを除外した。

E. 統計処理

すべての統計分析は R (version 4.4.2) を用いて実施した。有意水準は5%とし、多重比較の補正には False Discovery Rate (FDR) 法を適用した。すべての参加者が両条件に参加したわけではないため、欠測データを適切に扱うことができる線形混合モデルを用いて分析を行った。(1) 記述統計: 各測定変数について、条件別・時点別の平均値、標準偏差を算出した。心拍数については運動中のみの測定とした。(2) 条件×時点の交互作用: 線形混合モデルを用いて、条件 (常酸素/低酸素) と時点 (運動前/運動後) の交互作用を検証した。個人差をランダム効果として投入した。交互作用が有意な場合のみ、事後検定として単純主効果 (各条件内での Pre-Post 比較) を実施した。心拍数については運動中のみの測定のため、条件の主効果のみを検討した。(3) 非線形関係の検証: 右背外側前頭前野乳酸とフランカー干渉の関係について、線形モデル、二次モデル (二乗項を追加)、Natural Spline モデル (自由度2) を比較し、赤池情報量基準 (AIC) および尤度比検定により非線形性を評価した。更に、条件と二次項の交互作用を尤度比検定により検証し、条件間で非線形関係のパターンが異なるかを検討した。

結 果

各測定変数の記述統計量を表 1 に示した。

A. 生理パラメータ

右背外側前頭前野乳酸は、条件×時点の交互作用は非有意であった ($F(1, 26.2) = 0.88, P = 0.656$)。時点の主効果は非有意であり ($F(1, 26.3) = 0.00, P = 0.956$)、運動による有意な変化は認められなかった。末梢血乳酸は、条件×時点の交互作用は非有意であった ($F(1, 15.0) = 8.96, P = 0.064$)。時点の主効果は有意であり ($F(1, 15.0) = 65.81, P = 0.000$)、運動により有意な変化

が認められた。心拍数は、条件間に有意差が認められ ($F(1, 8.0) = 47.55, P < 0.001$)、低酸素条件が常酸素条件より有意に高かった。

B. 実行機能

一致課題と不一致課題の比較を行った。不一致課題の反応時間は、一致課題より有意な差が認められ ($t(45) = 5.73, P < 0.001$)、一致課題より不一致課題で反応時間が遅延した。正答率については、不一致課題と一致課題の間に有意差が認められ ($t(45) = -3.03, P = 0.004$)、一致課題より不一致課題で正答率が低くなった。これらの結果は、フランカー干渉効果が生じていたことを示してい

表 1. 条件および時間別の記述統計
Table 1. Descriptive statistics by condition and time.

Variable	Condition	Time	M SD
Right DLPFC lactate (mM)	Hypoxia	Pre	0.76 (0.49)
Right DLPFC lactate (mM)	Hypoxia	Post	0.82 (0.39)
Right DLPFC lactate (mM)	Normoxia	Pre	0.74 (0.26)
Right DLPFC lactate (mM)	Normoxia	Post	0.64 (0.48)
Peripheral blood lactate (mM)	Hypoxia	Pre	1.80 (0.17)
Peripheral blood lactate (mM)	Hypoxia	Post	9.36 (3.04)
Peripheral blood lactate (mM)	Normoxia	Pre	1.85 (0.29)
Peripheral blood lactate (mM)	Normoxia	Post	5.33 (1.84)
Heart rate (bpm)	Hypoxia	During	170.42 (9.48)
Heart rate (bpm)	Normoxia	During	152.00 (17.92)
Congruent RT (ms)	Hypoxia	Pre	376.66 (23.56)
Congruent RT (ms)	Hypoxia	Post	372.45 (29.69)
Congruent RT (ms)	Normoxia	Pre	386.13 (36.15)
Congruent RT (ms)	Normoxia	Post	371.82 (47.02)
Incongruent RT (ms)	Hypoxia	Pre	391.74 (35.32)
Incongruent RT (ms)	Hypoxia	Post	382.25 (23.43)
Incongruent RT (ms)	Normoxia	Pre	408.35 (44.70)
Incongruent RT (ms)	Normoxia	Post	400.39 (53.08)
Congruent accuracy (%)	Hypoxia	Pre	95.83 (3.22)
Congruent accuracy (%)	Hypoxia	Post	96.67 (4.49)
Congruent accuracy (%)	Normoxia	Pre	97.88 (3.08)
Congruent accuracy (%)	Normoxia	Post	97.58 (2.16)
Incongruent accuracy (%)	Hypoxia	Pre	95.28 (3.61)
Incongruent accuracy (%)	Hypoxia	Post	93.89 (5.09)
Incongruent accuracy (%)	Normoxia	Pre	93.94 (4.17)
Incongruent accuracy (%)	Normoxia	Post	93.33 (6.67)
Flanker interference (ms)	Hypoxia	Pre	15.08 (23.73)
Flanker interference (ms)	Hypoxia	Post	9.80 (23.47)
Flanker interference (ms)	Normoxia	Pre	22.21 (21.36)
Flanker interference (ms)	Normoxia	Post	28.57 (16.58)

DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex, RT = reaction time, M = mean, SD = standard deviation.

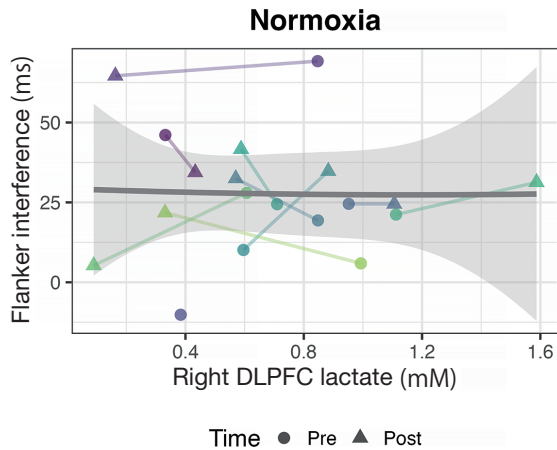


図 1. 常酸素条件における非線形関係

Fig.1. Nonlinear relationship in normoxia condition.

Nonlinear relationship between right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) lactate concentration and Flanker interference in the normoxia condition. Colored points represent individual data (Pre: ●, Post: ▲), and lines connect the same participant before and after exercise. The gray curve and shaded area indicate the estimated values and 95% confidence interval of the quadratic regression model. The quadratic term was not significant ($\beta = -0.860$, $P = 0.963$).

る。次に、不一致課題と一致課題の反応時間の差分をフランカー干渉効果とし、実行機能の指標として分析することとした。

フランカー干渉は、条件×時点の交互作用は非有意であり ($F(1, 28.9) = 2.35$, $P = 0.477$)、運動前後の変化パターンは条件間で異ならなかった。時点の主効果は非有意であり ($F(1, 28.9) = 0.02$, $P = 0.956$)、運動による有意な変化は認められなかった。

C. フランカー干渉と右背外側前頭前野乳酸濃度の関係

右背外側前頭前野乳酸とフランカー干渉の関係について検証した。全体では、線形モデル ($AIC = 364.5$) と二次モデル ($AIC = 366.4$) の間で $\Delta AIC = -1.9$ であり、二次項は非有意であった ($\beta = 3.766$, $P = 0.963$)。条件別では、常酸素条件において二次項は非有意であった ($\beta = -0.860$, $P = 0.963$, 図 1) のに対し、低酸素条件では二次項が有意であり ($\beta = 62.937$, $P = 0.002$, 図 2)、有意な U 字型関係が認められた。条件と二次項の交互作用を尤度比検定により検証した結果、 $\chi^2(1) = 5.79$, $P = 0.016$ であり、低酸素条件と常酸素条件で非線形関係のパターンが統計的に異なることが示された。

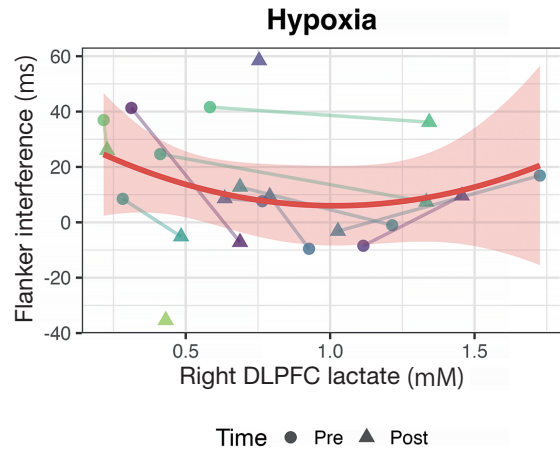


図 2. 低酸素条件における非線形関係

Fig.2. Nonlinear relationship in hypoxia condition.

