

論文

運動誘発性組織傷害に対する好中球およびマクロファージの関与

溝上 翼¹⁾, 鈴木克彦²⁾

¹⁾ 早稲田大学スポーツ科学研究科

²⁾ 早稲田大学スポーツ科学学術院

キーワード: 運動, 好中球, マクロファージ, 組織傷害, 炎症, 活性酸素

【抄録】

適度な運動は、健康の維持・増進に有効である。しかしながら、長時間あるいは高強度の運動は身体の代償能力を超えるストレスを誘発し、複数の臓器やシステムにおいて組織傷害や機能不全を引き起こす。実際に、運動後に骨格筋、肝臓、腎臓などで組織傷害、炎症および酸化ストレス反応が生じていることが報告されている。しかし、運動による組織傷害のメカニズムは、十分に解明されていない。

運動以外の様々な傷害モデルでは、好中球やマクロファージが組織傷害に寄与していることが報告されている。これらの細胞は損傷組織に浸潤し、炎症性サイトカインや活性酸素の産生を介して炎症反応や酸化ストレス反応を生じさせ、組織傷害を引き起こす。激運動時には血中好中球および単球が増加し、活性化するだけでなく、白血球の浸潤に寄与するケモカインが放出され、好中球および単球/マクロファージが組織に移行しやすい状況になる。したがって、運動により動員および活性化された好中球や単球/マクロファージが組織に浸潤することで運動誘発性組織傷害に寄与している可能性がある。そこで、本総説では運動誘発性の組織傷害に対する好中球およびマクロファージの関与についてまとめる。

スポーツ科学研究, 20, 60-72, 2023 年, 受付日:2023 年 2 月 3 日, 受理日:2023 年 6 月 23 日

連絡先: 鈴木克彦 早稲田大学スポーツ科学学術院

359-1192 所沢市三ヶ島 2-579-15 katsu.suzu@waseda.jp

I. 緒言

適度な運動は、メタボリックシンドローム、2 型糖尿病、心血管疾患の予防など健康の維持・増進に有効である (Booth et al. , 2012; Suzuki, 2019). 運動によるこれらの効果は、体内環境が刺激され、筋骨格系、消化器系、心血管系、呼吸器系など広範囲の組織で適応反応が引き起こされた結果である。しかしながら、長時間あるいは高強度の運動は身体の代償能力を超えるストレスを誘発し、複数の臓器やシステムにおいて組織傷害や機能不全を引き起こす (Shephard, 2001; Hawley et al. , 2014; Zierath et al. , 2015). これらの運動による組織傷害のメカニズムを解明し、予防法を確立するために、動物実験では一般的にトレッドミル走行または強制水泳による疲労困憊運動モデルが広く使用されており (Malaguti et al. , 2009; Liu et al. , 2017), 運動後に骨格筋、肝臓、腎臓などで組織傷害、炎症および酸化ストレス反応が生じていることが報告されている。しかしながら、運動による組織傷害のメカニズムは、十分に解明されていない。

長時間の運動は血中の好中球数を増加させる。この血中好中球数の増加は二峰性を示すが、早期反応の増加は分葉核好中球であり、壁在プール由来の好中球である (Suzuki et al. , 1996). 一方、運動 2-3 時間後の好中球数の増加は、核左方移動を伴うこと (Suzuki et al. , 1999), 接着分子である CD62L の発現が高いことを考えると、骨髄予備プール由来の動員によると考えられる。また、運動に伴い好中球の顆粒内物質の血中濃度が増加するため (Suzuki et al. , 1999), 好中球が活性化し脱顆粒が生じていることが示唆される。実際に我々は、マウスにトレッドミルによる疲労困憊運動を負荷すると血中好中球数が増加することを報告している (Mizokami et al. , 2023). この好中球の増加は CD62L を発現する好中球数が増加することに加え、骨髄中の好中球の割合が減少することから骨髄予備プール由来の動員と確認され、先行研究を支持する結果が得られている。また、CD62L だけでなく、CD11b の発現強度も高まっており、疲労困憊運動により好中球の遊走能が高まっていると示唆される。さ

らに、高強度運動は好中球だけでなく、血中単球数の増加および活性化を引き起こすことも報告されている (Booth et al. , 2010). 白血球の組織浸潤は接着分子だけでなく、ケモカインによって制御されている。Interleukin (IL)-8 は好中球の浸潤及び活性化を促進するが、マラソンなどの長時間の持久性運動後に循環系に放出される (Suzuki et al. , 2000). また、Monocyte chemotactic protein (MCP)-1 は、単球やマクロファージの浸潤・活性化を促進するケモカインの 1 つであり、多くの研究で運動後に血中濃度が上昇することが報告されている (Suzuki et al. , 2000; Suzuki et al. , 2003). したがって、運動後には好中球および単球/マクロファージが非常に組織に移行しやすい状況になっていると考えられる。これらの細胞は、様々な組織傷害モデルにおいて組織に浸潤し、tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-6, IL-1 β といった炎症性サイトカインや活性酸素種の産生を介して炎症反応や酸化ストレスを引き起こし、組織傷害に関与していると報告されている (Tidball et al. , 2010; Friedewald et al. , 2004; Valikeserlis et al. , 2021; Laubach et al. , 2016). したがって、運動により動員および活性化された好中球や単球/マクロファージが組織に浸潤することで運動誘発性組織傷害に寄与している可能性がある。筋損傷に関しては、好中球やマクロファージの寄与が多くの論文でまとめられているが (Cramer, 1989; Tidball, 2011; Suzuki et al. , 2020), 運動誘発性の骨格筋以外の組織傷害に関しては体系的にまとめられていない。近年、骨格筋以外の組織損傷にも好中球やマクロファージが寄与していることが示されており (Mizokami et al. , 2022; Mizokami et al. , 2023; Zhou et al. , 2022), 本総説では運動誘発性の組織傷害に対する好中球およびマクロファージの関与についてまとめることにした。

