

運動およびトレーニングに対する内分泌反応

(〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を中心に)

白 堀 泉

①

運動およびトレーニングに対する 内分泌反応

(〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を中心に)

田畑 泉

I. I.Tabata, Y.Atomi, M.Miyashita. Blood glucose concentration dependent ACTH and cortisol responses to prolonged exercise. Clinical Physiology 4:299-307, 1984.

II. 田畑泉, 跡見順子, 宮下充正. 長時間運動中の血清ACTHと Cortisolの増加と血糖値の関係. Japanese Journal of Sports Sciences 3:480-484, 1984.

III. I.Tabata, Y.Atomi, M.Miyashita. Bi-phasic change of serum cortisol concentration in the morning during high intensity physical training in man. Hormone and Metabolic Research 21:218-219, 1989.

IV. I.Tabata, Y.Atomi, Y.Mutoh, M.Miyashita. Effect of physical training on serum adrenocorticotrophic hormone during prolonged exhaustive exercise. European Journal of Applied Physiology 61:188-192, 1990.

V. I.Tabata, F.Ogita, M.Miyachi, H.Shibayama. Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. Journal of Applied Physiology 71:1807-1812, 1991

目次

| | |
|---------------------------------|-------|
| 第 1 部 総論 | p. 1 |
| I. 序論 | p. 2 |
| 1. 緒言 | p. 2 |
| 2. 運動と内分泌反応 | p. 3 |
| i) 内分泌系が運動に及ぼす影響 | p. 3 |
| ii) 内分泌系研究におけるモデルとしての運動 | p. 4 |
| 3. 持久性トレーニング | p. 5 |
| i) トレーニング強度 | p. 5 |
| ii) トレーニング時間 | p. 5 |
| iii) トレーニング頻度 | p. 6 |
| iv) トレーニング期間 | p. 6 |
| II. 研究小史 | p. 8 |
| 1. 運動と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉 との関係 | p. 8 |
| i) 〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉 の構成 | p. 8 |
| ii) 〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉 の機能 | p. 9 |
| ① 許容効果 | p. 9 |
| ② タンパク質分解作用 | p. 9 |
| iii) ストレス学説と初期の研究 | p. 9 |
| iv) 最大酸素摂取量の概念確立後の研究 | p. 10 |
| v) 最近の研究 | p. 12 |

| | |
|---------------------------------------|-------|
| 2. トレーニングに対する〈視床下部-脳下垂体 -副腎皮質系〉の反応 | p. 12 |
| i) 初期の研究 | p. 12 |
| ii) 最大酸素摂取量の60%未満の強度の運動中 の内分泌反応 | p. 13 |
| iii) 最大酸素摂取量の60%以上の強度の運動中 の内分泌反応 | p. 13 |

第2部 実験研究 p. 14

| | |
|---|-------|
| I. 研究1 低強度・長時間運動が血中CRF, ACTH, コルチゾール濃度を与える影響 | p. 15 |
|---|-------|

| | |
|-----------|-------|
| 1. 研究1の目的 | p. 16 |
|-----------|-------|

| | |
|--------|-------|
| 2. 実験1 | p. 17 |
|--------|-------|

| | |
|---------|-------|
| i) 実験方法 | p. 17 |
|---------|-------|

| | |
|--------|-------|
| ii) 結果 | p. 18 |
|--------|-------|

| | |
|---------|-------|
| iii) 考察 | p. 22 |
|---------|-------|

| | |
|---------|-------|
| iv) まとめ | p. 23 |
|---------|-------|

| | |
|--------|-------|
| 3. 実験2 | p. 24 |
|--------|-------|

| | |
|---------|-------|
| i) 実験方法 | p. 24 |
|---------|-------|

| | |
|--------|-------|
| ii) 結果 | p. 25 |
|--------|-------|

| | |
|---------|-------|
| iii) 考察 | p. 28 |
|---------|-------|

| | |
|---------|-------|
| iv) まとめ | p. 29 |
|---------|-------|

| | |
|--------|-------|
| 4. 実験3 | p. 30 |
|--------|-------|

| | |
|---------|-------|
| i) 実験方法 | p. 30 |
|---------|-------|

| | |
|--------|-------|
| ii) 結果 | p. 31 |
|--------|-------|

| | |
|--|-------|
| iii) 考察 | p. 33 |
| iv) まとめ | p. 33 |
| 5. 実験4 | p. 34 |
| i) 実験方法 | p. 34 |
| ii) 結果 | p. 36 |
| iii) 考察 | p. 39 |
| iv) まとめ | p. 40 |
| 6. 実験5 | p. 41 |
| i) 実験方法 | p. 41 |
| ii) 結果 | p. 42 |
| iii) 考察 | p. 46 |
| iv) まとめ | p. 46 |
| 7. 研究1のまとめ | p. 47 |
| II. 研究2 高強度・短時間運動が血中CRF, ACTH濃度に 与える影響 | p. 48 |
| 1. 目的 | p. 49 |
| 2. 実験方法 | p. 50 |
| 3. 結果 | p. 51 |
| 4. 考察 | p. 53 |
| 5. まとめ | p. 54 |
| III. 研究3 高強度の持久性トレーニング期間中の早朝 血清コルチゾールの二相性変化 | p. 56 |

| | |
|---|-------|
| 1. 目的 | p. 57 |
| 2. 実験方法 | p. 57 |
| 3. 結果 | p. 59 |
| 4. 考察 | p. 61 |
| 5. まとめ | p. 62 |
| IV. 研究4 トレーニングが低強度・長時間運動中の血中 ACTHおよびコルチゾール濃度に与える影響 | p. 63 |
| 1. 目的 | p. 64 |
| 2. 実験方法 | p. 65 |
| 3. 結果 | p. 67 |
| 4. 考察 | p. 71 |
| 5. まとめ | p. 74 |

第3部 総合的論議 p. 75

| | |
|---|-------|
| I. 低強度・長時間運動による〈視床下部-脳下垂体- 副腎皮質系〉活性化のメカニズム | p. 76 |
| 1. 生理学的意義 | p. 76 |
| 2. in vitroの実験との関係 | p. 77 |
| 3. 糖センサーとの関係 | p. 78 |
| i) 視床下部の糖センサー | p. 78 |
| ii) 肝の糖センサー | p. 79 |
| 4. インスリンによる〈視床下部-脳下垂体- 副腎皮質系〉活性化との関連性 | p. 80 |
| i) インスリンによる〈視床下部-脳下 | p. 80 |

| | |
|--|-------|
| 垂体-副腎皮質系> 活性化のメカニ ズムと、それからみた長時間運動に よる<視床下部-脳下垂体-副腎皮 質系>の活性化 | |
| ii)インスリンによる<視床下部-脳下垂体 -副腎皮質系>活性化のメカニズム解明 における長時間運動の有用性 | p. 81 |
| 5. 低血糖によるストレスと<視床下部-脳下 垂体-副腎皮質系>との関係 | p. 82 |
| i)低強度・長時間運動における疲労の メカニズム | p. 82 |
| ii)本研究における長時間運動中の疲労と <視床下部-脳下垂体-副腎皮質系> との関係 | p. 85 |
| 6. 最近の知見 | p. 86 |
| II. 高強度・短時間運動による<視床下部-脳下垂体 -副腎皮質系>活性化のメカニズム | p. 87 |
| 1. 分泌刺激 | p. 87 |
| 2. 最近の知見 | p. 88 |
| i)バソプレッシン | p. 88 |
| ii)プロスタグランジン | p. 89 |
| III. 高強度のトレーニングによる安静時の<視床下部 -脳下垂体-副腎皮質系>の反応 | p. 90 |
| 1. 高強度のトレーニング期間中の早朝血清 コルチゾール濃度が低下するメカニズム | p. 90 |
| 2. トレーニング反応の生じる部位 | p. 91 |

| | |
|---|--------|
| 3. トレーニングによるストレスとの関係 | p. 92 |
| 4. 最近の知見 | p. 92 |
| 5. トレーニングに対する反応における 交感神経系との差 | p. 93 |
| 6. トレーニング管理の指標としての〈視床下部 -脳下垂体-副腎皮質系〉 | p. 94 |
| 7. 筋力トレーニングと〈視床下部-脳下垂体- 副腎皮質系〉との関係 | p. 95 |
| 8. トレーニングと〈視床下部-脳下垂体- 副腎皮質系〉 | p. 97 |
| IV. トレーニングが、低強度・長時間運動中における 〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化に 与える影響 | p. 98 |
| 1. 低強度・長時間運動中における血中ACTHおよび コルチゾール濃度の上昇がトレーニング後に 低下するメカニズム | p. 98 |
| 2. トレーニングにより血糖値低下が遅延する メカニズム | p. 99 |
| 3. トレーニングと〈視床下部-脳下垂体- 副腎皮質系〉との関係 | p. 100 |
| V. 結論 | p. 102 |
| 謝辞 | p. 103 |
| 引用文献 | p. 104 |

第1部 総論

I. 序論

1. 緒言

運動は外見的には身体が移動するという物理的現象である。これは、運動神経による骨格筋の収縮により達成される。1回の筋収縮は、この神経系による働きでなされるが、それを一定の時間連続する運動の場合、内分泌系が大きな機能をもつ。副腎などの内分泌腺より分泌されるホルモンを手段として、内分泌系は、運動時のエネルギー供給を制御したり、筋活動により変化する体内の環境を元に戻したりして、身体の恒常性を維持する。一方、運動の連続刺激であるトレーニング期間中には、トレーニングによるストレスに適應するため、またトレーニングによる機能獲得をより容易にするために内分泌系が大きな働きをする。特に〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系(Hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis)〉はトレーニング期間中に大きな反応を示す。従って、運動とトレーニングによる内分泌反応のメカニズムを解明しようとするとき〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の研究は欠かすことができない。

本研究は、運動に対する〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応を明らかにすることを主目的とした。まず①異なる強度の急性運動に対する〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応を観察し、さらにそのメカニズム解明を目的とした実験を行った。この場合、低い強度の運動は、最近とみに注目されている糖尿病(96)、肥満や高血圧の運動療法(34, 110, 143, 189, 204, 211, 212)として用いられており、その内分泌反応を研究することにより、その実施にあたっての基礎的資料を得ることが可能であると考えられる。一方、高い強度の運動は一般のトレーニングおよび競技選手のトレーニング時の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応を観察するモデルとして有用であると考えられる。

次に②運動の繰り返しであるトレーニングの慢性的影響を見ることを目的にトレーニング中の副腎皮質系の反応を観察した。これは、競技選手が行っている高い強度のトレーニング中の内分泌反応を見るモデルとして考えられるものである。さらに③トレーニング後に獲得されるトレーニング効果の一例として、低い強

度の運動中の〈脳下垂体-副腎皮質系〉の反応のトレーニング後に見られる変化を観察し、そのメカニズムを探ることを目的とした。

なお、第一部では、本研究の発案、実験計画および独自性の基礎となった運動、トレーニングおよび内分泌反応についてのレビューを行うとともに、1908年から近年までの〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉と運動およびトレーニングの関係に関する研究を研究小史にまとめた。

2. 運動と内分泌反応

i) 内分泌系が運動に及ぼす影響

身体運動に対する内分泌反応のうち、最も直接的なものは、ホルモンによる筋エネルギー代謝である。筋におけるエネルギー産生は筋内の貯蔵物質であるグリコーゲン、中性脂肪と循環血を介して筋へ供給されるブドウ糖、遊離脂肪酸の分解によって行われる(103)。筋中における貯蔵物質からのエネルギー供給には限度がある(151)。従って、循環血を介したエネルギー源の中断なき供給が必要である(14, 205)。それには、肝における糖生成を促進するグルカゴンが機能する(2, 14, 132)。さらにカテコールアミンは脂肪細胞にける中性脂肪から遊離脂肪酸の生成を促進する。この2つの内分泌系により運動に使われるエネルギー源の供給がなされる。また、肝における糖生成は肝を支配する副交感神経によっても促進される(174)。

筋におけるグリコーゲン分解はカテコールアミンによって促進される(149, 150, 151, 152, 153)。この機構は安静時にはそれほど、刺激されず、運動時には顕著な影響が現れる。これは、筋収縮においてクレアチン磷酸が分解される時に産生される無機磷酸によりフォスフォリレーズaがさらに活性化されるからであると考えられる。活動筋におけるグリコーゲン分解速度は運動強度に比例することが知られているが(162)、これは同様に運動強度に比例して分泌されるカテコール

アミン(76)と運動強度に比例して増加する筋漿中の無機磷酸(188)により協調制御されていると考えられる。このように、筋と内分泌系は協調してその生理学的機能を発揮している。

一方、前述した肝における糖産生量と筋における糖消費量は運動開始時には全く対応していない。即ち、筋における糖の消費量を大幅に上回る量のブドウ糖が肝から放出される(174)。また、長時間運動時に、血糖値が低下しても、筋グリコーゲン濃度が低い場合には、筋はブドウ糖を取り込む(201)。これらの場合は内分泌系と筋の代謝系が協調しない事例である。

このように、内分泌系は筋代謝を助けるように働く場合もあるし、個々に活動する場合もある。

内分泌系が運動に重要な役割を演じている例として、〈交感神経系—副腎髓質系〉がある。交感神経の末端から分泌されるノルエピネフリンと副腎髓質から分泌されるエピネフリンは血管平滑筋を収縮させ、血液量を減少させる(158)。これにより血液を活動筋により多く分配される。また、この作用により末梢抵抗を変化させることにより運動中の血圧に大きな影響を与える。

その他のホルモンを含む内分泌系も、脾臓から分泌されるインスリンを除くとほとんどの場合、運動強度と比例して増加し、運動強度に比例して変化する体環境に対応する(67)。

ii) 内分泌系研究におけるモデルとしての運動

内分泌研究は医学分野において開始されたことにより病態に関する研究が多い。これに対して、運動は前述したように、高い強度の運動では、ほとんどのホルモンの分泌が増加するので、内分泌研究の1つのモデルになるものと考えられる(67)。病態では、生体のシステム全てが疾病を克服するように最適化される。一方、疲労困憊に至る運動は生体の機能の全てを最適化することによってのみ達成される。内分泌系も同様で、疲労困憊に至る運動では全てのホルモン濃度が急激に変化する(200)。さらに、疲労困憊に至る運動後に観察される、血中ホルモン濃度の上昇は、重篤な病態のそれに匹敵する(67)。生体の機能は環境が最も変化したときに、最大の機能を発揮する。高い強度の運動を間欠的に数回行うと血中の乳酸濃度が安静時の30倍にもなるのはその一例である(87, 88, 89)。従って、運

動は内分泌系の研究の有用なモデルになる。しかし、前述したように危機的状況の時はほとんど全てのホルモンが上昇するので、非特異的な反応が起こる。従って、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のように特異的な刺激に対して閾値をもって反応するような系を研究する場合、特異的な刺激のみが変化するような系を設定することが肝要である。

ホルモンには作用に由来する特異的な名称がつけられている場合が多いが、多くのホルモンには未知の作用もあることが推測される。運動による生体の変化に対応する生理学的作用を考えることにより、多くのホルモンの知られざる機能を発見する可能性がある。

3. 持久性トレーニング

ここでは前述したように、持久性トレーニングの研究をレビューしながら、本研究（第2部研究3および4）で用いたトレーニング方法との関連について記す。

i) トレーニング強度

アメリカスポーツ医学会(American College of Sports Medicine)は最大酸素摂取量の55~85%の強度を推奨している(5)。本研究では被検者の大部分が体力の初期値が高かったことから最大酸素摂取量の90%をトレーニング強度とした。また、この運動強度で20~30分運動を続けることは困難なので途中で5分間の休憩を入れることにした。Hicksonらのグループも同様に、5分間の休憩を挟み、最大酸素摂取量の100%の強度でトレーニングを行ったところ最大酸素摂取量がトレーニング期間に対して直線的に増加したことを報告している(91)。また、インターバルあるいはインターミットtentトレーニングでは、さらに運動強度を上げることができる。従って、心機能を向上させ最大酸素摂取量をより速く増加させることが可能と推測される。また、トレーニング効果が、絶対強度ではなく、最大酸素摂取量のパーセンテージという相対的強度に大きく依存することから(5)、トレーニング期間中最大酸素摂取量が増加したら運動強度を増加させ、常にトレーニング強度がその時の最大酸素摂取量の90%であるようにした。

ii) トレーニング時間

次に運動時間の決定方法であるがアメリカスポーツ医学会(American College of Sport Medicine)は20分から60分を推奨している(5)。トレーニングの効果は運動強度と運動時間により決まっているらしい。さらに、運動時間よりも運動強度の方がトレーニング効果に大きな影響を与えることも明らかになっている(7, 24)。今までの研究とは異なり本研究では運動時間を体全体の筋量の指標である除脂肪体重1kg当たり10kcalのエネルギーを1日のトレーニングで消費する時間とした。従来は、トレーニング時間30分というように単純に決められていた。本研究では内分泌系を含む代謝系に対するトレーニングの影響を明らかにすることを目的としたので、運動時代謝活動の中心である筋に対する刺激(18, 72, 73, 205)を規定することとし、このようなトレーニング時間の設定の仕方を取った。次に、トレーニング効果はトレーニング時間よりもトレーニング強度に依存する傾向が大きい(24, 39)。強度が同じならトレーニング効果が運動時間あるいは消費エネルギーにより影響を受ける可能性も否定できない。従って、本研究では最大酸素摂取量が増加した場合、絶対的運動強度を増加させ、相対強度つまり最大酸素摂取量の90%を維持することにした。結果としてトレーニング時間は短縮することになった。

iii) トレーニング頻度

頻度について、週3日までは最大酸素摂取量に対するトレーニング効果は急激に増加するが、週5日以上やってもそれ以上の効果は得られない(62, 63, 70)。従って本研究のトレーニングでは、週5日の頻度で行った。

iv) トレーニング期間

トレーニング効果が発現する時間は身体の各機能で異なる。例えば、同じ強度の運動を行った場合の血中カテコールアミン濃度はトレーニング開始後3週間で有意な低下が観察される(224)。最大酸素摂取量では7週間程度で最大酸素摂取量の伸び率が有意に低下することが示されている。Hicksonら(91)は本研究と同様なトレーニング方法を用い、最大酸素摂取量が10週間連続で増加したと報告している。トレーナビリティーは初期値によりかなり影響を受ける。つまり、もともと初期値の高い被検者では、最大酸素摂取量の伸びが少ない。Hicksonら(91)の被検者

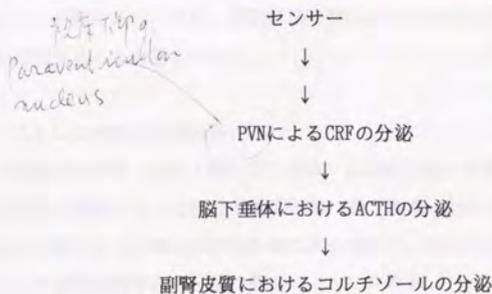
の最大酸素摂取量の初期値は40ml/kg/minより低かった。本研究の被検者はトレーニング前の最大酸素摂取量が50ml/kg/minと比較的高かったので、余裕をもってトレーニング期間は7週間とした。

II. 研究小史

1. 運動と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉との関係

i) 〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の構成

〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉は下図のように内分泌腺である視床下部、脳下垂体、および副腎皮質から、おのおの分泌されるホルモンであるCRF, ACTH, 副腎皮質ホルモン（人では主にコルチゾール）によって構成されている。血中コルチゾールの増加は副腎皮質からのコルチゾールの分泌の増加による。このコルチゾール分泌の増加は脳下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）によって刺激される。さらに、このACTHは門脈血中の視床下部から放出された副腎皮質刺激ホルモン放出因子（corticotropic hormone releasing factor, CRF）のよって分泌が刺激される。組織化学的手法により、CRFは視床下部のParaventricular nucleus (PVN)で産生され、そこから正中隆起までのびている神経線維を通過して正中隆起に至る(182)。正中隆起でのCRF濃度の上昇により門脈のCRF濃度が上昇し、それが、脳下垂体のACTH分泌を促進することが知られている。



ii) 〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の機能

①許容効果

副腎皮質を摘除したラットは水泳運動の持続時間が減少する(213)。従って、副腎皮質ホルモンは持久性運動の成績に影響を与える。また副腎皮質ホルモンは一般的に許容効果がある。つまり副腎皮質ホルモンそのものは生体内の代謝等にそれほど影響がないが、他の物質の効果を増幅する効果があることが知られている。この効果が持久性を向上させる環境を作り出すらしい(67)。また、副腎皮質ホルモン投与により肝臓のグリコーゲン濃度が上昇することも長時間運動を持続させる一つの要因であろう(213)。最近、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が痛覚を低減させる機能があることが報告されており、それも〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が身体運動の持久性を高める理由の一つと考えられる(109)。

②タンパク質分解作用

一方、副腎皮質ホルモンがタンパク質分解を促進することは古くから知られていた(4, 41, 173, 209)。このタンパク質分解機能はタンパク質をアミノ酸に異化し、脱アミノ後ブドウ糖産生を促進することが考えられる。低い強度で長時間身体運動を行うと血糖値が低下し、それが疲労困憊の一要因であるとも言われている。従って、身体運動によって起こる低血糖による副腎皮質ホルモン分泌は生理学的意義を持つ可能性がある。また、副腎皮質ホルモンの効果発現までの時間は長いことが知られているが、運動が長時間におよぶのなら生理学的効果を表すことも可能であるとも考えられる。

iii) ストレス学説と初期の研究

初期の研究では〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性を血中のコルチゾール濃度で判断した。これは〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンのなかで、歴史上、最初に分析法が確立されたのが〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉最後の段階である副腎皮質ホルモン(コルチゾール)であったからである。

運動と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉に関する初期の研究は1930年代にH. Selyeによって提唱されたストレス学説(Stress Theory)の影響を受けている

(154, 167, 168, 169)。この説によれば、生体にストレスサワーが加わると、各ストレスサワーに特異的な反応に加え、共通の非特異的な反応が生じる(General adaptation syndrome)。この反応の中心的な部分が副腎皮質ホルモンの過剰分泌とそれに伴う副腎皮質の肥大であるとしている。この学説は現在では、全部が受け入れられているわけではないが(97)、当時は医学会のコンセンサスを得ていた。運動生理学が発達していなかった当時、運動をこれらのストレスサワーと同列に考えてしまったのも無理はない。運動後のコルチゾール濃度を初めて測定し報告したStaeheinら(176)の論文はセリエのストレス理論が色濃く反映されている。彼らは、身体運動を1つのストレスととらえ、その反応と、インスリンにより引き起こされる低血糖によるストレスとの比較を試みた。身体運動として、100ワットの自転車運動を2時間課しところ、運動開始後、30分で血中のコルチゾール濃度は一旦上昇したが、その後低下したということを報告した。Wenzkatら(222)も運動により血中のコルチゾール濃度が上昇したと報告した。彼らは、その理由を身体運動により副腎皮質ホルモンが必要になったからとした。一方、Cornilら(37)は運動により血中のコルチゾール濃度が低下すると報告した。また、Roseら(157)は1マイル競争後に増加する血中コルチゾール濃度と最大酸素摂取量の間には相関関係はなかったと報告した。鈴木ら(180, 181)は、身体運動による血中の副腎皮質ホルモン濃度の上昇が、運動に付随する血液濃縮および腎血流の減少による排泄率の低下によるものではなく、実際に〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化されて副腎皮質からの分泌増加によるものであることを明らかにした。このように運動が血中のコルチゾール濃度に与える影響についての結果は一定ではなかった。これは後の研究で明らかになるのだが、運動強度および運動時間がまちまちであったことがその要因であると考えられる。そのころはまだTaylorら(207)により最大酸素摂取量の測定法が確立されていなかったためと考えられる。

iv) 最大酸素摂取量の概念確立後の研究

最大酸素摂取量(178)の測定法およびその概念は1950年代にアメリカで発表され、1960年代にスカンジナビアの研究者により発展され、運動生理学の基礎となった。

この最大酸素摂取量を運動強度の目安として、運動と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の関係について、最初に系統的研究を行ったのが英国のDaviesと

Few(42)である。彼らは最大酸素摂取量を基準に $\%V_{O_2max}$ を指標に運動強度を規定した。最大下の種々の運動強度で走運動を1時間まで被検者に行なわせ、その運動後の血中コルチゾール濃度を測定した。彼らは、相対的運動強度が最大酸素摂取量の50%以下というように低い場合は、血中のコルチゾール濃度は運動前に比べて変化しないが、運動強度が最大酸素摂取量の60%からそれ以上の強度では血中コルチゾール濃度は運動強度に比例して増加することを明らかにした。つまり、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活動を促進する運動強度での閾値は最大酸素摂取量の60%の強度であると報告した。その後、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のルモンの血中濃度は日内変動することが報告され(48)、運動強度が低く運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の分泌刺激がない場合は、サーカディアンリズムにより、見かけ上、血中コルチゾール濃度が減少する可能性があることが示唆された。DaviesとFewの研究ではACTHの測定は、なされていないが、いわゆる〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活動促進の閾値は最大酸素摂取量の60%であるということが認められるようになった。また、その後、血中のACTH濃度の測定法が確立され、運動後の血中ACTH濃度を測定した多くの先行研究(19, 22, 53, 54, 57, 58)でもACTHの分泌閾値も最大酸素摂取量の60%程度であることが示された。血中のCRF濃度の測定法の開発はさらに遅れ、身体運動中の血中CRF濃度は測定されていない。脳下垂体からのACTH分泌はCRFのほかバソプレッシンでも増加する可能性がある。従って〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化される運動強度の閾値が最大酸素摂取量の60%であるとは厳密には断定できない。従って、CRF, ACTHの関係を調べることは今後の課題である。感覚神経を脊髄レベルでブロックすると、このホルモン分泌が消滅することにより、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の刺激が末梢性であることが、最近、明らかになった(114)。しかし、これらの感覚神経を刺激する物質がなんであるかは、いまだに明白ではない。多くの間接的実験結果より、この強度の身体運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は、運動による運動神経そのものによる刺激あるいは、身体運動そのものを知覚する感覚神経である体性感覚受容器からの刺激ではなく、身体運動中に産生される乳酸に関係している物質であるらしい(114)。最大酸素摂取量の60%以上の運動強度の身体運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化に関する研究の今後の動向は、刺激物質の同

