

第4章：総合討論および将来への展望

1) 長時間運動におけるトレハロース摂取の効果

長時間運動時には、生体内に蓄積されている糖質を節約し、疲労の発現を遅らせてパフォーマンスを向上させるために、糖質摂取がおこなわれる。摂取する糖質の種類については、これまで多くの研究がグルコースとグルコースポリマーを用いている。しかし、糖質の種類によって吸収の特性、骨格筋での利用率が異なることが報告されている(Jeukendrup 2000)。したがって、効果的に糖質を摂取するためには糖の特性を理解し、それに適した条件において糖質摂取を実施すべきである。

本研究では、長時間運動前と運動中に摂取する糖として、トレハロースが適しているかどうかについて、ラットとヒトを対象に検討を行った。

その結果、トレハロースは、グルコースやショ糖に比べて、摂取後の血糖とインスリンの応答が緩やかであり、それゆえ運動初期に低血糖症を招く危険は少ないと考えられた。また、吸収が緩やかであることから血糖を一定に維持する一方で、遊離脂肪酸の動員抑制を低下させる可能性が示された。また、ラットの実験ではグルコースと同様に筋グリコーゲンの節約効果が認められた。したがって、トレハロースは運動直前に摂取するのに適した特性を有していることが示唆された。

フルクトースは運動前に大量摂取しても、同量のグルコースを摂取した場合と比べて、血糖値とインスリン濃度の上昇は緩徐であり低血糖をきたす危険性が少ないことが報告されている(Koivisto 1981, 1985, Levine 1983)。また、フルクトースの摂取はグルコースと比べて、運動後半での血糖値を維持できること(Koivisto 1985)、インスリンの上昇が少ないことから遊離脂肪酸の利用を抑制しないこと(Massicotte 1986)、それゆえ、運動中の筋グリコーゲン利用が節約される可能性があること(Levine 1983, Okano 1988)など、運動前に摂取する糖質として適した特性を持つことが示唆されている(Craig 1993)。

トレハロースは、このようなフルクトースと同様の特性を有しており、運動直前に摂取

する糖質として適した特性を有していることが示された。また、脂肪の動員を抑制しないという点からは、運動中に摂取する糖質としても糖質節約の効果が期待できると考えられた。

さらに、フルクトースはグルコースやマルトースに比べて酸化利用される効率は低いことが認められているが (Jeukendrup 2000, Massicotte 1986, 1989), トレハロースはグルコースとして吸収されることから、酸化利用率はグルコースと同等であり、フルクトースより優れた点も有している可能性も考えられる。この点についてはさらに検討をする必要があろう。

一方で、トレハロースの分解酵素であるトレハラーゼ活性には個人差がみられることが知られており、Murray ら (2000) は健常成人 369 名について検討した結果、その範囲は 4.8~37.1 U/g protein であったことを報告している。このことは、トレハロースが吸収される量や時間に個人差があることを意味しており、それゆえ、トレハラーゼ活性の違いによっては、かなり異なる血糖およびインスリン応答を示すとも予想される。

また、運動中に摂取する糖質としても、遊離脂肪酸の動員を抑制しにくいという特性は、糖質を節約するという観点からすると優れており、中程度の一定強度での運動持続時間を延長させる可能性があると考えられる。しかしながら、本研究では、ラットおよびヒトのいずれの実験においても、トレハロース摂取においてパフォーマンスの向上効果は得られなかった。また、遊離脂肪酸の動員を抑制しにくいという特性は、持久運動後半における高強度運動時のパフォーマンスに抑制的に作用する可能性が示されており (寺田999), トレハロースにも同様のことが起こりうる事が考えられる。したがって、トレハロース摂取が、長時間運動の後半におけるラストスパートや間欠型持久運動における高強度運動でのパフォーマンスに及ぼす影響については、これから詳細に検討する必要があるように思われる。