II. 運動誘発性の筋損傷に対する好中球およびマクロファージの関与

運動による筋損傷は、不慣れな運動の後に頻繁に生じるが、筋損傷を引き起こす運動はレジス

ダンス運動 (Burt et al. , 2014), 間欠的高強度運動 (Leeder et al. , 2014), ダウンヒルランニング (Chen et al. , 2009), 長時間のランニング (Millet et al. , 2011)など様々である。筋損傷時には, クレアチンキナーゼ (CK) や乳酸脱水素酵素 (LDH) のような骨格筋内酵素が血漿中へ放出される (Goh et al. , 2018)。我々も, 伸張性筋収縮運動, ダウンヒルランニングおよびデュアスロンのレース後に血中 CK が増加することを確認している (Yamaguchi et al. , 2020; Peake et al. , 2005; Sugama et al. , 2012)。動物実験モデルでは, ラットにトレッドミルを用いて疲労困憊運動を負荷すると CK や LDH が上昇するだけでなく, 筋線維の組織学的な変化が誘発される (Malaguti et al. 2009)。さらに, 骨格筋の損傷は, 筋の壊死に対して炎症反応を引き起こし, 好中球やマクロファージを含む炎症細胞の活性化と浸潤をもたらす。様々な筋損傷モデルを用いた先行研究により, 筋損傷に伴い, 筋組織に好中球やマクロファージが集積する証拠が蓄積されている (Paulsen et al. , 2012)。運動誘発性の筋損傷時には, 好中球は運動後 1 時間から 24 時間と早期に集積する (Peake et al. , 2017)。続いて, 損傷後 4 時間から 24 時間の間に, 炎症性マクロファージが骨格筋に動員される。損傷部位に浸潤した好中球は組織損傷による細胞破片を貪食, 活性酸素を生成, 炎症性サイトカインとケモカインを放出し (Tidball et al. , 2021), 筋線維に病変を引き起こすことにより筋損傷をさらに悪化させる (Tidball, 2005)。実際に, 抗好中球抗体を用いて筋好中球を枯渇させる研究により, 骨格筋への好中球浸潤が筋損傷の原因かどうかを検討されている。例えば, 受動的伸張収縮 (Lockhart et al. , 2008) や萎縮したヒラメ筋の再負荷 (Dumont et al. , 2008) の前に抗好中球抗体を投与し骨格筋中の好中球を枯渇させると, 筋損傷が著しく減少することが報告されている。我々は, 持久性運動誘発性の筋損傷モデルにおいて, 抗好中球抗体を投与すると, 骨格筋への好中球浸潤が抑制されるとともに, 筋損傷および炎症反応も抑制されることを確認している (Kawanishi et al. , 2016b)。

マクロファージも筋損傷による細胞破片を貪食し (Zhang et al. , 2019), 活性酸素を迅速に生成し (Vezzoli et al. 2010), 炎症性サイトカインとケモカインを放出して (Pillon et al. , 2013), さらなる傷害を引き起こす (Peake et al. , 2017)。骨格筋へのマクロファージの浸潤が筋損傷に寄与しているか明らかにするため, 筋中マクロファージの除去モデルを用いた研究が実施されている。マクロファージを組織から枯渇させるためにクロドロネートリポソームが頻繁に使用されているが, クロドロネートリポソームを投与し骨格筋内のマクロファージを除去したマウスは, 凍結処理による骨格筋損傷と炎症反応が有意に減少している (Summan et al. , 2006)。我々も, このマクロファージ除去モデルを用いて, 疲労困憊運動誘発性の筋損傷に対するマクロファージの関与を検討した。先行研究と同様に, クロドロネートリポソームを運動前に注入することで, 運動後の筋肉中のマクロファージが減少することを確認した。また, マクロファージを除去したマウスでは疲労困憊運動誘導性の筋損傷および炎症反応が抑制された (Kawanishi et al. , 2016a)。これらの結果から, 運動誘発性の筋損傷において, マクロファージの浸潤は筋損傷発症の重要な因子となる可能性があることが示唆された。さらに, Martinez らは心筋毒素誘発性の筋損傷において MCP-1 欠損マウスは筋損傷後のマクロファージ浸潤が少ないことを報告しており (Martinez et al. , 2010), 疲労困憊運動による骨格筋へのマクロファージ浸潤および筋損傷は, MCP-1 の発現上昇によって制御されている可能性が考えられる。しかしながら, 骨格筋損傷時の MCP-1 の産生細胞は明らかにされていない。興味深いことに, MCP-1 は筋線維内ではなく, 筋中に浸潤した炎症性細胞に強い発現が認められている (De Paepe et al. , 2007)。さらに, 好中球は MCP-1 を放出し, 局所組織へのマクロファージの浸潤を調節して炎症反応を誘発することが知られている (Soehnlein et al. , 2008)。このことは, 好中球がマクロファージを介した疲労困憊運動後の筋損傷の発症につながる炎症反応に重要な役割を果たす可能性を示唆している。我々は抗好中球抗体を投与することで, 筋損傷

時の MCP-1 の産生とマクロファージの浸潤が抑制されることを確認しており (Kawanishi et al. , 2016b), 持久性運動誘発性の筋損傷に好中球がマクロファージを介して寄与している可能性があるが, さらなる検討が必要である. 好中球やマクロファージの骨格筋への浸潤は損傷だけでなく, その後の筋再生にも重要であるが, 激運動の際は多臓器への影響を誘発し得る様々なサイトカインおよびケモカインの放出を伴うことより, 全身性の炎症反応を引き起こす可能性がある (Sugama et al. 2013., Yong et al., 2017; Suzuki, 2018). 運動誘発性の他の組織傷害に対するこれらの細胞の関与については後述する.

III. 運動誘発性の肝傷害に対する好中球およびマクロファージの関与

肝臓は持続的なエネルギー枯渇と代謝障害により, 運動の影響を受けやすく (Huang et al. , 2010), マラソンなどの長時間の持久性運動は, 骨格筋だけでなく肝臓においても傷害を引き起こす (Banfi et al. , 2012). Fojt らによって, 肝傷害のバイオマーカーである血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が運動後に上昇することがはじめて報告され (Fojt, Ekelund et al. , 1976), 我々もデュアスロンのレース後に, 血中 AST および ALT 活性が増加することを確認している (Sugama et al. , 2015). これらの酵素は骨格筋にも存在し, 肝傷害ではなく筋損傷を反映しているとの指摘もあるが (Lippi et al. , 2011), 我々は動物実験において一過性の長時間のトレッドミル運動により, 血中 AST および ALT 活性が増加することに加え, 肝組織では出血, 細胞質空胞化, 肝細胞質の断片化といった組織学的変化が生じることも報告している (Mizokami et al. , 2023).