定であると考えられる。

v) 最近の研究

FewとDaviesらは、強度が最大酸素摂取量の60%未満の身体運動なら30分から1時間行っても、血中のコルチゾール濃度は増加しないと報告したが(42)、田畑ら(187)早朝空腹時に、最大酸素摂取量の60%以下の強度で自転車運動を疲労困憊まで行くと、血中のコルチゾールおよびACTH濃度が上昇すると報告した。また、動物実験でも比較的低い強度の身体運動でも2~3時間行くと血中のコルチゾール濃度が増加するという報告されている(138)。最大酸素摂取量の50%程度の強度のヒトの身体運動は血中の乳酸濃度は上昇しない(201)。また体温も38.3℃を越えない(33)。従って、もしこのような強度の運動中に〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化するならば、その刺激は最大酸素摂取量の60%以上の身体運動が〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する刺激とは別なものであると考えられる。最大酸素摂取量の60%以下の強度での運動における〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化を刺激する研究が必要である。

2. トレーニングに対する〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応

i) 初期の研究

前述したように、1925年から1960年代はセリエのストレス理論およびPearl(142)とRubner(159)の提唱したrate-of-living theoryにより運動は人間の健康に有害なものと考えられていた。その後、運動生理学の実験結果より運動がヒトの健康増進に寄与することが実証された(97)。〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉についても動物実験の結果より、相当高い強度の長期トレーニングを行っても、副腎皮質の肥大はトレーニング初期に見られるだけで、トレーニング後期には副腎の大きさはもとに戻っていることが明らかになった(25, 64, 208)。この事実は、かなり高い強度のトレーニングでも適切に管理すれば、ストレス理論での『疲憊期』に陥る事なく適応が成立することを示している。スポーツ選手は競技力向上に必須な体力向上のために日々、高い強度のトレーニングを行っており、血中のコルチゾール濃度は臨床的には過コルチゾール血症(hypercortisolemia)として、

病的状況と判断されるほど早朝の血中コルチゾール濃度が高いことが、しばしばある(170)。しかし、これまでに、このトレーニング中の高コルチゾール濃度が、その後も上昇し続け、疲憊期に至る過程なのか、あるいは、その後低下して適応する過程を表すのかを観察した研究はない。従って、トレーニングと〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の研究が必要である。

ii) 最大酸素摂取量の60%未満の強度の運動中の内分泌反応

トレーニングが最大酸素摂取量の60%以下の強度の一過性の長時間運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応に与える影響についての報告はない。競技選手のトレーニングは一般に30分では終了しない。従って、これまで報告されているような最大酸素摂取量の60%以上の強度での短時間運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応に対するトレーニングの影響の研究のみからでは、実際の競技選手のトレーニングの実状を把握することはできないと考えられる。従って最大酸素摂取量の60%以下の強度の長時間運動に対するトレーニングの影響を研究する必要がある。

iii) 最大酸素摂取量の60%以上の強度の運動中の内分泌反応

またトレーニングが一過性の運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応に与える影響について、最大酸素摂取量の60%以上の強度の比較的高い強度の一過性の運動に対するトレーニングの影響が先行研究によって明らかにされている。つまり、絶対的に同じ強度(自転車エルゴメーターでいえば、同じワット)で自転車運動を行うと血中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモン濃度の上昇は、トレーニング後の方が少なくなる。これは、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンの上昇の度合いが60% V_{O_2max} 以上では% V_{O_2max} に比例することと、トレーニングにより最大下の運動中の酸素摂取量は変わらないので、最大酸素摂取量が増加している分だけトレーニング後の方が相対的運動強度(% V_{O_2max})が低下するからであると考えられる(21, 78, 79)。

第2部 実験研究

I. 研究 1

低強度・長時間運動が血中CRF,
ACTHおよびコルチゾール濃度に
与える影響

1. 研究1の目的

研究1の目的は、低強度・長時間運動中の血糖値と、血中ACTHおよびコルチゾール濃度を指標とした〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性の因果関係を明らかにすることである。本章の実験は5つに分けられる。まず、実験1は低強度・長時間運動中の血清ACTH濃度と血糖値の関係を詳細に観察することを目的とした。実験2の目的は低強度・長時間運動で疲労困憊に達した直後に被検者にブドウ糖を摂取させ、血糖値を上昇させた場合の血中ACTHおよびコルチゾール濃度の変化を見ることにより血糖値と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の因果関係を見ることである。実験3では低強度・長時間運動条件と同時時間帯における安静条件の血漿ACTHおよびコルチゾール濃度を比較することにより、血中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンの日内変動が、これらのホルモンの運動時の血中濃度に与える影響を観察することを目的とした。さらに、低強度・長時間運動中に、血糖値をグルコースクランプ法で安静時の値に維持した場合の血中ACTHおよびコルチゾール濃度の変化を見ることにより血糖値と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の因果関係を見るのが実験4の目的である。実験5では、低強度・長時間運動中に、最近分析法が開発された視床下部から分泌され脳下垂体におけるACTH分泌を促進する副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropin releasing factor:CRF)の血漿中濃度を測定し、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉全体の活性化と血糖値の関係を明らかにすることを目的とした。

2. 実験1

i) 実験方法

被検者

被検者は年齢21才～25才の体育学専攻の学生10名であった。被検者の身長は 170.4 ± 4.8 cm, 体重は 51.0 ± 6.0 kg, 最大酸素摂取量は 54.7 ± 2.5 ml/kg/minであった(平均値±標準偏差)。

測定方法

最大酸素摂取量は負荷漸増法により測定した(7)。呼気ガス量は乾式ガスメーター(Max Plank Institute (ドイツ))で定量した。呼気中の酸素および二酸化炭素濃度はショランダー法で測定した(166)。

血清中のACTHおよびコルチゾール濃度はミドリ十字社販売のCIS(フランス)製のキットで測定した。血糖値はブドウ糖酸化酵素法を用いた和光純薬社製のキットを用い測定した。血液は採血直後に 0.6 mmol/lの過塩素酸で除蛋白した。その後、遠心し血糖値は上清の濃度を測定した。血液は分析に供するまで -80°C の冷凍庫に保管した。

データはすべて、平均値±標準誤差で表した。統計的分析は対のt検定法を用いた。

手順

実験の始まる1週間前にエネルギー摂取量測定のために、3日間、食事内容を自己申告により調査した。被検者に実験の3日前から、食事調査に基づいて処方された体重維持食を摂取させた。被検者は前日の夕食後から12時間の絶食後、午前8時に研究室に来室した。採血用の22ゲージのカニューラを肘静脈に挿入・固定した。30分間、安静を保たせた後、安静時の採血を10分間行った。その後、

被検者に 9時から運動を開始させた。運動はモナーク社（スウェーデン）製の固定式自転車を用いた。ペダルの回転数は毎分50回とした。運動強度は最大酸素摂取量の 50%とした。運動は疲労困憊に至った時、あるいは運動開始後 3時間を経過した時点で終了させた。運動終了直後に被検者に仰臥位にて安静を 1時間保たせた。採血は運動中30分毎、運動終了後の採血は、運動終了後 5分、30分、60分に行った。運動中、呼気ガスは10分毎に 1分間採取した。

ii)結果

酸素摂取量は運動中徐々に増加したが、最大酸素摂取量の60%を超えることはなかった。

血糖値は最初の30分は変化がなかったが、その後低下した。運動終了60分が経過しても、血糖値は運動開始前の値に戻らなかった。

運動開始後 1時間では一人の被検者を除いて、血清ACTHの増加は見られなかった（図1）。血清中のACTH濃度は非常に安定しており、小さな増加（10 ng/l程度）でも発見可能であった。この小さな血清ACTHの増加が現れたのち、急激なACTH濃度の増加が見られ、運動終了時には運動前の数倍の値になった。運動後、血清ACTH濃度はかなり低下したが、運動前の値に戻ることはなかった。

血清のコルチゾール濃度は最初の60分、運動前の値と比べて統計的に有意な変化は観察されなかった。その後、運動中血清コルチゾール濃度は徐々に増加し、運動終了時には安静時の 2～ 4倍の濃度になった。運動後もコルチゾール濃度は高い値を保った。

図2に示すように血糖値が3.3mMより高い場合は血清ACTH濃度は上昇しないが、それを下回ると血清ACTH濃度が血糖値に反比例して増加することが示された。



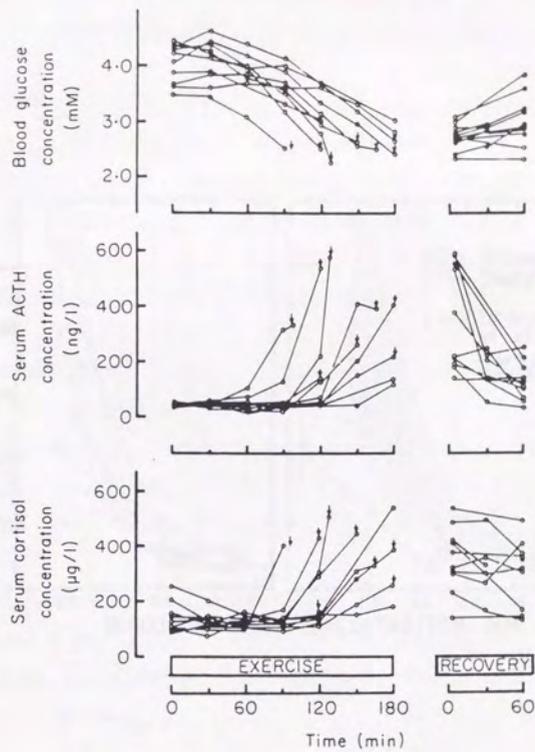


図1. 低強度・長時間運動中の血糖値, 血清ACTHおよび血清コルチゾール濃度の変化. ↓は被検者が疲労困憊に至った時点を示す.

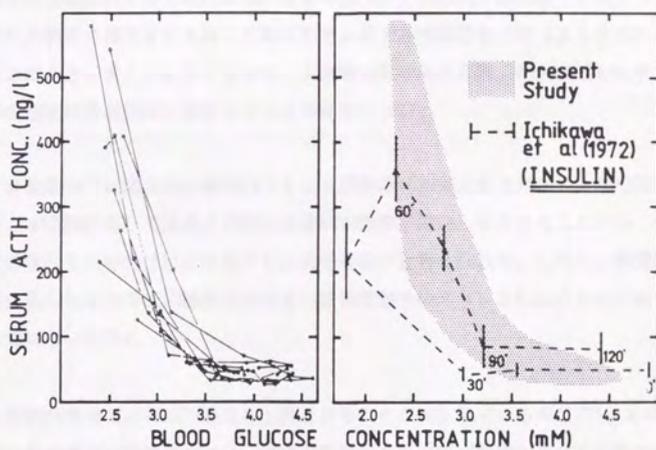


図2. 低強度・長時間運動中の血糖値と血清ACTH濃度との関係。

a) 血糖値と血清ACTHの関係

b) 本研究における運動中の血糖値低下による血清ACTH濃度の上昇(陰影部分)と市川ら(99)の研究におけるインスリン静注による低血糖時の血糖値と血清ACTH濃度の上昇(実線)との関係。

iii) 考察

血中のACTHおよびコルチゾール濃度は日内変動がある。しかし先行研究(13, 611)によると血中のACTHおよびコルチゾール濃度は本実験が行われた午前 9時から12時まではほぼ一定である。従って本実験の運動後半で見られた血清ACTHおよびコルチゾールの増加は運動に関係した要因により、分泌量が増加したものと考えられる。

コルチゾール濃度は運動開始後 1時間では増加しなかった(42)。これは、本実験での運動強度である最大酸素摂取量の50%が、短時間身体運動での血中コルチゾール濃度の増加を引き起こす閾値である最大酸素摂取量の60%よりも低かったことによると考えられる。従って、本実験で見られた血清ACTHおよびコルチゾールの増加は運動強度に関係するものではない(42)。

実験動物では騒音等の精神的ストレスが血清ACTH濃度を上昇させるが(165, 124)、本実験において運動の初期に血清ACTH濃度が増加しなかったことから、低強度の運動そのものはいわゆるストレスではないと考えられる。しかし、疲労困憊時に見られる血清ACTH濃度の大変高い値は情動へのストレスによるものであるかも知れない(179)。

低酸素環境も血清ACTH濃度を上昇させることが知られているが(177)。本実験における血清ACTH濃度の増加は、酸素摂取量が十分に定常状態に達した運動の後半に見られることから、本実験で見られた血清ACTH濃度の上昇は低酸素によるものではないと考えられる。

38.3℃は体温上昇による血清コルチゾール濃度上昇を引き起こす体温の閾値であることが知られている(33)。本実験では直腸温は測定していないので、このことについては不明である。しかし、このように低い強度の運動では、体温はそれほど上昇しないことが報告されている(163)。従って、このような運動では、体温の上昇はそれほど〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化に影響を及ぼし

ているとは思われない。

ノルエピネフリンの静注により、本実験の程度の強度の身体運動中に見られるのと同じ程度(43, 68)までノルエピネフリン濃度のみを高めても、血中のACTH濃度は上昇しないことから(59)、身体運動時の交感神経活動の増加は、本研究の場合、血清ACTH濃度の上昇を引き起こす直接の要因ではないと考えられる(164)。

犬の副腎皮質は血清ACTH濃度の大変小さな変化(<10 ng/l)に反応して、副腎皮質ホルモンの分泌量を増加させる(227)。本実験においても、この程度の小さな血清ACTH濃度の上昇は血清コルチゾール濃度の上昇をもたらした。これは、この血清ACTH濃度の小規模な上昇が生理学的に重要であることを示している。図2aで見られるように、この小さな血清ACTH濃度の増加は血糖値が3.3mMより低くなった時に見られた。この結果は低強度の身体運動中のACTH分泌が血糖値によって制御されていることを示唆している。

本実験で詳細に血糖値と血中ACTH濃度の関係を観察したところ、図 2-bに示すように、血清ACTH濃度が上昇し始める時の血糖値は3.3mMであった。この値はインスリン静注時に血中ACTH濃度が上昇し始める時の血糖値より少し高いようである。インスリンによる血清ACTH濃度の増加はインスリンそのものではなくて、血糖値の低下によるものであることが明らかになっている(3)。血清ACTH濃度の増加を引き起こす血糖値のレベルが身体運動とインスリンとで差があることを説明することは今のところできない。今後の研究が必要である。

iv)まとめ

本研究により低強度の身体運動中に血清ACTH濃度が上昇することが初めて示された。またこの血清ACTH濃度の上昇が、身体運動中におこる血糖値の閾値(3.3mM)以下の低下によるものであることが示唆された。

3. 実験2

i) 実験方法

実験2の被検者は実験1の被検者のうちの4名であった。

最大酸素摂取量の測定は負荷漸増法により測定した(7)。呼気ガス量は乾式ガスメーター (Max Plank Institute (ドイツ)) で定量した。呼気中の酸素および二酸化炭素濃度はシヨランダール法で測定した(166)。

血清中のACTHおよびコルチゾール濃度はミドリ十字社販売のCIS (フランス) 製のキットで、また血糖値はブドウ糖酸化酵素法を用いた和光純薬社製のキットを用い測定した。血液は採血直後に0.6mmol/lの過塩素酸で除蛋白した後、遠心した。得られた上清の血糖値を測定した。血液は分析に供するまで-80℃の冷凍庫に保管した。

直腸温は日本光電社製の熱電対による直腸温計で測定した。

データはすべて、平均値±標準誤差で表した。統計的分析は対のt検定法を用いた。

手順

実験の始まる1週間前にエネルギー摂取量測定のために、3日間、食事内容を自己申告により調査した。被検者に実験の3日前から、食事調査に基づいて処方された体重維持食を摂取させた。被検者は前日の夕食後から12時間の絶食後、午前8時に研究室に来室した。被検者は、まず直腸温計を肛門に挿入した。その後、被検者の肘静脈に採血用の22ゲージのカニューーラを挿入・固定した。30分間、安

静を保たせた後、安静時の採気を10分間行った。その後、被検者に9時から運動を開始させた。運動はモナーク社（スウェーデン）製の固定式自転車を用いた。ペダルの回転数は毎分50回とした。運動強度は最大酸素摂取量の50%とした。被検者が疲労困憊（定められたペダル回転数を維持できなくなった時点）に至ると（第1疲労困憊）同時に、4℃の600mlの水に溶解させた20gのブドウ糖を被検者にできるだけ速く摂取させた。ブドウ糖液摂取後すぐに運動を始めるように被検者に指示、激励した。再び、被検者が疲労困憊に至った（第2疲労困憊）後、被検者をベッド上で1時間、安静を保たせた。運動終了直後に被検者に仰臥位にて安静を1時間保たせた。採血は運動中30分毎、運動終了後5分、30分、60分に行った。運動中、呼気ガスは10分毎に1分間採取した。

ii)結果

最初の1時間は、血糖値、血清ACTH、コルチゾール濃度とも実験1と同じ変化を示した。ブドウ糖摂取後、血糖値は急激に上昇し、5分以内に運動前の値まで上昇し、その後、徐々に低下した。第2疲労困憊時における血糖値は第1疲労困憊時のものより高かった。運動後の血糖値は運動前の値にまで戻らなかった（図3）。

ブドウ糖摂取後、血清ACTH濃度は急激に低下し、その後上昇することはなかった。第2疲労困憊時の血清ACTH濃度は第1疲労困憊時よりも低い値をしめた。

一方、血清コルチゾール濃度はブドウ糖摂取による変化は見られなかった。運動終了後、30分後には低下の傾向があったが、60分では再び上昇した。

血清ACTH濃度が明らかに上昇したときの直腸温はそれぞれ、37.68℃、37.70℃、38.00℃、38.61℃であった。第1疲労困憊時の直腸温(38.33±0.36℃)は運動前の値(36.67±0.25℃)よりも有意に高かった(p<0.05)。4℃のブドウ糖溶液600mlの

摂取より直腸温は有意でないながらも(37.55±0.60℃)まで低下の傾向を示した。
その後、直腸温は徐々に上昇し、第2疲労困憊時には38.09±0.63℃となった。

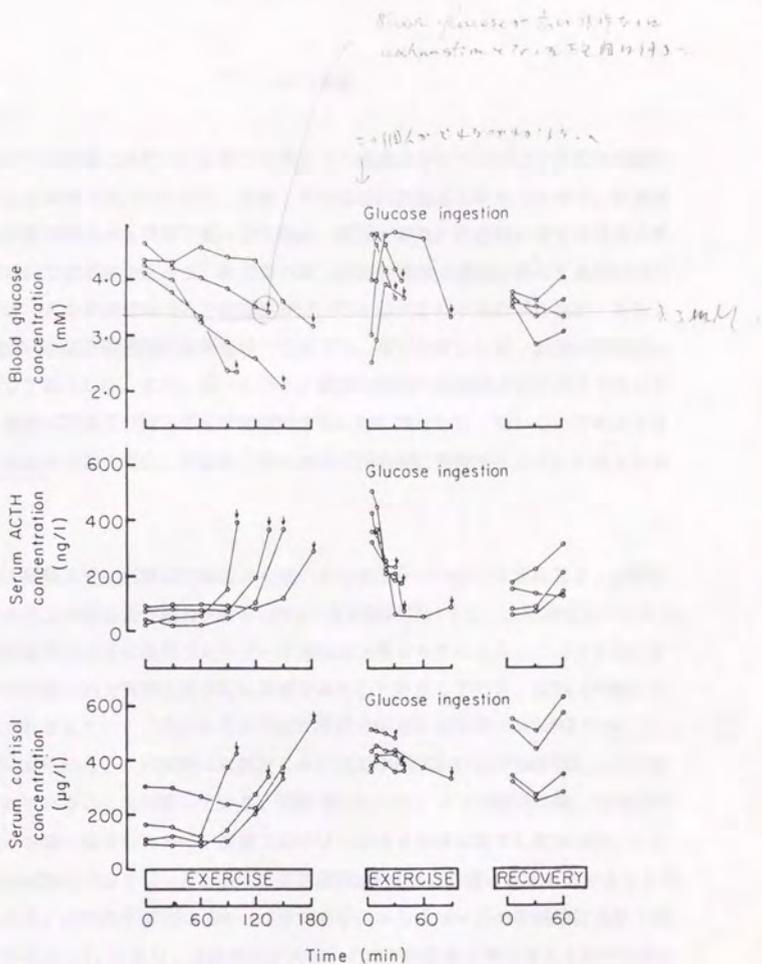


図3. 最大酸素摂取量の50%の強度の長時間運動で疲労困憊に至った直後の被検者に、20グラムのブドウ糖を600mlの冷水(4℃)に溶かして飲ませた時の血糖値、血清ACTHおよび血清コルチゾール濃度の変化。↓は被検者が疲労困憊に至った時点を示す。

iii) 考察

38.3℃は体温上昇による血清コルチゾール濃度上昇を引き起こす体温の閾値であることが知られている(33)。実験1では体温が測定されなかったため、低強度・長時間運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性に対する体温の影響については不明であった。本実験の第1疲労困憊前の運動において血清ACTHの増加は4人の被検者中3人で直腸温が38.3℃を越えないうちに見られた。また、第1と第2の疲労困憊間の直腸温は一旦低下し、再び上昇したが、血清ACTH濃度は一貫して低下した。また、第1と第2の疲労困憊時の直腸温はほぼ同じであったが、血清ACTH濃度は第1の疲労困憊時が明らかに高かった。従って、このような低い強度の運動の場合、体温の上昇は血清ACTH濃度に影響を与えないと考えられる。

犬の副腎皮質は血清ACTH濃度の大変小さな変化(<10 ng/l)に反応して、副腎皮質ホルモン分泌量を増加させる(227)。本実験においても、この程度の小さな血清ACTH濃度の上昇は血清コルチゾール濃度の上昇をもたらした。このことはこの血清ACTH濃度の上昇が生理学的に重要であることを示している。図2a(実験1)で見られるように、この小さな血清ACTH濃度の増加は血糖値が3.3mMより低くなった時に見られた。この結果は低強度の身体運動中のACTH分泌が血糖値によって制御されていることを示唆している。実験2において、ブドウ糖摂取後、血清ACTH濃度が急激に低下したのに、血清コルチゾールはそれほど低下しなかった。この結果はACTHとコルチゾールの血中の半減期(Half-life)の差によるものであると考えられる。ACTHの半減期は3分~8分であり、コルチゾールの半減期は70分~90分である(117)。つまり、分泌刺激が消滅してACTHの分泌が停止するとACTHの血中濃度は5分程度で半分になるが、コルチゾール濃度は分泌刺激がなくなっても、半分の濃度になるまで1時間かかるということである。つまり、本研究の程度の採血間隔なら血中のACTH濃度は、脳下垂体からの分泌量を反映していると考えてよい。したがって、実験2における、ブドウ糖摂取後の血清ACTH濃度の急激な低下は、血糖値上昇により脳下垂体からのACTH分泌量が急速に減少したことを反映していると考えられる。

糖感受性を有し、ACTHの分泌促進の刺激を発する場所として、脳と肝臓が考えられる(138)。実験 2ではブドウ糖を経口投与したので、ブドウ糖濃度は肝臓および脳で増加したと考えられるので、どちらの糖感受性細胞からのインパルスが低下して、ACTHの分泌が低下したかは不明である。特に肝臓において血糖値は相当上昇したはずである。従って、今後、脳の糖感受性細胞のみを刺激する程度の小幅な血糖値を変化させることのできるブドウ糖の静注法を用いた実験をするべきであると考えられる。

iv)まとめ

本研究により低強度の身体運動中にいったん上昇した血清ACTH濃度が、経口糖摂取により急減することが明らかになった。この結果は、血糖値と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性との因果関係を示唆するものであると考えられる。

4. 実験3

i) 実験方法

6名の体育学専攻の大学生が実験に参加した。実験の目的を十分に説明した後、実験に参加するという同意を得た。被検者の年齢、体重および体重あたりの最大酸素摂取量は各 23 ± 1 才、 63.8 ± 5.9 kg、 58.2 ± 3.4 ml/kg/minであった（平均値±標準偏差）。

最大酸素摂取量はMedboらの方法(131)によって測定した。呼気量は品川製作所製の乾式ガスメーターで定量した。呼気ガスの酸素および二酸化炭素濃度は質量分析器（MGA-1100, Perkin-Elmer, USA）で測定した

血糖値はYellow Springs Instrument 社製のブドウ糖瞬時自動分析器（YSI 23 A）で測定した。

血漿ACTHおよびコルチゾール濃度はRIA法で測定した。測定内変動係数は、ACTHで平均値 121 ng/l（n=10）の時2.0%、コルチゾールで平均値 108 μg/l（n=10）の時4.7%であった。

測定間変動係数は、ACTHで平均値 116 ng/l（n=10）の時5.0%、コルチゾールで平均値 101 μg/l（n=10）の時6.5%であった。

データはすべて平均値±標準偏差(S, D)で表した。統計的分析には対のt-検定を用い危険率5%以下を有意とした。

手順

被検者は前日の夕食後から14時間以上の絶食後、午前8時に実験室に入室した。採血のためのポリエチレン製のカニューラが肘静脈に挿入された。被検者をその後30分以上安静にしたのち安静時の呼気の採取および採血を行った。午前9時から被検者はモナーク社製の自転車エルゴメーターで最大酸素摂取量の50%の強度で運動を開始した。ペダルの回転数は1分間70回転とした。運動時間は3時間とした。血液は運動中1時間毎に採取した。呼気ガスは30分毎に2分間ずつダグラスバッグに採取した。

コントロール条件では、被検者は自転車で3時間、安静を保った。

ii) 結果

最大酸素摂取量の約50%の強度の運動中に血糖値は徐々に低下し、運動開始後3時間では3.2mmまで低下した。一方、運動しないコントロール条件では、血糖値に変化はなかった(図4)。

最大酸素摂取量の約50%の強度の運動中、血漿ACTH濃度は最初の2時間は増加しなかったが、運動開始後3時間に増加した。コントロール条件では血漿ACTH濃度に変化はなかった(図4)。

