超持久運動におけるアミノ酸代謝と感情・気分の変動について

松 原 大* 下 光 輝 一** 岡 村 浩 嗣*

小田切 優子** 勝 村 俊 仁**

IMPLICATIONS OF THE AMINO ACID METABOLISM REGARDING CHANGES IN THE MOOD PROFILE FOLLOWING ULTRA-ENDURANCE EXERCISE

FUTOSHI MATSUBARA, TERUICHI SHIMOMITSU, KOJI OKAMURA,
YUKO ODAGIRI and TOSHIHITO KATSUMURA

Abstract

To elucidate the phenomenon of central fatigue, we investigated the changes in the plasma amino acid level and false neurotransmitter (FNT) level during ultra-endurance exercise. Twenty-one male Japanese participants of the 1993 Ironman Japan Contest, held at Lake Biwa, were examined. Blood sampling and a questionnaire on the Profile of Mood States (POMS) test were collected two days before, immediately after and one-day following the race. The POMS questionnaire showed various changes especially due to fatigue. Indeed, the fatigue score significantly increased after the race. Although the confusion score significantly increased after the race, it quickly recovered to the pre race level the following day. The plasma concentration of the branched-chain amino acids (BCAA) decreased after the race, while the level of aromatic amino acids (AAA) increased, thus resulting in a significant decrease in the BCAA/AAA ratio. The plasma level of octopamine, one type of FNT, significantly increased after the race ($p < 0.01$). The blood ammonia level increased after the race, but recovered to the pre-race level one-day after the race. Although no change was observed in the total tryptophan (Trp) level, the level of free Trp significantly increased during the race. The significant increases in the plasma 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA), homovanillic acid (HVA) and HVA/dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) ratios thus suggest the serotonin (5 HT) and dopamine (DA) neuron systems activated after the race. In conclusion, ultra-endurance exercise caused a disorder of both the amino acid and monoamine metabolisms. Furthermore these changes were also related with mood changes, especially fatigue, i. e. central fatigue. These results suggest that the measurement of both the plasma BCAA/AAA ratio and FNT may therefore be useful in quantifying exercise induced central fatigue.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 1999, 48 : 201~210)

key words : FNT, POMS, amino acids, central fatigue, endurance exercise

緒 言

運動に伴う疲労に関して、近年筋疲労とともに中枢神経系の疲労に関して報告されるようになった。Wurtman らによる食事に伴う血中アミノ酸組成の変動が気分に影響を与える可能性を示す報告¹⁾と時を同じくして、Newsholme ら^{2,3)}及び Chaouloff ら^{4,5)}が運動に伴う分岐鎖アミノ酸と

トリプトファン (Trp) の比の変動が脳内セロトニン濃度の指標となる可能性について報告している。さらに Davis ら⁶⁾も、同様の仮説を報告している。一方、Banister ら⁷⁾は、運動に伴い上昇するアンモニアの代謝排泄にアミノ酸、糖質代謝が関与していることを示し、それが中枢疲労につながるというアンモニア誘導性中枢疲労説を提唱している。いずれも仮説の段階であるが、運動に

* 大塚製薬(株)佐賀研究所

〒842-0195 佐賀県神埼郡東脊振村大字大曲字東山5006-5

** 東京医科大学衛生学公衆衛生学教室

〒160-0022 東京都新宿区新宿6-1-1

Saga Research Institute Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Department of Preventive Medicine & Public Health, Tokyo Medical University

