

運動適応における運動ストレス反応の変化とその評価

— ACTH 分泌応答の乳酸補正值 (ACTH/乳酸) からの検討 —

征矢 英昭・吉里 秀雄¹⁾・服部 千穂²⁾
富樫 健二・中尾 和史¹⁾・浜中 健二³⁾

An Evaluation of Adaptive Changes by Exercise Training on Running-induced ACTH Responses in Rats

Hideaki SOYA, Hideo YOSHIKATO, Chiho HATTORI,
Kenji TOGASHI, Kazushi NAKAO
and Kenji HAMANAKA

要 旨

本研究の目的は、動物モデルにおいて、運動による ACTH 分泌反応について血中乳酸で補正することで相対的な生体負担度に対する反応を検討することである。動物モデルに雄ラットを用い、短期 (4 週間) と長期 (10 週間) の二つの走運動トレーニングを設定し、これらの時間的な経緯についても加えて比較・検討した。ラットでもヒトと同様に運動中の血中乳酸と血漿中 ACTH 濃度との間には高い正の相関が認められ、運動による ACTH 分泌反応をその時の血中乳酸値で補正 (ACTH/乳酸) することの妥当性が示唆された。また、10 週間のトレーニングに適応したラットでは、同一運動強度に対する血中乳酸の上昇および ACTH 分泌反応は減弱したが、乳酸補正した ACTH 分泌反応にはトレーニングによる差はみられなかった。しかしながら、副腎肥大がみられた 4 週間トレーニングでは、10 週間の場合と同様に、運動中の血中乳酸の上昇および ACTH 分泌反応は減弱するのに対し、乳酸の割合に対する ACTH 分泌反応は 4 週間のトレーニングにより上昇するという変化を示した。このことは、トレーニングの適応前では運動に対しストレス反応系が変化 (亢進) している可能性を示している。しかし、このメカニズムについて種々の刺激因子に対する下垂体の反応性や中枢の興奮性の増大などが考えられるが今のところ不明である。以上、ラットでも血中 ACTH 濃度を血中乳酸値で補正することで相対的な生体負担度に対する運動ストレス反応を見積ることが可能であると考えられ、他のストレスホルモンなどについて検討する場合でも有用な手段であると思われる。

I 緒 言

生体では種々のストレスに対し生体防御反応として下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) やカテコラミンなどのストレスホルモ

ンの血中への分泌が亢進することが知られている。身体運動でも、これまでその強度依存性に ACTH やカテコラミンなどのストレスホルモンの分泌が上昇することが報告されており^{1,2,4,5,8)}、運動は一種のストレスとして捉えられている。また、これらのストレスホルモンは運動中の血中乳酸の上昇と正の相関を示すこと^{3,4,5)} や、このストレス反応がトレーニングすることで同一運動強度に対し減弱すること^{4,5,11)} が認められている。

原稿受理日 平成 4 年 9 月 30 日

- ¹⁾ 三重大学大学院教育学研究科
- ²⁾ 埼玉機械工業健康保険組合
- ³⁾ 三重大学医学部精神神経科

しかし、各個体の% $\dot{V}O_2\max$ を用いた相対的運動強度に対するストレス反応は非トレーニング者と同程度の上昇を示し、トレーニングによる変化は認められないという報告もある⁴⁾。この適応変化のメカニズムや生理的意義については今のところ不明であるが、最近実験動物を用いた検討がいくつか試みられている。すなわち、ラットを用いた研究でもヒトと同様、運動を与えると強度依存性にストレスホルモン分泌が上昇し、トレーニングすることで同一運動強度に対するこの反応は減弱するというものである^{9,10)}。しかし、それらはいずれも、絶対的運動強度に対する応答変化から論じたものであり、各個体の相対的運動強度に対するトレーニング効果を検討していない。運動トレーニングによる生体適応の正味の変化を検討するためには、動物モデル(雄ラット)を用いた場合でも相対的な運動強度での反応について検討を加える必要があると考えられる。