最大酸素摂取量の約50%の強度の運動中、血漿コルチゾール濃度は最初の2時間は低下する傾向があった。運動開始後3時間たつと上昇した。コントロール条件では血漿コルチゾール濃度に変化は観察されなかった(図4)。

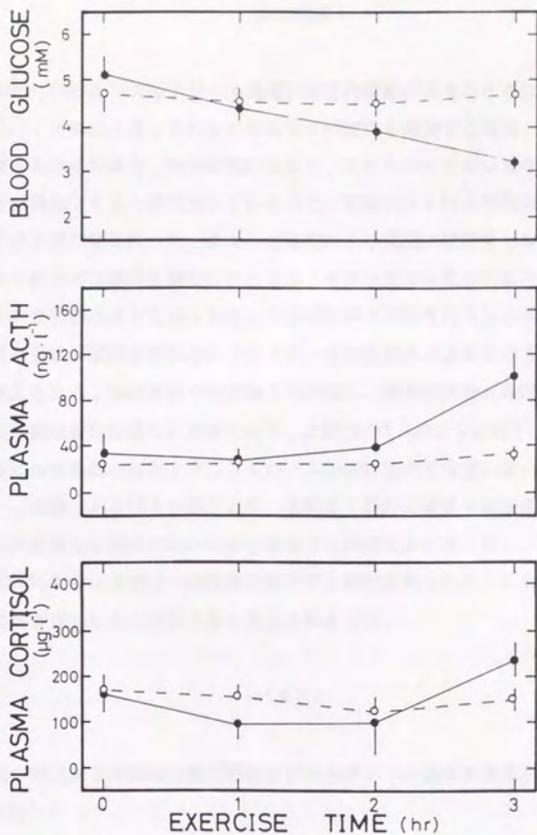


図4．早朝空腹時に最大酸素摂取量の約50%の強度で自転車運動した場合(●)と同時刻に自転車で安静を保った場合(○)の血漿ACTHおよびコルチゾール濃度の変化

iii) 考察

血中のACTHおよびコルチゾール濃度には日内変動があることが知られている(13, 61)。運動による、これらのホルモンの変化を観察する場合、この日内変動を考慮する必要がある。先行研究によると、これらのホルモンは早朝、高値を示し、その後低下すると報告されているので、本論文における実験は最も変動の少ない午後9時以降に行った。また、本実験により実際に運動をしないコントロール条件で血漿ACTH濃度を測定したところ、有意な変動は見られなかった。従って、ホルモン分析のコストを考えると、この時間帯で実験を行うならば、運動前の値との差を見れば運動を行わないコントロールの条件との差を見ることが可能であると考えられる。運動条件では実験1と同様に、運動開始後2時間まで、血漿ACTHの有意な変化は見られなかったが、血糖値が3.3mM以下に低下した運動開始3時間後には運動前の値およびコントロールの値に比べて有意に高い値を示した。従って、実験1および2で見られた、低強度・長時間運動中の血漿ACTH濃度の増加が日内変動とは関係のないものであることが明らかになった。

運動時に血中コルチゾール濃度が低下する傾向が見られた。これは血中からの排泄速度が増加したことによると考えられる(17)。

iv) まとめ

午前9時以降3時間は血漿ACTHおよびコルチゾール濃度の有意な日内変動は認められない。

5. 実験4

i) 実験方法

本実験はコントロール実験(4-1)とブドウ糖を静注して血糖値を運動前の値に維持した実験(4-2)に分けられる。

6名の体育学専攻の大学生(年齢20才から25才)が実験に参加した。実験の目的を十分に説明した後、実験に参加するという同意を得た。被検者の年齢、体重および体重あたりの最大酸素摂取量は各 21 ± 1 才、 65.0 ± 6.7 kg、 61.2 ± 3.4 ml/kg/minであった(平均値±標準偏差)。

最大酸素摂取量はMedboらの方法(131)によって測定した。呼気量は品川製作所製の乾式ガスメーターで定量した。呼気ガスの酸素および二酸化炭素濃度は質量分析器(MGA-1100, Perkin-Elmer, USA)で測定した。

血糖値はYellow Springs Instrument社製のブドウ糖瞬時自動分析器(YSI 23A)で測定した。

血漿ACTHおよびコルチゾール濃度はRIA法で測定した。測定内変動係数は、ACTHで平均値 121 ng/l ($n=10$)の時2.0%、コルチゾールで平均値 108 μ g/l ($n=10$)の時4.7%であった。

測定間変動係数は、ACTHで平均値 116 ng/l ($n=10$)の時5.0%、コルチゾールで平均値 101 μ g/l ($n=10$)の時6.5%であった。

直腸温は日本光電社製の熱電対を用いた。

主観的運動強度(RPE)は小野寺と宮下の表(140)により測定した。

データはすべて平均値±標準偏差(S.D)で表した。統計的分析には対のt-検定を用い危険率5%以下を有意とした。

手順

実験4-1

被検者は前日の夕食後から14時間以上の絶食後、午前8時に実験室に来室した。採血のためのポリエチレン製のカニューラが肘静脈に挿入された。直腸温計を肛門から10cm以上直腸内に挿入した。被検者をその後30分以上安静にしたのち安静時の呼気の採取および採血を行った。約午前9時から被検者はモナーク社製の自転車エルゴメーターで最大酸素摂取量の50%の強度で運動を開始した。ペダルの回転数は1分間70回転とした。被検者は疲労困憊に至るまで運動を続けた。血液は運動中10分毎および運動終了直前に採取した。呼気ガスは10分毎に1分間つづダグラスバッグに採取した。心拍数および主観的運動強度(RPE)は運動中10分毎に測定した。

実験4-2

実験4-2の手順は、ブドウ糖溶液を注入するためにもう一方の腕の肘静脈にカニューラを挿入した他は実験3-1と同じであった。血液は10分おきに採取され、血糖値は自動分析器により即時に測定された。血糖値を運動開始前の値に維持するために、テルモ社製のインフュージョンポンプSTC521で大塚製薬社製の20%ブドウ糖溶液を留置カニューラにより注入した。運動時間は実験4-1で被検者が疲労困憊に至った時間と同じ時間とした。

被検者は前日の夕食後から14時間以上の絶食後、午前8時に実験室に来室した。被検者は直腸温計を肛門から10cm以上直腸内に挿入した。次に、採血のためのポ

リエチレン製のカニューラを被検者の肘静脈に挿入した。被検者をその後30分以上安静にしたのち安静時の呼気の採取および採血を行った。約午前9時から被検者はモナーク社製の自転車エルゴメーターで最大酸素摂取量の50%の強度で運動を開始した。ペダルの回転数は1分間70回転とした。被検者は疲労困憊に至るまで運動を続けた。血液は運動中10分毎に採取した。呼気ガスは10分毎に1分間ずつダグラスバッグに採取した。心拍数および主観的運動強度 (RPE) は運動中10分毎に測定した。

ii) 結果

運動強度は 134 ± 12 ワットであった。運動時間は平均 158 ± 43 分 (100分～220分) であった。

図5は実験4-1と実験4-2における長時間運動中の血糖値、血漿ACTHおよびコルチゾール濃度の変化を示している。実験4-1では血糖値は最初の1時間は維持されたが、その後、徐々に低下した。血漿ACTHおよびコルチゾール濃度は最初の90分は変化が見られなかったがその後上昇し、運動終了時には運動前の値に対して有意に増加した (ACTH: $p < 0.01$, コルチゾール: $p < 0.001$)。一方、実験4-2では血漿ACTHおよびコルチゾール濃度は運動中有意な変化は見られなかった。血糖値を維持した場合と、そうでない場合の、その他の測定項目の結果を表1に示す。

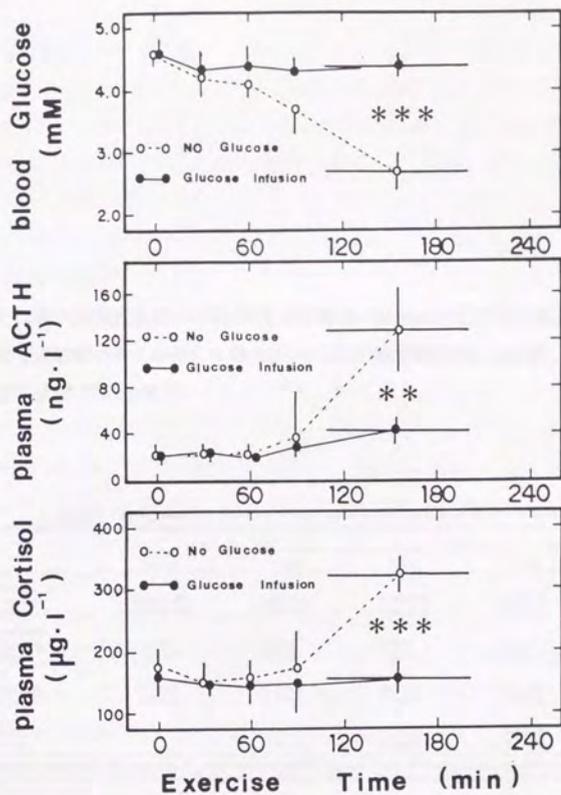


図5. 最大酸素摂取量の50%の強度の運動中(○)および、ブドウ糖の注入により血糖値を運動前の値に維持した場合(●)の血漿ACTHおよびコルチゾール濃度の変化. **は $p < 0.01$, ***は $p < 0.001$ の水準でコントロール条件と血糖維持条件の間に有意差があることを示す.

表1. 最大酸素摂取量の50%の強度の運動(No glucose)とブドウ糖の静注により血糖値を運動前の値に維持した場合(Glucose)の酸素摂取量, 心拍数, 直腸温, 主観的運動強度(RPE)の変化.

O₂ uptake, HR, T_{re}, and RPE during prolonged exercise with or without glucose infusion

| | Before Exercise | Exercise | | | |
|------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | | 30 min | 60 min | 90 min | End |
| O ₂ uptake, l/min | | | | | |
| No glucose | 0.272±0.038 | 1.95±0.17 | 2.07±0.18 | 1.99±0.17 | 2.09±0.28 |
| Glucose | 0.267±0.026 | 1.98±0.21 | 2.02±0.16 | 2.10±0.11 | 2.14±0.18 |
| HR, beats/min | | | | | |
| No glucose | 58±6 | 120±6 | 126±6 | 130±7 | 145±16* |
| Glucose | 60±10 | 119±6 | 122±5 | 121±4 | 132±15† |
| T _{re} , °C | | | | | |
| No glucose | 37.0±0.2 | 37.9±0.3 | 38.2±0.1 | 38.2±0.1 | 38.1±0.2 |
| Glucose | 36.6±0.5 | 37.4±0.4 | 37.9±0.4 | 37.9±0.3 | 38.0±0.3 |
| RPE | | | | | |
| No glucose | | 12.0±1.8 | 12.7±1.9 | 14.3±2.0 | 19.8±0.4‡ |
| Glucose | | 11.8±2.5 | 12.8±2.0 | 13.2±2.8 | 14.2±1.8*§ |

Values are means ± SD. HR, heart rate; T_{re}, rectal temperature; RPE, rating of perceived exertion. Significant differences between values at 30 min and end of exercise: * P < 0.05; † P < 0.001. Significant differences between values at the same time point with and without glucose infusion: ‡ P < 0.01; § P < 0.001.

iii)考察

本研究における低強度・長時間運動の後半に〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンを分泌させた刺激は運動強度に関係するもの(42, 53, 123)ではないと考えられる。というのは本実験において、被検者は常に最大酸素摂取量の60%以下の強度で運動したからである。実際に、これらのホルモンの血中濃度が運動前半に増加しなかったことから、運動の後半において見られた、これらのホルモンの上昇が運動自体による刺激ではないことを示唆している。従って、運動の後半に見られた血漿ACTH、コルチゾール濃度の上昇を引き起こした刺激は身体運動中に変化した何かであると考えられる。〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する刺激で身体運動と関係があるものは種々ある。本研究の結果より、低酸素(177)や交感神経系の活性化(59)は〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化とは関係なさそうである。また本実験において直腸温は体温上昇による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の閾値である38.3℃を越えることはなかったため、体温の上昇により〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化されたとは考えられない。本研究の結果には含まれていないが、一人の被検者において血糖値を維持しても血漿ACTHおよびコルチゾール濃度が上昇した。この被検者では血漿ACTH濃度の増加と直腸温が38.3℃を越えた時間は一致した。この被検者は日常でも微熱が常に観察される。他の被検者では最初の30分から1時間で直腸温が38.3℃より少し低いレベルまで上昇すると運動中、ずっとそのレベルを維持した。この38.3℃という温度は〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の閾値でもあり、何か生体にとって意味のある温度と考えられる。

実験2において低い強度の運動中における血清ACTH濃度の上昇はブドウ糖摂取により低下することが示された(187)。これはGalboら(68)の結果と同じである。Nazarらは犬で同じ様な結果を得ている(138)。これらの結果は血糖値がある程度以下に低下すると〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化されることを示唆している。しかしながら、ブドウ糖を多量に摂取すると血糖値を上昇させることによる影響ばかりではなく、その他のメカニズムによってACTHの分泌量に変化するかも知れない。さらに、このブドウ糖摂取によるACTH分泌の低下が、どのブ

ドウ糖センサーに影響を与えてACTHの分泌を抑制するのかわからない。というのは視床下部(141, 144)ばかりではなく肝臓にもドウ糖感知細胞があるからである(139)。ドウ糖を経口摂取すると肝臓静脈の血糖値が非常に高くなり、そこにあるドウ糖感知細胞に大きな影響を与えることが考えられる。肝臓のドウ糖センサーはドウ糖濃度の高いところの変化を主に感知するらしい。一方、視床下部のドウ糖センサーは血糖値の比較的低い範囲の変化を感知するらしい。経口によるドウ糖摂取は両方のドウ糖センサーの入力情報を変化させるので、この方法ではどちらのセンサーが主に低強度・長時間運動中のACTH分泌促進刺激に関係しているのかわからない。従って、本研究では肘静脈からのドウ糖注入を用い、血糖値を運動前の値に維持した。これにより肝臓のドウ糖センサーを刺激するほど高くすることなく、血糖値を維持できるので、視床下部のセンサーのみに注目できるからである。実験4-2で血糖値を維持すると血糖値を維持しない条件と同じ時間運動してもACTH濃度は運動前の値に比較して変化がなかった。このことはこのような低強度・長時間運動中における〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は血糖値の低下によって起こるということを明らかにしたものであると考えられる。Wassermanら(218)も、トレッドミル運動中にソマトスタチンを注入し血糖値を低下させることによる血中コルチゾール濃度の上昇は、血糖値を維持すれば完全に抑制されることを犬を対象に明らかにしている。

iv)まとめ

本実験により血糖値と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性との間に因果関係があることが証明された。

6. 実験5

i) 実験方法

6名の体育学専攻の大学生(年齢20才から25才)が実験に参加した。実験の目的を十分に説明した後、実験に参加するという同意を得た。被検者の年齢、体重および体重あたりの最大酸素摂取量は各 23 ± 1 才、 63.9 ± 3.3 kg、 53.1 ± 6.2 ml/kg/minであった(平均値±標準偏差)。

最大酸素摂取量はMedboらの方法(131)によって測定した。呼気量は品川製作所製の乾式ガスメーターで定量した。呼気ガスの酸素および二酸化炭素濃度は質量分析器(MGA-1100, Perkin-Elmer, USA)で測定した。

血糖値はYellow Springs Instrument社製のブドウ糖瞬時自動分析器(YSI 23A)で測定した。

血漿ACTHおよびコルチゾール濃度はRIA法で測定した。測定内変動係数はCRFで平均値 7.4 ng/l (n=5)の時、14.3%、ACTHで平均値 121 ng/l (n=10)の時2.0%、コルチゾールで平均値 108 μ g/l (n=10)の時4.7%であった。

測定間変動係数はCRFで平均値 14.1 ng/l(n=7)の時15.0%、ACTHで平均値 116 ng/l (n=10)の時5.0%、コルチゾールで平均値 101 μ g/l (n=10)の時6.5%であった。

直腸温は日本光電社製の熱電対を用いた。

主観的運動強度(RPE)は小野寺と宮下の表(140)により測定した。

データはすべて平均値±標準偏差(S.D)で表した。統計的分析には対のt-検定を用い危険率5%以下を有意とした。

手順

被検者は前日の夕食後から14時間以上の絶食後、午前8時に実験室に入室した。採血のためのポリエチレン製のカニューラが肘静脈に挿入された。直腸温計を肛門から10cm以上直腸内に挿入した。被検者をその後30分以上安静にしたのち安静時の呼気の採取および採血を行った。約午前9時から被検者はモナーク社製の自転車エルゴメーターで最大酸素摂取量の50%の強度で運動を開始した。被検者は疲労困憊に至るまで運動を続けた。血液は運動中10分毎および運動終了直前に採取した。呼気ガスは10分毎に1分間ずつダグラスバッグに採取した。心拍数および主観的運動強度 (RPE) は運動中10分毎に測定した。

ii)結果

運動強度は 113 ± 15 ワットであった。運動時間は平均 153 ± 46 分(60分~210分)であった。

運動開始後30分の酸素摂取量は 1.71 ± 0.13 l/minで、これは最大酸素摂取量の $50.6 \pm 2.6\%$ に相当した。運動中、酸素摂取量が最大酸素摂取量の60%を超えることはなかった(表2)。

直腸温は運動中上昇したが 38.3°C を超えることはなかった(表2)。

血糖値は運動中徐々に低下し運動終了時には2.7mM以下となった(図6)。
血漿CRF濃度は運動開始後60分は変化が見られなかった。血糖値が3.3mMより低
くなった時点(128±47分)における血漿CRF濃度は運動前の値に比べて有意に上昇
した($p<0.001$)。運動終了時にこのホルモンはさらに上昇した(図6)。

血漿ACTHおよびコルチゾール濃度も血漿CRF濃度と同じ変化を示した(図6)。

表2. 最大酸素摂取量の50%の強度の長時間運動中の酸素摂取量, 心拍数, 直腸温, および主観的運動強度(RPE).

| | Before Exercise | Exercise | | | |
|------------------------------|--------------------|-----------|-----------|---|-----------|
| | | 30 min | 60 min | When blood glucose concn decreased to <3.3 mM | End |
| O ₂ uptake, l/min | 0.245±0.03 | 1.71±0.13 | 1.78±0.22 | 1.89±0.17 | 1.84±0.23 |
| HR, beats/min | 64±8 | 128±5 | 135±7 | 143±14 | 152±8 |
| T _{re} , °C | 36.8±0.2 | 37.7±0.5 | 38.2±0.2 | 38.1±0.5 | 38.2±0.2 |
| RPE | | 13.2±1.2 | 15.0±2.5 | 18.3±1.8 | 20.0 |

Values are means ± SD.

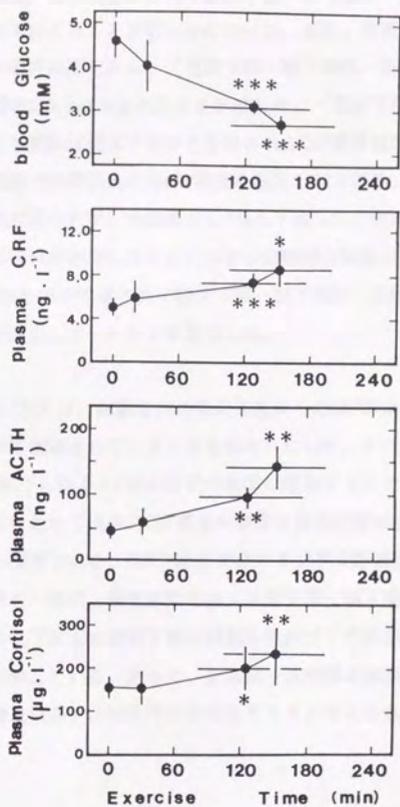


図6. 最大酸素摂取量の50%の強度の長時間運動中の血漿CRF, ACTHおよびコルチゾール濃度の変化. **は $p < 0.01$, ***は $p < 0.001$ の水準で運動前の値に対して有意差があることを示す.

iii) 考察

実験5により低強度・長時間運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化が血糖値の低下によることが明らかになった。また、実験1は、血清ACTHおよびコルチゾール濃度の変化から、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する血糖値の閾値は3.3mMであることを示唆した。〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉といっても実際は視床下部から分泌されるCRF濃度は測定されていない。そこで、本実験で実際に血中のCRF濃度を測定したところ、ACTHと同じように運動の初期に変化が見られず、血糖値が3.3mMを下回ったときに増加した。この結果は、いままでの研究が示唆したこと、つまり血糖値が閾値以下に低下すると視床下部におけるCRF分泌が促進され〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化されるという仮説が正しかったことを証明した。

一方、Widmaierら(223)は、試験管内の視床下部からのCRFの分泌は培養液中のブドウ糖濃度によって制御されていることを明らかにした。かれらは培養液のブドウ糖濃度が3.8mM以下になるとCRFの分泌が急激に増加することを報告している。このレベルは実験5において血中のCRF濃度の有意な増加が認められた血糖値3.3mMより少し低い高い程度である。CRF分泌を刺激するブドウ糖濃度(血糖値)の生体内および試験管内の一致は、身体運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化が血糖値の低下による視床下部の細胞外液のブドウ糖濃度の低下により喚起されることを示唆している。従って、低強度・長時間身体運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は中枢性であると考えられる。

iv) まとめ

本実験により低強度・長時間運動中のCRF分泌から始まる〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は血糖値が3.3mM以下になることが原因であることが明らかになった。

7. 研究1のまとめ

実験1から5によって、低強度・長時間身体運動中の血糖値の低下と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化とが因果関係にあることが明らかになった。また、この活性化の血糖値の閾値は3.3mMであることが示された。

II. 研究 2

高強度・短時間運動が血中CRF, ACTH濃度に与える影響

1. 目的

研究1では、最大酸素摂取量の50%程度の比較的低強度の運動が〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉に与える影響および、そのメカニズムについて研究した。それに続いて本研究では、片脚を用いた自転車運動をモデルとして用い、最大酸素摂取量の60%以上の比較的高強度の運動による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉活性化のメカニズムを探ることを目的とした。

運動がヒトの主要な内分泌系の1つである〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉を活性化することは多くの先行研究によって示唆されてきた(42, 53, 54, 57, 58, 123)。これまで、血中のCRF濃度の測定法が確立されていなかったので、この系は血中のACTHおよびコルチゾール濃度の測定によって研究されてきた。ヒトの随意的な身体運動と、この系の関係を見た場合、自転車運動のような動的運動で、運動時間が比較的小さい場合、血中のACTHおよびコルチゾール濃度は、運動強度が最大酸素摂取量の60%以下では増加しないが、それ以上では運動強度に比例して増加することが知られている(42, 53, 123)。つまり短時間運動の場合、最大酸素摂取量の60%が血中ACTHおよびコルチゾール増加をもたらす運動強度における閾値であると考えられる。最大酸素摂取量は心拍出量に代表される中枢の機能によって決定されることから(50)、身体運動による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化も体温と同様に中枢のセンサーが刺激されて起こると考えられていた。ところが、最近、身体運動による、これらのホルモンの血中濃度の増加が、求心性神経遮断により完全に消失することが報告されたことから、このホルモン分泌刺激は末梢性のものであることが明らかになった(114)。従って、身体運動中に、この系を活性化させる刺激は中枢系の機能と関係の深い最大酸素摂取量の相対値そのものではなくて、最大酸素摂取量に対する相対値によって左右される末梢物質のなにかであると考える。しかし、その物質がなんであるかは、いまだに明らかではない。そこで本研究では、末梢(筋の活動量)と中枢(酸素摂取量)の関係が両脚を使用する通常の自転車運動の時のものとは異なる片脚自転車運動を用いて、身体運動と〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の関係を観察し、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

2. 実験方法

被検者は体育学専攻の男子学生6名であった。被検者の年齢は 23 ± 1 才、体重は 65.8 ± 5.6 kg、体重当たりの最大酸素摂取量は 55.1 ± 5.1 ml/kg/minであった（平均±標準偏差）。

最大酸素摂取量の測定はMedboらの方法にならい、固定負荷法で行った(131)。呼気ガス量は品川製作所製（日本）の乾式ガスメーターで定量し、ガス濃度はPerkin-Elmer社製（米国）の質量分析器で測定した。血中乳酸濃度はYellow Springs Instrument社（米国）製のYSI 23Lで測定した。血漿カリウム濃度は富士ドライケム社製（日本）のFuji DRI-CHEM 800で測定した。血漿CRF、ACTH濃度はRIA法で測定した。サンプルは -80°C の冷凍庫に保存し、各個人のサンプルは同時に測定した。各ホルモン測定の測定間変動係数はそれぞれ、15.0%（平均値=14.1 ng/l, n=7）、2.0%（平均値=121ng/l, n=10）であった。また、測定内変動係数はそれぞれ、14.3%（平均値=7.4 ng/l, n=5）、5.0%（平均値=116ng/l, n=10）であった。直腸温は日本光電社製の直腸温計で測定した。主観的運動強度(RPE)は小野寺と宮下の表(15)を用いて測定した。データはすべて、平均値±標準偏差であらわした。統計的有意差の分析は運動前と運動後の値を対応有りのt検定で行い、危険率5%以下を有意とした。

手順

被検者は前日の夕食後から14時間以上の絶食後、午前8時に実験室に入室した。最初に被検者は直腸用温度計を装着した。次にポリエチレン製のカニューーラを被検者の肘静脈に留置した。30分以上、自転車で安静後、安静時の採気を行った。午前9時より、採血後直ちに、被検者は片脚自転車運動を開始した。片脚運動はモナーク社製の自転車エルゴメーターを用いた。一方のペダルを被検者が、他方を検者の一人が駆動した。片脚運動にペダルのストラップを用いず、この方法を用いたのは、活動筋を大腿四頭筋を中心にした大腿前部の筋に限定するためであった。運動強度は最大酸素摂取量の50%および65%とし、各被検者は1週間以内に2回、