伴う生体内の糖質, 蛋白質や脂質の代謝変動が脳内モノアミン代謝に影響を与えることによる疲労, すなわち中枢の疲労が誘発されるのではないかというものである。

我々は, 運動に伴いラットの血中と脳内分岐鎖アミノ酸(Branched-Chain Amino Acid; BCAA)/芳香族アミノ酸(Aromatic Amino Acid; AAA)比及びアンモニア濃度が変動することを確認しており, これが脳内モノアミン代謝に影響を及ぼすことで運動に伴う中枢疲労が生じるのではないかという仮説を提唱した⁸⁾。そして, ヒトにおける運動に伴う血中 BCAA/AAA 比の変動についても報告した⁹⁾。そこで今回, アミノ酸代謝と中枢疲労のメカニズムを解明するキーとなると考えられるモノアミン代謝が, 運動によりどのように変動するのかについて検討することとした。特に, これまで脳内アミンに影響を与えているとされている偽性神経伝達物質(False neurotransmitter; FNT)のひとつであるオクトパミンを血中レベルではあるが測定することを試みた。オクトパミンは, モノアミン代謝の過程でカテコール骨格の水酸基がひとつ欠損したものであり正常な神経伝達物質として機能しないため, 通常の生体アミンと競合して神経伝達系に異常をもたらす可能性があり, 意識障害が認められる肝性脳症などにおいて高値を示すことが知られている¹⁰⁾。しかし, FNT などのアミンが運動時にどのような挙動をするのかについてはいまだ報告されていない。

そこで, 疲労をもたらすような運動として, 競技時間が10時間以上に及ぶトライアスロンを選び, 長時間持久運動後の疲労感など感情・気分の変化などの自覚症状について, 気分プロフィール検査(Profile of Mood States (POMS))を用いて検討するとともに, 運動によってもたらされる中枢性疲労と蛋白質・アミノ酸代謝及びモノアミン代謝, 特に偽性神経伝達物質の変化との関係について検討した。

対象と方法

1. 被験者

1993年6月27日に開催された琵琶湖トライアス

ロンレースに参加した選手で, 本試験に同意を得た男性選手21名を被験者とした。本競技は, 水泳 3.9 km, 自転車 180.2 km, ランニング 42.195 kmを連続して行う苛酷な持久レースである。対象者の平均年齢は 36.9 ± 2.1 歳, 身長は 170.4 ± 0.9 cm, 体重は 65.5 ± 1.2 kgであった。競技所要時間は8時間49分~14時間31分, 平均10時間47分 ± 19 分であった。

2. 分析方法

レース前々日, レース直後及びレース1日後の3時点で, 採血と自記式質問紙による POMS 検査を行った。

a) 血液生化学成分

血中の, アンモニア, 遊離アミノ酸, グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT), グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT), 遊離 Trp 及び総 Trp 濃度を測定した。また, 偽性神経伝達物質の血中オクトパミン(OCT)濃度を測定した¹⁰⁾。さらに, セロトニン(5 HT)及びその代謝物である5ヒドロキシインドール酢酸(5 HIAA), ノルアドレナリン(NA), NA やアドレナリン(AD)の代謝物であるバニリルマンデル酸(VMA), 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール(MHPG), ドパミン(DA), DA の中間代謝物であるジハイドロキシフェニル酢酸(DOPAC), 及び DA の最終代謝物であるホモバニリン酸(HVA)の血中濃度を測定した。

血液アンモニア濃度を, 採血直後の血液 0.5 ml を分取して, アンモニア測定用除蛋白液 2.0 ml に入れ, よく転倒混和後, 遠心分離(3,000 rpm $\times$ 10分, 4℃)した上清を凍結保存し, 藤井・奥田変法(アンモニアテストワコー; 和光純薬工業)により分析した¹¹⁾。血漿遊離アミノ酸濃度を, 凍結保存したヘパリン血漿と3%スルフォサリチル酸を当量混和して除蛋白したものを, 高速アミノ酸分析計(日立, L-8500)により分析した。BCAA 濃度は, Val, Ile 及び Leu 濃度の総和とし, AAA 濃度は, Tyr と Phe 濃度の総和とした。血漿遊離 Trp 濃度を, 採血したヘパリン血漿を直

ちにザルトリウス試験管(セントリザルト, cutoff 10,000)で遠心分離(3,000 rpm×30分, 4℃)することによって限外濾過したものを凍結保存して分析した. 血漿総 Trp 濃度の測定には, 凍結保存したヘパリン血漿を用いた. 血漿遊離及び総 Trp 濃度を, 各々の血漿と3%スルフォサリチル酸を当量混和して除蛋白した後, 高速液体クロマトグラフ(HPLC)(日立, L-6000 series)で蛍光法にて測定した¹²⁾. 血漿 OCT, 5 HT, 5 HIAA, NA, VMA, MHPG, DOPAC 及び HVA を, perglyline 処理して凍結保存したヘパリン血漿を用いて HPLC-電気化学測定装置(ECD)法にて分析した¹³⁾. FFA を酵素法で, GOT と GPT を UV 法で分析した.