以上のように、トレハロースはスポーツドリンクの糖質剤として応用が十分に期待できるものである。しかしこれを実際に応用するためには、運動形態とトレハロースの特性を

考慮して、摂取タイミング、濃度、他の糖質との組み合わせなどに関するさらなる検討が必要であると考えられる。

2) 間欠型持久運動の生理生化学的応答

寺田ら(1999)は、長時間運動に引き続いてなされた高強度運動時のパフォーマンスが、グルコース摂取試行ではプラセボ摂取試行よりも改善されたが、フルクトース摂取試行では高い遊離脂肪酸濃度が糖代謝を抑制したことにより、効果が得られなかったことを報告している。このことは、長時間運動であっても、高強度運動におけるパワー発揮が求められる場合には、「糖質節約のために脂肪動員を抑制しない」ということが必ずしも有利に作用するとは限らないことを示している。

間欠型持久運動では高強度運動でのパワー発揮の持続力がパフォーマンスとして評価されるが、いまのところ、間欠型持久運動における糖質摂取法(糖質の種類、溶液の濃度、摂取タイミングなど)に関しては、一定型持久運動時における糖質摂取の知見が応用されている(大森 1996, Shi 1998)。しかし、間欠型持久運動においても、「糖質節約のために脂肪動員を抑制しない」ということが必ずしも有利に作用するとは限らないと考えられる。そうであるならば、間欠型持久運動に適した糖質摂取法を検索していく必要があると考えられるが、そのためには、間欠型持久運動における生理生化学的応答に関する知見を蓄積していかなければならない。

これまで、Åstrand ら(1960)、Christensen ら(1960a,1960b)、Essén ら(1977, 1978a, 1978b, 1978c)、ならびにChristmas ら(1999a, 1999b)によって、間欠型持久運動時の呼吸循環系と骨格筋エネルギー代謝について検討されている。これらの運動プロトコールはいずれも15秒程度の運動と休息が繰り返されるものであったが、必ずしも一致した結果が得られているわけではない。また、サッカーのような間欠型持久運動では試合中の筋グリコーゲンの消費が大きいことが報告されている(Jacobs 1982, Saltin 1973)。この点を考慮するならば、間欠型持久運動のプロトコールについては、筋グリコーゲンの消費が高いも

のについて検討する必要があると考えられるが、運動と休息を5秒間隔で繰り返す運動プロトコールでは、筋中と血中乳酸濃度の上昇、および筋グリコーゲン利用が少ないことが報告されている (Saltin 1971)。

そこで本実験では、4分間の高強度運動と低強度運動を繰り返す間欠型持久運動が、血中エネルギー基質やそれらを調節しているホルモンの応答に及ぼす影響について、運動時間と総仕事量が同等である一定型持久運動と比較検討した。

その結果、一定型持久運動と比べて、間欠型持久運動では遊離脂肪酸の上昇が抑制され、血中乳酸濃度が有意に高かった。すなわち、運動時間と仕事量は同等であるが、間欠型の方がエネルギー源として糖質に依存していたといえる。このときアドレナリン濃度も間欠型持久運動で低値を示していた。この理由の一つには間欠型持久運動における低強度運動中に、アドレナリンの血中からのクリアランスが亢進していたことが挙げられる。

アドレナリンは糖の取り込みを抑制すると考えられている (Hespel 1990, Jansson 1986)。また、遊離脂肪酸濃度も糖の取り込みを抑制することが示唆されている (Coyle 1997)。間欠型持久運動では、これらが一定型よりも低い値であったことから、運動中に骨格筋で糖を取り込みやすくなっていたものと思われる。

間欠型持久運動では、運動の前半において血中乳酸濃度が有意に高かったことから、高強度運動中には筋グリコーゲンの分解が亢進していたと考えられる。それゆえ、低強度運動中には筋グリコーゲンの再合成が亢進している可能性があり (Constable 1984, Kuipers 1986, 1987, 1989)、そして、糖が骨格筋で取り込まれ利用されやすいように、アドレナリンと遊離脂肪酸の上昇が抑制されるという合目的的な応答が起きていたといえよう。