強度を変えて片脚自転車を行った。最大酸素摂取量は通常の両脚を用いた自転車運動で測定した(13)。運動時間は20分とし、採血は運動終了直前に行った。採気は運動中、9分から10分、および19分から20分にダグラスバッグ法により行った。心拍数(HR)、直腸温(RT)、主観的運動強度(RPE)は運動中10分毎に測定した。

3. 結果

運動中の酸素摂取量は、最大酸素摂取量の50%および65%強度で各 1.87 ± 0.19 l/min、 2.34 ± 0.25 l/minであり、これは各最大酸素摂取量の $51.8 \pm 3.6\%$ 、 $64.7 \pm 4.3\%$ に相当する値であった。

心拍数は運動終了時には最大酸素摂取量の50%および65%の強度で、各1分間当たり 140 ± 9 拍、 169 ± 12 拍であった。2つの強度の運動間の心拍数の差は有意であった($p < 0.01$)。

主観的運動強度は最大酸素摂取量の50%の強度で 15 ± 1 、65%で 18 ± 2 であった。RPEの強度間の差も有意であった($p < 0.05$)。

血中乳酸濃度は運動中上昇し、最大酸素摂取量の50%の強度の運動では 3.3 ± 1.0 mM、65%では 5.6 ± 0.5 mMであった。この強度間の差は有意なものであった($p < 0.01$)。

血漿カリウム濃度は最大酸素摂取量の50%の強度の運動で 4.7 ± 0.3 mEq/l、65%で 4.6 ± 0.3 mEq/lまで上昇したが、両強度間の血漿カリウム濃度に有意差はなかった($p > 0.10$)。

直腸温は運動中上昇したが、両強度間には有意差はなかった($50\%V_{O_2max}: 37.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $65\%V_{O_2max}: 37.8 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $p > 0.10$)。

最大酸素摂取量の50%の強度の片脚運動を20分間行っても、血漿のCRF、ACTH濃度は有意な増加を示さなかった($p > 0.10$) (表3)。一方、最大酸素摂取量の65%の強度の運動20分後の血漿CRFおよびACTH濃度は、運動前の値に比べて有意に上昇した($p < 0.05$) (表3)。

表3. 最大酸素摂取量の50%および65%の強度の20分間片脚運動が血漿CRF, ACTH濃度に与える影響. 表中の**は運動前の値との有意差(p<0.01)を示す。

| | | 運動前 | 運動後 |
|------------------|-------------------------|---------|-----------|
| 血漿CRF (ng/l) | 50% Vo ₂ max | 5.7±2.0 | 6.3±2.3 |
| | 65% Vo ₂ max | 6.0±1.9 | 8.5±2.2** |
| 血漿ACTH (ng/l) | 50% Vo ₂ max | 41±7 | 47±10 |
| | 65% Vo ₂ max | 44±11 | 61±12** |

4. 考察

本研究で身体運動による血漿CRF濃度の変化が初めて測定された。これまでは、〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉に対する身体運動の影響の研究の手段としては、第二段階である脳下垂体から分泌されるACTHと第三段階である副腎皮質から分泌されるコルチゾールの血中濃度の変化をみることであった。本研究で初めて、視床下部から分泌されるCRFの血中濃度を測定したところ血中CRFとACTH濃度が同時に増加した。この結果より脳下垂体のACTH増加が視床下部から分泌されるCRFによる刺激によることが示唆された。

最大酸素摂取量の50%および65%の強度の片脚運動中、直腸温が38.3℃を超えることはなかった。従って、最大酸素摂取量の65%の強度で見られた血漿CRFおよびACTHの増加は体温の上昇によるものではないと考えられる(33)。

また両強度の運動中、血糖値は3.3 mM以下に低下しなかったため、これらの運動中の血中CRF濃度の増加は血糖値の低下によるものではない(187, 202)。

通常の両脚を用いた短時間(30分以内)自転車運動では、血中のACTHおよびコルチゾールは運動強度が閾値(最大酸素摂取量の60%)を越えると増加することが報告されている(42, 53, 123)。最近、身体運動によるこれらのホルモンの変化は求心性神経を脊髄で遮断すると完全に見られなくなることが報告され(114)、このホルモンの分泌刺激は末梢に由来しているものと考えられるようになった。従って、健康成人男子では中枢の機能(心拍出量)で決定されている最大酸素摂取量(50)を基準に、現在CRFおよびACTHの分泌刺激閾値が定められていることは理にかなっていない。従って、本研究では末梢からの刺激が何であるのかを明らかにすることを目的とした。

本研究において最大酸素摂取量の50%の強度では血中のCRFおよびACTH濃度は変化しなかった。身体運動中、酸素は身体他の部分でも消費されるので、最大酸素摂取量の50%の強度の片脚自転車運動時の片脚の筋群の酸素摂取量(活動量)は、最大酸素摂取量の50%の強度の両脚自転車運動時の片脚の筋群の酸素摂取量(活動量)の単純に2倍つまり、100%にはならないが、両脚運動で血中ACTHが増加する

最大酸素摂取量の60%の強度よりも明らかに高いと推測される。従って、血中CRFおよびACTH濃度を増加させるのは末梢の求心性神経の内、機械的刺激（張力等）に感じて発火するGroupII線維ではないと考えられる。

ところで、最大酸素摂取量の65%の強度における血中CRFの増加は、筋活動による代謝産物に起因する筋静脈の化学受容器から発するGroupIIIおよびIV線維の働きで説明できるのかもしれない。つまり、これらの求心性線維は活動筋の微小静脈において代謝産物濃度が上昇したとき発火することや(36)、筋運動による昇圧反応が、この線維の発火によるものであることも知られている(36)。片脚運動では酸素摂取量が同じなら、心拍出量も等しい(44)。つまり、酸素摂取量が同じなら筋血流量もほぼ等しい。従って、酸素摂取量が同じなら、片脚運動の方が両脚運動より筋の代謝が2倍と考えられる。しかし、代謝産物の産生量が2倍でも、代謝産物を洗い流す血流量が比例して増加するので結局、筋の微小静脈の代謝産物濃度は化学受容器を刺激するほど上昇せず、片脚でも両脚でも運動強度が最大酸素摂取量の50%程度なら血中のCRFおよびACTH濃度が増加しないと考えることができる。

本研究において最大酸素摂取量の50%の強度では血中のCRFおよびACTHの増加が見られず、65%の強度では見られた。両強度の片脚運動中において代謝産物のうち、血漿カリウム濃度は両運動間の値に差がなかった。筋運動中の微小静脈のカリウム濃度の上昇は求心性線維の内GroupIIIおよびIV線維を発火させ昇圧反応を引き起こすことが知られているが(36, 158)、身体運動中において視床下部のCRF分泌を引き起こす末梢性の刺激ではないらしい。一方、血中乳酸濃度には両強度の運動間に有意差があった。筋微小静脈の乳酸濃度の上昇もGroupIIIおよびIV求心性線維の発火を促す代謝産物であることが知られている(36)。従ってFarrellら(53)およびFewら(58)が示唆しているように乳酸が視床下部のCRF分泌を引き起こす末梢性の刺激である可能性が高い。

5. まとめ

本実験により、高い強度の運動中の〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活

性は筋運動によって産生される乳酸に関係していることが示唆された。

III. 研究 3

高強度の持久性トレーニング期間中の 早朝血清コルチゾールの二相性変化

1. 目的

各種のストレスが生体に課された時、血清コルチゾール濃度が増加することが知られている。疲労困憊に至るような高強度の身体運動も血清コルチゾールを増加させ(42)、1つのストレスと考えられことも可能である。一方、このような高強度の運動は競技選手、特に高いレベルのスポーツ競技選手のトレーニングメニューの大部分を占め、このような高強度のトレーニングは競技力向上のために必須なものであると考えられる。そこで、本研究の目的は早朝の血清コルチゾール濃度を体全体のストレスの指標とし、その時間経過を見ることにより強度のトレーニングへの適応過程を明らかにすることであった。

2. 実験方法

被検者は体育学専攻の男子学生6名であった。年齢および身長^{身長}の平均及び標準偏差は 22.7 ± 1.3 才、 170.2 ± 4.4 cmであった。平均の身体脂肪率は 12.1 ± 4.1 %であった。最大酸素摂取量は体重当り 51.2 ± 6.5 ml/kg/minであった。被検者は実験の内容を十分に説明された後、実験に参加した。

最大酸素摂取量はトレーニング開始直前、直後およびトレーニング中毎週月曜日にモナーク社製の自転車エルゴメーターを用いて負荷漸増法(7)で測定した。147Wで2分間運動後、被検者が疲労困憊に至るまで毎分、強度を25Wづつ増加させた。呼気量はガスメーター (Max Plank (ドイツ)) で測定し、呼気中の酸素および二酸化炭素濃度はシヨランダール呼気ガス分析器で測定した。

徐脂肪体重の測定は水中体重法を用いた(20)。

血清ACTHおよびコルチゾールの測定はラジオイムノアッセイ法を用いた。測定にはミドリ十字社販売のCEA-IRS-SORIN社(フランス)製のキットのキットを用い、東京大学学内共同利用施設アイソトープセンターで行った。ACTHおよびコルチゾ

ールの測定内変動係数は、それぞれ5%(平均値106 ng/l, n=10)、6%(平均値109 μ g/l, n=10)であり、測定間変動係数はそれぞれ10%(平均値95 ng/l, n=10)、9%(平均値103 μ g/l, n=10)であった。ACTHおよびコルチゾールの測定限界はそれぞれ20ng/l、10 μ g/lであった。血清は分析に供するまで-80℃の冷凍庫に保管した。

データはすべて平均値±標準誤差で表した。統計的有意差の検出は対応有りのt-testで行った。

手順

トレーニング方法

最大酸素摂取量の測定後、被検者はトレーニングを開始した。トレーニングは週5日、7週間行った。トレーニングはモナーク社(スウェーデン)の自転車エルゴメーターをもちい、運動強度は最大酸素摂取量の90%とした。ペダルの回転数は1分間50回転とした。運動強度を決定するために、最大下の強度(ワット)と酸素摂取量の直線関係を被検者毎に求め、最大酸素摂取量の90%の自転車強度を内挿法により求めた。一日の運動時間は一日のトレーニングで消費するエネルギー量が除脂肪体重1kg当り10kcalとなるようにした。この場合、酸素1l当り5kcalのエネルギーを消費するとして計算した。最大酸素摂取量の90%という強度は高かったため、ほとんどの被検者が一日に処方された時間(30分から40分)、運動を持続できなかった。そこで、運動は疲労困憊まで行い、運動の間には5分間の休憩をはさんだ。一日のエネルギー消費量の平均値は531kcalであった。トレーニング期間中に最大酸素摂取量が増加した場合、トレーニング強度を増加させ、トレーニング強度はトレーニング期間中、常に最大酸素摂取量の90%となるようにした。

採血

毎週、火曜日早朝(午前9時)に12時間以上絶食した被検者の肘静脈から採血を行った。

3. 結果

早朝空腹時の血中ACTH濃度はトレーニング開始後1週間で有意に増加した ($p < 0.05$)。その後さらに増加し続け第4週目に最大値に達した。その後、低下の傾向を示し、6週目にはトレーニング開始前の値と有意差がなくなった (図7)。

最大酸素摂取量はトレーニングにより 5.1 ml/kg/min 有意に増加して $56.3 \pm 5.2 \text{ ml/kg/min}$ となった ($p < 0.05$)。



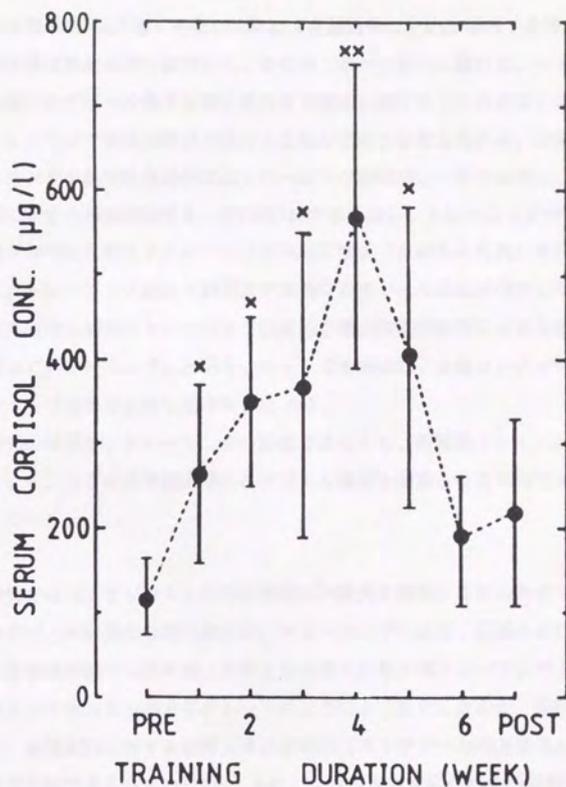


図7. トレーニング期間中の早朝血清コルチゾール濃度の変化
 ×はトレーニング前の値に対して有意差(p<0.05)のあることを示す。××はトレーニング1週間目の値に対して有意差(p<0.05)のあることを示す。

4. 考察

先行研究(160)によると等量のストレスが毎日与えられた場合、血清コルチゾールの最高値は最初の週に観察され、その後、徐々に低下し続ける。一方、本実験では血清コルチゾール濃度は第4週目まで増加し続けた。この差は、本実験で用いたトレーニング強度の設定方法によるものであると考えられる。本実験では、トレーニングの絶対的運動強度はトレーニング期間中、一定ではなく、最大酸素摂取量に対する相対的強度を一定(90%)にするために、トレーニング中に最大酸素摂取量が増加した時点でトレーニングの絶対強度(自転車の負荷)を増加させた。従って、トレーニング開始4週間まで血清コルチゾール濃度が増加したと考えられる。本研究と同様にトレーニング強度の、最大酸素摂取量に対する相対値を一定に保ってトレーニングした場合、ラットでも同様に、血清コルチゾール濃度がトレーニング前半で上昇し続けた(25, 64)。

本研究の結果は、トレーニングの総量ではなくて、相対的トレーニング強度が身体トレーニング中の早期血清コルチゾール濃度を増加させる要因であることを示唆している。

本研究ではコルチゾールと同時に血清ACTH濃度を測定しなかったため、この血清コルチゾール濃度の2相性変化が、トレーニングにより、肝臓におけるコルチゾール分解能が低下したのか、それとも少なくとも身体トレーニング12時間後におけるこのホルモンの分泌がトレーニングにより変化したのか、不明である。しかし、血清ACTHに対する副腎皮質の反応性(コルチゾールの分泌量)はトレーニングで不変であるらしい(105)。また、ラットを対象にした先行研究(25, 64, 170, 208)によると、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の適応は、視床下部においてストレスに対する反応性が低下することによるらしい。しかし、8週間レッドミルを用いた身体トレーニングを課したラットから採取した副腎皮質はACTHに対する反応性が低下していたという報告もある(208)。この結果は身体トレーニングによる適応が、副腎皮質そのもので起こっていることを示している。従って、身体トレーニングに対する〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の適応のメカニズムを明らかにするためには血清コルチゾールと血清ACTH濃度を同時に測定

するトレーニング実験を行なう必要がある。

一般的に適応とは刺激に対して血清コルチゾール濃度が刺激前の値に戻った時を示す。この観点から見ると、本研究の高強度持久性トレーニングでは6週間で適応が成立したと考えられる。トレーニング中の変化は観察していないが、トレーニング後の血清コルチゾール濃度がトレーニング前の値に比べて有意差がなかったという報告は多い(78, 79, 225)。また、競技選手の早朝血清コルチゾール濃度は一般人より高いと報告(123)がある一方、変わらないという先行研究もある(21)。この差は、測定がトレーニングのどの時期に行われたかによって生じるものであると考えられる。つまり、本研究に明らかになったように、対象になった鍛錬者がトレーニングの、どの時期にいるかによって早朝安静時の血清コルチゾール濃度はかなり差がでるからである。本研究の結果でも、第4週の値はトレーニング前の値より約4倍も多い。従って、今後はトレーニング中の血中ホルモンの研究はかならず、被検者のトレーニング状況の記述が不可欠であろう。

5. まとめ

本研究の結果から、高強度の持久性トレーニングでも副腎髄質ホルモンで見る限り、6週間すると適応が成立するということが明らかになった。

IV. 研究 4

トレーニングが低強度・長時間運動中の 血中ACTHおよびコルチゾール 濃度に与える影響

1. 目的

持久性のトレーニングにより最大酸素摂取量が増加すると、絶対的同一強度（同一ワット）の運動中の、血中ACTH濃度の増加が抑えられることを先行研究が報告している(78, 79, 224)。これは血清ACTHの増加が、最大酸素摂取量の60%以上では相対的運動強度（ $\%V_{O_2max}$ ）に比例しているので(42, 123)、トレーニング後に最大酸素摂取量が増加すると、絶対的同一強度で運動しても相対的強度が低下するからであると考えられる。

本論文研究1により、最大酸素摂取量の60%以下の低強度の身体運動中にも血清ACTHが増加することが報告され、この血清ACTHの増加の刺激が相対的運動強度ではなくて血糖値の低下（閾値=3.3mM）によるものであることが示唆された。

しかしながら、低強度の運動中に起こる血糖値の低下による血清ACTHの増加に対するトレーニングの影響をみた研究は今までにない。このホルモン系の各種の分泌刺激に対する感受性の閾値は各種の適応後、変化がないという報告(105)もあるが、我々はこれらのホルモン（ACTHとコルチゾール）の絶対的同一強度の運動中の増加量がトレーニング後に変化すると考え、本研究をおこなった。そのように考えるに至った仮説は次の通りである。

①トレーニング後に血清ACTHの増加を促す血糖値の閾値がトレーニングにより変化する

②トレーニング後に同一強度の運動を行った時、血清ACTHの増加を刺激する血糖値の閾値に至る時間が変化する。

従って、我々はトレーニング後の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の適応のメカニズムを明らかにする研究は価値あるものと考え、本研究を行った。

研究3ではトレーニングが早朝安静時の血中コルチゾール濃度に及ぼす影響つまり、トレーニングが安静時の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉に及ぼす慢性的影響について述べた。一方、トレーニングが急性運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活動に及ぼす影響について、最大酸素摂取量の60%以上の比較的高い強度の運動では、持久性のトレーニングにより最大酸素摂取量が増加すると絶対的同一強度（同一ワット）の運動中の、血中ACTH濃度の増加が抑えられることが報告されている(78, 79, 224)。これは血清ACTHの増加が最大酸素摂取量

の60%以上では相対的運動強度 ($\%V_{O_2max}$) に比例しているので(42, 53, 123)、トレーニング後に最大酸素摂取量が増加すると絶対的に同一強度で運動しても相対的強度が低下するからであると考えられる。

ところで、これまで先行研究はないが、短時間の運動では〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化しない最大酸素摂取量の60%以下の強度の運動でも、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化する可能性がないわけではない。というのは、低強度・長時間運動中に観察される血糖値の低下の程度は、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化するインスリンの静注による血糖値の低下に匹敵するからである(106, 107)。また、トレーニングと同じ強度の運動をしても血糖値の低下が遅延することも知られている(185)。従って、トレーニングにより同一強度の運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応に変化が見られる可能性がある。そこで、本研究ではトレーニング前後に同じ強度で運動した場合の血中ACTHおよびコルチゾール濃度を測定することにより、トレーニングが低い強度の運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性に与える影響を明らかにすることを目的とした。

2. 実験方法

被検者は体育学専攻の男子学生5名であった。年齢および身長の前平均及び標準誤差は 22.9 ± 0.6 才、 170.7 ± 1.7 cmであった。各被検者は実験の内容を十分に聞いた後、実験参加を承諾した。被検者の身体特性を表4に示す。

手順

トレーニング方法

最大酸素摂取量の測定後、被検者はトレーニングを開始した。トレーニングは週5日、7週間行った。トレーニングはモナーク社(スウェーデン)の自転車

エルゴメーターをもちい、運動強度は最大酸素摂取量の90%とした。ペダルの回転数は1分間50回転とした。運動強度を決定するために、最大下の強度(ワット)と酸素摂取量の直線関係を被検者毎にもとめ、最大酸素摂取量の90%の自転車強度を内挿法により求めた。一日の運動時間は一日のトレーニングで消費するエネルギー量が除脂肪体重1kg当り10kcalとした。この場合、酸素11当り5kcalのエネルギーを消費するとして計算した。トレーニング強度が最大酸素摂取量の90%と高かったので、ほとんどの被検者が一日の必要運動時間(30分から40分)、運動を持続できなかった。そこで、運動は疲労困憊まで行い、運動の間には5分間の休憩をはさんだ。一日のエネルギー消費量の平均値は531kcalであった。トレーニング期間中に最大酸素摂取量が増加した場合、トレーニング強度を増加させ、トレーニング強度はトレーニング期間中、常に最大酸素摂取量の90%となるようにした。

トレーニング前後の運動テスト

運動テストはトレーニングの前後に行った。身体運動自体の影響をさけるために、テストはトレーニング終了後(最後のトレーニング運動後)2~3日の間に行った。トレーニング前後の運動負荷テストの前3日間の食事は同一のものを摂取させた。12時間以上の絶食後、被検者は午前8時に実験室に入室した。採血のために22Gの大きさのポリエチレン製のカニューラを肘静脈に挿入した。その後、被検者を自転車で20分間、安静を保たせた後10分間、安静時の呼気ガスを採取し、ガス採取終了直前に血液を採取した。午前9時から被検者に自転車運動を開始させた。運動強度はトレーニング前の最大酸素摂取量の約50%とした。自転車のペダルの回転数は1分間50回とした。運動終了は被検者が疲労困憊に至るか、あるいは運動時間が3時間に達するかのどちらかとした。運動中、30分ごとに採血した。呼気ガスは運動中10分ごとに1分間採取した。

最大酸素摂取量の測定法

最大酸素摂取量はトレーニング開始直前、直後およびトレーニング中毎週月曜日にモナーク社製の自転車エルゴメーターを用いて負荷漸増法(7)で測定した。147Wで2分間運動後、被検者が疲労困憊に至るまで毎分、強度を25W増加させた。

呼気量はガスメーター (Max Plank (ドイツ)) で測定し、呼気中の酸素および二酸化炭素濃度はショランダー呼気ガス分析器で測定した。

徐脂肪体重の測定

徐脂肪体重の測定は水中体重法を用いた(20)。

血中ホルモン濃度の測定

血清ACTHおよびコルチゾールの測定はラジオイムノアッセイ法を用いた。ミドリ十字社販売のCEA-IRS-SORIN社 (フランス) 製のキットのキットを用い、測定は東京大学学内共同利用施設アイソトープセンターで行った。ACTHおよびコルチゾールの測定内変動係数は、それぞれ5%(平均値106 ng/l, n=10)、6%(平均値109 μ g/l, n=10)であり、測定間変動係数はそれぞれ10% (平均値95 ng/l, n=10)、9%(平均値103 μ g/l, n=10)であった。ACTHおよびコルチゾールの測定限界はそれぞれ20ng/l、10 μ g/lであった。血糖値は和光純薬 (東京) の血糖値測定キットを用い、ブドウ糖酸化酵素法で測定した。血糖値の測定は、採血後直ちに0.6mMの濃度の過塩素酸で除蛋白した後の上清を使用した。血液は分析に供するまで-80℃の冷凍庫に保管した。

データはすべて平均値±標準誤差で表した。統計による分析は対応有りのt-testで行った。

3. 結果

最大酸素摂取量

7週間のトレーニングにより最大酸素摂取量は有意に増加した($p < 0.05$) (表4)。

トレーニング前の運動テスト

運動開始後90分の酸素摂取量の平均値は 1.50 ± 0.24 l/minであり、これは最大酸素摂取量の $49.3 \pm 4.1\%$ に相当した。

5人の被検者中2人は、この運動を3時間完了した。残りの3人の被検者は

90～135分で疲労困憊に達した。平均運動時間は 143 ± 16 分であった。

血糖値は最初の1時間は変化が見られなかった。その後、血糖値は徐々に低下し、運動終了時には 2.7 ± 0.2 mMとなった。

血清ACTH濃度は運動開始後1時間は変化がなかった(図8)。血清ACTHは運動の後半で、まず、小規模の増加を見せた後、運動終了にかけて急激に増加した。運動終了時の血清ACTHの平均値は 356 ± 79 ng/lであった。

血清コルチゾールは運動開始後1時間は変化は見られなかった。その後、血清ACTH濃度の変化に呼応して増加し、運動終了時には 438 ± 36 μ g/lとなった。

トレーニング後の運動テスト

トレーニング前とトレーニング後の負荷テスト中の酸素摂取量には差がなかった。しかし、トレーニングにより最大酸素摂取量が増加したため、相対的運動強度は最大酸素摂取量の $43.0 \pm 3.9\%$ に低下した。

3名の被検者がトレーニング前の負荷テストのよりも長い時間運動できた。トレーニング前の測定で3時間運動を完遂した被検者は、トレーニング後の負荷テストでも3時間運動することができた。平均の運動時間は 170 ± 6 分であった。

図7に見られるように、トレーニング前の負荷テストの終了時と同時刻におけるトレーニング後の負荷テスト血糖値は 3.3 ± 0.2 mMで、トレーニング前の値に比べて有意に高かった($p < 0.05$)。一方、運動終了時の血糖値(2.8 ± 0.3 mM)はトレーニング前の値に比べて有意差はなかった。

トレーニング前のテストの終了時と同時刻におけるトレーニング後の負荷テストの血清ACTH(87 ± 16 ng/l)および血清コルチゾール(167 ± 30 μ g/l)はトレーニング前の負荷テストの時の値に対して有意に低い値を示した($p < 0.05$)。

トレーニング後のテストの運動終了時における血清ACTH(214 ± 49 ng/l)およびコルチゾールの値(275 ± 50 μ g/l)は、トレーニング前の負荷テストの運動終了時の値と有意差はなかった($p > 0.10$)。

表4. 被検者のトレーニング前後の身体特性 (平均値±標準誤差)