b) POMS 検査

競技2日前, レース直後及びレース1日後の各採血時に, POMS 自記式質問紙法日本語版を用いて, 感情・気分の状態を調べた¹⁴⁾. McNair らによって開発された POMS 原版の質問紙は, 65項目について, それぞれの感情・気分になることが過去1週間に「全くなかった」(0点)から「非常に多くあった」(4点)までの5段階(0~4点)のいずれか1つを被験者に選択して記入してもらう形式となっている. 65項目中ダミー項目を除

いた58項目は, 「緊張-不安(Tension-Anxiety)」, 「抑うつ(Depression)」, 「怒り(Anger)」, 「活気(Vigor)」, 「疲労(Fatigue)」, 「混乱(Confusion)」の6種の感情尺度に分類されており, 各尺度毎に合計得点を算出する. McNair らは, より短期間の感情・気分の状態を評価することも可能であると述べているので, 本研究では, 「過去1週間の感情・気分」のかわりに「30分前から現在まで」の感情・気分の状態を調べた. 1回の回答所要時間は5分程度であった.

3. 統計処理

平均値の差の検定を, 一元配置分散分析でF-検定を行い有意性が認められたものについて, Dunnett の多重比較検定法で行なった. 結果を平均±標準誤差で示し, 危険率5%以下を有意とした.

結 果

図1に競技前後の POMS 各感情尺度スコアの平均値を示した. 競技2日前の感情尺度の平均スコアは, 「活気」で16.3と最も高く, 「疲労」では他の感情尺度と同様に低値であり, 全体としては良好な感情気分状態を表すとされる「氷山型」を

Fig. 1. Changes in the profile of mood states before, immediately after and one-day after the race. The values are the means±SE. * indicates significantly different ($p<0.05$) from the values before the race.

示した。ゴール直後には「疲労」が16.8と競技前値よりも有意に高く、各尺度得点中最高得点を示した。また、「抑うつ」はレース前5.0からレース直後11.9と有意に高くなり、同様に「混乱」もレース前5.6からレース直後8.6へと有意に上昇した。しかし、「活気」は有意には低下せず、レース直後及び1日後においても維持されていた。「緊張」及び「怒り」は有意な変化を示さなかった。

血液アンモニア濃度は、レース前109.8±7.6 µg/dl からレース直後195.2±17.6 µg/dl へと有意に上昇したが、1日後には、レース前値に復していた(表1)。

血清遊離脂肪酸濃度は、レース前0.22±0.03 mEq/l からレース直後1.98±0.11 mEq/l へと有意に上昇していた。翌日には低下していたが、レース前値よりもやや高値を示した(表1)。

血清 GOT 濃度は、レース前 19±2 IU/l からレース直後 56±14 IU/l, レース 1 日後 80±11 IU/l と有意に高値を示した。同様に、血清 GPT 濃度もレース前 11±2 IU/l からレース直後 20±3

IU/l, レース 1 日後 27±5 IU/l と有意に高値を示した(表1)。

血漿遊離アミノ酸の変動を図2に示した。BCAA は、480.7 ± 17.0 nmol/ml から 266.2 ± 11.0 nmol/ml へとレース直後に有意に低下した。AAA は、レース前139.3±4.5 nmol/ml からレース直後179.5±4.7 nmol/ml へと有意に上昇した。その結果、BCAA/AAA 比は、レース前3.465±0.091からレース直後1.490±0.057へと有意に低下し、翌日も前値と比較して低かった。

FNT として測定した OCT は、図3のように、レース前 3.41±0.37ng/ml からレース直後9.35±0.74 ng/ml に有意に上昇した。NA は、レース前 0.04±0.02 ng/ml からレース直後 0.27±0.06 ng/ml へと有意に上昇し、翌日には元に復した。また NA の代謝物である MHPG と VMA は、OCT と同様にレース直後上昇していた。DA は、代謝回転が速く血中で検出されない場合もある物質である(検出限界10 pg/Injection; 約 0.2 ng/ml 相当)。今回は21例中レース前8例、レース直

Table 1. Changes in blood ammonia, plasma FFA, GOT, GPT, amines and their metabolites before, immediately after and one-day after the race.