ラットを用いた動物モデルでは高強度・最大運動を負荷することが方法上困難となる。したがって今回我々は、運動強度に依存して増加し、生体の生理的負担度の指標ともなる運動中の血中乳酸値に対する ACTH 分泌反応(乳酸補正值)をみることで、相対的強度に対するストレス反応を検討した。また、本研究ではラットに短期(4週間)と長期(10週間)の二つのトレーニングを施し、これらの効果の時間的な経緯についても併わせて比較・検討した。

II 研究方法

1. 実験動物及び飼育条件

実験には3週齢と7週齢のウィスター系雄ラットをそれぞれ30匹ずつ計60匹を用いた。3週齢のラットは長期(10週間)トレーニング実験に、7週齢のラットは短期(4週間)トレーニング実験にそれぞれ用いた。飼育環境は、室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ に常時維持した。飼料には、実験動物用固形飼料(オリエンタル酵母工業株式会社製、MF)を用いたが、体重の影響を最小限にするために、コントロール群に実験群が摂取したと同等のものを与える(pair feeding)という飼料制限によって、体重の増加が実験群と同等になるように調整した。飲料水は蒸留水を用い24時間自由に摂取させた。また、照明は午前6時と午後6時を境とする明暗サイクルとした。

2. グルーピング及びトレーニング

トレーニングに先立ち、3日間の走行学習を行わせ、よく走るようになったラットから順に2つの運動群;高強度運動トレーニング群(T-30、n=10)、低強度トレーニング群(T-10、n=10)と非運動群;コントロール(C群、n=10)の計3群に分けた。走行トレーニングには小動物用トレッドミル(夏目制作所製、KN-73)を用い、30 m/min で30分間走行させた。T-10群は、10 m/min で30分間の走行トレーニングを施した。C群は分速0 m で30分間トレッドミルに入れるだけで走行させないものとした。これらを1日1回、午後7時以降に週5回の頻度で、10週間または4週間行った。なお、予備実験で走行速度30 m/min は本研究と同系の雄ラットにおいて乳酸性作業閾値(LT)以上の強度、10 m/min はLT以下の強度に相当することを確かめている。

3. 静脈内カテーテル留置手術

意識下のラットで無麻酔・無拘束下での採血を可能にするためにトレーニング期間終了後、麻酔(バントバルビタール、40 mg/kg, ip)下で外頸静脈カニューレーションを行い右心房内にカテーテルを留置した。手術後、最低2日間の回復において走行負荷テストを行った。

4. 測定内容

1) 体重測定: トレーニング期間中の体重の変化をみるために、週2回、トレーニング前にすべてのラットの体重を計測した。

2) 副腎重量: 走行負荷テスト終了3日後に左側副腎を摘出し、湿重量を計測した。

3) 走行テスト: トレッドミルのスピードを10分毎に10 m/min ずつ30 m/min まで漸増せざる走行漸増負荷テストを行った。運動前、運動開始10分、20分、30分、運動終了後10分に留置したカテーテルより350 μl ずつの採血を行った。得られた血液のうち25 μl を血中乳酸・血糖微量分析機(YSI社製)を用い、走行中の血中乳酸および血糖を測定した。残りの血液は直ちに遠沈し、血漿分離した後、放射免疫測定法(RIA)を用いて、血漿中ACTH濃度を測定した。これには、日本DPC社製ACTHアッセイキットを用いた。最低検出濃度は7 pg/ml あった。採血後はあらかじめ他のラットから採取しておいた血液をカテーテルより輸血し、血漿量低下などを防いだ。

III 結 果

1. 体 重

10および4週間のトレーニング期間中 pairfeeding により体重コントロールを行った結果、3群間に体重の差はみられなかった。

2. 副腎重量

10週間トレーニング群では T-30 群に副腎湿重量に増加傾向がみられたが3群間に有意な差はみられなかった。しかし、4週間のトレーニング群では T-30 群に有意な増加がみられ、副腎肥大がみられた (図1)。