*はトレーニング前後の値に $P<0.05$ 水準で有意差があることを示す

| | | 前 | 後 |
|---------|-------------|----------|-----------|
| 体重 | (kg) | 60.6±2.1 | 60.9±2.1 |
| 体脂肪 | (%) | 12.3±1.6 | 11.7±1.5 |
| 最大酸素摂取量 | (ml/kg/min) | 50.2±2.5 | 57.3±2.0* |

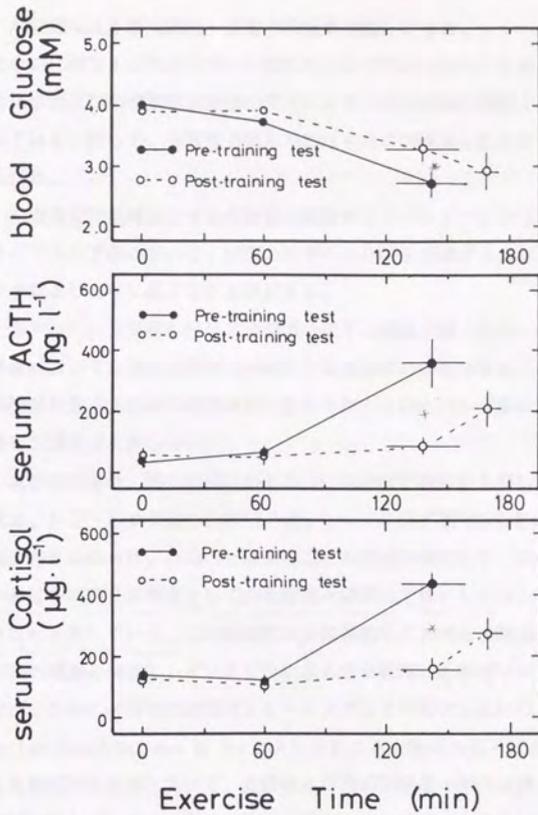


図8. トレーニング前後の運動テスト中の血糖値, 血清ACTH, 血清コルチゾール濃度の変化。●はトレーニング前、○はトレーニング後の値を示す。*は各時点におけるトレーニング前後の値に有意差があることを示す($p < 0.05$)。

4. 考察

本研究により絶対的同一強度で自転車運動を行うと、トレーニング後において血中のACTHおよびコルチゾール濃度の上昇が抑えられることが明らかになった。この血清ACTHの増加は血糖値の低下によることが本論文研究1により明らかになっている。従って、本研究で明らかになったこの現象を説明するには2とおり考えられる。

①血清ACTHを増加させる血糖値の閾値がトレーニングにより低下する。つまり、トレーニング後において、ACTHの血中への分泌を促進するには血糖値はトレーニング前よりさらに低くなる必要がある。

②トレーニング後において血糖値の低下の速度が遅くなる。即ち、トレーニング後において血清ACTH濃度を増加させる血糖値の閾値は変わらないが、そこまで血糖値が低下するのに時間がかかるために、トレーニング後においてそれほど血清ACTH濃度が上昇しない。

本研究の結果、図8に示されるように血清ACTH濃度が上昇し始める時の血糖値は、トレーニング前で $2.9 \pm 0.1 \text{ mM}$ 、トレーニング後では $3.0 \pm 0.1 \text{ mM}$ であり、有意な差はなかった。このことは仮説①の可能性を否定して、低強度の身体運動中におけるACTH分泌刺激としての血糖値の閾値は身体トレーニングにより変化しないことを示している。この低強度の身体運動中における血糖値の低下による血清ACTHの増加と同様に、インスリンによる低血糖時にも血清コルチゾール濃度を増加させるのに必要な血糖値はトレーニングにより変化しない(111)。さらに、Kellar-WoodとDallmanは『インスリンによる血糖値の低下によって引き起こされる血清ACTHの反応において、血糖値と血清ACTH濃度の関係は個人内では、相当長期間変わらず、その再現性はかなり高い。』と述べている(105)。これらの結果は、本研究で行われた高い強度の身体運動や病的状態において脳内の細胞外液のホルモンや代謝産物の濃度が激変するにもかかわらず、血糖値によって制御されている脳の細胞外液のブドウ糖濃度の変化に対する脳内(視床下部)のブドウ糖感知細胞の反応が身体トレーニングにより変化しないことを示していると考えられる。本研究で行われたトレーニングは運動強度が最大酸素摂取量の90%と高かったので、日々のトレーニング中に血糖値が負荷テスト中に観察された程低下するどころか、

このような高い強度の運動では血糖値が上昇するので(85)、トレーニングにより低血糖に対応する適応が生じなかったためであると考えられる。従って仮説①は、本研究の結果を説明しない。

トレーニング前後の負荷テストにおいて、7週間のトレーニングとは関係なく、血糖値が閾値(3.3mM)まで低下した被検者はすべて、血清ACTH濃度が増加した(図9)。従って、低強度の身体運動中の血清ACTH濃度の上昇がトレーニング後に低下したのは、同じ強度の運動中における血糖値の低下速度がトレーニングにより遅くなったためであると考えられる(225)。従って、仮説②が本研究の結果を説明すると考えられる。

本実験により同じ強度の運動中における血糖値の低下速度がトレーニングにより遅くなることが明らかになった。これは、トレーニング後では、同じ運動を行っても交感神経-副腎髄質系の活動が抑制され(224)るので、血中のカテコールアミン濃度の上昇が抑えられ、それが筋の炭水化物の消費量を抑えた結果であると推測される(98)。Hicksonら(91)は本実験と同程度の高さのトレーニング強度でトレーニングを被検者に行わせたところ、最大酸素摂取量がなんと44%も増加し、同一強度の運動中の血中のカテコールアミン濃度はトレーニング開始後1週間で減少し、2週間目ですでに最低値を記録し、その後は変化がなかったと報告している(224)。

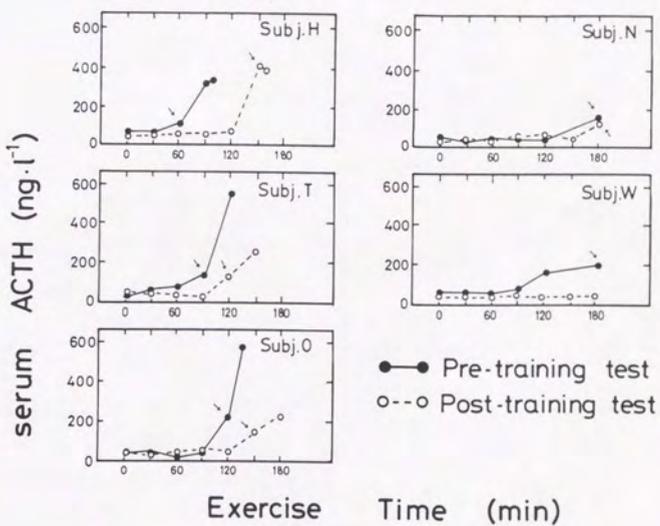


図9. トレーニング前後の運動テスト中の個人別の血清ACTH濃度変化。●はトレーニング前, ○はトレーニング後の値を示す。↓は血清ACTH濃度が増加し始めた時点を示す。

5. まとめ

本研究の結果、高い強度の持久性トレーニングにより、絶対的同一強度の低強度・長時間運動中の血清ACTHおよびコルチゾール濃度の増加が抑えられることが明らかになった。また、この結果は血清ACTH濃度の上昇を引き起こす血糖値の閾値がトレーニングによって変化したのではなく、同一強度の運動中の血糖値の低下速度がトレーニングにより遅くなった結果であることが示唆された。

第3部 總括的論議

1. 低強度・長時間運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化のメカニズム

1. 生理学的意義

最大酸素摂取量の60%未満の強度の運動では、血中乳酸の大幅な上昇や体温の上昇は起こらない(87, 89, 163)。従って、最大酸素摂取量の60%未満の運動中に〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する刺激は、最大酸素摂取量の60%以上の運動において〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する刺激とは質的に異なると推測される。長時間運動中に血中コルチゾール濃度が上昇することは、いくつかの動物実験で報告されている。また、この上昇は運動の前半では見られず、後半のみに観察されており、コルチゾール分泌増加により示される〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は、運動後半に出現する刺激によると考えられる。しかし、どの研究でも、そのメカニズムについては触れられなかった。それは、動物実験で、被検動物を疲労困憊に至るまで長時間運動させる場合、その精神状態までも含めてコントロールすることが不可能なために、この身体運動後半のコルチゾールの増加は非特異的な刺激によるものであると片付けられていたからとも考えられる。実際、実験動物に脅迫的な騒音を聞かせるると血中の副腎皮質ホルモン(コルチコステロン)濃度が上昇することが報告されている(124)。この観点からみるとヒトを対象にした実験では、運動はあくまでも随意であり、精神的苦痛による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化を考える必要がないという利点がある。

第2部研究1において、ヒトを対象にした実験により、このような運動中における〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の刺激は血糖値の閾値(3.3 mM)以下への低下であることが明らかになった。血糖値は生体の恒常性を保つための重要な因子として、コントロールされている。血糖値(血中ブドウ糖濃度)は、肝臓から循環血中へ放出されるブドウ糖量と身体各組織におけるブドウ糖消費量により決定される本来不安定な値である。身体運動で活動筋において消費されるブドウ糖量は末梢の筋自体が決めるものである。一方、肝から放出されるブドウ糖量は肝を支配する神経による中枢性制御および肝自体の環境により制御され

ている(174)。神経支配による制御は、どちらかといえば、フィードフォワード制御である。一方、肝自体は、肝内の虚血の程度あるいは、肝門脈におけるブドウ糖前駆物質(乳酸、アラニン、グリセロール等)の濃度により、ブドウ糖の産生量を制御する。最大酸素摂取量の50%程度の強度の運動を早朝空腹期に始めると、血糖値はほぼ1時間維持されて、その後徐々に低下する。本研究では、被検者によっては運動開始直後から血糖値が低下した。これは運動前の肝のブドウ糖貯蔵量の差によるものであると考えられる。ブドウ糖は長期間の絶食時を除いて、脳の唯一のエネルギー源である。脳は筋や脂肪組織とは異なり、インスリンによるブドウ糖の能動輸送効果のない組織である。従って、血糖値の低下に比例して、脳へ配分されるブドウ糖量が減少する。すると生体の生死に関わる脳の活動が低下し、いわゆる低血糖症の症状が現れる。昏睡等の低血糖症の症状は、一般に血糖値が2.5mM程度に低下した時に現れる。その時点では運動遂行は不可能である。本研究で明らかになった〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化の閾値3.3mMはそれよりも高い。〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンであるコルチゾールをはじめ、グルカゴン、成長ホルモン等のいわゆる『血糖調節ホルモン』も血糖値が2.5mMまで低下する以前に増加する(9, 67, 99)。つまり、血糖値が低下し危機的状況に陥る以前に、これらのホルモンが分泌される。この現象は生理学的に意味を持つと考えられる。〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉ではコルチゾールが、糖新生作用をもつので、その作用により血糖値の低下が抑制され運動時間がさらに延長されるという機能生理学的説明が成り立つ。実際に副腎皮質を除去したラットでは運動時間が正常ラットよりも有意に短いことが報告されている。従って、全血で3.3mMという血糖値は、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の閾値とし生理学的に理にかなったものであると考えられる。

2. in vitro の実験との関係

Widmaierら(223)はラットの脳から取り出した視床下部からのCRFの分泌が溶媒中のブドウ糖濃度が減少するとによって増加すると報告している。Sprague-Dawley系の成熟雄ラットから視床下部を取り出し、種々の濃度のグルコース溶液でインキュベートすると、インキュベーション時のCRFの分泌量が、3.8mMを下回ると時、急激に増加する。この結果は、脳の他部位および身体他の感覚受容器

から視床下部への支配を取り去った状態でも視床下部自身がCRF分泌を促進できることを示唆しており、またその情報が間質液のブドウ糖濃度であるということである。また、この結果は視床下部にブドウ糖濃度を感じる受容器があり、その情報によりPVN(Paraventricular nucleus)からCRFが分泌されていることを示唆している。本研究の第2部研究1で明らかになったように、血糖値(全血)で3.3mMが〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の閾値であるが、これを血漿値に直すと約1割高くなり3.7mMとなる。この値は視床下部におけるCRF分泌閾値(3.8 mM)とほぼ同程度になることは、興味深い。

本研究の第2部研究4で用いられたトレーニングの運動強度は、最大酸素摂取量の90%と高かったので、コルチゾール濃度も相当上昇したと考えられる。従って、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉も多くの非特異的刺激を受けたと考えられる。しかし、低強度・長時間運動中の血糖値低下による血中ACTH増加の閾値は身体トレーニング前後で変化しなかったことは、低強度・長時間運動中の血糖低下を刺激とする〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化における刺激-反応系の特異性が高いことを示唆していると考えられる。Kellwer-WoodとDallmanが総説で述べているように〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を刺激する刺激の閾値は、かなり安定で相当時間が経っても非特異的な刺激では変化しないようである(105)。〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する刺激は生体の恒常性を保つ上で、重要なものである。従って、この血糖値の閾値も種間や個体間を越えて同一であるのかもしれない。

3. 糖センサーとの関係

i) 視床下部の糖センサー

視床下部自体でもCRF分泌が始まるということ、および、それが間質液のブドウ糖濃度によって制御されているということは、視床下部にブドウ糖濃度を感知する受容器があることが推察される。視床下部内にあつてグルコース濃度を感知する受容器がある場所としてはVMH(ventromedial hypothalamus:腹内側核)とLH(lateral hypothalamus:外側核)が知られている。VMHのブドウ糖感受細胞はグ

ルコース受容ニューロン(glucose receptive neuron)と呼ばれ、ブドウ糖濃度が増加すると発射頻度が増加し、ある程度まで高くなると飽和する(141)。この部位を破壊すると、血糖値の上昇による摂食の抑制がなくなり、肥満になることが知られている。一方、LHのブドウ糖感受細胞はグルコース感受性ニューロン(glucose sensitive neuron)と呼ばれ、ブドウ糖濃度が上昇すると発射頻度が減少する。同様にこの部位が破壊されると、血糖値低下による食欲の発現が見られなくなり、拒食に陥ることが知られている。現時点では、グルコース濃度が低下した時のCRF分泌高進がVMHあるいはLHからの情報によっているかは明らかではない。これらの糖感知細胞が直接PVNを支配しているなら、身体運動中における血糖値に低下に関係するのは、血糖値が低くなると発火頻度が多くなるLHのブドウ糖感受性細胞であろう。あるいは、血糖値が低下すると発火頻度が減少するVMHのブドウ糖受容細胞が抑制作用を発揮する他の神経細胞を介して、PVNのからのCRF分泌を促進するという可能性もある。あるいは、また別の経路があるのかも知れない。現時点では、LH、VMHとPVNの支配関係は明らかではないので今後の研究が期待される。

ii) 肝の糖センサー

人体にはもう一ヶ所、ブドウ糖濃度を感知する場所がある。それは、肝臓にある(139)。このブドウ糖センサーも〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の制御に関係しているようである。ラットを用いた実験では、身体運動により血糖値が低下した時、肝の門脈に高濃度のブドウ糖を注入したところ、循環血の血糖値をそれほど上昇させずに〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活動を抑制することができた。新島らの報告(139)では肝のセンサーは、どちらかというと比較的高いブドウ糖濃度に反応するようである。つまり、このセンサーの役割は血糖値が高くなった場合に、インスリン分泌を開始させるために血糖値をモニターしているらしい。従って、平常値から血糖値が低下した場合に起こる〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化には関係していないように思われる。しかし、ラットの実験からの結果は、肝のブドウ糖センサーからの情報が単独に〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活動を制御していることを示唆している。第2部研究1実験2での疲労困憊後のブドウ糖経口摂取の場合、経口摂取後数分で血糖値が平

常値まで回復し、それに伴って血中のACTH濃度が急速に低下した。この場合、循環血の血糖値と門脈の血糖値の上昇の時間的ずれは、ほとんどないと考えられるので、このACTHの血中濃度の急速な低下が、門脈のブドウ糖センサーの働きによるのかあるいは、視床下部のブドウ糖センサーの働きによるのかは不明である。先に論議したように、最大酸素摂取量の50%の強度の運動中の血糖値低下による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化は、視床下部のブドウ糖センサーが関係していると考えられるが、今後の研究が必要である。

4. インスリンによる〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉活性化との関連性

i) インスリンによる〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉活性化のメカニズムとそれからみた長時間運動による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化

低い強度での長時間運動中の血中CRF, ACTH, コルチゾールの増加に示される〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化は血糖値の低下によることが明らかになった。この現象と類似するものとして、インスリンの静注による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化がある。この現象は臨床的には〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の機能検査に用いられている。即ち、一定量のインスリンを静注した後の、血中ACTHあるいはコルチゾール濃度の変化度で〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の機能を判定するというものである。しかし、そのメカニズムは明らかではない。インスリン自体は血液—脳関門を通過できないので、〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化を引き起こす可能性のある脳の内部機構に直接作用することにより〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉を活性化することはできないと考えられる。ということは、インスリンそのものではなくて、低血糖に関連する何かが〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉を活性化すると考えられる(106)。Aizawaら(3)が言うように脳内の細胞外液のブドウ糖濃度が低下して、それがブドウ糖センサーを刺激してPVNからのCRF分泌が促進され、それが脳下垂体からのACTH分泌が始まるのが、それとも血糖値の低下によるその他の環境の変化によるACTHの分泌が促進されるのかが議論の対象になっている(155)。

脳内間質液のブドウ糖濃度を測定し、その低下と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化に時間的一致が見られることより、脳内のブドウ糖感受器を通して〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化されるという考えが一般的である。Keller-Woodら(107)は血糖値が大きく低下する場合は中枢と末梢のメカニズムによりACTH分泌が促進されるが、血糖値の比較的小さな減少の場合は中枢のメカニズムにより〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化されると示唆している。つまり、視床下部への情報を完全に消去すると、小規模の血糖値の低下によるACTHの増加の程度は変わらなかったが、血糖値の大きな減少による血中ACTHの増加の割合が低下したからである。本研究で見られた運動による血糖値の低下は、上述したインスリンによる低血糖のレベルでみると前者の小規模の血糖値の低下に相当する。従って、本研究の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化もやはり中枢(視床下部)のブドウ糖センサーから始まるメカニズムであると考えられる。一方、血糖値の低下により分泌が促進されるバソプレッシンの上昇が、脳下垂体のACTH産生細胞を刺激し、ACTHの血中濃度が上昇するという示唆もある(122)。また、インスリン性低血糖によるCRF, ACTH, コルチゾールの血中濃度の変化は時間的に一様ではない。本研究の第2部研究1実験5で明らかになったように、長時間の身体運動ではCRF, ACTH, コルチゾールの血中濃度の増加が時間的に一致した。CRFは視床下部から分泌され、門脈を経て脳下垂体に至り、その効果を発現させる。従って、循環血を経て、効果を現わすACTHを含む脳下垂体ホルモンのように多量に分泌される必要がない。循環血のCRF濃度は門脈の濃度の数十分の一に希釈されると考えられる。それでも、第2部研究1実験5の実験で50%程度、有意に循環血中のCRF濃度が増加したという結果は視床下部からCRFが相当量分泌されたことを意味する。この結果は少なくとも、脳下垂体からのACTH分泌にCRFが関与していることを示唆している。

ii)インスリンによる〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化のメカニズム解明における長時間運動の有用性

低強度・長時間身体運動という系は、そういう意味でも大変安定した系であるといえる。被検者が実験手順に十分に慣れていて、①室温が20℃で、体温が38.3℃を越えない、②30分毎に塩化ナトリウム10mM、塩化カリウム5mMを含む200ccの

冷水(4℃)を飲ませる、③長時間自転車運動をすると臀部に痛みを覚えるので、それを最小限にするために座布団等をサドルにつけるなどと、被検者は快適に3時間程度の自転車運動を安定した条件で遂行することが可能である。また、被検者がヒトであり、あくまでも随意運動であるので、実験動物に比較して精神面のコントロールが容易である。一方、インスリンの静注では、血糖値の低下が急速なので刺激と分泌の時間的遅れ(delay)や〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉に特有なフィードバック効果により反応が一様ではない。インスリン性低血糖による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化のメカニズムが不明な現在、最大酸素摂取量の50%の強度の身体運動がインスリン性低血糖による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化のメカニズムを探るための類似モデルになることも考えられる。

5. 低血糖によるストレスと〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉との関係

i) 低強度・長時間運動における疲労のメカニズム

Selyeの影響という歴史的理由により〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化の研究において、常に問題になるのが、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉に対する精神的ストレスの問題である。この問題は本研究の結果を考察するときにも常に考慮されなければならなかった。というのは、やはりセリエのストレス理論で〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化させると推測されるストレスが、いわゆる『きつき』に関係しているものであるなら、長時間運動において、『きつき』が増大するので、きつきによるストレスが〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の刺激である可能性もある。運動生理学では『きつき』の尺度として主観的運動強度(RPE:Ratings of Perceived Exertion)を用いている(140)。この主観的運動強度といわれる〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化するストレスの関係は不明である。さらに低強度・長時間運動の疲労の原因も今だに解明されていない。そこで、ここではまず、低強度・長時間運動の疲労の成因について、今までの研究をレビューし、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化との関係を示す。

低い強度の長時間運動の場合、中枢系と筋の疲労とが複合して現れることが、長時間運動の疲労の原因の解明がより困難である理由と考えられる(191)。長時間運動における中枢系の疲労の要因の1つは低血糖である。臨床的には低血糖(hypoglycemia)は2.5 mM以下の状態を言う。血糖値が低下すると脳組織における糖消費つまりエネルギー消費量が低下し、脳が正常に機能しなくなり意識朦朧状態などが観察される。もし運動中に、この状態が起こったら運動の遂行は困難である。古くは ChristensenとHansen (29)が1939年に長時間運動の疲労は低血糖に関係があると報告している。随意運動では、臨床的な低血糖まで血糖値は低下しないで、それより前に疲労困憊に至る場合が多い。それほどまでに血糖値が低下する前に生体の防御機構が働いて運動を停止させるのかも知れない。本研究(第2部研究1実験2)でも血糖値の変化とRPEの動向はかなり同期する(23, 136)。つまり血糖値が低下するに従ってRPEが増加し、ついには疲労困憊に達する。また、一度疲労困憊に至った被検者にブドウ糖を20グラム、600ccの冷水に溶かして飲ませたところ、それまで『脚に力が入らないとか脚が動かない』と言っていた被検者が再び自転車運動を開始することができた。このとき血糖値は急速に上昇し、運動再開後3から5分で運動開始前の値よりも高い値となった。この結果は、血糖値の低下が低強度・長時間運動の疲労困憊の原因であるとも考えられる。

一方、長時間運動中における筋疲労の要因には筋収縮の主要なエネルギー源であるグリコーゲンの枯渇が挙げられる。低い強度の運動の場合は最初にtype I線維のグリコーゲンが枯渇し、type Iが最初に収縮できなくなる。するとtype II線維が動員されるという事態が起こる(214)。長時間レース前にグリコーゲンローディングを行い、より多くのグリコーゲンを筋中に蓄積すれば、するほど疲労することなく競技成績が良いということから(12)、筋グリコーゲンの枯渇が長時間運動の疲労の原因であるとも考えられる。

このように低い強度の長時間運動の疲労の原因は低血糖による中枢性の疲労によるものなのか、あるいは筋グリコーゲン枯渇による末梢性(筋)の疲労によるものなのか、現在でも結論は出ていない(56)。

本研究では、この疲労困憊をピークとする精神的ストレスと〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉との関係を明らかにしておく必要があったので、それを解明

する実験を行った。前日の夕食後から絶食した 7名の被検者に最大酸素摂取量の約50%の強度の運動を早朝開始させた。運動開始後60分から20分間、20%の濃度のブドウ糖液を静注し、血糖値が120 mg/dlになるようにした。その後は20分間ブドウ糖の注入を停止した。この40分のサイクルを被検者が疲労困憊に至るまで行った。このような実験手順にしたのは、筋中に十分なグリコーゲンがあると考えられる運動初期とグリコーゲンの枯渇する運動後半において、血糖値を増減したときに見られる主観的運動強度の変化を見ることにより、長時間運動の疲労の原因であることが示唆されている2つの因子（筋グリコーゲンの枯渇と血糖値）の条件の違いが疲労に与える影響を明らかにするためであった。この運動中には長時間運動中において疲労困憊を誘引するようなその他の因子つまり電解質の損失を抑えるため、および体温の上昇を抑えるためにナトリウム(10mM)、カリウム(5mM)を含む冷水(4℃)を被検者に定期的に飲ませていた。

この実験の結果によると最初のブドウ糖注入期には RPEによる影響は見られなかったが、140分を過ぎるとブドウ糖を注入すると RPEが低下する傾向を示し、180分に対して190分では有意にブドウ糖注入により RPEが低下した。この結果は、ブドウ糖注入により運動が楽になった、つまり疲労の程度が低くなったということを示している。この実験では運動の初期にはブドウ糖注入の RPEに対する効果はなかったが、後半においてはその効果があった。筋におけるブドウ糖の消費量は筋のグリコーゲン濃度に反比例する(75)ので、運動前半は筋のグリコーゲンが十分にあるので血中からのブドウ糖の全炭水化物必要量に対する割合は低い。従って、血糖値を上昇させても、その効果はない。一方、筋中のグリコーゲンが減少した運動後半には炭水化物必要量を満たすには血中からのブドウ糖の供給が必須である。ブドウ糖の注入がない場合は満足に収縮できる筋線維の数が少なくなり、同じパワーで運動するためには多くの筋線維を収縮させる必要があるのできつくなる。つまり RPEが上昇すると考えられる。これはグリコーゲンの分解によって生ずるグルコース6 磷酸もブドウ糖の分解によって生ずるグルコース6 磷酸も生化学的には同じものなので、その運動強度に見合うグルコース6 磷酸必要量が確保されるならば、その由来は関係なく、グルコース6 磷酸不足になり筋収縮が不可能になることはないのである。この見方は長時間運動の疲労は、血糖値の低下であるのか、あるいは筋グリコーゲンの枯渇によるものかという