運動以外の様々な急性肝傷害モデルでは, 好中球やマクロファージを含む炎症細胞の浸潤が確認されている (Oliveira et al. , 2018; Wang et al. , 2021). 炎症細胞は, 炎症性サイトカイン (Jimenez-Castro et al. , 2019) および活性酸素を産生する (Cannistra et al. , 2016). 炎症と活性酸素による肝傷害は, 運動誘発性の肝傷害のメ

カニズムにも炎症細胞が重要な役割を担っている可能性を示唆している. 実際に, 抗好中球抗体を用いた肝臓における好中球枯渇モデルを用いて, 好中球の枯渇により肝毒性化合物誘発性の肝傷害が改善されることが報告されている (Marques et al. , 2015). 近年, 我々は抗好中球抗体を用いて好中球の肝臓への浸潤を抑制すると, 持久性運動後の肝臓での炎症性サイトカインや活性酸素の産生が抑制され, 肝傷害が軽減されることを見出した (Mizokami et al. , 2023).

マクロファージも MCP-1 などのケモカインによって肝臓に動員され, 肝傷害に関与している (Karlmark et al. , 2009). 肝臓へのマクロファージ浸潤が肝傷害に寄与しているか明らかにするため, MCP-1 の受容体である C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) をノックアウトし, 肝臓へのマクロファージ浸潤を抑制したモデルが使用されており, Karlmark らは, 四塩化炭素処理による肝傷害モデルにおいて, CCR2 ノックアウトマウスでは急性肝傷害が抑制されることを報告している (Karlmark et al. , 2009). したがって, 運動誘発性の肝傷害にもマクロファージが寄与している可能性が示唆され, これは近年 Zhou らによって証明された (Zhou et al. 2022). さらに我々は, 抗好中球抗体投与によりマクロファージの浸潤および MCP-1 の産生が抑制されることを報告した (Mizokami et al. , 2023). 好中球は MCP-1 を放出し, マクロファージの局所組織への浸潤を調節して炎症を誘発することを考慮すると (Soehnlein et al. , 2008), 好中球が傷害を受けた肝臓でのケモカインの産生源となり, 持久性運動後の肝臓へのマクロファージの浸潤を介して肝傷害に寄与している可能性がある. 過度の運動によって引き起こされる肝組織の局所的な傷害は, 全身的な炎症の引き金になる可能性があり (Suzuki et al. , 2020), 引き続き他の組織傷害について記載する.

IV. 運動誘発性の腎傷害に対する好中球およびマクロファージの関与

長時間の持久性運動による組織損傷は腎臓にも及び, その発症率は 4-85% とされている (Hoffman et al. , 2016; Kao et al. , 2015;

Mansour et al. , 2017; Lipman et al. , 2014; Poussel et al. , 2019). 実際, マラソンレース後にランナーの 20%に肉眼的および顕微鏡的血尿が観察されている (Siegel et al. , 1979). 我々もデュアスロンレース後, 血清クレアチニン (CRE) 値や尿蛋白値が上昇し, 尿沈渣からは尿細管上皮細胞も検出されることを確認した (Sugama et al. , 2015). さらに, 近年報告された持久性運動後の急性腎傷害に関するシステマティックレビューでは, 11 の症例報告において, 病院での治療を必要とする急性腎傷害 27 例が報告されている (Hodgson et al. , 2017). また 21 の研究で 800 人の参加者を対象に持久性運動前後で腎機能が評価され, 血清 CRE 濃度の増加が認められている. 動物モデルでも, トレッドミルを用いた疲労困憊運動により血中腎傷害マーカーである血中尿素窒素 (BUN) と CRE の濃度が上昇することが示され, 糸球体の腫大, 尿細管上皮細胞の破壊, 近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜の欠損, 尿細管の拡張, 尿細管内の尿円柱の蓄積などの組織学的所見もみられている (Lin et al. , 2010).

運動誘発性急性腎傷害の原因は, 体温上昇, 横紋筋融解などいくつかの潜在的なメカニズムによって引き起こされると考えられているが, 運動時の虚血再灌流も一因に挙げられる. 運動中は骨格筋への血流が増加する一方で腎臓への血流は減少し, 運動後の再灌流による再酸素化につながる (Castenfors et al. , 1967). 実際, 高強度運動中, 腎臓の血流は安静時の 25%に減少することが示されている (Poortmans, 1984). さらに, 持久性運動後の腎生検では, 急性尿細管壊死の特徴が認められ, 虚血性の病因が示唆されている (Hodgson et al. , 2017). このように, 長時間の持久性運動は, 虚血再灌流によって引き起こされるものと同様の急性腎傷害を引き起こす可能性がある. 虚血再灌流誘発性の急性腎傷害では, 好中球やマクロファージなどの炎症細胞が浸潤し, 炎症性サイトカインや活性酸素の産生を介して組織傷害に関与している. 例えば, 抗好中球血清の投与による好中球の枯渇は, 虚血再灌流による急性腎傷害を改善することが示されて

いる (Klausner et al. , 1989; Grenz et al. , 2012). また, クロドロネートによるマクロファージ枯渇が虚血再灌流による腎傷害を改善させることを示した報告も多数ある (Day et al. , 2005; Oh et al. , 2008; Jo et al. , 2006).

我々は疲労困憊運動により腎臓で糸球体の腫大, 尿細管の拡張, 炎症細胞の浸潤など顕著な組織学的変化, 腎傷害マーカーである kidney injury molecule (KIM)-1 の増加, アポトーシスや炎症反応が生じていることを確認したが, 運動誘発性のこれらの反応はマクロファージを除去することで抑制された (Mizokami et al. , 2022). さらに, 抗好中球抗体を用いて好中球の腎臓への浸潤を阻止した際にも, 疲労困憊運動誘発性の腎傷害が軽減されることを見出している (論文投稿中). したがって, 疲労困憊運動誘発性の腎傷害も好中球やマクロファージの浸潤により調節されている可能性が示唆される.