	units	(n)	Before	(n)	Immediately after	(n)	One-day after
Ammonia	µg/dl	(21)	109.8 ± 7.6	(21)	195.2 ± 17.6*	(21)	89.1 ± 10.3
FFA	mEq/l	(21)	0.22±0.03	(21)	1.98± 0.11*	(21)	0.46± 0.05
GOT	IU/l	(21)	19 ± 2	(21)	56 ± 14*	(21)	80 ± 11*
GPT	IU/l	(21)	11 ± 2	(21)	20 ± 3*	(21)	27 ± 5*
NA	ng/ml	(20)	0.04±0.02	(20)	0.27± 0.06*	(12)	0.05± 0.01
MHPG	ng/ml	(20)	2.85±0.32	(20)	16.01± 2.01*	(21)	9.10± 1.08*
VMA	ng/ml	(21)	8.66±0.64	(20)	48.85± 4.14*	(14)	40.26±20.25
DA	ng/ml	(8)	0.76±0.27	(17)	1.59± 0.29	(6)	1.34± 0.27
DOPAC	ng/ml	(14)	2.22±0.71	(17)	2.83± 0.76	(18)	1.70± 0.34
HVA	ng/ml	(21)	6.17±0.44	(20)	31.60± 4.98*	(21)	9.84± 1.33
HVA/DOPAC		(14)	4.34±0.76	(17)	26.98± 6.39*	(18)	11.00± 2.42
Free Trp	nmol/ml	(21)	4.46±0.30	(21)	25.04± 1.82*	(21)	5.30± 0.20
5 HT	ng/ml	(21)	44.59±9.45	(19)	43.17± 8.93*	(21)	34.54± 8.97
5 HIAA	ng/ml	(21)	5.98±1.14	(20)	30.13± 4.55*	(21)	8.83± 2.37
5 HIAA/5 HT		(21)	2.26±1.13	(19)	3.19± 1.07	(21)	1.90± 0.81

Values are the means±SE. * indicates significantly different from the values before the race (p<0.05).

FFA; free fatty acid, GOT; glutamic-oxaloacetic transaminase, GPT; glutamic-pyruvic transaminase, NA; noradrenaline, MHPG; 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, VMA; 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid, DA; dopamine, DOPAC; dihydroxyphenylacetic acid, HVA; homovanillic acid, Trp; tryptophan, 5 HT; 5-hydroxytryptamine, 5 HIAA; 5-hydroxyindolacetic acid.

Fig. 2. Changes in the plasma amino acid BCAA/AAA ratios before, immediately after and one-day after the race. The values are the means $\pm$ SE. * indicates significantly different ($p < 0.05$) from the values before the race.

Fig. 3. Changes in the plasma octopamine concentration before, immediately after and one-day after the race. The values are the means $\pm$ SE. * indicates significantly different from the values before the race ($p < 0.05$).

後17例で測定されたが、レースによる変動は認められなかった。DAの代謝物であるHVAは、レース直後有意な上昇を示した。そして、DA作動性神経系の代謝回転を示すHVA/DOPAC比は、レース直後にレース前と比べ有意な高値を示した(表1)。

血漿総 Trp は、競技前後で有意な変動を示さなかった。

血漿遊離 Trp は、レース前 4.46 ± 0.30 nmol/ml からレース直後 25.04 ± 1.82 nmol/ml へと約5倍に有意に上昇していた。5 HTは、レースに

よる変動を示さなかった。5 HIAA は、レース前 5.98 ± 1.14 ng/ml からレース直後 30.13 ± 4.55 ng/ml へと有意に上昇していた。5 HT系の代謝回転を示す5 HIAA/5 HT比はレース直後に上昇の傾向を示した。

OCTとBCAA/AAA比の関係を図4に示した。

Fig. 4. Relationship between the OCT and BCAA/AAA ratios.

The values are the means $\pm$ SE. * and # indicate a significant difference ($p < 0.05$) in plasma OCT or BCAA/AAA ratios in comparison to those before the race. ○: before, □: immediately after, △: one-day after the race.

Fig. 5. Relationship between the the fatigue score and the BCAA/AAA ratio, OCT and free Trp concentration.

The values are the means $\pm$ SE. * indicate a significant difference ($p < 0.05$) in the fatigue score in comparison to that before the race. # indicate a significant difference ($p < 0.05$) in the plasma BCAA/AAA ratios, and the OCT and free Trp concentration. ○ : before, □ : immediately after, △ : one-day after the race.

