

短時間高強度持久性運動が尿中の臓器障害マーカー、骨代謝マーカーおよび
炎症関連因子に及ぼす影響

スポーツ医科学研究領域

5018A054-1 富永 貴輝

研究指導教員：鈴木 克彦 教授

【緒言】

激しい持久性運動時には全身性の炎症反応や筋損傷、腎障害、腸管障害などの臓器障害が惹起される。運動時には内臓の血流量が低下することや内臓の虚血・再灌流が臓器障害を引き起こすことから、運動時の内臓虚血が運動誘発性臓器障害の一因と考えられているが、運動誘発性臓器障害のメカニズムは明らかになっていない。虚血・再灌流性臓器障害には免疫細胞や炎症反応が関与していること、運動誘発性急性腎障害時には炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor- α (TNF- α)が関与していることなどから、運動誘発性臓器障害には免疫細胞や炎症反応が関与している可能性がある。

サイトカインは炎症反応や免疫応答を制御する細胞間情報伝達物質の総称であり、様々な臓器から産生、放出される。持久性運動時には炎症性サイトカインである Interleukin (IL)-6 が骨格筋から血中に放出される。運動時にはその他にも IL-18 や IL-1 receptor antagonist (IL-1ra)、IL-10、Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)などのサイトカインやケモカインの血中濃度が上昇するが、どの臓器のどの細胞から産生、放出されるのか明らかになっていない。臓器障害が炎症反応を惹起することから、損傷した臓器が血中にサイトカインを放出している可能性が考えられるが、運動誘発性臓器障害と炎症反応との関連は明らかになっていない。

運動トレーニングは骨格筋の適応のみならず、骨密度の増加など、骨の適応も引き起こす。骨密度の変化は骨代謝のインバランスによってもたらされるが、骨密度の変化を捉えるには長い期間を必要とする。一方、骨代謝の状態は血中

や尿中の骨代謝マーカーによって、リアルタイムに骨代謝の状態を把握することができる。長期間の運動トレーニングのみならず、一過性運動においても様々な骨代謝が活性化される。骨代謝はサイトカインによっても制御されているが、運動誘発性炎症反応と骨代謝との関連は明らかになっていない。

従来の運動誘発性臓器障害や炎症反応の研究は血液を用いたものがほとんどである。血液の採取は侵襲があり、被験者の負担が大きいため、非侵襲的に生体内の状態を反映する評価方法の確立が求められる。近年、尿を用いた非侵襲的なバイオマーカーの開発が試みられているが、運動時の尿を用いたバイオマーカーに関する研究は少なく、様々な運動時間、運動強度における尿中バイオマーカーの有用性の検討が必要である。

そこで本研究は、短時間高強度の持久性運動である 3,000m タイムトライアルが尿中臓器障害マーカーや尿中骨代謝マーカー、尿中炎症関連因子に及ぼす影響および炎症反応と臓器障害や骨代謝との関連について検討することを目的とした。

【方法】10 人の男性陸上長距離選手を対象に研究を行った。3000m タイムトライアルの前後に尿を採取し、炎症関連因子である IL-18、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p40、TNF- α 、Interferon (IFN)- γ 、C5a、Myeloperoxidase (MPO)、Calprotectin、MCP-1、Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)、Fractalkine、臓器障害マーカーである Liver-fatty acid binding protein (L-FABP)、

Intestine-fatty acid binding protein (I-FABP)、Ileal bile acid binding protein (I-BABP)、筋損傷マーカーである Titin N-terminal fragment、骨吸収マーカーである Cross linked N-telopeptide of type I collagen (NTX)、Deoxypyridinoline (DPD) の尿中濃度を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)にて測定した。また、生化学的指標を株式会社江東微生物研究所に委託して測定した。

【結果】

炎症関連因子である IL-1 β 、IL-1ra、IL-6、C5a、MPO、Calprotectin、MCP-1、M-CSF の尿中濃度が上昇した。IL-10、IFN- γ の尿中濃度は低下した。一方、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-8、IL-12p40 の尿中濃度の変動は認められなかった。Fractalkine は検出限界未満であった。また、腎障害マーカーである尿タンパク、アルブミン、NAG、L-FABP の尿中濃度が上昇し、尿酸や尿素窒素の尿中濃度が低下した。腸管障害マーカーである I-FABP の尿中濃度が上昇した。一方、腸管障害マーカーである I-BABP は検出限界未満であった。また、筋損傷マーカーである Titin N-terminal fragment、骨吸収マーカーである NTX、DPD の尿中濃度の変動は認められなかった。

【考察】

本研究では腎障害マーカーである尿タンパクやアルブミン、NAG、L-FABP といった腎障害マーカーや腸管障害マーカーである I-FABP の尿中濃度が上昇していたため、腎障害や腸管障害が引き起こされたことが示唆される。一方、筋損傷マーカーである Titin N-terminal fragment や骨吸収マーカーである NTX や DPD の尿中濃度は上昇しなかったため、筋損傷や骨吸収は引き起こされなかったことが示唆される。

また、IL-1 β 、IL-1ra、IL-6、C5a、MPO、Calprotectin、MCP-1、M-CSF の尿中濃度が上昇したため、運動によって全身性炎症反応が引き起こされたことが示唆される。

先行研究において、運動時の血中と尿中の炎症関連因子の挙動が概ね一致していることから、本研究においても尿中の炎症関連因子は血中の状態を反映している可能性が高い。一方、尿中の炎症関連因子は血液からの排泄だけでなく、腎障害の影響を強く反映している可能性がある。そのため、どのような種類の炎症関連因子が腎障害の影響を受けているのか検討を行う必要がある。

本研究では運動による尿中臓器障害マーカーの上昇に伴い、様々な炎症関連因子の尿中濃度が増加した。そのため、臓器障害と炎症反応には関連がある可能性がある。体温上昇によるエンドトキセミアや内臓虚血など運動誘発性炎症反応や臓器障害の要因はいくつか考えられるが、本研究では運動誘発性炎症反応や臓器障害のメカニズムを明らかにすることはできなかった。

本研究では運動によって尿中骨吸収マーカーは変動しなかったため、運動直後の時点では運動誘発性炎症反応が骨吸収に影響を与えないことが示唆された。一方、骨吸収マーカーは運動数時間後～数日後に変動するため回復期の骨吸収に影響を及ぼしている可能性がある。そのため、回復期の骨吸収や骨形成を含めた骨代謝と炎症の関連を検討する必要がある。

【結論】

尿を用いた臓器障害マーカーや炎症関連因子の測定は、運動時の炎症反応や臓器障害の非侵襲的な評価方法として有用である可能性が示された。また、尿中骨吸収マーカーは運動直後の時点において、運動の影響を受けない可能性が示された。