

平成 29 年度  
日本大学学位論文

長期の運動負荷に対する  
免疫応答および神経内分泌反応

日本大学大学院文学研究科  
教育学専攻博士後期課程

高 階 曜 衣

## 研究概要

本研究は、25 日間のトレーニング合宿を長期の運動負荷の一例とし、長期の運動負荷に対する免疫応答および神経内分泌反応を検討し、以下のことを明らかにした。

- 1) 長期の運動負荷は、液性免疫能を変化させない。
- 2) 長期の運動負荷は、細胞性免疫能を低下させる。
- 3) 長期の運動負荷は、内分泌系を変化させない。
- 4) 長期の運動負荷は、交感神経系の緊張を持続させる。

運動は、健康の維持・増進のために推奨されているが、スポーツ選手では、高強度トレーニングや競技後に上気道感染症の罹患率が上昇すると報告されている。本研究は、ヒトを対象に長期の運動負荷が免疫応答および神経内分泌系に与える影響を検討した結果、細胞性免疫能が低下し、交感神経系の緊張が持続することを明らかにした。細胞性免疫能の低下による体調不良を防ぐためには、交感神経系の緊張が生じているか否かを把握する必要がある。交感神経系の緊張を非侵襲的かつ簡易的に推し量ることのできる指標に起床時心拍数がある。指導者は起床時心拍数の上昇が認められた選手に対し、休養を促し、運動強度の低いトレーニングやトレーニング内容の変更を指示する必要がある。起床時心拍数の測定意義を認識し、選手の健康状態をもとに運動時間、運動強度を設定することが重要となる。

本研究で得られた知見は、長期の運動負荷を実施するスポーツ選手自身が体調管理を行う上で重要であることは当然のことながら、指導者の選手管理、トレーニング計画の立案に寄与するものと考えられる。

## 目次

<b>第1章 序論</b>	1
第1節 緒言	2
第2節 運動と上気道感染症	4
第3節 運動に対する免疫応答および神経内分泌反応	7
第4節 本研究の目的	12
<b>第2章 長期の運動負荷に対する体組成の変化</b>	13
第1節 緒言	14
第2節 対象と方法	15
第3節 統計分析	17
第4節 結果	18
第5節 考察	20
第6節 結語	21
第2章のまとめ	22
<b>第3章 長期の運動負荷に対する液性免疫能の変化</b>	23
第1節 緒言	24
第2節 対象と方法	26
第3節 統計分析	29
第4節 結果	30
第5節 考察	39
第6節 結語	43
第3章のまとめ	44

第4章 長期の運動負荷に対する細胞性免疫能の変化	45
第1節 緒言	46
第2節 対象と方法	48
第3節 統計分析	51
第4節 結果	52
第5節 考察	63
第6節 結語	66
第4章のまとめ	67
第5章 長期の運動負荷に対する神経内分泌反応	68
第1節 緒言	69
第2節 対象と方法	71
第3節 統計分析	74
第4節 結果	75
第5節 考察	85
第6節 結語	88
第5章のまとめ	89
第6章 総合的考察	90
第1節 本研究で得られた知見	91
第2節 スポーツ・体育教育現場での応用	92
第3節 今後の研究課題	94
参考・引用文献	95

## 第 1 章 序論

第 1 節	緒言	2
第 2 節	運動と上気道感染症	4
第 3 節	運動に対する免疫応答および神経内分泌反応	7
第 4 節	本研究の目的	12

## 第1節 緒言

現在、スポーツは記録の向上、レクリエーション、健康維持など様々な目的で多くの人に親しまれている。日本で一般的に用いられている“スポーツ”は“sport”という英語を日本語に当てはめたもので、“sport”という英語が用いられるようになったのは、16 - 17 世紀に入ってからといわれている。“sport”という語は、ラテン語の“deportare”に由来し、元来、娯楽や気分転換、休養を意味するものであった。その後、時代の変遷とともにその言葉の捉え方も変化し、今日の競技スポーツが確立し始めたのは、19 世紀後半といわれている。ピエール・ド・クーベルタン男爵 (Pierre de Frédy, baron de Coubertin) によって提唱された“Citius, Altius, Fortius”『より速く、より高く、より強く』という近代オリンピックの標語が象徴しているように、統一されたルールのもと、優秀な成績を残した人の方が偉いという価値判断がなされるようになった (関根, 2016<sup>1)</sup>)。レクリエーションを目的とした生涯スポーツとは異なり、勝敗を競うことが重視される競技スポーツにおいては、限りなく高い技能を獲得する必要があるため、スポーツ選手は日々トレーニングに励んでいる。記録を求められる競技種目に言及すれば、1980 年以前の世界記録は塗り替えられ、破られることのない記録は存在しないといわれている。戦前のオリンピックの男子 100m 走では、10 秒を切ることは実現不可能に思われていたが、現在では世界記録は塗り替えられ、予選の段階で 10 秒を切るタイムが出るのは稀ではない (大森ら, 2002<sup>2)</sup>)。このように、現在の競技スポーツが驚異的な進歩を遂げた背景には、スポーツ医科学の発展がある。世界では、1950 年頃から、日本においては東京オリンピックの開催を契機に、スポーツに関連する事象について、医学的、生理学的、力学的、心理学的な研究が行われ始めた。これらの領域における研究成果の蓄積は、スポーツ選手の競技力向上に貢献してきた。