V. 運動誘発性の心臓および肺傷害に対する好中球およびマクロファージの関与

上述したように, 疲労困憊運動は全身性の炎症反応を生じさせる. 全身性の炎症反応は多臓器不全を引き起こす可能性があるが, このメカニズムはおそらく敗血症で最もよく知られている. 敗血症では病原体の侵入が免疫反応を誘発し, この免疫反応は多臓器への炎症細胞浸潤, 活性酸素の産生とそれに続くアポトーシスなどの広範囲な変化を生じさせる (Herbert et al. , 2017). 運動時には血流の再分布が生じ, 内臓の血流が減少することによって腸管バリアが傷害を受け, グラム陰性菌やその菌体成分の内毒素が侵入し血中を介して全身に炎症が波及する (Yong et al. , 2017). 高強度運動に起因する多臓器不全は, おそらく敗血症と同様の病態生理学的プロセスに起因する臨床症状を引き起こしていると考えられる (Trujillo et al. , 2009). 運動誘発性の骨格筋, 肝臓, 腎臓の傷害については上述したが, 近年, ラットに 7 日間連続で疲労困憊運動を負荷すると, 心臓や肺でも組織傷害が生じることが報告されている (Liao et al. , 2020). また, 血中リポ多糖が増加しており, 腸管バリアが傷害を

受け、グラム陰性菌が侵入することで全身での炎症反応、多臓器不全が生じている可能性が示唆される。

運動に対する心血管系の反応としては、交感神経活動の増強により心拍数の増加と収縮力の増強が起こり、心拍出量の増加がもたらされる (Laughlin, 1999). さらに、持久性のアスリートでは、心肥大と左心室駆出率の増加を特徴とする生理的な心臓リモデリングが生じる (Fernandes et al., 2015). 一方で、長時間の持久性運動は、心筋細胞の Ca^{2+} ハンドリング異常およびミトコンドリア機能障害 (Ljones et al., 2017), ならびにアポトーシスシグナルの増強 (Olah et al., 2015) などの心臓での有害な反応を生じさせる. 実際に、長時間の持久性運動後に心筋傷害マーカーである血中クレアチニンキナーゼ-MB アイソザイム (CK-MB) および心筋トロポニン I (cTnI) が増加することが多くの論文で確認されている (Chen et al., 2000; Neumayr et al., 2002; Smith et al., 2004). さらに高強度間欠運動やレジスタンストレーニング後にこれらの心傷害マーカーが増加したとの報告もある (Rahnama et al., 2011; Hooper et al., 2021). 近年, Liao らは動物モデルにおいて、運動後に CK-MB および cTnI の血清レベルが増加することに加え、心組織において局所的な壊死、血管内凝固、炎症細胞浸潤が生じることを報告している (Liao et al., 2020). 虚血再灌流誘発性の心筋傷害では、好中球は心臓に浸潤、活性化し、NADPH オキシダーゼ、ミエロペルオキシダーゼを介して活性酸素を産生する (Chang et al., 2009; Wang et al., 2018; Fan et al., 2019). 実際に、Hiroi らは免疫細胞に高発現している Transient receptor potential melastatin 2 活性化を介した好中球の集積が炎症反応を促進し、心筋傷害を悪化させることを報告している (Hiroi et al., 2013). また、初期炎症段階で動員されるマクロファージも TNF- α や IL-1 β の産生を介して心筋傷害の炎症反応を促進する (Valikeserlis et al., 2021). 骨髄由来のマクロファージにみられる Dectin-1 の発現が、虚血再灌流誘発性心筋傷害の初期段階において心臓で増加すること、Dectin-1 がマクロファージの

M1 型への分極を誘導し、さらに TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインを放出するとともに、好中球の浸潤を間接的に仲介して心筋損傷を増悪させるという興味深い報告もなされている (Fan et al., 2019). これらの報告を考慮すると、運動誘発性の心筋傷害に好中球やマクロファージが関与している可能性も十分考えられる. 我々は、一過性の疲労困憊運動でも CK-MB や cTnI が増加することを確認した (論文投稿中). また、抗好中球抗体あるいはクロドロネートリポゾームを投与し、好中球あるいはマクロファージを枯渇すると運動後の CK-MB や cTnI の増加が抑制されることに加え、心組織において炎症性サイトカインや ROS 産生が減少することを確認している (論文投稿中). したがって、疲労困憊運動誘発性の心筋傷害も好中球やマクロファージの浸潤により調節されている可能性がある.

肺組織では、動物実験においてトレッドミルを用いた 7 日間の疲労困憊運動後に肺胞の腫脹、肺組織の広範な壊死、炎症細胞の浸潤といった組織学的な変化が生じることが報告されている (Liao et al., 2020). これは運動による換気量の増加による直接的な損傷、運動時の虚血再灌流による傷害あるいは持続的な全身性炎症の結果生じる多臓器損傷の一例である可能性がある. 虚血再灌流誘発性の肺傷害にも好中球やマクロファージが関与しており (Laubach et al., 2016), 好中球の活性化と浸潤が虚血再灌流誘発性の肺傷害に関与することも報告されている (Welbourn et al., 1991; Spahn et al., 2015). また、肺胞マクロファージは虚血再灌流誘導性の肺傷害の開始に重要であり (Merry et al., 2015), 肺胞マクロファージが産生する TNF- α や IL-1 β が肺傷害の発症に関わる細胞間シグナル伝達として重要なメディエーターであることが示されている (Merry et al., 2015). 我々は運動誘発性の肺傷害においても、好中球およびマクロファージ除去により疲労困憊運動後の炎症反応が抑制されることを確認している (論文投稿中). したがって疲労困憊運動後の肺傷害においても好中球やマクロファージが寄与していると考えられるが、ヒトで本当に運動後に肺傷害が生じているかは定

かではなく、今後、より詳細な検討が望まれる。

VI. まとめ

本総説では運動により動員および活性化された好中球あるいは単球/マクロファージが骨格筋、肝臓、腎臓、心臓、肺に浸潤し炎症性サイトカインや活性酸素の産生を介して、各組織傷害に関与していることをまとめた(図 1)。多くの論文は経