また、高強度運動の繰り返しが多くなると無酸素性エネルギー供給能は減少し、パフォーマンスも低下する (Bogdanis 1996, Gaitanos 1993, McCartney 1986, Spriet 1989, Trump 1996)。しかしながら、パフォーマンス発揮に際して、無酸素性エネルギー供給からもたらされる以上のパワーが発揮されていることが認められている (Spriet 1989)。したがって、高強度間欠運動の後半には、酸化系からのエネルギー供給が貢献しているこ

とが示唆されている (Bogdanis 1996, Gaitanos 1993, McCartney 1986, Spriet 1989, Trump 1996). Balsom ら (1994b) も, 低酸素状態では高強度間欠運動のパフォーマンスが減少することから, 酸化系エネルギー供給の貢献度が大きいことを示唆している.

本研究でも, 間欠型持久運動の後半において血中乳酸濃度が徐々に低下しており, 筋グリコーゲンの分解は減少していたと考えられる. 一方, 4 分間の高強度運動時の仕事量は変化していないことから, 間欠型持久運動の後半では酸化系のエネルギー供給が補償していたといえる. このとき酸化系エネルギー源として血糖も利用されていたと考えられるが, 一定型と間欠型を比べると, やはりアドレナリンと遊離脂肪酸の上昇が抑制されていた間欠型で, 糖の利用が大きかったといえよう.

このように, 本研究の間欠型持久運動では筋グリコーゲン再合成の基質として, あるいは酸化系エネルギー源として, 一定型よりも血糖の利用率が高かったことが示唆される. 同様に Christmas ら (1999a) も, $120\% \dot{V}O_{2max}$ 強度での 12 秒の運動と休息时间 18 秒を繰り返す 90 分の間欠型持久運動と, 同等の仕事量である 90 分の一定運動を対象として血中エネルギー基質の動態を比較したところ, 間欠型持久運動では糖質の利用が高く, 脂肪の酸化率が抑制されることを報告している.

以上のように, 本研究の間欠型持久運動では, 運動時間と仕事量が同等である一定型持久運動と比べると, 血糖の利用率が高くなることが示された. しかしながら Essén ら (1977, 1978a, 1978b, 1978c) は, Christmas ら (1999a) と同様の運動プロトコルを用いて検討した結果, 一定型と間欠型でエネルギー基質の利用は同じであったといふ Christmas ら (1999a) とは異なる結果を報告している. このことから, 本研究の結果が, 全ての間欠型持久運動に適応されるわけではないといえる. したがって, 今後は運動強度やインターバル時間の条件の異なる間欠型持久運動について検討していく必要がある. さらに, 本研究では活動的な成人男性が被験者であったが, 競技スポーツへの応用を考えるならば, 鍛練度の高い被験者を対象とした実験結果も蓄積しなければならないであろう.

また, 本実験では, 両持久運動中の血中遊離テストステロンは両試行で同様の上昇傾向

を示した。しかしながら、持久運動後に引き続き行なわれた負荷漸増運動後の疲労困憊時における遊離テストステロン濃度は、一定型持久運動では大きく上昇したが、間欠型では変化せず両持久運動で有意な違いが認められた。このとき持久運動終了時のアドレナリン増加量と疲労困憊時の遊離テストステロン増加量との間に、緩やかではあるが有意な相関関係が得られたことから、遊離テストステロンの分泌にはアドレナリンが関与していることが示唆され、先行研究 (Eik-Nes 1969, Jezova 1985, Galbo 1977) の結果を支持するものであった。

テストステロンは蛋白同化ホルモンであるが、一過性の運動中や運動直後における応答の生理学的な意義は明らかになっていない。本研究においても示されたようにテストステロンの分泌はアドレナリンと関連が強いことから、このホルモンは運動中あるいは運動直後のエネルギー代謝にも関与しているのかもしれない。しかし、この点については今のところ明らかになっていない。