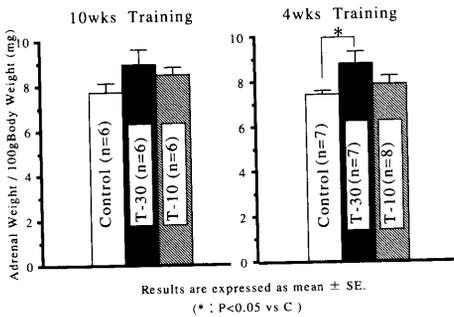


図1. 体重 100 g あたりの副腎重量

3. 走行負荷テスト中の血中乳酸および ACTH 分泌反応

運動強度依存性にすべての群で血中乳酸が上昇した。しかし、10および4週間トレーニングにおける T-30 群では運動中の血中乳酸の上昇は C 群、T-10 群に対し有意な低値を示した (図2)。

運動中の ACTH 分泌も運動前に比べ運動強度依存性に上昇することを認めた。また10および4週間トレーニングのいずれの場合でも、走行負荷テストにおける同一運動強度に対する ACTH 分泌反応は、有意差は認められないものの減弱する傾向を示した (図3)。

また、独立変数として運動中の血中乳酸値を、従属変数に運動中の血中 ACTH 濃度をプロットし、相関関係をみた結果、運動中の血中乳酸と血漿中 ACTH 濃度との間に高い正の相関関係が認められた (図4)。さらに、相関の回帰直線の傾きから相対的な生体負担度に対する ACTH 分泌反応性を各群間で比較したところ、10週間のトレーニングでは各群とも同様な値を示し、相対的な生体負担度に対するトレーニング効果はみられなかった。ところが、4週間のトレーニングでは傾きが T-30 群では C 群と比べ、有意に大きく

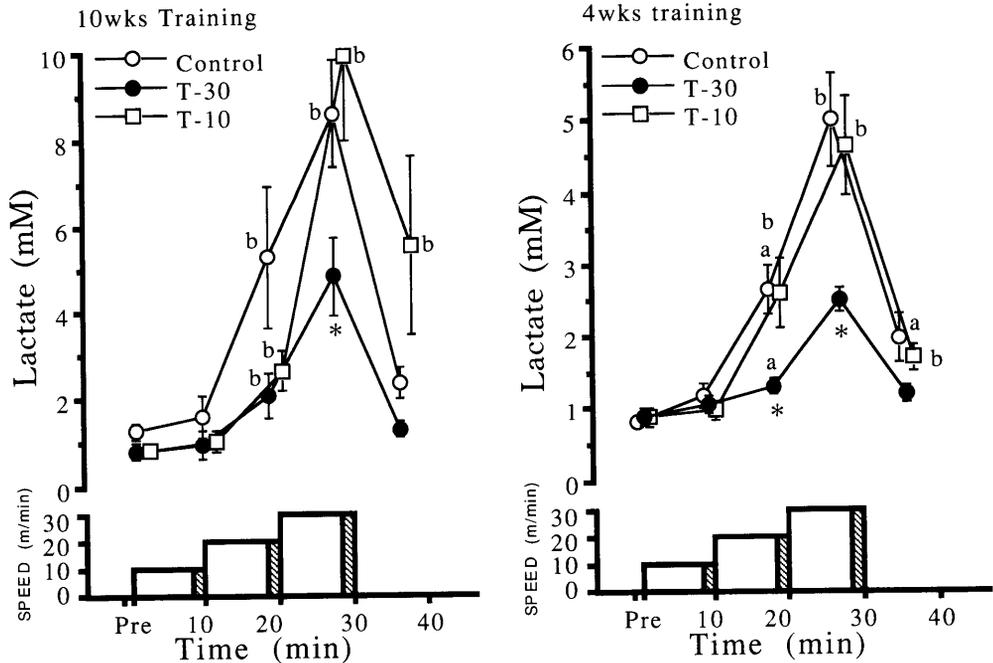


図2. 漸増負荷走行テストにおける血中乳酸 (Lactate) 値の変動

Results are expressed as mean ± SE.