レース後 BCAA/AAA 比が低下したのに対して、血中 OCT 濃度は上昇したため、逆相関様関係が認められた。また、POMS 疲労スコアと BCAA/AAA 比、OCT 及び遊離 Trp 濃度の平均値の関係を図 5 に示した。同様に、レース 1 日後の平均値がいずれにおいてもレース前とレース直後の平均値の間に位置しており、レース後 1 日で回復方向にあることを示している。

考 察

今回トリスロンのレース前後における感情気分の変化を調べるために用いた POMS は、McNair らが開発した自記式調査票であり、著者らが用いた日本語版は、横山らによって高い信頼性と因子妥当性を有していることが確認されている¹⁴⁾。レース前の各 POMS 感情尺度得点の平均値は、「活気」で高く、他のネガティブな感情尺度において得点が低く、全体としては良好な感情気分状態を表すとされる氷山型を示した。また、レース直後には、「疲労」の得点が著明に高くなるものの「活気」の得点が維持されており、さらに、レース翌日には、「疲労」得点はレース直後

より低下するものの、レース前よりはまだ高く、下光らの先行研究の結果と一致する^{15,16)}。POMS の「疲労」スコアは、持久運動後の身体的疲労からくる感情・気分の変化として現れる疲労状態、つまり中枢疲労の指標として利用できるものと思われる。

今回得られたレース直後の血漿 BCAA/AAA 比は、平均で 2.0 より低く、中には 1.0 を下回る例もあった。この BCAA/AAA 比の低下度は、運動の強度や時間によって異なる⁹⁾。血中 BCAA は、30 分間の無酸素性作業閾値 (AT) レベルの運動では変化せず、持久的運動の 20 km 走では上昇傾向を示し、それ以上の走行距離では運動時間の延長とともに低下する。一方、AAA は、20 km 走で顕著に増加し、それ以上の運動においても高値を示すことが確認されている⁹⁾。AAA である Tyr と Phe は、筋肉内においてはエネルギー源として利用されないため筋肉蛋白質分解の指標とされ、これらが上昇することは、筋肉蛋白質分解が亢進していることを示すとされている。本研究において BCAA の低下と AAA の上昇による BCAA/AAA 比の低下をみたことは、筋肉蛋

白質の分解亢進が関与しているものと思われる。

今回のレース直後に観察された著明に低い BCAA/AAA 比は、肝臓疾患における昏睡を伴う重篤な状態にみられる値に近い。この症状は、レース直後の POMS で、「どうも忘れっぽい」「考えがまとまらない」「途方にくれる」「集中できない」「頭が混乱する」などの 7 項目からなる「混乱」のスコアがレース前に比べて有意に上昇していたことと関係している可能性をもつ。この「混乱」は、思考力の低下を表し、この得点の増加は自覚的な認識・思考障害を示すとされている^{14,15)}。したがってトライアスロン競技直後の一過性の思考力の低下が BCAA/AAA 比の著明な低下にとまなう脳内アミン代謝変動と関連しているか否かについて今後検討することは、運動に伴う中枢疲労の原因を明らかにするのに意義あるものと思われる。

血中アンモニア濃度もレース後有意に上昇した。アンモニアは神経毒であり¹⁷⁾、プリン-ヌクレオチド回路において AMP が IMP に代謝される際に産生される¹⁷⁾。また、血中アンモニアは、アミノ酸の α アミノ基転移反応系からも少なからず産生される。この系は、主に筋肉組織において、BCAA が脱アミノされ、分岐鎖ケト酸(BCKA)となってエネルギーとして利用される際に活動する。Banister らは、運動に伴うアンモニア血症の末梢組織や中枢への影響が運動による疲労につながる可能性を提示している⁷⁾。先行研究において、ラットに疲労困憊に至るまでトレッドミル走を負荷して走らせたところ、アンモニア濃度は、疲労困憊時に、血中及び脳内で顕著に上昇することを認めた⁸⁾。その血中アンモニア濃度の上昇は 5～6 倍であったのに対して、レース直後の血中アンモニア濃度はレース前値の約 2 倍とやや小さかった。このような血中アンモニア濃度の上昇には、尿素回路によるアンモニア代謝を上回るアンモニア産生が関与していることも考えられる。