一定型と間欠型持久運動の比較実験から、間欠型ではエネルギー源あるいは筋グリコーゲン再合成の基質として血糖を利用している割合が高いことが示唆された。このことは間欠型持久運動における糖質摂取に影響を及ぼす可能性もある。例えば、運動時間と仕事量が同等であるような一定型と間欠型持久運動において糖質摂取を実施する際には、間欠型においてより多くの糖質を摂取する必要があるともいえる。これまで間欠型と一定型持久運動における糖質摂取の効果を直接比較したものは Mitchell ら (1989) の報告のみである。そこで本実験では、間欠型持久運動中に糖質液を摂取したときの血中エネルギー基質の応答を、一定型持久運動の場合とで比較検討した。

一定型と間欠型持久運動時の血中エネルギー基質を比較してみると、血糖値は一定型では運動 40 分目において糖質試行で有意に高い値を示した。それに対して、間欠型では糖質試行とプラセボ試行で同等の値であった。この血糖値から判断すると、間欠型では高強度運動が繰り返されたゆえに胃内容物排出速度が遅くなり、小腸での糖質の吸収も一定型より低かったために、血糖値がプラセボ試行と同等であった可能性が考えられる。しかし

ながら、糖の取り込みを調節するインスリンとアドレナリンのホルモンをみると、間欠型の糖質試行では運動 40 分目のインスリン濃度は一定型よりも有意に高い値であった。また、アドレナリンは糖の取り込みを抑制することが知られているが、運動 0 分目のアドレナリン濃度には糖質試行とプラセボ試行で差はみられていない。一方、本実験では測定していないものの、研究課題 3 の実験結果から、一定型持久運動ではアドレナリン濃度が間欠型よりも高かった可能性が考えられる。すなわち、これらのホルモン動態もふまえると、間欠型持久運動では糖の取り込みが抑制されていたのではなく、一定型と同等に取り込まれたが骨格筋においてすみやかに利用されていたために、血糖が上昇しなかったとみることできる。

このように、間欠型持久運動では、高強度運動が繰り返され糖代謝が一定型よりも亢進しており、同時に低強度運動が繰り返されたことによりインスリン分泌の抑制とアドレナリンの上昇が低かったために、骨格筋での糖の取り込みが血糖の供給を上まっていたと考えられる。したがって、両持久運動では同等の糖質量を摂取させたが、一定型に対して間欠型では相対的に糖の供給量が少なかったと思われ、このことが、一定型ではパフォーマンス向上の効果が得られたが、間欠型ではパフォーマンスはプラセボ試行と同様であったといえる。

Shi ら (1998) は、間欠運動時の液体摂取に関する総説のなかで、水分摂取と糖質摂取のいずれについても、これまでの一定型持久運動で得られている知見が間欠型持久運動においても応用できることを示している。しかしながら、間欠型持久運動では筋グリコーゲンの消費が大きいこと (Jacobs 1982, Saltin 1973) や、本研究の結果から示されたように摂取した糖質がすみやかに利用されやすいことなどから、それに適した糖質摂取法を検索していく必要があると思われる。

間欠型持久運動では、糖の利用率が高いと考えられることから、吸収が早くすみやかに利用される糖質を、一定型持久運動において考えられているよりも多めに摂取する方がより効果的かもしれない。しかしながら、高濃度にすると胃内容物排出速度が遅くなること

も知られている。したがって、摂取頻度を増やすことで糖の供給量を増加させることが考えられよう。

また、吸収が早く即効的に利用される糖質が適していると考えられることから、フルクトースや本研究において長時間運動時に有効性が示されたトレハロースの単独での摂取は、間欠型持久運動では必ずしも有効に作用しない可能性がある。したがって、これらの糖を間欠型持久運動において摂取する場合には運動前に摂取するようにし、運動中は他の吸収の早い糖と組み合わせて摂取すべきであると考えられる。