(*: P<0.05 vs C, a: P<0.05 vs Pre, b: P<0.01 vs Pre)

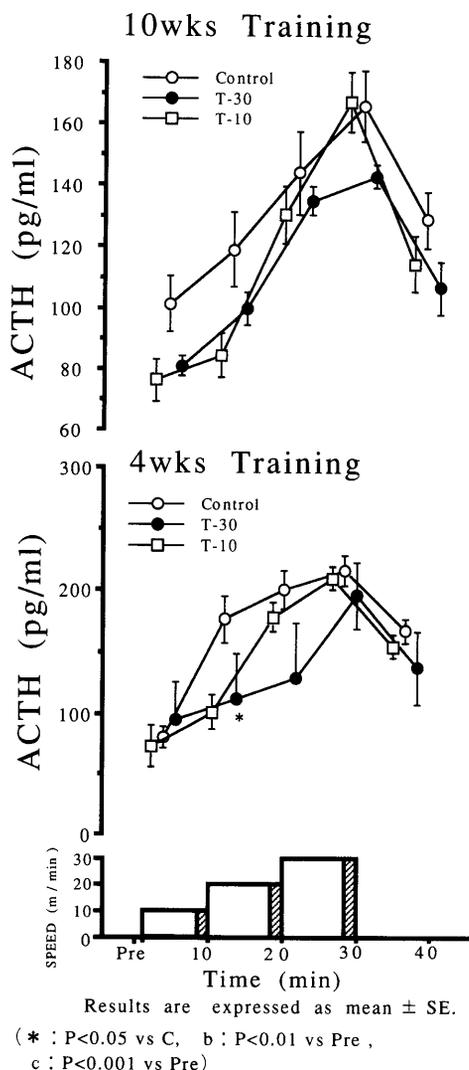


図3. 漸増負荷走行テストにおける血中 ACTH 濃度の変動

なることを示した (図4)。

V 考 察

本研究の目的は、ラットの走行中の ACTH 分泌応答を経時的にモニターできるモデルを用い、異なる期間の走行トレーニングが走運動—ACTH 分泌反応の適応変化に及ぼす影響について、ACTH/血中乳酸補正值から検討した。これは、相対的な生体負担度に対する生体の正味の反応を検討することにある。

これまで、運動の強度依存性に ACTH やカテコラミンなどのストレスホルモンの分泌が上昇す

ることが知られている^{2,5,8,9,10}。また、この反応は、同一強度の運動に対する反応性でみると減弱するが、各個人の酸素摂取水準 (% $\dot{V}O_2$ max) でみるとトレーニングによる差は生じないことが報告されている。この生理的メカニズムや意義は不明な点が多い。最近になって、動物モデルを用いてさらに進んだアプローチが試みられているが、いずれも、同一負荷強度に対する ACTH 分泌応答の変化をみたものばかりで相対的強度で比較・検討していない。また、ヒトでも運動中の血中乳酸濃度の上昇とこれらストレスホルモン濃度が高い正の相関を示すことが報告されているが、トレーニングによってこれが変化するかについては観察されていない。そこで本研究ではラットを用い、これらの時間的な経緯についても加えて比較・検討した。その結果、10および4週間トレーニングいずれの場合でも、走行負荷テストにおける同一運動強度に対する ACTH 分泌反応には有意差はないものの減弱する傾向を示した (図3)。このとき同時に測定した血中乳酸値で補正するために、独立変数として運動中の血中乳酸値を、従属変数に運動中の血中 ACTH 濃度をプロットし、相関関係を検討した。その結果、ラットでもヒトと同様に運動中の血中乳酸と血漿 ACTH 濃度は高い正の相関を示した。このことから動物モデルを用いる場合でも、運動に対するストレス反応を生体負担度を示す乳酸などの指標^{6,8}で補正することで、相対的な運動強度に対する生体の生理的反応として見積ることができると考えられる。また、相関の回帰直線の傾きから相対的な生体負担度に対する ACTH 分泌の反応性をみたところ、10週間のトレーニングではトレーニング群と C 群では同様な値を示し、相対的な負担度に対してはトレーニングによる差はみられなかった。ところが、4週間のトレーニングでは T-30 群の回帰直線の傾きが C 群よりも有意に大きくなることを示した (図4)。このことは、血中乳酸に対する ACTH 分泌反応が上昇していることを示している。このメカニズムについては今のところ不明だが、トレーニングされ身体の資質条件が違う個体を比較するのに有用な手段であると考えられる。