今回、脳内偽性神経伝達物質のひとつである OCT¹⁰⁾の血中レベルを測定したところ、レース後有意に上昇することが認められた。運動によって血中偽性神経伝達物質濃度が変動するという本

研究結果は、初めての知見と思われる。持久的な運動に伴い、血漿 BCAA 濃度の低下と AAA 濃度の上昇により BCAA/AAA 比の低下が脳内においても生じていることは、すでにラットにおいて確認されている⁸⁾。このことから、ヒトにおいても同様に BCAA/AAA 比が低下するような持久運動時には、脳内の BCAA/AAA 比の低下が生じている可能性がある。また、OCT のような偽性神経伝達物質は、肝性脳症のように全般的な肝機能の低下時に、脳内及び血中で上昇し^{10,18,19)}、その結果、脳内アミン代謝に影響を与えて意識レベルの低下などを引き起こすと考えられている^{20,21)}。今回、レース後の血漿中 OCT 濃度の有意な上昇が認められたことは、GOT と GPT の上昇が示すように、レース終盤において、一過性ではあるものの肝臓疾患に類似の肝機能の低下があった可能性を示している。そして、この肝臓でのアミノ酸代謝低下により誘発されるアミン代謝変動が一要因となって中枢疲労をもたらした可能性がある。

本研究では、血漿アミン及びそれらの代謝物の変動を測定することにより、DA 及び 5 HT 作動性神経系の活動状態を把握しようとした。FNT 及び NA, AD の代謝物である MHPG と VMA の血中レベルは、レース後有意に上昇していた。DA 作動性神経系においても、代謝回転速度を示す HVA/DOPAC 比の有意な上昇が認められた。また、5 HT 作動性神経系においては、血中 5 HT 濃度の運動による変動は認められないが、代謝物である 5 HIAA の上昇に伴う 5 HIAA/5 HT 比の上昇が認められた。このことは、5 HT 作動性神経系の代謝回転が運動により亢進したことを示唆している。Acworth らは、ラットにレッドミル走を負荷して、5 HT とその代謝物の 5 HIAA の脳内レベルを調べて、運動による 5 HIAA の上昇を認め、5 HT の代謝回転の亢進を認めた²²⁾。本研究でトライアスロンレース後の血中に 5 HIAA 濃度の上昇を認めたことは、血中と脳内の違いはあるが Acworth らの報告に一致するものと考えられる。5 HT は、眠気や情緒、感情などと関係があり、その生成の律速段階は Trp 水酸化酵素

による Trp の水酸化反応である²³⁾。通常, Trp 水酸化酵素は基質である Trp で飽和されていないため, 脳内 Trp 濃度が 5 HT の合成速度を規定するといわれている。脳内に取り込まれる Trp はアルブミンと結合していない遊離 Trp²⁴⁾であるが, これが血液脳関門を通過する際, BCAA や AAA と競合することが知られている。

運動時に BCAA は, 血中から筋収縮に動員されるため血中 BCAA 濃度の低下をみる。遊離 Trp は, 血液脳関門で BCAA と競合するため, 遊離 Trp 濃度の血中レベルの上昇時には, 血中遊離 Trp/BCAA 比の上昇につながると報告されている。Chaouloff ら⁵⁾や Blomstrand ら²⁵⁾は, ラットにトレッドミル走を負荷して, 血中遊離 Trp の著明な上昇と脳内 Trp, 5 HT 及び 5 HIAA の上昇を認めたことを報告している。これらの事実より, 血中の遊離 Trp 濃度及び遊離 Trp/BCAA 比の上昇が脳内 5 HT 合成の増大をもたらす要因と考えられている。

また, Fernstrom らは, 糖質摂取により分泌刺激されるインスリンによる Σ LNAA (BCAA + AAA) の末端組織への取り込み増大と, それに伴う Σ LNAA の血中レベルの低下と Trp/ Σ LNAA 比の上昇に併せて, 脳内 Trp 濃度及び 5 HT 合成の上昇を認め, 血中 Trp/ Σ LNAA 比が脳内への Trp の移行に関与することを示唆した²⁶⁾。