間欠型持久運動では低強度が繰り返されるために、インスリン分泌の抑制が少なく摂取した糖が利用されやすいことが示唆されている (Ahlborg 1976, Ivy 1983, Yaspelkis 1991, 1993)。それゆえ、インスリンの分泌を高めることのできる糖質摂取法は、一定型の場合よりも間欠型持久運動でより適していると思われる。インスリン分泌をより刺激する方法として、糖質にアミノ酸を添加した溶液摂取が考えられる。寺田ら (2002) は、長時間運動後の筋グリコーゲン回復を促進させる目的で、糖質とタンパク質の混合液を摂取させ血中のグルコースとインスリン濃度の応答を検討した。その結果、糖質液単独摂取と比べて混合液摂取ではインスリン濃度が有意に高くなったことを認めている。

Davis ら (1999) は、中枢性疲労を軽減することを目的として、グルコースに分岐鎖アミノ酸を添加した溶液摂取と、グルコース溶液摂取の間欠型持久運動における効果を比較し、プラセボ溶液と比べるとパフォーマンスは向上しているものの、グルコース溶液以上の効果は得られなかったことを報告している。さらに、グルコースに分岐鎖アミノ酸を添加した溶液を摂取しても 血糖値とインスリン濃度はグルコース摂取の場合と同様であり、期待した効果は得られていない。

運動中はインスリン分泌が抑制されており、骨格筋では筋収縮が糖の取り込みを促進していると考えられている。それゆえ Davis ら (1999) の実験においてアミノ酸を添加しても、血糖とインスリン応答に違いがみられなかったものと思われる。したがって、先攻研究 (Ahlborg 1976, Ivy 1983, Yaspelkis 1991, 1993) のように、運動中にインスリン分泌を

刺激することができるのかについては十分に検証を重ねる必要がある。また、たとえインスリン分泌が刺激されても、それが運動中の糖の取り込みにどれほど貢献するのかについても明確でない。

このように、間欠型持久運動において糖質とアミノ酸の混合物を摂取することに関しては、今後も検討していく必要があると思われる。

3) 高強度運動後における骨格筋での糖の取り込み PET による検討 ~

間欠型運動における高強度運動時のパフォーマンス発揮には、先行した高強度運動によって消費した骨格筋のエネルギー源を、休息や低強度運動時にいかに回復できるかが重要であると考えられる。高強度運動では筋グリコーゲンが消費され、運動後にはその再合成がなされるが、そのための基質は血糖であることが明らかにされている (Bangsbo 1991b, 1994, 1997)。

本研究では、片脚での最大間欠的自転車運動を行い、その後の糖の取り込みを ^{18}F -FDG-PET によって検討した。その結果、高強度運動後では、運動中のグリコーゲン消費が大きかった筋に集中して糖が取り込まれていると考えられた。また Pappas ら (2001) の報告と同様に、同一筋においても糖取り込み量が部位によって異なることが示された。おそらく筋グリコーゲンの消費量が大きかった部位ほど多くの糖が取り込まれるという、これまでの知見と同様の結果が反映されたと考えられる (Zachwieja 1991)。しかしながら、これまでの知見は被検者間あるいは被検筋間のデータによるものであるが、本研究の結果はヒトにおける同一筋群内や同一筋のなかで得られたものであり、この点に関しては本研究が初めてのデータであるといえる。

^{18}F -FDG は筋に取り込まれると Hexokinase によってリン酸化され FDG-6-P に変換する。しかし、その後の代謝は進行しないまま組織に留まる。したがって、取り込まれた糖 (^{18}F -FDG) が、糖新生として利用されるのか、解糖系エネルギー供給に寄与するのかは判断できない。この点に関しては今後の新たな薬剤による研究が待たれる。

また、(みかけ上) 同じ片脚運動を行ったにもかかわらず、2名の被検者において糖が取り込まれた筋が、一方が大腿四頭筋であるのに対して、他方がハムストリングであったというように個人差がみられた。このことは、被験者間で運動中に主に活動していた筋が異なっていたことを示唆している。このようなPETの特性より、PETは筋機能のリハビリテーション、スポーツトレーニング、筋使用のスキルなどの分野にも応用できる可能性を有しているといえよう。