ヒトでは、各人の % $\dot{V}O_2$ max を用いた運動強度を設定し ACTH 分泌反応をみた報告があるが、そのときの反応ではトレーニングによる差は認められないとされている。あらかじめ測定された % $\dot{V}O_2$ max に対してよりも、実際の生体の生理的負

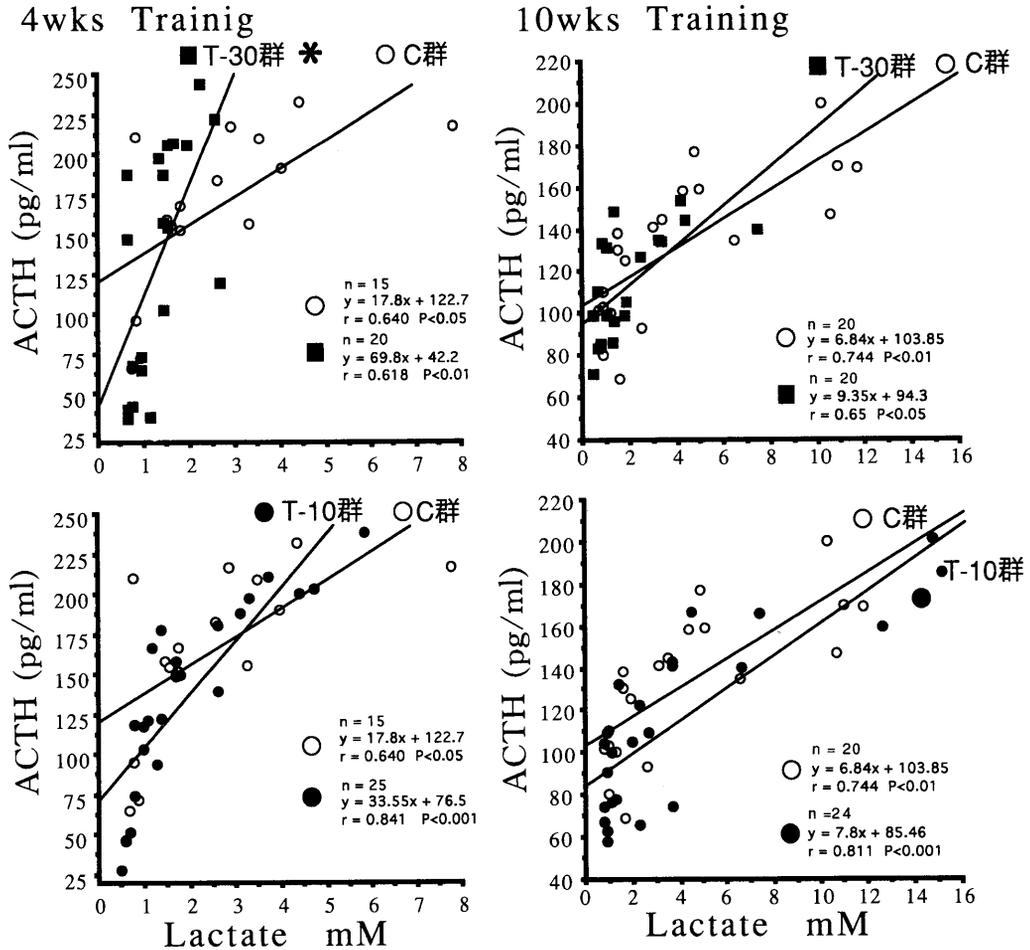


図4. 乳酸の割合に対する ACTH 分泌反応を示す相関のグラフ
($p < 0.05$, C vs T-30 * : $p < 0.05$)