時変化の検討および臓器間の比較がなされておらず、組織間の相互作用については不明である。さらに、好中球やマクロファージ以外の免疫細胞も組織傷害に関与していることも報告されており (Friedewald et al. , 2004; Valikeserlis et al. , 2021; Laubach et al. , 2016), 今後、組織や細胞間の相互作用についてのより詳細な研究が必要である。

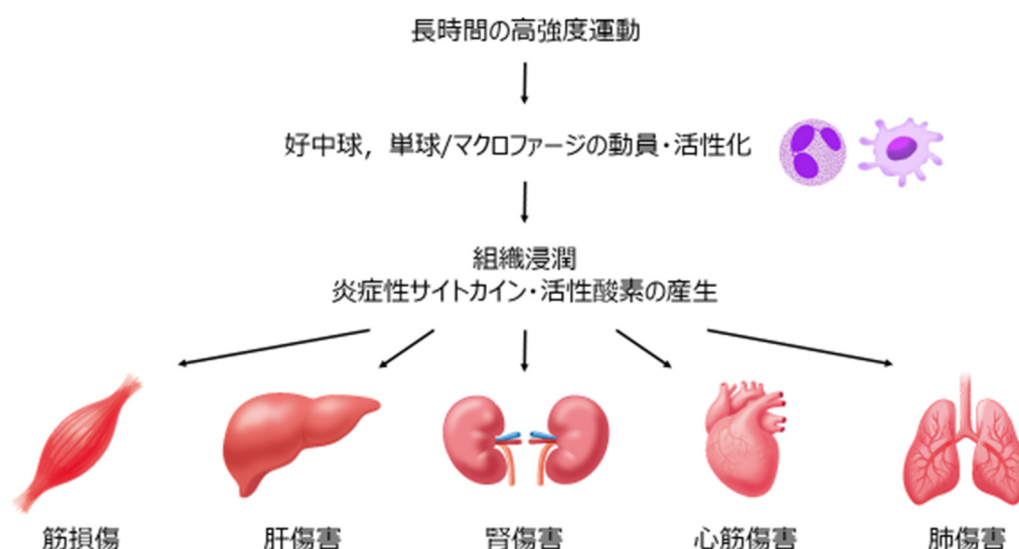


図 1. 運動誘発性組織傷害に対する好中球およびマクロファージの関与

文献

- Banfi, G. , A. Colombini, G. Lombardi and A. Lubkowska (2012) Metabolic markers in sports medicine, *Adv Clin Chem* 56, 1-54.
- Booth, F. W. , C. K. Roberts and M. J. Laye (2012) Lack of exercise is a major cause of chronic diseases, *Compr Physiol* 2(2), 1143-1211.
- Booth, S., G. D. Florida-James, B. K. McFarlin, G. Spielmann, D. P. O'Connor and R. J. Simpson (2010) The impact of acute strenuous exercise on TLR2, TLR4 and HLA. DR expression on human blood monocytes induced by autologous serum, *Eur J Appl Physiol* 110(6), 1259-1268.
- Burt, D. G. , K. Lamb, C. Nicholas and C. Twist (2014) Effects of exercise-induced muscle damage on resting metabolic rate, sub-maximal running and post-exercise oxygen consumption, *Eur J Sport Sci* 14(4), 337-344.
- Cannistra, M. , M. Ruggiero, A. Zullo, G. Gallelli, S. Serafini, M. Maria, A. Naso, R. Grande, R. Serra and B. Nardo (2016) Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers, *Int J Surg* 33 Suppl 1, S57-70.
- Castenfors, J., F. Mossfeldt and M. Piscator (1967) Effect of prolonged heavy exercise on

- renal function and urinary protein excretion, *Acta Physiol Scand* 70(2), 194-206.
- Chang, L. T. , S. Chua, J. J. Sheu, C. J. Wu, K. H. Yeh, C. H. Yang and H. K. Yip (2009) Level and prognostic value of serum myeloperoxidase in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention, *Circ J* 73(4), 726-731.
 - Chen, T. C. , K. Nosaka, M. J. Lin, H. L. Chen and C. J. Wu (2009) Changes in running economy at different intensities following downhill running, *J Sports Sci* 27(11), 1137-1144.
 - Chen, Y. , R. C. Serfass, S. M. Mackey-Bojack, K. L. Kelly, J. L. Titus and F. S. Apple (2000) Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise, *J Appl Physiol* (1985) 88(5), 1749-1755.
 - Cramer, M. (1989) Raising funds for basic science in the FRG--no special deal for immunologists, *Immunol Today* 10(8), S7-8.
 - Day, Y. J. , L. Huang, H. Ye, J. Linden and M. D. Okusa (2005) Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: role of macrophages, *Am J Physiol Renal Physiol* 288(4), F722-731.
 - De Paepe, B. , K. K. Creus and J. L. De Bleecker (2007) Chemokine profile of different inflammatory myopathies reflects humoral versus cytotoxic immune responses, *Ann N Y Acad Sci* 1109, 441-453.
 - Dumont, N., P. Bouchard and J. Frenette (2008) Neutrophil-induced skeletal muscle damage: a calculated and controlled response following hindlimb unloading and reloading, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295(6), R1831-1838.
 - Fan, Q. , R. Tao, H. Zhang, H. Xie, L. Lu, T. Wang, M. Su, J. Hu, Q. Zhang, Q. Chen, Y. Iwakura, W. Shen, R. Zhang and X. Yan (2019) Dectin-1 Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Macrophage Polarization and Neutrophil Infiltration, *Circulation* 139(5), 663-678.
 - Fernandes, T., V. G. Barauna, C. E. Negrao, M. I. Phillips and E. M. Oliveira (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(4), H543-552.
 - Fojt, E. , L. G. Ekelund and E. Hultman (1976) Enzyme activities in hepatic venous blood under strenuous physical exercise, *Pflugers Arch* 361(3), 287-296.
 - Friedewald, J. J. and H. Rabb (2004) Inflammatory cells in ischemic acute renal failure, *Kidney Int* 66(2), 486-491.
 - Goh, J. and M. Behringer (2018) Exercise alarms the immune system: A HMGB1 perspective, *Cytokine* 110, 222-225.
 - Grenz, A. , J. H. Kim, J. D. Bauerle, E. Tak, H. K. Eltzschig and E. T. Clambey (2012) Adora2b adenosine receptor signaling protects during acute kidney injury via inhibition of neutrophil-dependent TNF-alpha release, *J Immunol* 189(9), 4566-4573.
 - Hawley, J. A., M. Hargreaves, M. J. Joyner and J. R. Zierath (2014) Integrative biology of exercise, *Cell* 159(4), 738-749.
 - Herbert, D. S. , J. Rita and M. H. Partrick (2017) Sepsis-induced multi-organ dysfunction syndrome—a mechanistic approach, *Journal of Emergency and Clinical Care Medicine* 1(27).
 - Hiroi, T. , T. Wajima, T. Negoro, M. Ishii, Y. Nakano, Y. Kiuchi, Y. Mori and S. Shimizu (2013) Neutrophil TRPM2 channels are implicated in the exacerbation of myocardial ischaemia/reperfusion injury, *Cardiovasc Res* 97(2), 271-281.
 - Hodgson, L. E. , E. Walter, R. M. Venn, R. Galloway, Y. Pitsiladis, F. Sardat and L. G. Forni (2017) Acute kidney injury associated with endurance events-is it a cause for concern? A systematic review, *BMJ Open Sport*