二者択一的なものではなくて、長時間運動の疲労は両方の相互関係によるものであるという点で長時間運動の疲労の解釈法として新しい(197)。CogganとCoyleも最近、同じ結論に到達している(32)。ところで、身体には無尽蔵にある脂質があるのにどうして、炭水化物の枯渇により筋収縮が不能になるのであろうか。それは、Rose and Goresky(156)が報告しているように、筋における遊離脂肪酸の取り込み量は無限ではないことによると考えられる。筋における脂質の酸化量は血中の遊離脂肪酸濃度に比例することは従来から認められているが(157)、このような運動中に観測される遊離脂肪酸濃度である2000 mEq/lという高い濃度では脂肪酸の酸化量が血中の脂肪酸濃度に比例しない。つまり、筋における脂肪酸の取り込みが無限ではなく、毛細血管内皮細胞における遊離脂肪酸の取り込み量に限界があるらしい。筋収縮のエネルギーのすべてを遊離脂肪酸を含む無限の脂質のみで賄えないのでやはり、有限な炭水化物に頼らなければならなくなり、運動中にいつしか炭水化物が枯渇し運動ができなくなると考えられる。

ii)本研究における長時間運動中の疲労と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉との関係

第2部研究1実験4では、血糖値を維持しても血糖値を維持しなくても同じ時間で疲労困憊に達する被検者がいた。しかし、この被検者では血中ACTH濃度は増加しなかった。この結果は疲労と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化と直接の関係がないことを示している。また、第2部研究1実験2において同じ疲労困憊でも血糖値が高い第2番目の疲労困憊の方が、血清ACTH濃度が低かったことも、疲労困憊に関係するストレスそのものが〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化をもたらしているとは考えられない。また、第2番目の疲労困憊時における血清ACTH濃度が第1番目の疲労困憊後の血清ACTH濃度よりも低かったという結果は、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化が運動時間の経過による非特異的な疲労によるストレスによるものではないということも示唆していると考えられる。さらに、本研究における第2部研究1とWidmeierの研究(223)においてCRF分泌に対する血糖値の閾値が一致したことは、本研究で対象とした運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化が、血糖値低下による精神的苦痛に起因したのではないことを示唆している。というのは、精神的苦痛

の発生である大脳皮質からの情報を絶って、視床下部だけにしても同じブドウ糖濃度でCRFの分泌が促進されるからである。

これらの結果をまとめて考えると長時間運動中の疲労と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化はどちらも、血糖値の低下に関係しているが、1対1の関係にはないことが判る。従って、運動中の疲労が直接、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化するとは考えられない。

6. 最近の知見

最近、インスリン性低血糖による血中ACTHの増加がバソプレッシン(AVP)によるのではないかということを示す実験結果が多く発表されている(26, 122)。これは種差によるものである可能性がある。つまり、最も研究の進んでいるラットではAVPは脳下垂体に対するACTH分泌能はほとんどない。しかし羊などではCRFよりの数倍もCRF分泌能が高い(122)。またCaratyなどは羊の場合、インスリンの注入量が、体重当り0.2IUの低い場合はACTHが、体重当り2.0IUの高い場合の急激なACTHの増加はAVPによるものであるとしている(26)。一方、Keller-Wood et alは犬ではインスリンによる低血糖ではAVP IIが増えないが、それでも血中のACTHは増加するとして、やはりCRFが脳下垂体のACTH分泌刺激を主にコントロールしていると結論している(107)。またKeller-Woodらは、AVP IIはCRFのACTH分泌に対して増幅効果があるとしている(107)。つまり、CRF単独よりもAVP IIを同時に存在したほうがACTH分泌量がさらに増加するということである(144)。この結果はCaratyらの結果(26)も説明するかもしれない。つまり、インスリンの注入量が多い場合、CRFとAVPが同時に増加するのでACTHが急激に増加するということである。我々の研究ではAVPを測定していないので明らかなことはいえない。インスリンによる低血糖の場合は、血糖値とバソプレッシン濃度の間に相関関係がないし、またバソプレッシンの増加は、インスリン静注後のヘマトクリットの変化に依存している(107)。本研究の対象であった長時間運動中に血中のACTHが増加するときにはヘマトクリットは変化しなかった。従って、バソプレッシンの影響はそれほどないと考えられる。しかし、今後、CRF、ACTHおよびコルチゾールとAVPを同時に測定した実験をする必要がある。

Ⅱ．最大酸素摂取量の60%以上の強度による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化のメカニズム

1．分泌刺激

〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の特徴は分泌刺激と分泌に閾値(threshold)をもつことである。分泌刺激とホルモンの分泌量に閾値が存在するとは、刺激と内分泌系の活性化が比例関係あるいは漸増の関係ではなくて、刺激がある程度(閾値)までは、分泌量がほとんど変化しないが、分泌刺激がある程度(閾値)を越えると、分泌が増加するというを示す。

例えば、体温を例にとると、高温の部屋にヒトを入れて体温を上昇させると体温が上昇しても38.0℃では血中のコルチゾール濃度は上昇しないが、一度38.3℃を越えると、血中のコルチゾール濃度が急激に上昇する(33)。この38.3℃を体温上昇による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の閾値刺激という。これは視床下部にある温度を感じるセンサーによる刺激が発生するからであると考えられている。このように〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉はスイッチがon/offするように反応する。また、この閾値は個人間でも、ほとんど差がなく一定であり、その閾値は生体にとって、重要な値のようである。したがって、この閾値は生体の極限や適応を研究する場合、大変重要なパラメーターであることが推測される。

研究小史で述べたように、運動強度では最大酸素摂取の60%が刺激閾値である。運動強度と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンの分泌量との関係は、運動強度に比例して血中濃度が増加するカテコールアミンなどと対症的である(76)。運動強度という指標は自転車の仕事量(ワット)などで表される絶対的物理量であり、普通の尺度であるが、最大酸素摂取量のパーセンテージ等の生理学的運動強度は多くのパラメーターの複合した結果である。精神的苦痛による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化等は高次の精神活動の結果であると考えられるが、一般に他の刺激は単一の受容器を刺激し、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化すると考えられている。例えば、視床下部の温度受容神経細胞を刺激する体温の上昇(33)、頸動脈の化学受容器を刺激する血液の酸素濃度

の低下(147)などである。従って、運動でも最大酸素摂取量の60%という複合指標ではなく、運動により変化する単一の指標の変化が特定の受容器を介して〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を活性化する可能性がある。感覚神経を脊髄レベルでブロックすると、このホルモン分泌が消滅することにより、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の刺激が末梢性であると考えられる(114)。多くの間接的実験結果より、最大酸素摂取量の60%以上の強度の運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は、運動中に産生される乳酸あるいは、それに伴う物質であるらしい(58, 114)。また、多分、刺激物質の感受は活動骨格筋の毛細血管で同定されているType IIIあるいはType IVaである可能性がある。また、本研究(第二部研究2)の結果より高い強度の運動における〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は筋における乳酸の発生量と筋への血流量の相互関係により決まるらしい。この結果も、活動筋の網細静脈にあるセンサーが乳酸濃度の変化を感受し、それが求心性神経を介して〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を刺激するという仮説を支持する。従って、これらの研究成果より、最大酸素摂取量の60%以上の強度の運動による末梢性からの刺激による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は運動中に産生される乳酸あるいはそれに関係するものによってなされていると考えられる。

運動と〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉について運動中に必ず増加するカテコールアミンがACTH分泌に与える影響が研究されている。カテコールアミンがACTHの分泌を促進する(119)という報告とがある。しかし、少なくとも運動で上昇する程度のノルエピネフリン濃度では、コルチゾール濃度が上昇しないという報告がある(59)。従って、カテコールアミンの脳内の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉に対する影響は考えられない。

2. 最近の知見

i) バソプレッシン

さらに運動中のACTH分泌増加にバソプレッシンが影響を与えていることも示唆

されている。ラットを用いた実験ではバソプレッシンの抗体を脳室に注入するとACTHの増加が抑制されたという報告がある(171)。バソプレッシンは血液のヘマトクリットの変化に応じて変化するらしい(107)。高い強度の運動中にはヘマトクリットが増加し、実際に血中のバソプレッシン濃度も増加する(51)。これまでに、ヒトを対象にしてバソプレッシンと〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の関係を明らかにした実験結果は報告されていない。

ii) プロスタグランジン

最近、運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化の中樞のメカニズムについて神経内分泌学的な多くの知見が報告されている。運動によりプロスタグランジン(Prostaglandin E₂)が脳内で増加し(183)、それがPVNに作用し、CRF分泌を促進しているらしい。同様に発熱反応によるACTH増加もプロスタグランジン合成阻害剤の投与により減少する(219, 220, 221)。従って、末梢(活動筋)あるいは中樞のセンサー(視床下部の糖あるいは温度センサー)から、直接にCRFを分泌するPVNに支配があるのではなくて、中間にさらにプロスタグランジンを介する機構があることが示唆されている。

Ⅲ. 高強度のトレーニングによる安静時の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の反応

1. 高強度のトレーニング期間中の早朝血清コルチゾール濃度が低下するメカニズム

高い強度のトレーニングによる早朝血中コルチゾール濃度の上昇がトレーニング後期には、再び正常値に戻ることが実験的に証明された。セリエのストレス理論によれば、ストレスが生体に加わり、血中の副腎皮質ホルモンの濃度が高まり、副腎皮質の肥大が同時に進行し、さらにストレスに暴露されると疲憊期に入る。身体運動をストレスと考えると一度、血中のコルチゾール濃度が増大し、その後低下したということは、①副腎皮質が疲憊して、コルチゾール産生量が減少した、②適応が成立し、コルチゾール分泌の必要がなくなったの、2通り考えられる。本実験は、対象がヒトなので副腎皮質重量の測定はできなかったが、本実験と同様な手順を採用した動物実験において、副腎皮質はトレーニング初期には肥大したが、後期には肥大が解消し、対象群との差がなくなったという報告がある(21)。また、安静時の血中コルチコステロン値もトレーニング前期に上昇し、後期には低下しトレーニング前の値に戻った。この安静時血中コルチコステロン値の変化は本研究におけるコルチゾール濃度の変化と同一のものである(21)。このラットを対象とした実験では、トレーニング後にラットの最大酸素摂取量および運動遂行能力は向上し、トレーニング効果が明白であった。病的な症状も観察されなかった。つまり、適応が成立したと考えられる。従って、この研究で観察されたトレーニング後期における早朝血中コルチコステロン濃度の低下は副腎皮質の疲憊による分泌能の低下によるものではなく、適応が成立した結果であると推測される。ヒトを対象にした第二部研究3でも、トレーニング後期に血中のコルチゾール濃度が減少した。この実験でもラットを用いた実験と同様にトレーニング後に最大酸素摂取量が増加し(184, 185)、等速性筋パワーが増加し(195)、同一の絶対強度の運動を長く遂行できるようになった(186, 199)ことを考えると、このトレーニングび対して、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉を含めて適応が成立したものと推測される。適応の結果、トレーニングとして高強度運動を行っても、次の日の早朝には〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉に影響がなくなるのであ

ろう。先に一過性の高強度運動による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉活性化のメカニズムを論議したが、このような早朝空腹時の血中コルチゾール濃度を決めるメカニズムに対する運動の影響については研究が進んでいない。最大酸素摂取量の強度を越える強度ではトレーニングを積んだ被検者の方が、血中のACTH濃度の上昇量が多いという報告(54)もあるが、最大下の運動強度では、高度にトレーニングされた選手でも相対的に同じ強度($\%V_{O_2max}$)で運動すると、非鍛錬者と同程度まで血中乳酸濃度が上昇し、血中ACTH濃度も同程度まで上昇することから、一過性の運動によって活性化する〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉全体の反応に、トレーニングの影響はないと考えられる。さらに、どんなに循環血中のコルチゾールの半減期が長いといっても、少なくとも採血の14時間以上前の運動によって分泌されたコルチゾールが、早朝安静時のコルチゾール濃度に直接、影響を与えているとは考えにくい。

2. トレーニング反応の生じる部位

第二部研究3のトレーニングでは、トレーニングの絶対強度はトレーニング期間中、一定ではなく、最大酸素摂取量が増加した時点で、絶対強度を上げ、最大酸素摂取量の90%という相対強度が同じになるようにした。絶対強度が一定の場合、最大酸素摂取量が増加すると相対的強度(最大酸素摂取量に対するパーセンテージ)が減少する。トレーニング効果は相対的運動強度に比例するので(7)、トレーニングの後半はトレーニング効果が低くなる可能性がある。従って、最大の効果を得るために、本研究では毎週最大酸素摂取量を測定し、最大酸素摂取量が増加したらトレーニングの強度を上げた。急性の運動では、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は最大酸素摂取量の60%以上は強度に比例する。従って、もしこのトレーニング期間中同じ絶対強度でトレーニングを行ったら、最大酸素摂取量が増加するトレーニングの後半には、相対的運動強度が低くなるために、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化度も低下し、早朝の血中コルチゾール濃度も低下したかもしれない。しかし、本研究では相対的運動強度をトレーニング期間中、常に最大酸素摂取量の90%に規定したので、トレーニング後半における運動による刺激量は同等と考えられる。したがって、この時期に見られた血中早朝コルチゾール濃度の低下は、刺激に対する〈視床下部-脳下垂体-

副腎皮質系〉の感受性の低下と考えられる。また、第二部研究4で明らかになったように低強度・長時間運動において、血糖値が低下して〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が活性化された時の血中ACTH濃度とコルチゾール濃度の関係は、変化していないことより、ACTHに対する副腎皮質の反応性はトレーニングにより大きな変化はなかったと考えられる。従って高い強度のトレーニングによる、高い強度の身体運動に対する〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の感受性の低下は、少なくとも脳下垂体よりも上位の適応によるものであると考えられる。

3. トレーニングによるストレスとの関係

では、いったい何が早朝安静時のコルチゾール濃度を上昇させるのであろうか。体育の分野でも古く猪飼は(101)はトレーニング中およびトレーニング後の精神的ストレスがその原因である可能性を示唆している。実験的検証はされておらず、これは、セリエのストレス理論からの類推であると考えられる。『精神的ストレス(ストレスター)』の定量が困難なため、あるいはブラックボックスの部分の説明のために精神的ストレスという言葉はよく使われる。しかし、トレーニングによりいわゆる『精神的ストレス』がどれほど増加するのか、あるいは精神的ストレスがどれほどあると、血中のコルチゾール濃度がどれほど上昇するのかという研究はない。その理由は前述したように『精神的ストレス』を「客観的に」定量する方法がないためである。芝山ら(172)は大学選手権を前にした一流大学水泳選手のトレーニング合宿中に尿中に排斥されたホルモンの代謝産物を測定した。それによると、カテコールアミンの代謝産物であるVMAはトレーニング量つまり泳距離の多いトレーニング中盤で最も多く排泄されるが、コルチゾールの代謝産物である17-OHCSは、試合前でコンデショニングのために泳距離の少ないが、精神的には最も負担のかかるトレーニングの後半で最も多かった。一方、この時期には、試合形式の練習が主であり比較的運動強度が高い。故に運動強度が高いために、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉が、さらに活性化された結果、尿中のコルチゾールの代謝産物が多くなった可能性もある。従って、この試合前における尿中17-OHCS排泄量の増加を精神的ストレスのみで説明することはできない。

4. 最近の知見

最近、運動による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化のメカニズムについて多くの知見が報告されている。まず、プロスタグランジンが、運動による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉活性化に影響を与えていることである(137, 219)。プロスタグランジンがPVNに作用しCRF分泌を促進しているらしい。同様に発熱反応によるACTH増加もプロスタグランジン合成阻害剤の投与により減少する。従って、末梢(活動筋)あるいは中枢のセンサー(視床下部の糖あるいは温度センサー)から直接にCRFを分泌するPVNに支配があるのではなくて、中間にさらにプロスタグランジンを介する機構があることが示唆されている(221)。これらの関係は今後、脳における神経内分泌学的研究により解明されることが期待される。また、一日1時間体重の2%の重りを負荷として、水泳トレーニングをさせたラットでは、運動後のプロスタグランジンの増加が低下することも報告されている(220)。また、CRFに対する脳下垂体の反応性も低下するという報告もある。これらのラットを対象とした実験結果からは運動後の〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の反応は同一の刺激つまり、同一乳酸濃度では低下するはずである。しかし、ヒトを対象にした実験では相対的強度が等しく、乳酸濃度が等しい場合、鍛錬者と一般人とで血中ACTH濃度の上昇に差がない(123)。この差は今後、解明されなければならない。

これらの研究はラットを対象としたものである。また、急性の運動による〈視床下部—脳下垂体—副腎皮質系〉の活性化についての研究である。従って、第2部研究3で見られたトレーニング中の早朝安静時に血中コルチゾール濃度の上昇および低下のメカニズムについて、これらの最新の研究からのアプローチはない。脳内のプロスタグランジンの半減期が相当長いなら翌朝まで、その影響が持続し、血中のコルチゾール濃度が高いことを説明するかもしれない。また、急性運動時に増加したプロスタグランジンが、その後持続的にPVNを刺激する機構の活性化を刺激する可能性もある。今後の研究が期待される。

5. トレーニングに対する反応における交感神経系との差

Winderら(224)は、トレーニング中、定期的に被検者に5分間の同一強度の運動(平均運動強度はトレーニング前の最大酸素摂取量の96%)を課したところ、トレーニング前には血中のカテコールアミンが安静値の30倍にも上昇したが、

トレーニングをするにしたがって、上昇の程度が減少し、7週間のトレーニング後には安静時の1.5倍程度しか上昇しなかった。この反応は比較的にトレーニングの早い段階で起こり、トレーニング開始後3週間で終了し、それから有意な変化はなかった。この運動終了後の血中乳酸濃度はそれ以後も低下したことや、最大酸素摂取量や筋の酵素の反応はこれよりも遅い(84)ことを考えると、この反応は末梢の代謝系に関係するものではなく、中枢のセントラルコマンドの減少によるものであると考えられる(112)。セントラルコマンドとは大脳皮質から『意志』に関係して発せられる神経刺激である。ここで行われた運動テストの強度は一定であり、最大酸素摂取量が増加すると相対強度が低下するので、交感神経系の活動が低下したとも考えられる(78, 79)。しかし、この強度の運動後の血中カテコールアミン濃度の上昇幅の減少は最大酸素摂取量が有意に増加しなかったトレーニング開始後1週間でも有意であったことを考えると、この交感神経系の活動量の低下は最大酸素摂取量との関係からだけでは説明できない。また、活動筋からの求心性神経を脊髄でブロックしても、同一強度の運動中のカテコールアミンの上昇幅に差がなかったことにより、カテコールアミンの分泌には末梢からの求心性刺激はそれほど影響を与えないと考えられる。逆にいうと、かなりの部分がセントラルコマンドによって分泌されているらしい。従って、トレーニングによる同一強度運動中のカテコールアミン分泌の低下はセントラルコマンドの減少および最大酸素摂取量の増加による相対強度の低下によるものであると考えられる。この結果より、交感神経・副腎系を活性化させるセントラルコマンドはトレーニングにより低下すると考えられる。本研究では、逆に、最大酸素摂取量が変化しなかったトレーニング初期に早朝安静時のコルチゾール濃度が上昇し続けた。この差は早朝安静時の血中コルチゾール濃度の変化が、トレーニングによる一定強度の運動中の交感神経・副腎髄質系の適応とは異なるメカニズムにより影響を受けているを示唆している。

6. トレーニング管理の指標としての〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉

本研究の結果は高い強度でトレーニングを行っている競技選手のトレーニング中のコンディション管理に関して有用であると考えられる。単位面積当たりの等尺

性筋力つまり絶対筋力は一定なので(100)、筋力を増強してスポーツの競技成績を向上させるには筋量(体タンパク質量)を増加させることが必須であるのに、逆に筋蛋白の分解を促進するこのホルモン(16, 27, 47, 71, 118, 133)はスポーツ選手のトレーニングにとって有害であるからである。従って、できるだけ、このホルモンがトレーニング中に増加しないほうがよいと考えられる。しかし運動強度とく視床下部-脳下垂体-副腎皮質系)の活性度がトレーニングで変化しないので、高い強度の身体運動を行えばこのホルモンの上昇は避けられない(128)。もしこのホルモンがトレーニング中に上昇し続けるなら選手は疲弊してトレーニングは失敗に終る。しかし、本研究のトレーニング中コルチゾール濃度は一旦は上昇したが4週目から低下し、6週目にはトレーニング前の値に戻った。つまり適応が成立した。この結果は、高い強度のトレーニングを行っている競技選手の健康管理という目的で早朝血中コルチゾール濃度を測定する場合、選手がトレーニングのどの段階であるかということ考慮しなければならないことを示唆していると考えられる。トレーニングの最初の段階では、ある程度このホルモンの濃度が上昇しても構わないと考えられる。というのは、このホルモンの血中濃度が上昇しないようなトレーニングは競技選手のトレーニングとはいいたがたいと考えられる。従って、この段階で血中コルチゾール濃度が高くてもそれを理由にトレーニングを停止する必要はないと考えられる(その後、トレーニングがうまくいけば、このホルモン濃度が低下することが本研究により明らかにされたから)。一方、トレーニングの終了時期(たいてい最も大切な試合の前)にはこのホルモンは最低になるようにトレーニング計画を組むことが肝要である。

7. 筋力トレーニングとく視床下部-脳下垂体-副腎皮質系)との関係

本研究(第二部研究3)のトレーニング中に等速性筋パワーが測定された(195)。等速性筋パワーは膝伸展動作により測定された。測定は下腿の伸展回転速度が最も速い毎秒300度から最も遅い毎秒30度間の6種類で行われた。このようなトレーニングでは速度の速い筋パワーは増加しかつたが、毎秒120度から30度の比較的遅い速度での等速性筋パワーは増加した。このトレーニング前後に膝伸展筋の断面

積を超音波法で測定したが変化は見られなかった(195)。従ってこのようなトレーニングでは筋肉量は増加しない。古くからトレーニングによる筋肉の増加量は筋にかかる張力に比例することが知られている(90)。従って筋量を増加させるには最大随意筋力(MVC)を發揮できる等尺性筋トレーニングが最適である。ここで用いられたトレーニングの運動強度(最大酸素摂取量の90%)は疲労困憊に至る時間が10分程度と持久性トレーニングとしてはかなり高い。しかし、MVCに対しては10%から15%と低い。従って、本トレーニングは大腿筋を用いた厳しいトレーニングであったが、いわゆる筋力トレーニングとしては強度が低かったので最大随意筋力が増加しなかったと考えられる。このように、遅い速度での等速性筋パワーが増加した理由の一つとして、筋の組成(筋線維組成)がこのトレーニングで変化したということが考えられる。筋は比較的収縮速度の速い速筋線維と遅い遅筋線維で構成されているが、速筋線維(Type II)線維の方がコルチゾールなどの副腎皮質ホルモンの蛋白分解作用に侵されやすいことが知られている(4, 71)。従って、第2部研究3で明らかになったように、このようなトレーニング中には血中のコルチゾール濃度が上昇するので、速筋線維が細くなった可能性がある。また、筋線維の動員という点からみると、低い強度の自転車運動中に動員される筋線維は主に遅筋線維であり速筋線維は最大酸素摂取量の85%程度の強度から動員され始めると考えられる(74, 214, 215)。従って本研究のトレーニングにおける運動強度(90% V_{O_2max})では主に遅筋線維が動員されていたらしい。従って、この線維は速筋線維とは対照的に太くなった可能性がある。つまり速筋線維は副腎皮質ホルモンにより細くなり、遅筋線維は太くなり結果的に全体の太さは変わらず筋線維の占める断面積の割合のみが変化した可能性がある。すると遅筋線維が主に動員される遅い速度での等速性筋パワーが増加した可能性がある。しかし、Thorstensenらは速筋線維の多い被検者の方が遅筋線維の多い被検者より高速での等速性筋パワーが高いことを示しているが、低速では筋組成による筋パワーに差はないと報告している(210)。彼らは筋線維別の断面積で分析をしていないので、確定的なことは言えないが、持久性トレーニングによる筋の筋線維別の断面積の比が変化して低速の等速性筋パワーが増加したという仮説を証明する実験的事実がないので、この仮説は採用することはむずかしいと考えられる。

やはり、この等速性筋パワーの増加はトレーニングによる神経・筋単位活動の

同期性の向上によって説明するのが容易であると考えられる(134)。というのは自転車運動の筋の収縮速度(膝の回転速度)と等速性の筋パワーの増加が見られた速度閾とが一致するからである。つまり毎日同じ回転数で自転車運動を行うとその速度での筋収縮を最も効率的に行うように適応が成立すると考えられ、この適応のために、その収縮速度での筋パワーが増大したものと考えられる(40)。

8. トレーニングと〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉

最大酸素摂取量の60%以上の強度の比較的高い強度の運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性に対するトレーニング効果のメカニズムは先行研究によって明らかにされている。つまり、絶対的に同じ強度(自転車エルゴメーターでいえば、同じワット)で自転車運動を行うと血中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモン濃度の上昇は少なくなる。これは、〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉のホルモンの上昇の割合が60% V_{O_2max} 以上では% V_{O_2max} に比例することと、トレーニングにより最大下の運動中の酸素摂取量は変わらないので最大酸素摂取量が増加している分だけトレーニング後の方が相対的運動強度(% V_{O_2max})が低下するからである(22, 78, 79)。競技選手は最大酸素摂取量が増加すれば、さらにトレーニングの強度を上げる。これは各種のホルモンが相対的強度に比例して分泌されることにより可能になっていると考えられる。つまり、体力がつくと、さらに強いトレーニングを行う潜在力が生まれると考えられる。

IV. トレーニングが、低強度・長時間運動中における〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性に与える影響

1. 低強度・長時間運動中における血中ACTHおよびコルチゾール濃度の上昇がトレーニング後に低下するメカニズム

第2部研究4の実験結果から、高い強度の持久性トレーニングにより同一強度の運動中の血清ACTHおよびコルチゾール濃度の増加が抑えられることが明らかになった。この現象を説明するのに次の2通りが考えられる。

1. 血清ACTHの増加を促す血糖値の閾値がトレーニングにより低下する
2. トレーニング後に同一強度の運動を行った場合、血清ACTHの増加を刺激する血糖値の閾値まで低下する時間が延長する