担度を示し、同時に測定された血中乳酸や酸素摂取量の割合から検討する方がヒトの場合でも妥当なものと考えられる。また、血中乳酸はストレスホルモンの一つであるエピネフリンとも極めて高い相関を示すことが報告されている⁵⁾。

これまで、ヒトでは運動による ACTH 分泌反応を乳酸との相関で見一方、トレーニングによる反応性の差をその回帰直線の傾きから検討した例はない。この手段がヒトでも妥当かつ有用であるかはさらに検討する必要があると思われる。(図3)。

以上のことから、運動トレーニングによる生体のストレス応答の適応性に関して、動物モデルを用いた場合でも、血中 ACTH 濃度を乳酸で補正してみると、ヒトと同様な減弱傾向が再現できる

ことが明らかとなった。したがって、ヒトで得られたストレス適応減少を解析する上で、ACTH/乳酸値は有用な指標となる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Bouno, M. J., Yeager, J. E. and Sucec, A. A.: Effect of aerobic training on the plasma ACTH response to exercise. *J. Appl. Physiol.*, 63: 2499-2501, 1987.
- 2) Cox, R. H., Hubbard, J. w., Lawler, J. E. Sanders, B. J. and Mitchell, V. P.: Cardiovascular and sympathoadrenal responses to stress in swim-trained rats. *J. Appl. Physiol.*, 58: 1207-1214, 1985.
- 3) Farrell, P. A., Garthwaite, T. L. and Gustafson, A. B.: Plasma adrenocorticotropin and

- cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol*, 55: 1441-1444, 1983.
- 4) Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B., Gallicci, W. T., Montgomery, L. C., Gold, P. W., Loriaux, D. I. and Chrousos, G. P.: Acute hypothalamic-pituitary-adrenal response to the stress of treadmill exercise. *N. Engl. J. Med*, 316: 1309-1315, 1987.
 - 5) Mazzeo, R. S., and P. Marshall: Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. *J. Appl. Physiol*, 67: 1319-1322, 1989.
 - 6) Patch, L. D. and Brooks, G. A: Effects of training on $\dot{V}O_2$ max and $\dot{V}O_2$ during two running intensities in rats. *Eur. J. Physiol*, 386: 215-219, 1980.
 - 7) 征矢英昭, 柳田昌彦, 酒卷哲夫, 市川秀一, 下村洋之助, 西和任, 中野裕史, 狩野 豊, 谷口勇一「ラットのランニングにおける乳酸性作業域値の評価」. *体力科学*, 39: 808, 1990.
 - 8) 征矢英昭, 柳田昌彦, 酒卷哲夫, 武田守: ラットの“運動—ホルモン分泌連関”モデル, *三重大学教育学部研究紀要*, 42: 139-143, 1991.
 - 9) Watanabe, T., Morimoto, A., Sakata, Y., Wada, M., Murakami, N: Prostaglandin E_2 is involved adrenocorticotrophic hormone release during swimming exercise in rats. *J. Physiol*, 433: 719-725, 1991.
 - 10) Watanabe, T., Morimoto, A., Sakata, Y., Wada, M., Murakami, N: The effect of chronic exercise on the pituitary-adrenocortical response in conscious rats. *J. Physiol*, 439: 691-699, 1991.
 - 11) Winder, W. W., Hagberg, J. M., Hickson, R. C., Ehsani, A. A. and Mclane, J. A.: Time course of sympathoadrenal adaptation to endurance exercise training in man. *J. Appl. Physiol*, 45: 370-374, 1978.