- Exerc Med 3(1), e000093.
- Hoffman, M. D. and R. H. Weiss (2016) Does Acute Kidney Injury From an Ultramarathon Increase the Risk for Greater Subsequent Injury?, *Clin J Sport Med* 26(5), 417-422.
 - Hooper, D. R. , T. Orange, M. T. Gruber, A. A. Darakjian, K. L. Conway and H. A. Hausenblas (2021) Broad Spectrum Polyphenol Supplementation from Tart Cherry Extract on Markers of Recovery from Intense Resistance Exercise, *J Int Soc Sports Nutr* 18(1), 47.
 - Huang, C. C. , W. T. Lin, F. L. Hsu, P. W. Tsai and C. C. Hou (2010) Metabolomics investigation of exercise-modulated changes in metabolism in rat liver after exhaustive and endurance exercises, *Eur J Appl Physiol* 108(3), 557-566.
 - Jimenez-Castro, M. B., M. E. Cornide-Petronio, J. Gracia-Sancho and C. Peralta (2019) Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury, *Cells* 8(10).
 - Jo, S. K. , S. A. Sung, W. Y. Cho, K. J. Go and H. K. Kim (2006) Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats, *Nephrol Dial Transplant* 21(5), 1231-1239.
 - Kao, W. F. , S. K. Hou, Y. H. Chiu, S. L. Chou, F. C. Kuo, S. H. Wang and J. J. Chen (2015) Effects of 100-km ultramarathon on acute kidney injury, *Clin J Sport Med* 25(1), 49-54.
 - Karlmark, K. R., R. Weiskirchen, H. W. Zimmermann, N. Gassler, F. Ginhoux, C. Weber, M. Merad, T. Luedde, C. Trautwein and F. Tacke (2009) Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis, *Hepatology* 50(1), 261-274.
 - Kawanishi, N. , T. Mizokami, H. Niihara, K. Yada and K. Suzuki (2016a) Macrophage depletion by clodronate liposome attenuates muscle injury and inflammation following exhaustive exercise, *Biochem Biophys Res Commun* 5, 146-151.
 - Kawanishi, N. , T. Mizokami, H. Niihara, K. Yada and K. Suzuki (2016b) Neutrophil Depletion Attenuates Muscle Injury after Exhaustive Exercise, *Med Sci Sports Exerc* 48(10), 1917-1924.
 - Klausner, J. M. , I. S. Paterson, G. Goldman, L. Kobzik, C. Rodzen, R. Lawrence, C. R. Valeri, D. Shepro and H. B. Hechtman (1989) Postischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes, *Am J Physiol* 256(5 Pt 2), F794-802.
 - Laubach, V. E. and A. K. Sharma (2016) Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury, *Curr Opin Organ Transplant* 21(3), 246-252.
 - Laughlin, M. H. (1999) Cardiovascular response to exercise, *Am J Physiol* 277(6 Pt 2), S244-259.
 - Leeder, J. D. , K. A. van Someren, D. Gaze, A. Jewell, N. I. Deshmukh, I. Shah, J. Barker and G. Howatson (2014) Recovery and adaptation from repeated intermittent-sprint exercise, *Int J Sports Physiol Perform* 9(3), 489-496.
 - Liao, P., Q. He, X. Zhou, K. Ma, J. Wen, H. Chen, Q. Li, D. Qin and H. Wang (2020) Repetitive Bouts of Exhaustive Exercise Induces a Systemic Inflammatory Response and Multi-Organ Damage in Rats, *Front Physiol* 11, 685.
 - Lin, X., S. Qu, M. Hu, C. Jiang (2010) Protective effect of erythropoietin on renal injury induced by acute exhaustive exercise in the rat, *Int J Sports Med* 31(12), 847-853.
 - Lipman, G. S., B. J. Krabak, B. L. Waite, S. B. Logan, A. Menon and G. K. Chan (2014) A prospective cohort study of acute kidney injury in multi-stage ultramarathon runners: the Biochemistry in Endurance Runner Study (BIERS), *Res Sports Med* 22(2), 185-192.
 - Lippi, G. , F. Schena, M. Montagnana, G. L. Salvagno, G. Banfi and G. C. Guidi (2011) Significant variation of traditional markers of liver injury after a half-marathon run, *Eur J Intern Med* 22(5), e36-38.