血中 Trp の大部分を結合しているアルブミンは, FFA とより強い結合親和性をもっているため, 血中 FFA レベルの上昇により, Trp の遊離が促される。本研究においても, レース直後, 血中 FFA の上昇と遊離 Trp の上昇が認められた。また, 血中遊離 Trp/BCAA 比(%)は, レース前 0.95 ± 0.07 からレース直後 9.45 ± 0.86 へ, また Trp/ Σ LNAA 比(%)もレース前 0.73 ± 0.05 からレース直後 5.48 ± 0.45 へと, いずれも有意に上昇した(データ未掲載)。すなわち, ヒトにおいても今回のような FFA が上昇するような持久運動時には, 血中遊離 Trp 濃度が上昇し, 遊離 Trp が血液脳関門を通過して脳内に移行して脳内 5 HT 合成が亢進し, それが中枢疲労を引き起こすことにつながるものと考えられる。

本研究において, ラットと同様にヒトにおける超持久運動的な運動(トライアスロン)時においても, アミノ酸代謝の変動を介して, モノアミン系や 5 HT 系などの神経伝達物質の脳内変動がもたらされることを示唆する結果が得られた。また, アミノ酸, アンモニア及び生体アミンなどの生体成分の変動を, POMS で認められたように疲労, 混乱などの自覚症状の変動との関連で把握することができた。さらに, トライアスロンレースの翌日の生体状態は, レース前の状態へ回復する過程にあることが示された。これらの事実は, BCAA/AAA 比及び OCT に代表される偽性神経伝達物質の血中レベルを測定することが, トレーニング状態や運動後の回復状態など, 選手のコンディショニングを把握するのに有効であることを示唆するものであり, その活用性について検討することは意義のあることと思われる。

要 約

持久運動時の中枢疲労について, 1993年6月に開催された琵琶湖トライアスロンレースに参加した選手を対象に研究した。

1. POMS では, レース後「疲労」が有意に高くなり, 尺度中最高得点を示した。また, レース前に高かった「緊張」がレース後まで維持されていたが, レース翌日には低値を示した。
2. レース前に比べてレース直後では, 血漿の BCAA は低下したのに対して, AAA は上昇し, その結果, 血漿 BCAA/AAA 比は低下した。また, 血漿偽性神経伝達物質である OCT 濃度は, レース直後に有意に上昇していた。このことから, アミノ酸代謝変動に伴う OCT などの脳内偽性神経伝達物質の上昇により脳内のアミン代謝に異常が生じ, 中枢の疲労がもたらされた可能性が示された。
3. 血液アンモニア濃度は, レース直後有意に上昇したが, レース翌日にはレース前値に回復していた。
4. レース直後, 血漿の遊離脂肪酸濃度は上昇し, 総 Trp 濃度は変動しなかったが遊離 Trp 濃度は顕著に上昇した。また, 血漿 5 HIAA 濃

度の有意な上昇が認められたことから、レース中に 5-HT 作働性神経系活動が亢進した可能性も示された。さらに、血漿の HVA 濃度及び HVA/DOPAC 比の有意な上昇も認められたので、DA 作働性神経系活動が亢進していた可能性も示された。

以上より、超持久運動であるトライスロンによってもたらされる身体的疲労と中枢疲労の一部は、アミノ酸・蛋白質代謝及びそれに関連する生体内の代謝変動によってもたらされると考えられた。そして、運動に伴う疲労の把握に血漿 BCAA/AAA 比や偽性神経伝達物質濃度が有効な指標となる可能性が示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、大変貴重なご指導を賜りました東京医科大学故岩根久夫教授に深く感謝致します。

(受理日 平成10年11月27日)