第9図に示されるように血清ACTH濃度が上昇しはじめる時の血糖値は、トレーニング前で $2.9 \pm 0.1 \text{ mM}$ 、トレーニング後では $3.0 \pm 0.1 \text{ mM}$ であり、有意な差がなかった。この結果は、低強度の身体運動中におけるACTH分泌刺激としての血糖値の閾値は身体トレーニングにより変化しないことを示している。つまり、②が第2部研究4の実験結果を説明すると考えられる。この低強度の運動中における血糖値の低下による血清ACTHの増加と同様に、インスリンによる低血糖時にも血清コルチゾール濃度を増加させるのに必要な血糖値はトレーニングにより変化しない(111)。さらに、Kellar-WoodとDallmanは総説に、『インスリンによる血糖値の低下によって引き起こされる血清ACTHの反応において、血糖値と血清ACTH濃度の関係は個人内では、相当長期間変わらず、その再現性はかなり高い』と述べている(105)。これらの結果は、高い強度の運動トレーニングや病的状態において脳内の細胞外液のホルモンや代謝産物の濃度が激変するにもかかわらず、血糖値によって制御されている脳の細胞外液のブドウ糖濃度の変化に対する脳内(視床下部)のブドウ糖感知細胞の感受性は変化しないことを示唆している。この結果はこの 3.3 mM という値が生体の恒常性を保つ上で重要な値であることが推測される。

本研究で用いられたトレーニング強度は最大酸素摂取量の90%と高かったので、日々のトレーニング中に血糖値は低下するどころか、上昇するので(85)、トレーニングにより低血糖に対応する適応が生じなかったためであると考えられる。この結果は、低血糖による〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化における刺激と反応の関係が特異的であることを示している。ラットにインスリンを注射すると、血中のコルチゾール濃度が上昇するが、数日それを続けると、インスリンによる反応が消失する(117)。また、ラットを毎日6時間、水泳運動をさせ、毎日低血糖状態を経験させると、エピネフリンの反応が消失するという報告もある(175)。また、ヒトでも前日にインスリンによる低血糖を経験した被検者は、再度のインスリンによる低血糖において、内分泌反応が消失したという報告がある(80)。これらの報告はすべて低血糖を刺激とする〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化は、その刺激に数回暴露することにより、消失する。つまり、適応が成立することを示唆している。毎日、血糖値が3.3mM以下に低下するまで長時間運動を行うようなトレーニングでは、血糖値の低下に対する感受性が低下して、ACTH分泌が促進される血糖値の閾値が低下するかもしれない。

2. トレーニングにより血糖値低下が遅延するメカニズム

トレーニングによる長時間運動中の血糖値の低下の遅延は、トレーニングにより炭水化物消費量の減少によるものと考えられる。実際に、長時間運動中の喚起交換比(R)は、トレーニング後の方が低く(185)、同じ強度の運動を行い、同じ量のエネルギーを消費しても、炭水化物の消費量が減少する。運動中の代謝は多くのファクターにより制御されている。炭水化物の主要部分である筋のグリコーゲン分解を促進するカテコールアミンの副腎髄質からの分泌は、同じ強度の運動を行った場合、トレーニング開始後、比較的早期に減少し、同一運動後の血中濃度が減少する(224)。これに伴いグリコーゲンの消費量が減少すると考えられる。また、このような運動では、筋外からの糖質つまり血糖の活動筋での消費量が重要になる(30, 31, 38, 201, 216)。筋外からのブドウ糖の取り込みは筋内のグリコーゲンが枯渇したときに増加する(75)。血液から間質液を経て筋細胞へのブドウ糖輸送はブドウ糖輸送単体を介した促進輸送である(49)。安静時のブドウ糖取り込み

は膵臓から分泌されるインスリンによるが(104)、身体運動ではインスリンとは関係なしにブドウ糖の取り込みが増加する(27, 28, 35, 65, 69, 94, 203, 217, 228, 229)。実際、低強度の身体運動時には、インスリン濃度は運動時間が経過するにしたがって、徐々に低下する。反対にブドウ糖に取り込み量は増加する(201)。この量は、1分あたり1グラムを越える。これは酸素摂取量が1分間当たり2リットルで換気交換比が0.8の場合、全糖質消費量のほとんどが血液から供給されることを意味している。これほど、血中ブドウ糖の筋運動に対する貢献度は高い。筋中のグリコーゲンの量と筋におけるブドウ糖の取り込み量は反比例の関係があることが報告されている(75)。つまり、第2部研究4では、トレーニング後の運動時にグリコーゲンの減少速度が遅くなり、筋のグリコーゲン枯渇の程度が低くなり、筋による血中からのブドウ糖の取り込み量が少なくなるので、血糖値の低下速度が遅くなると推測される。また、トレーニング後のラットのほうが肝臓のグリコーゲンの減少速度も遅くなることが報告されている(60)。

糖質の消費量が減少した分は脂質が消費される。同じ条件で比べた場合、血中の遊離脂肪酸の酸化量は血中の遊離脂肪酸濃度に比例する(102)。ところが、トレーニング後には同じ強度の運動をした場合、血中の脂肪酸濃度が減少する(184, 185)。つまり、同じ条件なら、トレーニング後には脂肪酸の酸化量が減少するはずである。これは、長い間、議論の分かれるところであった。近年、それがトレーニング後において、筋内の中性脂肪消費量が増加することが明らかになった(92)。この適応により筋外からエネルギー源を取り込む必要性がなくなったために、全体的に血中脂肪酸濃度と脂肪酸消費量との関係が変化したものであると考えられる。また、乳酸そのものが筋の脂肪酸の酸化を抑制するので(102)、血中の乳酸濃度の上昇の程度が小さいトレーニング後に脂肪酸の酸化が増加する可能性がある。

3. トレーニングと〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉との関係

第二部研究4の実験結果より競技選手が同じ強度の長時間運動を行うとトレ

ニング後の方がく視床下部-脳下垂体-副腎皮質系)の活性化を最小限に抑えることができることが明らかになった。コルチゾールはタンパク質分解を促進するホルモンであるのでなるべく活性化されない方が良い。タンパク質分解の指標としては血中尿素窒素が用いられる。尿素窒素はがアミノ酸が脱アミノされて産生される物質である(148, 185)。これらのアミノ酸が血中あるいは組織の間質液中のアミノ酸なのか、組織のタンパク質が分解されて出現したアミノ酸なのかは不明であるが、少なくとも、第2部研究4で観察されたような低強度・長時間運動を行うとコルチゾール濃度の増加によりアミノ酸代謝が活性化されアミノ酸プール量が減少することは明らかである(45, 46, 55, 77, 226)。アミノ酸プールの減少は筋蛋白増加を目指すトレーニングでは有害である。ところで、実際に第2部研究4の実験で、運動中の血中尿素窒素(BUN)を測定したところトレーニング後の方が増加量が少なくなった。従って、トレーニング後の方が、アミノ酸プールが減少することなく、このような運動を用いてトレーニングをより長く続けることができることが示唆される。したがって、トレーニング後の方が、絶対的同一強度ではより長時間トレーニングを行う潜在力がつくということになるのかも知れない。

V. 結論

1. 低強度・長時間運動における〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉ホルモンの分泌は血糖値の閾値(3.3mM)以下への低下によっておこる。
2. 初期に早朝安静時の血清コルチゾール濃度が高値を示す最大酸素摂取量の90%の強度のトレーニングでも、トレーニング開始後6週目には、早朝安静時の血清コルチゾール濃度はトレーニング前の値に戻り、適応が成立する。
3. トレーニングは低強度・長時間運動中の〈視床下部-脳下垂体-副腎皮質系〉の活性化を遅延させる。これは、トレーニングにより血糖値の低下速度が遅くなったことによる。

謝辞

稿を終えるに当たり、東京大学教育学部在学中から、終始変わらぬ御指導をいただいた東京大学教育学部 宮下充正 教授に深く感謝いたします。

東京大学大学院教育学研究科修士課程から、現在に至るまで御指導をいただいた東京大学教育学部 武藤芳照 助教授に感謝いたします。

論文執筆に際して、並々ならぬ御指導をいただいた東京大学教養学部 小林寛道 教授に謝意を表します。

本研究に関して、最初から長年、情熱のこもった多くの助言をいただいた東京大学教養学部 跡見順子 助教授に感謝します。

常に、激励を賜った鹿屋体育大学体育学部体力科学講座の芝山秀太郎 教授、倉田博 教授、大平充宣 助教授、西菌秀嗣 助教授に感謝の念を表します。

最後に被検者として厳しい条件の実験に参加していただいた東京大学教育学部体育学実験室の先輩、同級生、後輩の皆様および鹿屋体育大学体育学部体力科学講座の学生諸君に深謝いたします。

引用文献

(1) Abumrad NN, LS Jefferson, SR Rannels, PE Williams, AD Cherrington, WW Lacy. Role of insulin in the regulation of leucine kinetics in the conscious dog. J Clin Invest 70:1031-1041, 1982.

(2) Ahlborg GA, P Felig, L Hagenfeldt, R Hendler, J Wahren. Substrate turnover during prolonged exercise in man. J Clin Invest 53:1080-1090, 1974.

(3) Aizawa T, N Yasuda, MA Greer. Hypoglycemia stimulates ACTH secretion through a direct effect on the basal hypothalamus. Metabolism 30:996-1000, 1981

(4) Almon RR, DC Dubois. Fiber-type discrimination in disuse and glucocorticoid-induced atrophy. Med Sci Sport Exerc 22:304-311, 1990.

(5) American College of Sports Medicine. ACSM Position Stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. Med Sci Sports Exerc 22:265-274, 1990.

(6) Astrand P-O, K Rodahl. Textbook of Work Physiology. Second Edition, McGraw-Hill Book Company. New York , 1977.

(7) Atomi Y, M Miyashita. Effect of training intensity in adult females on aerobic power, related to lean body mass. Eur J Appl Physiol 44:109-116, 1980.

(8) 跡見順子, 田畑 泉, 山田昌彦, 宮下充正. IIトレーニング合宿時にみられるエネルギー出納・筋量・血中化学物質の変動と蛋白代謝. No. V. 競技選手における筋肉量と蛋白代謝に関する研究-第1報-. 昭和55年度日本体育協会スポーツ科学研究報告. 1980.

(9) 跡見順子, 田畑 泉. 血糖, 運動トレーニングとの関係からみた運動時のホルモン分泌動態. ホルモンと臨床33:521-526, 1984.

(10) Belman MJ, GA Gaesser. Exercise training below and above the lactate threthold in the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 23:562-561, 1991.

(11) Berg A, J Keul. Physiological and metabolic responses of female athletes during laboratory and field exercise; in Borms, Hebbelinck, Venerando, *Women and sport*, Karger, Basel, 1981, pp77-96.

(12) Bergstrom J, L Hermansen, E Hultman, B Saltin. Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 71:140-150, 1967

(13) Berson SA, RS Yallow. Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J Clin Invest* 47:2725-2751, 1968.

(14) Bjorkman O, P Felig, L Hargenfeldt, J Wahren. Influence of hypoglucagonemia on slanchnic glucose output during leg exercise in man. *Clin Physiol* 1:43-57, 1981.

(15) Bjorkman O, K Sahlin, L Hargenfeldt, J Wahren. Influence of glucose and fructose ingestion on the capacity for long-term exercise in well-trained men. *Clin Physiol* 4:483-494, 1984.

- (16) Block KP, MG Buse. Glucocorticoid regulation of muscle branched-chain amino acid metabolism. *Med Sci Sports Exerc* 22:316-324, 1991.
- (17) Bojesen E, J Egense. Elimination of endogenous corticosteroid in vivo. *Acta Endocrinol* 33:347-469, 1960.
- (18) Booth F. Cytochrome c protein synthesis rate in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 71:1225-1230, 1991.
- (19) Brandenberger G, M Follenius. Influence of timing and intensity of muscular exercise on temporal patterns of plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 40:845-849, 1975.
- (20) Brozek J, F Grande, JT Anderson, A Keys. Densitometric analysis of body composition: review of some quantitative assumptions. *Ann NY Acad Sci* 110:113-140, 1963.
- (21) Buono MJ, JE Yeager, AA Sucec. Effect of aerobic training on the plasma ACTH response to exercise. *J Appl Physiol* 63:2499-2501, 1987.
- (22) Buono MJ, JE Yeager, JA Hodgdon. Plasam adrenocorticotropin and cortisol responses to brief high-intensity exercise in humans. *J Appl Physiol* 63:2499-2501, 1987.
- (23) Burgess ML, RJ Robertson, J M Davis, JM Norris. RPE, blood glucose, and carbohydrate oxidation duirng exercise: effects of glucose feeding. *Med Sci Sport Exerc* 23:353-359, 1991.

(24) Burke EJ, BD Franks. Changes in Vo₂max resulting from bicycle training at different intensities holding total mechanical work constant. Res Q 46:31-37, 1975.

(25) Buuk J, GD Tharp. Effect of chronic exercise on adrenocortical function and structure in the rat. J Appl Physiol 31:880-893, 1971.

(26) Caraty A, M Grino, A Locatelli, V Guillaumem, F Boudouresque, B Conte-Devolx, C Oliver. Insulin-induced hypoglycemia stimulates corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin secretion into hypophysial portal blood of conscious, unrestrained rams. J Clin Invest 85:1716-1721, 1990.

(27) Cartee GD, JO Holloszy. Exercise increases susceptibility of muscle glucose transport to activation by various stimuli. Am J Physiol 258 (Endocrinol Metab 21):E390-E393, 1990.

(28) Cartee GD, AG Duen, T Ramlal, A Klip, JO Holloszy. Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. J Appl Physiol 70:1593-1600, 1991.

(29) Christensen EH, O Hansen. Hypoglykemie, Arbeitsfahigkeit und Ernahrung. Skand Arch Physiol 81:172-179, 1939.

(30) Coggan AR, EF Coyle. Reversal fo fatigue during prolonged exercise by carbohydrate infusion or ingestion. J Appl Physiol 63:2388-2395, 1987.

(31) Coggan AR, EF Coyle. Metabolism and performance following carbohydrate ingestion late in exercise. Med Sci Sports Exerc 21:59-65, 1989.

- (32) Coggan AR, EF Coyle. Carbohydrate ingestion during prolonged exercise: Effects on metabolism and performance. In:Exercise and Sport Sciences Reviews Volume 19 (Ed: Holloszy JO), p.p.1-40, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1991.
- (33) Collins KJ, JD Few, TJ Forward, LA Giec. Stimulation of adrenal glucocorticoid secretion in man by raising the body temperature. J Physiol (London) 202:645-660, 1969.
- (34) Cononie CC, JE Graves, ML Pollockm C Sumners, JM Hagberg. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. Med Sci Sports Exerc 23:505-511, 1991.
- (35) Constable SH, RJ Favier, GD Cartee, DA Young, JO Holloszy. Muscle glucose transport: ineteractions of in vitro contractions, insulin, and exercise. J Appl Physiol 64: 2329-2332, 1988.
- (36) Coot JH, SM Hilton, JF Perez-Gonzalez. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. J Physiol (London) 215:789-804, 1971.
- (37) Cornil A, A DeCoster, G Copinschi, JRM Franckson. Effect of muscular exercise on the plasma levle of cortisol in man. Acta Endocrinol 48:163-168, 1965.
- (38) Costill, DL. Carbohydrates for exercise:Dietary demands for optimalperformance. Int J Sports Med 9:1-18,1988.

- (39) Costill DL, R Thomas, RA Robergs, D Pascoe, C Lambert. S Barr, WJ Fink. Adaptations to swimming training: influence of training volume. Med Sci Sport Exerc 23:371-377, 1991.
- (40) Coyle EF, DC Firing, TC Rotkis, RW Cote III, FB Roby, JW Willmore. Specificity of power improvements through slow and fast isokinetic training. J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol 51:1437-1442, 1981.
- (41) Darmaun D, DE Matthews, DM Bier. Physiological hyper-cortisolemia increases proteolysis, glutamine, and alanine production. Am J Physiol 255(Endocrinol Metab 18):E366-E373, 1988.
- (42) Davies CTM, JD Few. Effects of exercise on adrenocortical function. J Appl Physiol 35:887-891, 1973.
- (43) Davies CTM, J Few, KG Foster, AJ Sargeant. Plasma catecholamine concentration during dynamic exercise involving different muscle groups. Eur J Appl Physiol 32:195-206, 1974.
- (44) Davies CTM, AJ Sargeant. Physiological responses to one- and two-leg exercise breathing air and 45% oxygen. J Appl Physiol 36:142-148, 1974.
- (45) Decombaz J, P Reinhardt, K Anantharaman, G von Glutz, J Poortmans, Biochemical changes in a 100-km run. Free amino acids urea and creatinine. Eur J Appl Physiol 41:61-72, 1979.

(46) Dessypris A, G Wagar, F Fyhquist, T Makinen, MG Welin, B-A Lamberg. Marathon run: effects on blood cortisol-ACTH, iodothyronines-TSH and vasopressin. Acta Endocrinol 95:151-157, 1980.

(47) Dohm GL, RT Williams, GJ Kasperek, AM van RIJ. Increased excretion of urea and N τ -methylhistidine by rats and humans after a bout of exercise. J Appl Physiol:Respirat Environ Exercise Physiol 52: 27-33, 1982.

(48) Donald RA. Plasma immunoreactive corticotropin and cortisol response to insulin hypoglycemia in normal subjects and patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 32:225-231, 1971.

(49) Duoen AG, T RaMlal, S Rastogi, PJ Blian, GD Cartee, M Vranic, JO Holloszy, A Klip. Exercise induces recruitment of the "Insulin-responsive glucose transporter". J Biol Chem 265:13427-13430, 1990.

(51) Ekblom B. Factors determining maximal aerobic power. Acta Physiol Scand 128 (Suppl 556), 15-19, 1986.

(51) El-Sayed MS. Exercise intensity-related responses of fibrinolytic activity and vasopressin in man. Med Sci Sport Exerc 22:494-500, 1990.

(52) Fagius J, F Nikkasson, C Berne. Sympathetic outflow in human muscle nerves increases during hypoglycemia. Diabetes 35:1124-1129, 1986

(53) Farrell PA, TL Garthwaite, AB Gustafson. Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. J Appl Physiol; Respirat Environ Exercise Physiol 55:1441-1444, 1983.

- (54) Farrell PA, M Kjaer, FW Bach, H Galbo. Beta-endorphin and adrenocorticotropin responses to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiol Scand* 130:619-625, 1987.
- (55) Felig P, J Wahren. Amino acid metabolism in exercising man. *J Clin Invest* 50:2703-2714, 1971.
- (56) Felig P, A Chelif, A Minagawa, J Wahren. Hypoglycemia during prolonged exercise in normal man. *New Eng J Med* 306:895-900, 1982.
- (57) Few JD, FJ Imms, JS Weiner. Pituitary, adrenal responses to static exercise in man. *Clin Sci Mol Med* 49:201-206, 1975.
- (58) Few JD, GC Cashmore, G Turton. Adrenocortical response to one-leg and two-leg exercise on a bicycle ergometer. *Eur J Appl Physiol* 44:167-174, 1980.
- (59) Few JD, MJ Gawel, FJ Imms, EM Tiptafl. The influence of the infusion of noradrenaline on plasam cortisol level in man. *J Physiol (London)* 309:375-389, 1980.
- (60) Fitts RH, FW Booth, WW Winder, JO Holloszy. Skeletal muscle respiratory capacity, endurance, and glycogen utilization. *Am J Physiol* 228:1029-1033, 1975.
- (61) Follenius M, G Brandenberger, C Lecornu, M Simeoni, B Reinhardt. Plasma catecholamine and pituitary adrenal hormones in response to noise exposure. *Eur J Appl Physiol* 43:253-261, 1980.

(62) Fox EL, RL Bartels, CE Billings, D Mathews, R Bason, W Webb.
Intensity and distance of interval training program and changes in
aerobic power. Med Sci Sports 5:18-22, 1973.

(63) Fox EL, RL Bartels, CE Billings, R O'Brien, R Bason, D Mathews.
Frequency and duration of interval training program and changes in
aerobic power. J Appl Physiol 38:481-484, 1975.

(64) Frenkl R, L Csalay. Effect of regular muscular activity on
adrenocortical function in rats. J Sports Med 2:207-212, 1962.

(65) Fushiki T, JA Wells, EB Tapscott, GL Dohm. Changes in glucose
transporters in responses to exercise. Am J Physiol 256 (Endocrinol
Metab 19):E580-587, 1989.

(66) Fyhquist F, A Dressypris, I Immonen. Marathon run: Effects on
plasma renin activity, renine substrate, angiotensin converting enzyme,
and cortisol. Hor Metab Res 15:96-99, 1983.

(67) Galbo H. Hormonal and metabolic adaptations to exercise. Thieme,
Stuttgart and Thieme-Stratton, New York, 1983.

(68) Galbo H, HJ Christensen, JJ Holst. Glucose-induced decrease in
glucagon and epinephrine responses to exercise in men. J Appl Physiol:
Respirat Environ Exercise Physiol 41:525-530, 1977.

(69) Garthwaite SM, JO Holloszy. Increased permeability of sugar
following muscle contraction. J Biol Chem 257:5008-5012, 1981.

(70) Gettman LR, ML Pollock, JL Durstine, A Ward, J Ayres, AC Linnerud. Physiological responses of men to 1, 3, and 5 day per week training programs. Res Q 47:638-646, 1976.

(71) Goldberg AL, HM Goodman. Relationship between cortisol and muscle work in determining muscle size. J Physiol (London) 200:667-675, 1969.

(72) Gollnick PD, RB Armstrong, CW Saubert III, K Phiehl, B Saltin. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. J Appl Physiol 33:312-319, 1972.

(73) Gollnick PD, RB Armstrong, B Saltin, CW Saubert IV, WL Sembrowich, RE Shepherd. Effect of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. J Appl Physiol 34:107-111, 1973.

(74) Gollnick PD, K Phiel, B Saltin. Selective glycogen depletion pattern in muscle fiber after exercise of varying intensity and varying pedalling rate. J Physiol (London) 241:45-57, 1974.

(75) Gollnick PD, B Pernow, B Essen, E Jansson, B Saltin. Availability of glycogen and plasma FFA for substrate utilization in leg muscle of man during exercise. Clin Physiol 1:27-42, 1981.

(76) Haggendal J, H Harley, B Saltin. Arterial noradrenaline concentration during exercise in relation to relative work level. Scand J Clin Lab Invest 26:333-342, 1970.

(77) Haralambie G, A Berg. Serum urea and amino nitrogen changes with exercise durations. Eur J Appl Physiol 36:39-48, 1976.

(78) Hartley LH, JW Marson, RP Hogan, LG Jones, TA Kotchen, EH Mougey, FE Wherry, LL Pennington, PT Picketts. Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. J Appl Physiol 33:602-606, 1972.

(79) Hartley LH, JW Marson, RP Hogan, LG Jones, TA Kotchen, EH Mougey, FE Wherry, LL Pennington, PT Picketts. Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training. J Appl Physiol 33: 607-610, 1972.

(80) Heller SR, PE Cryer. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. Diabetes 40:223-226, 1991.

(81) Henriksen EJ, KJ Rodnick, JO Holloszy. Activation of glucose transport in skeletal muscle by phospholipase C and phorbol ester. J Biol Chem 264:21536-21543, 1989.

(82) Henriksen EJ, MD Sleeper, JR Zierath, JO Holloszy. Polymixin B inhibits stimulation of glucose transport in muscle by hypoxia or contractions. Am J Physiol 256 (Endocrinol Metab 19), E662-667, 1989.

(83) Henriksen EJ, RE Bourey, KJ Rodnick, L Koranyi, MA Permutt, JO Holloszy. Glucose transporter protein content and glucose transport capacity in rat skeletal muscles. Am J Physiol 259 (Endocrinol Metab 22) :E593-598, 1990.

(84) Henriksso J, RS Reitsman. Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activity and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. Acta Physiologica Scand 99:91-97, 1977.

(85) Hermansen L, EDR Pruet, J-B Osnes, FA Giere. Blood glucose and insulin responses to maximal exercise and glucose infusion. J Applied Physiology 29:13-16, 1970.

(86) Hermansen L, B Ekblom, B Saltin. Cardiac output during submaximal and maximal treadmill and bicycle exercise. J Applied Physiology 1970.

(87) Hermansen L, I Stensvold. Production and removal of lactate during exercise in man. Acta Physiologica Scand 86:191-201, 1972.

(88) Hermansen L, J-B Osnes. Blood and muscle pH after maximal exercise in man. J Applied Physiology 32:304-308, 1972.

(89) Hermansen L, O Vaage. Lactate disappearance and glycogen synthesis in human muscle after maximal exercise. Am J Physiology 233:E422-E429, 1977.

(90) Hettinger T. Isometrisches Muskeltraining. Theme, Stratton, Stuttgart. 1966.

(91) Hickson RC, HA Bomze, JO Holloszy. Linear increase in aerobic power induced by strenuous program of endurance exercise. J Applied Physiology : Respiratory Environment Exercise Physiology 42:372-376, 1977.

(92) Hickson RC, MJ Rennie, RK Conlee, WW Winder, JO Holloszy. Effects of increased plasma fatty acids on glycogen utilization and endurance. J Appl Physiol:Respirat Environ Exercise Physiol 43:829-833, 1977.

(93) Hickson RC, SM Czerwinski, MT Falduto, AP Young. Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. Med Sci Sport Exerc 22:331-340, 1990.

(94) Hirshman MF, H Wallberg-Henriksson, LJ Wardzala, ED Horton, ES Horton. Acute exercise increases the numbers of plasma membrane glucose transporters in skeletal muscle. FEBS lett 238:235-239, 1988.

(95) Hodgkinson SC, B Allolio, J Landon, PJ Lowry. Development of a non-extracted 'two-site' immunoradiometric assay for corticotropin utilizing extreme amino- and carboxy-terminally directed antibodies. Biochem J 218:703-711, 1984.