これまでの ^{18}F -FDG-PETによる骨格筋と糖の取り込みに関する研究をみると、心筋の糖代謝が評価できること(Kemppainen 2002, Nuutila 1992, Takala 1999)、同一筋における部位別の評価ができること(Pappas 2001)、ならびに全身画像を得ることができる(Fujimoto 1996, 2000)という特徴はあるものの、現在のところ ^{18}F -FDG-PETで得られた結果は、本研究も含めてこれまでの知見を再検証したものであり、新たな知見を提出するまでには至っていない。しかし、代謝機能を画像化できることは、運動生理学の基礎から臨床治療、リハビリテーションやスポーツトレーニングといった分野まで、広い範囲で応用が可能であり、これらのデータを蓄積することによって、運動時の骨格筋での糖取り込みに関する新たな知見を提供できる可能性を有しているといえよう。

以上、本論文をまとめると、

1. 長時間運動におけるトレハロース摂取は、脂肪動員を抑制する作用が弱い傾向と、血糖値の上昇が緩徐であり、運動後半においても血糖値を維持できる可能性が示唆された。また、グルコース摂取と同様に、運動中の肝および筋グリコーゲン利用を抑制できる可能性が示された。これらのことから、平均的なトレハラーゼ活性を有する場合には、トレハロースは運動直前に摂取する糖質として適していると思われた。今後は、運動形態とトレハロースの特性を考慮して、摂取タイミング、濃度、他の糖質との組み合わせなどに関するさらなる検討が必要であると考えられた。

2. 運動時間と仕事量が同等である一定型と間欠型持久運動を比べると、低強度運動が繰り返される間欠型持久運動では、血中アドレナリン濃度が一定型持久運動よりも低くなり、それにはアドレナリンのクリアランス亢進が関わっていたことが示唆された。また、アドレナリンの上昇が少なかったことが、運動中の遊離脂肪酸の上昇を抑制したことに関与していると考えられた。このことは、間欠型持久運動では解糖系エネルギー供給あるいは筋グリコーゲン再合成の基質として、骨格筋において糖を取り込みやすくするような、合目的な応答であると考えられた。

また、一定型と間欠型持久運動におけるアドレナリン応答の違いと、その後になされた高強度運動時におけるアドレナリンとテストステロン応答との間に相関関係が認められ、一過性運動時のテストステロン応答に及ぼすアドレナリンの影響が示唆された。

さらに、一定型と間欠型持久運動で糖質摂取の効果を比較したところ、間欠型では摂取した糖がすみやかに利用されていることが示唆された。したがって、それに適した糖質摂取法を検討していく必要があると考えられた。

3. 本研究で用いた ^{18}F -FDG-PET によって、高強度運動後では、運動中のグリコーゲン消費が大きかった筋に糖が取り込まれていることが認められた。また、主な活動筋であった大腿四頭筋のなかでも、部位によって糖の取り込み量に違いがみられた。さらには糖の取り込み量の違いから、同一運動中における活動筋の個人差を明らかにすることができた。

このような PET の特徴は、高強度運動後の糖の取り込みに関する生理学知見の蓄積のみならず、リハビリテーションやスポーツトレーニングといった分野まで応用が可能であることを示すものである。

4. 以上のことから、運動時間や仕事量が同等であっても、間欠型持久運動では一定型

持久運動とは異なる代謝応答を示すことが明らかとなった。したがって、間欠型持久運動における糖質摂取では、代謝応答の特徴や摂取する糖質の特性を考慮して、より適した糖質摂取法を検討していく必要があると思われた。また、本研究で得られた結果が、異なる運動負荷条件やインターバル時間での間欠型持久運動にも適用できるとは必ずしも限らない。したがって、異なる条件での実験結果を蓄積していくことが今後の検討課題であると思われる。