Nonlinear relationship between right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) lactate concentration and Flanker interference in the hypoxia condition. Colored points represent individual data (Pre: ●, Post: ▲), and lines connect the same participant before and after exercise. The red curve and shaded area indicate the estimated values and 95% confidence interval of the quadratic regression model. A significant U-shaped relationship was found ($\beta = 62.937$, $P = 0.002$), indicating that both too low and too high DLPFC lactate concentrations were associated with larger Flanker interference (i.e., reduced cognitive inhibition ability).

考 察

本研究では、低酸素環境での中強度運動による実行機能低下に脳内乳酸が関与するかを検証した。その結果、運動前後で右背外側前頭前野乳酸濃度およびフランカー干渉に有意な変化は認められなかったものの、低酸素条件においてのみ両者の間に有意な U 字型の非線形関係が認められた。本研究の結果から、低酸素条件での脳内乳酸と認知干渉の関係が常酸素条件とは異なるパターンを示すことが明らかになった。この知見は、脳内乳酸が単純に認知機能を低下させるのではなく、その濃度依存的に異なる作用をもつ可能性を示している。

本研究では、低酸素条件において実行機能の低下がみられなかった。この結果は、同様の低酸素環境条件での運動による実行機能低下を報告した先行研究と異なる^{6,7)}。先行研究では、普段運動を行っていない健康成人を対象としているといった本研究との違いがある。特に、普段の運動実施状況は、運動時のエネルギー代謝に影響を与えている可能性がある。一般的に相対的運動強度が同程

度の場合、非運動実施者と比べて運動実施者は乳酸生成量は小さくなることが知られている。本研究においても、低酸素条件において右背外側前頭前野乳酸濃度が増加していなかったことから、乳酸産生が過剰とならず、実行機能低下が起こりにくかった可能性がある。

乳酸は神経活動のエネルギー源として機能する一方で、過剰な乳酸放出は乳酸受容体を介して神経活動を抑制することが示唆されている^{1,5)}。本研究で認められたU字型関係は、この二面的な乳酸の役割を反映している可能性がある。中程度の乳酸濃度では、エネルギー供給と神経活動抑制のバランスが最適となり、認知干渉が最小化される可能性がある。低酸素環境では脳内乳酸産生が増加することから⁸⁾、乳酸濃度の変動幅が拡大し、U字型関係が顕在化した可能性がある。常酸素条件では乳酸濃度の変動が比較的小さく、非線形関係を検出するには至らなかったと考えられる。

低酸素条件においてのみ、右背外側前頭前野乳酸濃度とフランカー干渉の間に有意なU字型の非線形関係が認められた知見は、脳内乳酸が単に実行機能を低下させるのではなく、その濃度依存的に異なる作用をもつ可能性を示している。右背外側前頭前野乳酸濃度のばらつき（標準偏差）は、低酸素条件（Pre：0.49, Post：0.39）において常酸素条件（Pre：0.26, Post：0.48）より運動前に大きい傾向が認められた（表1）。また、測定値の範囲をみると、低酸素条件では0.2～1.7 mM、常酸素条件では0.4～1.4 mMと、低酸素条件でより広い範囲に分布していた。このことは、低酸素条件における乳酸濃度の個人間変動の拡大が生じていた可能性を示唆している。この個人間変動の拡大により、低酸素条件ではU字型関係の両端（低濃度側と高濃度側）のデータが得られやすくなり、非線形関係が顕在化したと考えられる。