(96) Holloszy JO, HT Narahara. Studies of tissue permeability. X. Changes in permeability to 3-methy-glucose associated with contraction of frog muscle. J Biol Chem 240:3493-3500, 1965.

(97) Holloszy J. Exercise, health, and aging: a need for more information. Med Sci Sports Exerc 15:1-5, 1983.

(98) Hurley BF, PM Nemeth, WH Martin III, JM Hagberg, GP Dalsky, JO Holloszy. Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. J Appl Physiol 60:562-567, 1986.

- (99) Ichikawa Y, M Nishikai, M Kawagoe, K Yoshida, M Homma. Plasma corticotropin, cortisol, and growth hormone responses to hypoglycemia in the morning and evening. *J Clin Endocr* 34:895-898, 1972.
- (100) Ikai M, T Fukunaga. Calculation muscle strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. *Int Z Angew Physiol* 26:26-32, 1968.
- (101) 猪飼道夫, 広田公一. 269頁~270頁, 2.副腎皮質のホルモン, 4.副腎ホルモン, 第8章 運動とホルモン, スポーツ科学講座・3・運動の生理, 大修館書店, 1966.
- (102) Issekutz BJ, HI Miller, P Paul, K Rodahl. Source of fat oxidation in exercising dogs. *Am J Physiol* 207:583-589, 1964.
- (103) Issekutz B Jr, HI Miller, K Rodahl. Lipid and carbohydrate metabolism during exercise. *Fed Proc* 25:1415-1420, 1966
- (104) Kahn R, MF White. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest* 82:1151-1156, 1988.
- (105) Kellar-Wood ME, MF Dallman. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 5:1-24, 1984.
- (106) Keller-Wood M, J Shinsako, JC Kiel, MF Dallman. Insulin-induced hypoglycemia in conscious dogs. I. Dose-related pituitary and adrenal responses. *Endocrinology* 109:818-824, 1981.

(107) Keller-Wood M, C E Wade, J Shinsako, LC Kiel, G R Van Loon, MF Dallman. Insulin-induced hypoglycemia in conscious dogs: Effect of maintaining carotid arterial glucose levels on the adrenocorticotropin, epinephrine, and vasopression responses. *Endocrinology* 112:624-632, 1983.

(108) Keller-Wood M, B Kimura, I Philips. Angiotensin II does not alter ACTH responses to hypoglycemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 252 (Regulatory Integrative Comp Physiol 21): R526-R530, 1987.

(109) Kempainen P, P Paalasmaa, A Alia, G Johansson. Dexamethasone attenuates exercise-induced dental analgesia in man. *Brain Res* 519:329-332, 1990.

(110) Kiyonaga A, K Arakawa, H Tanaka, M Shindo. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension* 7:125-131, 1985.

(111) Kjaer M, K Mikines, NJ Christensen, B Tronier, J Vinten, B Sonne, EA Richter, H Galbo. Glucose turnover and hormonal changes during insulin-induced hypoglycemia in trained humans. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 57:21-27, 1984.

(112) Kjaer M, NH Secher, FW Bach, H Galbo. Role of motor center activity for hormonal and substrate mobilization in humans. *Am J Physiol* 253:R687-R695, 1987.

(113) Kjaer M, J Bangsbo, G Lortie, H Galbo. Hormonal responses to exercise in humans: influence of hypoxia and physical training. *Am J Physiol* 254 (Regulatory Integrative Comp Physiol 23): R197-R293, 1988.

- (114) Kjaer M, NH Secher, FW Bach, S Sheikh, H Galbo. Hormonal and metabolic responses to exercise in humans: effect of sensory nervous blockade. *Am J Physiol* 257 (Endocrinol Metab 20):E95-E101, 1989.
- (115) Kjaer M, B. Kiens, M Hargreaves, EA Richter. Influence of active muscle mass on glucose homeostasis during exercise in humans. *J Appl Physiol* 71:552-557, 1991.
- (116) Kreicer J, Logothetopoulos. Adrenal cortical responses to insulin-induced hypoglycemia in the rat. *Acta Endocr* 44:259-271, 1963.
- (117) Krieger DT. Plasma ACTH and corticosteroids. In: *Endocrinology* (ed. LJ DeGroot) p.p. 1139-1156, Grune and Stratton, New York, 1979.
- (118) Kurowski TT, SM Czerwinaki. Glucocorticoid modulation of cardiac mass and protein. *Med Sci Sports Exerc* 22:312-315, 1990.
- (119) Leibowitz SF, S Diaz, D Tempel. Norepinephrine in paraventricular nucleus stimulates corticosterone release. *Brain Res* 496:219-227, 1989.
- (120) Lemon PWR, JP Mullin. Effects of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *J Appl Physiol* 48:624-629, 1980.
- (121) Lemon PWR, DG Dolny, KE Yarasheski. Effect of intensity on protein utilization during prolonged exercise (Abstract). *Med Sci Sports Exerc.* 16:151, 1984.

(122) Liu J-P, PJ Robinson, JW Funder, D Engers. The biosynthesis and secretion of adrenocorticotropin by the ovine anterior pituitary is predominantly regulated by arginine vasopression. J Biol Chem 265:14136-14142, 1990.

(123) Luger A, PA Deuster, SK Kyle, WT Gallucci, LC Montgomery, PW Gold, L Lariaux, GP Chrousos. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. N Engl J Med 316:1309-1315, 1987.

(124) Manin M, P Delost. Effects of acute neurotrophic stress on peripheral metabolism of cortisol in concious male guinea-pigs. J Endocr 89:443-449, 1981.

(125) Marliss, E Simantirakis, PD Miles, C Purdon, R Gougeon, CJ Fiels, JB Halter, M Vranic. Glucoregulatory and hormonal responses to repeated bouts of intense exercise in normal male subjects. J Appl Physiol 71: 924-933, 1991.

(126) Martin WH III, RJ Spina, T Ogawa. Effects of chronic and acute exercise on cardiovascular β -adrenergic responses. J Appl Physiol 71: 1523-1528, 1991.

(127) Max SR. Glucocorticoid-mediated induction of glutamine synthetase in skeletal muscle. Med Sci Sport Exerc 22:325-330, 1990.

(128) May RC, RA Kelly, WE Mitch. Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. J Clin Invest 77:614-621, 1986.

- (129) McAllister RM, RL Terjung. Training-induced muscle adaptations: increased performance and oxygen consumption. *J Appl Physiol* 7:1569-1574, 1991.
- (130) Medbo JI, A-C Mohn, I Tabata, R Bahr, O Vaage, OM Sejersted. Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O₂ Deficit. *J Appl Physiol* 64:50-60, 1988.
- (131) Medbo JI, I Tabata. Relative importance of aerobic and anaerobic energy release during shortlasting, exhaustive bicycle exercise. *J Appl Physiol* 67:1881-1886, 1989.
- (132) Miller LL. Glucagon: a protein catabolic hormone in the isolated perfused rat liver. *Nature* 185:248-249, 1960.
- (133) Millward DJ, CTM Davies, D Halliday, SL Wollman, D Matthews, M Rennie. Effect of exercise on protein metabolism in humans as explored with stable isotopes. *Fed Proc* 41:2686-2691, 1982.
- (134) Milner-Brown HS, RB Stein, RG Lee. Synchronization of human motor units: possible role of exercise and sugical reflexs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38:245-254, 1975.
- (135) 宮地元彦, 田畑泉. 常圧大気下における最大下運動中の動脈血酸素飽和度と呼吸循環諸機能との関係. *Jap. J. Sports. Sci.* 9:105-110, 1990.
- (136) Miyashita M, K Onodera, I Tabata. How Borg's scale has been applied to Japanese. The perception of exertion in physical work. *Proc. Int'l Symp. Wenner-Gren Center, Stockholm*, 1987.

- (137) Morimoto A, T Watanabe, K Morimoto, T Nakamori, N Murakami. Possible involvement of prostaglandins in psychological stress-induced responses in rats. *J Physiol (London)* 443:421-429, 1991.
- (138) Nazar K. Adrenocortical activation during long-term exercise in dogs: evidence for glucostatic mechanism. *Pflugers Archives* 329:156-166, 1971.
- (139) Niijima A. Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in guinea-pig. *J Physiol (London)* 332:315-323, 1982.
- (140) Onodera K, M Miyashita. A study on Japanese scale for rating of perceived exertion in endurance exercise. *Jpn J Physical Education*. 21: 191-203, 1976.
- (141) Oomura Y, H Ooyama, M Sugimori, T Nakamura, Y Yamada. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neuron in the rat lateral hypothalamus. *Nature* 247:284-286, 1974.
- (142) Pearl R. *The rate of living*. New York:Knopf, 1928.
- (143) Pels AE III, AHM Terpstra, TP White. Endurance training increased HDL cholesterol ester metabolism in rats. *J Appl Physiol* 71:1743-1747, 1991.
- (144) Plotsky PM, TO Bruhn, W Vale. Hypophysiotropic regulation of adrenocorticotropin secretion in response to insulin-induced hypoglycemia. *Endocrinology* 117:323-329, 1985.

(145) Poole DC, W Schafartzik, DR Knight, T Derion, B Kennedy, HJ Guy, R Prediletto, and PD Wagner. Contribution of exercising legs to the slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *J Appl Physiol* 71:1245-1253, 1991.

(146) Poortmans JR. Protein turnover and amino acid oxidation during and after exercise. *Med Sci Sci* 17:130-147, 1984.

(147) Raff H, J Shinsako, MF Dallman. Renin and ACTH responses to hypercapnia and hypoxia after chronic carotid denervation. *Am J Physiol* 247 (Regulatory Integrative Comp Physiol 16): R412-417, 1984.

(148) Refsum HE, LR Gjessing, SB Stromme. Changes in plasma amino acid distribution and urine amino acids excretion during prolonged heavy exercise. *Scand J Clin Lab Invest* 39:407-413, 1979.

(149) Richter EA, H Galbo, B Sonne, JJ Holst, NJ Christensen. Adrenal medullary control of muscular and hepatic glycogenolysis and of pancreatic hormonal secretion in exercising rats. *Acta Physiol Scand* 108 :235-242, 1980.

(150) Richter EA, H Galbo, NJ Christensen. Control of exercise-induced muscular glycogenolysis by adrenal medullary hormones in rats. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 50:21-26, 1981.

(151) Richter EA, H Galbo, J J Holst, B Sonne. Significance of glucagon for insulin secretion and hepatic glycogenolysis during exercise in rats. *Horm Metab Res* 13:323-326, 1981.

(152) Richter EA, B Sonne, NJ Christensen, H Galbo. Role of epinephrine for muscular glycogenolysis and pancreatic hormonal secretion in running rats. *Am J Physiol* 240 (Endocrinol Metab 3):E526-532, 1981.

(153) Richter EA, NB Ruderman, H Gavras, ER Belur, H Galbo. Muscle glycogenolysis during exercise: dual control by epinephrine and contraction. *Am J Physiol* 242 (Endocrinol Metab 5):E25-E32, 1982.

(154) Rivoire MR, MJ Rivoire, MJ Poujol. La fatigue syndrome d'insuffisance surrenale fonctionnelle. *Press Med (Paris)* 61:1431-1433, 1953.

(155) Rodosevich PM, DB Lacy, LL Brown, PE Williams, NN Abumrad. Effects of insulin-induced hypoglycemia on plasma cerebrospinal fluid levels of ir-endorphins, ACTH, cortisol, norepinephrine, insulin and glucose in the conscious dog. *Brain Res* 458:325-338, 1988.

(156) Rose CP, CA Goresky. Constraints on the uptake of cohelet palmitate by the heart. *Cir Res* 41:534-545, 1977.

(157) Rose LI, HS Friedman, SC Beerling, KH Kooper. Plasma cortisol changes following a mile run in conditioned subjects. *J Clin Endocr* 31: 339-341, 1970.

(158) Rowell LB, L Hermansen JR Blackmon. Human cardiovascular and respiratory responses to graded muscle ischemia. *J Appl Physiol* 41:693-701, 1976.

- (159) Rubner M. Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zur Wachstum und Ernährung. Munch: Oldenbourg, 1908.
- (160) Sakellaris PC, J Vernikos-Danellis. Increased rate of responses of the pituitary-adrenocortical system in rats adapted to chronic stress. *Endocrinology* 97:597-602, 1975.
- (161) Sahlin K, JM Ren, S Broberg. Oxygen deficit at the onset of submaximal exercise is not due to a delayed oxygen transport. *Acta Physiol Scand* 134:175-180, 1988.
- (162) Saltin B, J Karlsson. Muscle glycogen utilization during work of different intensities. In: *Muscle metabolism during exercise*: edited by Pernow B, B Saltin. Plenum Press. New York, 1971. p289-299.
- (163) Saltin B, L Hermansen. Esophangel, rectal and muscle temperature during exercise. *J Appl Physiol* 21: 1757-1762, 1966.
- (164) Santiago JV, WL Clarke, SD Shah, PE Cryer. Epinephrine, norepinephrine, glucagon, and growth hormone release in association with physiological decrement in the plasma glucose concentration in normal and diabetic man. *J Clin Endocr Metab* 51:877-883, 1980.
- (165) Sato T, M Sato, J Shinsako, MF Dallman. Corticosterone-induced changes in hypothalamic corticotropine-releasing factor (CRF) content after stress. *Endocrinology* 97:265-274, 1975.

(166) Scholander PF. Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one-half cubic centimeter samples. J Biol Chem 167:234-250, 1947.

(167) Selye H. On just being sick. Nutr today 5:2-7, 1970.

(168) Selye H, P Prioreshi. Stress theory of aging. In: Aging, some social and biological aspects, NW Shock (Ed). Washington DC: American Association for the Advancement of Science, 1960.

(169) ハンス・セリエ. The stress of life. 邦訳題『現代社会とストレス』. 杉靖三郎, 田多井吉之介, 藤井尚治, 竹宮隆 訳. 法政大学出版会. 1988. 東京.

(170) Severson JA, RD Fell, JG Vander Tuig, DR Griffith. Adrenocortical function in aging exercise-trained rats. J Appl Physiol:Respirat Environ Exercise Physiol 43:839-843, 1977.

(171) Seya H, T Sakamaki, M Yanagida, M Suzuki, S Ichikawa. Hypothalamic regulation of running-induced ACTH release in male rats. Jpn J Physiol. 41. (Suppl.) S142, 1991.

(172) 芝山秀太郎, 江橋博, 西島洋子, 松沢真知子. 昭和55年度 日本体育協会スポーツ科学研究報告(宮下充正, 班長). NO. V. 競技選手における筋肉量と蛋白代謝に関する研究-第1報-. 1981.

(173) Simmons PS, JM Miles, JE Gerich, MW Haymond. Increased proteolysis: An effect of increases in plasma cortisol within the physiological range. J Clin Invest 73:412-420, 1984.

(174) Sonne B. A model used to study exercise responses in the rat. With special reference to the regulation of carbohydrate metabolism. *Acta Physiol Scand* 136 (Supplement 580), 1989.

(175) Stallknecht B, M Kjaer, KJ Mikines, L Maroun, T Poug, T Ohkuwa, J Vinten, H Galbo. Diminished epinephrine response to hypoglycemia despite enlarged adrenal medulla in trained rats. *Am J Physiol* 259 (Regulatory Integrative Comp Physiol 28): R998-1003, 1990.

(176) Staehelin D, A Labhart, R Froesch, HR Kagi. The effect of muscular exercise and hypoglycemia on the plasma level of 17-hydroxysteroids in normal adults and in patients with the adrenogenital syndrome. *Acta Endocrinol* 18:521-529, 1955.

(177) Sutton JR. Effect of acute hypoxia on the hormonal response to exercise. *J Appl Physiol:Respirat Environ Exercise Physiol* 42:587-592, 1977.

(178) Sutton JR. Vo_{2max} -- new concepts on an old theme. *Med Sci Sports Exerc* 24:26-29, 1992.

(179) Suzuki K, T Kono. Evidence that insulin causes translocation of glucose transport activity to the plasma membrane from an intracellular storage site. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2542-2545, 1980.

(180) Suzuki T, K Yamashita, T Mitamura. Muscular exercise and adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs. *Nature (London)* 181:715, 1958.

- (181) Suzuki T, K Ohtsuka, S Ohkuzi, K Sakai, Y Harada. Effects of muscular exercise on adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in the dog. *Endocrinology* 80:1148-1151, 1967.
- (182) Swanson LW, PE Sawchenko, J Rivier, WW Vale. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: An immunohistochemical study. *Neuroendocrinol* 36:165-186, 1983.
- (183) Symons JD, SJ Theodossy, JC Longhurst, CL Stebbins. Intramuscular accumulation of prostaglandins during static contraction of the triceps surae. *J Appl Physiol* 71:1837-1842, 1991.
- (184) 田畑泉, 跡見順子, 宮下充正. I-2. 持久性トレーニングによる適応からみた蛋白, アミノ酸代謝の調節, II. 持久性トレーニングと筋力トレーニングが VO_2max , 筋量, 筋出力に及ぼす影響. No. IV・競技選手における筋肉量と蛋白代謝に関する研究-第2報-. 昭和56年度日本体育協会スポーツ科学研究報告. 1981.
- (185) 田畑泉. 東京大学大学院教育学研究科修士論文 『90% VO_2max トレーニングが運動中の蛋白代謝に与える影響』. 1982.
- (186) 田畑泉, 跡見順子, 宮下充正. 長時間運動中の血清ACTHとCortisolの増加と血糖値の関係. *Jpn J Sports Sci* 3:480-484, 1984.
- (187) Tabata I, Y Atomi, M Miyashita. Blood glucose concentration dependent ACTH and cortisol responses to prolonged exercise. *Clin Physiol* 4:299-307, 1984.

(188) 田畑泉. 生体エネルギー供給機構のモデル. Jpn J Sports Sci 5:457-461, 1986.

(189) 田畑泉. 高齢者のトレーニング. 宮下充正, 武藤芳照編. 高齢者とスポーツ, 35-60. 東京大学出版会. 1986.

(190) 田畑泉, 入沢孝一, 根本勇. 血中乳酸濃度を基準としたスピードスケートトレーニングメニューの開発. デサントスポーツ科学. 9:210-216, 1988.

(191) 田畑泉. 筋疲労の生化学. 体育の科学38:666-674, 1988.

(192) 田畑泉, 入沢孝一, 根本勇. 血中乳酸濃度を基準としたスピードスケートトレーニングメニューの開発. デサントスポーツ科学. 9:210-216, 1988.

(193) 田畑泉, 山本正嘉. 身体運動のエネジエティクス. 高文堂出版社. 1989

(194) Tabata I, Y Atomi, M Miyashita. Bi-phasic change of serum cortisol concentration in the morning during high intensity physical training in man. Horm Metab Res 21:218-219, 1989.

(195) Tabata, I, Y Atomi, H Kanehisa, M Miyashita. Effect of high intensity endurance training on isokinetic muscle power. Eur J Appl Physiol 60:254-258, 1990.

(196) 田畑泉, 西村幸治. スピードスケートの陸上トレーニングに用いられているインターバルトレーニングの代謝特性とその最大酸素摂取量および最大酸素借に及ぼす影響. 平成元年度 日本体育協会研究報告書 種目別競技力向上に関する研究(スケート), 1990.

(197) 田畑泉. 栄養摂取から見た長時間運動と疲労. 体育の科学 40:333-338, 1990.

(198) 田畑泉, 荻田太, 宮地元彦, 芝山秀太郎. スピードスケートの陸上トレーニングに用いられているインターバルトレーニングの代謝特性. 日本体育学会第42回大会号A-304, 1991..

(199) Tabata I, Y Atomi, Y Mutoh, M Miyashita. Effect of physical training on serum adrenocorticotrophic hormone during prolonged exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol* 61: 188-192, 1990.

(200) 田畑泉. 身体運動とホルモン. *体育の科学* 41:535-541, 1991.

(201) Tabata I, A Kawakami. Effects of blood glucose concentration on ratings of perceived exertion during prolonged low intensity physical exercise. *Jpn J Physiol* 41:203-215, 1991.

(202) Tabata I, F Ogita, M Miyachi, H Shibayama. Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. *J Appl Physiol* 71:1807-1812, 1991.

(203) 田畑泉, JO Holloszy, 芝山秀太郎. 身体運動が筋の糖取り込みに与える影響. *体力研究* 80:81-87, 1992.

(204) Tanaka H, M Shindo, J Gutkowska, A Kinoshita, H Urata, M Ikeda, K Arakawa. Effect of acute exercise on plasma immunoreactive-atrial natriuretic factor. *Life Sci* 39:1685-1693, 1986.

(205) Talmadge RJ, H Silverman. Glyconeogenic and glycogenic enzymes in chronically active and normal skeletal muscle. *J Appl Physiol* 71:182-191, 1991.

- (206) Tankersley CG, J Smolander, WL Kenney, SM Fortney. Sweatng and skin blood flow during exercise: effects of age and maximal oxygen uptake. *J Appl Physiol* 71:236-242, 1991.
- (207) Taylor HL, E Buskirk, A Henschel. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *J Appl Physiol* 8:73-80, 1955.
- (208) Tharp GD, RJ Buuk. Adrenal adaptation to chronic exercise. *J Appl Physiol* 37:720-722, 1974.
- (209) Thart GD. The role of glucocorticoids in exercise. *Med Sci Sports* 7:6-11, 1975.
- (210) Thorstensson A, G Grimby, J Karlsson. Force-velocity relations and fibre composition in human knee extensor muscles. *J Appl Physiol* 40:12-16, 1976.
- (211) Urata H, J Sasaki, Y Tanabe, A Kiyonaga, T Yoshida, H Tanaka, M Shindo, K Arakawa. Effect of mild aerobic exercise on serum lipids and apolipoproteins in patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 28 :27-34, 1987.
- (212) Urata H, Y Tanabe, A Kiyonaga, M Ikeda, H Tanaka, M Shindo, K Arakawa. Antihypertensive and volume-depleting effects on mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 9:245-252, 1987.

(213) Viru A, T Smirnova. Involvement of protein synthesis in the action on glucocorticoid on the working capacity of adrenalectomized rats. *Int J Sports Med* 6:225-228, 1985.

(214) Vollestad NK, P Blom. Effect of varying exercise intensity on glycogen depletion in human muscle fibres. *Acta Physiol Scand* 125:395-405, 1985.

(215) Vollestad NK, I Tabata, J Medbo. Glycogen breakdown in different fibre types during exhaustive exercise of short duration. *Acta Physiol Scand* 144: 135-141, 1992.

(216) Wahren J, P Felig, G Ahlborg, L Jorfeldt. Glucose metabolism during leg exercise in man. *J Clin Invest* 50:2715-2725, 1971.

(217) Wallberg-Henriksson H, SH Constable, DA Young, JO Holloszy. Glucose transport into rat skeletal muscle: interaction between exercise and insulin. *J Appl Physiol* 65: 909-913, 1988.

(218) Wasserman DH, HLA Liclley, M Vranic. Interaction between glucagon and other counterregulatory hormones during normoglycemic and hypoglycemic exercise in dogs. *J Clin Invest* 74:1404-1413, 1984.

(219) Watanabe T, A Morimoto, Y Sakata, NC Long, N Murakami. Prostaglandin E_2 is involved in ACTH release during swimming exercise in rats. *J Physiol (London)* 433:719-725, 1991.

(220) Watanabe T, A Morimoto, Y Sakata, M Wada, N Murakami. The effect of chronic exercise on the pituitary-adrenocortical response in conscious rats. *J Physiol (London)* 439:691-699, 1991.

(221) Watanabe T, A Morimoto, K Morimoto, T Nakamori, N Murakami. ACTH release induced by noradrenalines is mediated by prostaglandine E₂. J Physiol (London) 443:431-439, 1991.

(222) Wenzkat PB, W Huel, KR Kirsch, M Buchner. Die Wirkung von Muskelarbeit auf den Harnund Plasmaspiegel der unkonjugierten 11-hydroxykortikosteroide. Acta Biol Med Ger 21:163-168, 1968.

(223) Widmaier EP, PM Olotsky, SW Sutton, WW Valve. Regulation of corticotropin releasing factor secretion in vitro by glucose. Am J Physiol (Endocrinol Metab 8) E287-E292, 1988.

(224) Winder WW, RC Hickson, JM Hagberg, AA Ehasani, A McLane. Training-induced changes in hormonal and metabolic responses to submaximal exercise. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 46:766-771, 1979.

(225) Winder WW, MA Beattie, R Holman. Endurance training attenuates stress hormone responses to exercise in fasted rats. Am J Physiol 243 (Regulatory Integrative Comp Physiol 12): R179-R184, 1982.

(226) Wolfe RR, RD Goodenough, MH Wolfe, GT Royle, ER Nadel. Isotopic analysis of leucine and urea metabolism in exercising humans. J Appl Physiol:Respirat Environ Exerc Physiol 52:458-466, 1982.

(227) Wood CE, J Shinsako, MF Dallman. Comparison of canine corticosteroid responses to mean and phasic increase in ACTH. Am J Physiol 242(Endocrinol Metab 5):E102-108, 1982.

(228) Youn JH, EA Gulve, JO Holloszy. Calcium stimulates glucose transport in skeletal muscle by a pathway independent of contraction. Am J Physiol 260 (Cell Physiol 29):C555-561, 1991.

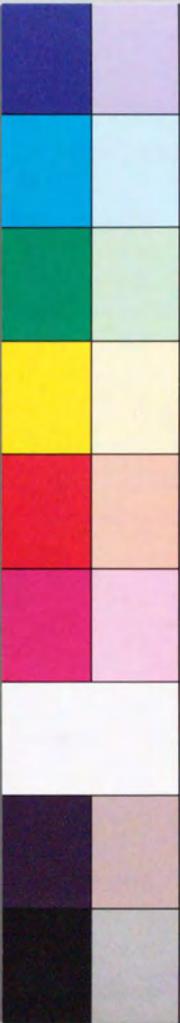
(229) Young DA, JJ Uhl, GD Cartee, JO Holloszy. Activation of glucose transport in muscle by prolonged exposure to insulin. J Biol Chem 261:16049-16053, 1986.



Kodak
cm 1 2 3 4 5 6 7 8
1 2 3 4 5 6 7 8
19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM, Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