参 考 文 献

- 1) Wurtman, R. J. Behavioural effects of nutrients. *Lancet*, (1983), **1**, 1145~1147
- 2) Newsholme, E. A. & Leech, A. R. *Biochemistry for the medical sciences*, John Wiley, Chichester, UK. (1983) pp372, 375~376, 418~423, 784~787.
- 3) Yamamoto, T., Castell, L. M., Botella, J., Powell, H., Hall, G. M., Young A. & Newsholme, E. A. Changes in the albumin binding of tryptophan during postoperative recovery: A possible link with central fatigue? *Brain Res. Bull.*, (1997), **43**(1), 43~46
- 4) Chaouloff, F., Elghozi, J. L., Guezennec, Y. & Laude, D. Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, (1985), **86**, 33~41
- 5) Chaouloff, F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1997), **29**(1), 58~62
- 6) Davis, J. M. Central and peripheral factors in fatigue. *J. Sports Sci.*, (1995), **13**, S49~S53
- 7) Banister, E. W. & Cameron, B. J. C. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int. J. Sports Med.*, (1990), **11**, S129-S142
- 8) Okamura, K., Matsubara, F., Yoshioka, Y., Kikuchi, N., Kikuchi, Y. & Kohri, H. Exercise-induced changes in branched-chain amino acid/aromatic amino acid ratio in rat brain and plasma. *Japan. J. Pharmacol.*, (1987), **45**, 243~248
- 9) 松原 大, 岡村浩嗣, 井垣京子, 勝村俊仁, 下光輝一, 岩根久夫. 持久運動時のアミノ酸代謝変動と中枢疲労, *運動生化学*, (1994), **6**, 87~94
- 10) Fischer, J. E. & Baldessarini, R. J. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, (1971), **2**, 75-80
- 11) 奥田拓道, 藤井節郎. 血中アンモニア直接比色定量法. *最新医学*, (1966), **21**(3), 622-627
- 12) Hiraoka, A., Miura, I., Sato, M., Tominaga, I. & Hattori, M. Effects of anti-epileptic drugs on the L-tryptophan binding to human serum albumin. *Chem. Pharm. Bull.*, (1992), **40**(6), 1629-1630
- 13) Martin, R. J., Bailey, B. A. & Downer, G. H. Rapid estimation of catecholamines, octopamine and 5-hydroxytryptamine in biological tissues using high-performance liquid chromatography with coulometric detection. *J. Chromatogr.*, (1983), **278**, 265-274
- 14) 横山和仁, 荒記俊一, 川上憲人, 竹下達也, POMS (感情プロフィール検査) 日本語版の作成と信頼性及び妥当性の検討, *公衆衛生*, (1990), **37**, 913-918
- 15) 下光輝一, 超持久運動後における血漿βエンドルフィン濃度の変化と感情・気分との関係, *東京医科大学雑誌*, (1993), **51**(2), 116~124
- 16) Odagiri, Y., Shimomitsu, T., Iwane, H. & Katsumura, T. Relationship between exhaustive mood state and changes in stress hormones following an ultraendurance race. *Int. J. Sports Med.*, (1996), **17**, 325-331
- 17) Lowenstein, J. M. Ammonia production in muscle and other tissues: The purine nucleotide cycle. *Physiol. Rev.*, (1972), **52**, 382-414
- 18) Pardridge, W. M. The role of blood-brain barrier transport of tryptophan and other neutral amino acids in the regulation of substrate-limited pathways of brain amino acid metabolism. *J. Neural Trans.*, (1979), [suppl] **15**, 43-54
- 19) James, J. H., Escourrou, J. & Fischer, J. E. Blood-brain neutral amino acid transport activity is increased after portacaval anastomosis. *Science*, (1978), **200**, 1395-1397
- 20) Fischer, J. E., Yoshimura, N., Aguirre, A., James, J. H., Cummings, M. G., Abel, R. M. & Diendoerfer, F. Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy: Effects of amino acid infusions. *Am. J. Surg.*, (1974), **127**, 40-47
- 21) Salerno, F., Diguardi, F. S. & Abbiate, R. Tryptophan and hepatic coma. *Gastroenterology*, (1978), **75**, 769-770
- 22) Acworth, I., Nicholass, J., Morgan, B. & Newsholme, A. Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched-chain amino acids and brain amines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (1986), **137**, 149-153
- 23) 渡部 康, 躁うつ病における血漿トリプトファン比ならびにチロシン比について, *福島医学雑誌*, (1990), **40**(2), 273~285
- 24) McMenamy, R. H. & Oncley, J. L. The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J. Biol.*

- Chem., (1958), **233** (6), 1436-1447
- 25) Blomstrand, E., Perrett, D., Parry-Billings, M. & Newsholme, E. A. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentration and on 5-hydroxy-tryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, (1989), **136**, 473-481
- 26) Fernstrom, M. H. & Fernstrom, J. D. Brain tryptophan concentrations and serotonin synthesis remain responsive to food consumption after the ingestion of sequential meals. *Am. J. Clin. Nutr.*, (1995), **61**, 312-319