一方で、本研究にはいくつかの限界がある。まず、運動前後で実行機能および右背外側前頭前野乳酸濃度に有意な変化が認められなかった。これは、MRS測定に約21分30秒を要したことで、運動直後の乳酸濃度変化をとらえきれなかった可能性がある。また、サンプルサイズが比較的小さく、

両条件に参加した対象者が9名にとどまったことも、交互作用の検出力に影響した可能性がある。更に、本研究では右背外側前頭前野のみを測定対象としたが、実行機能には複数の脳領域が関与するため、他の前頭前野領域における乳酸動態の検討も今後必要である。本研究では測定できなかったfMRIを用いた注意制御ネットワークの評価は、今回の結果の解釈に重要な示唆を与える可能性がある。背外側前頭前野を含む注意制御ネットワークは、フランカー課題のような抑制機能課題において中心的な役割を果たす。低酸素条件において右背外側前頭前野乳酸濃度が低い場合、神経活動のエネルギー供給が不足し、注意制御ネットワーク内の情報伝達効率が低下する可能性がある。一方、乳酸濃度が過剰に高い場合、乳酸受容体を介した神経活動の抑制が生じ、同様にネットワーク機能が低下する可能性がある。今後、fMRIを用いて運動前後における注意制御ネットワークの機能的結合性の変化と、脳内乳酸濃度の関係を検討することで、この仮説を直接検証することができ

総 括

本研究では、低酸素環境での運動時における脳内乳酸と認知機能の関係を検討した。運動前後での有意な変化は認められなかったものの、低酸素条件においてのみ右背外側前頭前野乳酸濃度とフランカー干渉の間にU字型の非線形関係が認められた。この知見は、低酸素環境下での脳内乳酸が認知機能に対して濃度依存的な二面的作用をもつ可能性を示唆しており、運動による認知疲労のメカニズム解明に向けた基盤情報となりうる。今後の研究では、本研究で確立したMRSによる脳内乳酸測定プロトコルを活用しつつ、fMRIを用いた注意制御ネットワークの機能的結合性評価を追加し、脳内乳酸濃度の変化が神経ネットワークの活動パターンにどのように影響するかを明らかにする。更により多様な酸素濃度条件や運動強度条件を設定し、脳内乳酸と認知機能の用量反応関係を詳細に検討する。これらの研究により、脳内乳酸が神経活動を介して認知機能に影響を与えるメカニズムの全容解明を目指す。最終的には、脳

内乳酸濃度の最適化を通じた認知疲労の予防・対処法の開発につなげたい。

謝 辞

本研究の実施にあたり助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝を申し上げます。また、実験にご協力いただきました新潟医療福祉大学健康スポーツ学科星美月さん、新潟医療福祉大学診療放射線学科吉田宜清講師に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Bozzo L, et al. (2013): Lactate modulates the activity of primary cortical neurons through a receptor-mediated pathway. *PLoS One*, **8**, e71721.
- 2) Kreis R (2016): The trouble with quality filtering based on relative Cramér-Rao lower bounds. *Magn Reson Med*, **75**, 15-18.
- 3) Magistretti PJ, et al. (2018): Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci*, **19**, 235-249.
- 4) Matsui T, et al. (2017): Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **114**, 6358-6363.
- 5) Morland C, et al. (2015): The lactate receptor, G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1: expression and action in brain. *J Neurosci Res*, **93**, 1045-1055.
- 6) Ochi G, et al. (2018): Neural basis for reduced executive performance with hypoxic exercise. *Neuroimage*, **171**, 75-83.
- 7) Ochi G, et al. (2022): Cognitive fatigue due to exercise under normobaric hypoxia is related to hypoxemia during exercise. *Sci Rep*, **12**, 9835.
- 8) Overgaard M, et al. (2012): Hypoxia and exercise provoke both lactate release and lactate oxidation by the human brain. *FASEB J*, **26**, 3012-3020.
- 9) Reynolds AC, et al. (2017): The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev*, **34**, 3-9.
- 10) Van Cutsem J, et al. (2017): The effects of mental fatigue on physical performance: a systematic review. *Sports Med*, **47**, 1569-1588.