- Liu, L. , X. Wu, B. Zhang, W. Yang, D. Li, Y. Dong, Y. Yin and Q. Chen (2017) Protective effects of tea polyphenols on exhaustive exercise-induced fatigue, inflammation and tissue damage, *Food Nutr Res* 61(1), 1333390.
- Ljones, K. , H. O. Ness, K. Solvang-Garten, S. E. Gaustad and M. A. Hoydal (2017) Acute exhaustive aerobic exercise training impair cardiomyocyte function and calcium handling in Sprague-Dawley rats, *PLoS One* 12(3), e0173449.
- Lockhart, N. C. and S. V. Brooks (2008) Neutrophil accumulation following passive stretches contributes to adaptations that reduce contraction-induced skeletal muscle injury in mice, *J Appl Physiol* (1985) 104(4), 1109-1115.
- Malaguti, M. , C. Angeloni, N. Garatachea, M. Baldini, E. Leoncini, P. S. Collado, G. Teti, M. Falconi, J. Gonzalez-Gallego and S. Hrelia (2009) Sulforaphane treatment protects skeletal muscle against damage induced by exhaustive exercise in rats, *J Appl Physiol* (1985) 107(4), 1028-1036.
- Mansour, S. G. , G. Verma, R. W. Pata, T. G. Martin, M. A. Perazella and C. R. Parikh (2017) Kidney Injury and Repair Biomarkers in Marathon Runners, *Am J Kidney Dis* 70(2), 252-261.
- Marques, P. E. , A. G. Oliveira, R. V. Pereira, B. A. David, L. F. Gomides, A. M. Saraiva, D. A. Pires, J. T. Novaes, D. O. Patricio, D. Cisalpino, Z. Menezes-Garcia, W. M. Leevy, S. E. Chapman, G. Mahecha, R. E. Marques, R. Guabiraba, V. P. Martins, D. G. Souza, D. S. Mansur, M. M. Teixeira, M. F. Leite and G. B. Menezes (2015) Hepatic DNA deposition drives drug-induced liver injury and inflammation in mice, *Hepatology* 61(1), 348-360.
- Martinez, C. O., M. J. McHale, J. T. Wells, O. Ochoa, J. E. Michalek, L. M. McManus and P. K. Shireman (2010) Regulation of skeletal muscle regeneration by CCR2-activating chemokines is directly related to macrophage recruitment, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299(3), R832-842.
- Merry, H. E. , P. Phelan, M. Doaks, M. Zhao and M. S. Mulligan (2015) Functional roles of tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-Beta in hypoxia and reoxygenation, *Ann Thorac Surg* 99(4), 1200-1205.
- Millet, G. Y. , K. Tomazin, S. Verges, C. Vincent, R. Bonnefoy, R. C. Boisson, L. Gergele, L. Feasson and V. Martin (2011) Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon, *PLoS One* 6(2), e17059.
- Mizokami, T. , M. Shimada and K. Suzuki (2022) Macrophage Depletion Attenuates Acute Renal Damage after Exhaustive Exercise in Mice, *Int J Sports Med* 43(11), 964-970.
- Mizokami, T. and K. Suzuki (2023) Neutrophil Depletion Attenuates Acute Liver Stress after Exhaustive Exercise in Mice, *Med Sci Sports Exerc* 55(4), 670-679.
- Neumayr, G. , R. Pfister, G. Mitterbauer, A. Maurer, H. Gaenger, W. Sturm and H. Hoertnagl (2002) Effect of the "Race Across The Alps" in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T, *Am J Cardiol* 89(4), 484-486.
- Oh, D. J. , B. Dursun, Z. He, L. Lu, T. S. Hoke, D. Ljubanovic, S. Faubel and C. L. Edelstein (2008) Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice, *Am J Physiol Renal Physiol* 294(1), F264-271.
- Olah, A. , B. T. Nemeth, C. Matyas, E. M. Horvath, L. Hidi, E. Birtalan, D. Kellermayer, M. Ruppert, G. Merkely, G. Szabo, B. Merkely and T. Radovits (2015) Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model, *Int J Cardiol* 182, 258-266.
- Oliveira, T. H. C., P. E. Marques, P. Proost and M. M. M. Teixeira (2018) Neutrophils: a cornerstone of liver ischemia and reperfusion injur, *Lab Invest* 98(1), 51-62.

- Paulsen, G. , U. R. Mikkelsen, T. Raastad and J. M. Peake (2012) Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise?, *Exerc Immunol Rev* 18, 42-97.
- Peake, J. M. , O. Neubauer, P. A. Della Gatta and K. Nosaka (2017) Muscle damage and inflammation during recovery from exercise, *J Appl Physiol* (1985) 122(3), 559-570.
- Peake, J. M. , K. Suzuki, G. Wilson, M. Hordern, K. Nosaka, L. Mackinnon and J. S. Coombes (2005) Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation, *Med Sci Sports Exerc* 37(5), 737-745.
- Pillon, N. J. , P. J. Bilan, L. N. Fink and A. Klip (2013) Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304(5), E453-465.
- Poortmans, J. R. (1984) Exercise and renal function, *Sports Med* 1(2), 125-153.
- Poussel, M., C. Touze, E. Allado, L. Frimat, O. Hily, N. Thilly, H. Rousseau, J. C. Vauthier and B. Chenuel (2019) Ultramarathon and Renal Function: Does Exercise-Induced Acute Kidney Injury Really Exist in Common Conditions?, *Front Sports Act Living* 1, 71.
- Rahnema, N., M. Faramarzi and A. A. Gaeini (2011) Effects of Intermittent Exercise on Cardiac Troponin I and Creatine Kinase-MB, *Int J Prev Med* 2(1), 20-23.
- Shephard, R. J. (2001) Sepsis and mechanisms of inflammatory response: is exercise a good model?, *Br J Sports Med* 35(4), 223-230.
- Siegel, A. J. , C. H. Hennekens, H. S. Solomon and B. Van Boeckel (1979) Exercise-related hematuria. Findings in a group of marathon runners, *JAMA* 241(4), 391-392.
- Smith, J. E. , G. Garbutt, P. Lopes and D. Tunstall Pedoe (2004) Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department, *Br J Sports Med* 38(3), 292-294.
- Soehnlein, O., A. Zerneck, E. E. Eriksson, A. G. Rothfuchs, C. T. Pham, H. Herwald, K. Bidzhekov, M. E. Rottenberg, C. Weber and L. Lindbom (2008) Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes, *Blood* 112(4), 1461-1471.
- Spahn, J. H. , W. Li, A. C. Bribriescio, J. Liu, H. Shen, A. Ibricevic, J. H. Pan, B. H. Zinselmeyer, S. L. Brody, D. R. Goldstein, A. S. Krupnick, A. E. Gelman, M. J. Miller and D. Kreisel (2015) DAP12 expression in lung macrophages mediates ischemia/reperfusion injury by promoting neutrophil extravasation, *J Immunol* 194(8), 4039-4048.
- Sugama, K. , K. Suzuki, K. Yoshitani, K. Shiraishi and T. Kometani (2012) IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise, *Exerc Immunol Rev* 18, 116-127.
- Sugama, K., K. Suzuki, K. Yoshitani, K. Shiraishi, T. Kometani (2013) Urinary excretion of cytokines versus their plasma level after endurance exercise, *Exerc Immunol Rev* 19, 29-48.
- Sugama, K., K. Suzuki, K. Yoshitani, K. Shiraishi, S. Miura, H. Yoshioka, Y. Mori and T. Kometani (2015) Changes of thioredoxin, oxidative stress markers, inflammation and muscle/renal damage following intensive endurance exercise, *Exerc Immunol Rev* 21, 130-142.
- Summan, M. , G. L. Warren, R. R. Mercer, R. Chapman, T. Hulderman, N. Van Rooijen and P. P. Simeonova (2006) Macrophages and skeletal muscle regeneration: a clodronate-containing liposome depletion study, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290(6), R1488-1495.
- Suzuki, K. (2018) Cytokine Response to Exercise and Its Modulation, *Antioxidants* 7(1).
- Suzuki, K. (2019) Chronic Inflammation as an

- Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise, *Biomolecules* 9(6).
- Suzuki, K. , S. Nakaji, M. Yamada, Q. Liu, S. Kurakake, N. Okamura, T. Kumae, T. Umeda and K. Sugawara (2003) Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses, *Med Sci Sports Exerc* 35(2), 348-355.
 - Suzuki, K. , H. Sato, T. Kikuchi, T. Abe, S. Nakaji, K. Sugawara, M. Totsuka, K. Sato and K. Yamaya (1996) Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise, *J Appl Physiol* (1985) 81(3), 1213-1222.
 - Suzuki, K. , T. Tominaga, R. T. Ruhee and S. Ma (2020) Characterization and Modulation of Systemic Inflammatory Response to Exhaustive Exercise in Relation to Oxidative Stress, *Antioxidants (Basel)* 9(5).
 - Suzuki, K., M. Totsuka, S. Nakaji, M. Yamada, S. Kudoh, Q. Liu, K. Sugawara, K. Yamaya and K. Sato (1999) Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage, *J Appl Physiol* (1985) 87(4), 1360-1367.
 - Suzuki, K. , M. Yamada, S. Kurakake, N. Okamura, K. Yamaya, Q. Liu, S. Kudoh, K. Kowatari, S. Nakaji and K. Sugawara (2000) Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans, *Eur J Appl Physiol* 81(4), 281-287.
 - Tidball, J. G. (2005) Inflammatory processes in muscle injury and repair, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288(2): R345-353.
 - Tidball, J. G. (2011) Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration, *Compr Physiol* 1(4), 2029-2062.
 - Tidball, J. G. , I. Flores, S. S. Welc, M. Wehling-Henricks and E. Ochi (2021) Aging of the immune system and impaired muscle regeneration: A failure of immunomodulation of adult myogenesis, *Exp Gerontol* 145, 111200.
 - Tidball, J. G. and S. A. Villalta (2010) Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298(5), R1173-1187.
 - Trujillo, M. H. , E. Bellorin-Font, C. F. Fragachan and R. Perret-Gentil (2009) Multiple Organ Failure Following Near Fatal Exertional Heat Stroke, *J Intensive Care Med* 24(1), 72-78.
 - Valikeserlis, I., A. A. Athanasiou and D. Stakos (2021) Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury, *Coron Artery Dis* 32(6), 567-577.
 - Vezzoli, M. , P. Castellani, L. Campana, G. Corna, L. Bosurgi, A. A. Manfredi, M. E. Bianchi, A. Rubartelli and P. Rovere-Querini (2010) Redox remodeling: a candidate regulator of HMGB1 function in injured skeletal muscle, *Ann N Y Acad Sci* 1209, 83-90.
 - Wang, H. , Z. Xi, L. Deng, Y. Pan, K. He and Q. Xia (2021) Macrophage Polarization and Liver Ischemia-Reperfusion Injury, *Int J Med Sci* 18(5), 1104-1113.
 - Wang, K. , S. Wen, J. Jiao, T. Tang, X. Zhao, M. Zhang, B. Lv, Y. Lu, X. Zhou, J. Li, S. Nie, Y. Liao, Q. Wang, X. Tu, Z. Mallat, N. Xia and X. Cheng (2018) IL-21 promotes myocardial ischaemia/reperfusion injury through the modulation of neutrophil infiltration, *Br J Pharmacol* 175(8), 1329-1343.
 - Welbourn, C. R., G. Goldman, I. S. Paterson, C. R. Valeri, D. Shepro and H. B. Hechtman (1991) Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil, *Br J Surg* 78(6), 651-655.
 - Yamaguchi, S. , K. Suzuki, T. Inami, K. Kanda, Z. Hanye and J. Okada (2020) Changes in Urinary Titin N-terminal Fragment Concentration after Concentric and Eccentric Exercise, *J Sports Sci Med* 19(1), 121-129.
 - Yong, L. H. and K. Suzuki (2017). "The Pattern

- Recognition Receptors and Lipopolysaccharides (LPS)-induced Systemic Inflammation. " International Journal of Research Studies in Medical and Health Science 2(7), 1-7.
- Zhang, J. , C. Qu, T. Li, W. Cui, X. Wang and J. Du (2019) Phagocytosis mediated by scavenger receptor class BI promotes macrophage transition during skeletal muscle regeneration, J Biol Chem 294(43), 15672-15685.
 - Zhou, X. , L. Yi, H. Lang, J. Zhang, Q, Zhang, L. Yu, J. Zhu and M. Mi (2022) Dihydromyricetin-Encapsulated Liposomes Inhibit Exhaustive Exercise-Induced Liver Inflammation by Orchestrating M1/M2 Macrophage Polarization, Front Pharmacol 13, 887263.
 - Zierath, J. R. and H. Wallberg-Henriksson (2015) Looking Ahead Perspective: Where Will the Future of Exercise Biology Take Us?, Cell Metab 22(1), 25-30.