競技スポーツに寄与する研究と並行し、運動による疾病予防・改善という観点からも研究が行われ、運動処方としてのスポーツの価値も見出されてきた。実際に、健康・体力の改善と維持の目的で、American College of Sports Medicine が運動処方の指針を作成している。指針では、最大酸素摂取予備能 (maximal oxygen uptake reserve, 以下「VO<sub>2</sub>R」という) 40 - 60 % (中等度) の運動を 1 日 30 分以上、週 5 日以上、あるいは、VO<sub>2</sub>R 60 % 以上 (高強度) の運動を 1 日 20 - 25 分以上、週 3 日以上、もしくは、中等度と高強度の組み合わせを 1 日 20 - 30 分以上、週 3 - 5 日の運動が推奨されている (American College of Sports Medicine 編, 2011<sup>3)</sup>)。無論、日本においても、厚生労働省によって国民の健康保持・増進を図るためのひとつとして、適度な運動を習慣化させることが推奨されている。

しかし、試合での勝利、競技会での自己記録更新を最終目標としているスポーツ選手は、競技力の維持・向上を目指し、高強度のトレーニングを継続することが求められる。健康保持・増進を目的に推奨されている適度な運動と比較し、運動強度や運動実施時間が高まるため、スポーツ選手にとっては運動が必ずしも健康に良いとは限らない。実際に、これまで、運動処方として推奨されているような中等度の運動により、上気道感染症の罹患リスクが低減することが報告されているが (Matthews et al., 2002<sup>4)</sup>)、他方、高強度運動や長時間運動によって、上気道感染症の罹患率が高まることが指摘されている (Keast et al., 1988<sup>5)</sup>; Nieman, 1994<sup>6)</sup>)。したがって、スポーツ選手は、高強度のトレーニングを長期にわたり行うことで、競技力の向上が図られる一方、免疫能が低下するという不利益を被っている。

そこで、運動による免疫能の低下について詳細に検討すべく、本章では、「運動と上気道感染症」、「運動による免疫能の変化」について、これまでの知見を報告する。

## 第 2 節 運動と上気道感染症

これまで、運動と上気道感染症との関連について検討した報告は数多く存在する。前節で述べたように、中等度の運動により、上気道感染症の罹患率が低くなると報告されている。Nieman (1994)<sup>6)</sup> は、レクリエーションを目的とした生涯スポーツを行う人は、運動を行わない人と比べ上気道感染症の発症頻度が低く、逆に過度なトレーニングを行うスポーツ選手は、その発症頻度が高いことを明らかにしており、そのような現象を“Jカーブ現象”として提唱している (図 1)。

Nieman et al. (1990)<sup>7)</sup> は、15 週間にわたって、予備心拍数 (heart rate reserve ; HRR) 60%で 45 分間のウォーキングを週 5 回実施した群と実施しなかった群では、実施群が上気道感染症の有症期間が短いことを報告している。さらに、12 週間にわたり、18 歳から 85 歳を対象に調査したところ、身体活動量の高い人や 1 週間当たりの運動実施回数が多い人ほど、上気道感染症の発症頻度が低いことを明らかにした (Nieman et al., 2011<sup>8)</sup>)。すなわち、中等度の運動を行っている人は、運動を行わない人と比べ、上気道感染症の罹患リスクが低いことから、適度な運動は免疫能を高めることが示唆される。

一方、過度な運動では、上気道感染症の罹患率が高まることが報告されている。Peters and Bateman (1983)<sup>9)</sup> は、56km のウルトラマラソン参加者の中で、上気道感染症の症状を訴えた人の割合は、レース 2 週間後で 33.3%であり、非参加者と比べ高い値を示したと述べている。1987 年のロサンゼルスマラソン出場者を対象に検討した報告では、マラソン出場者は、非出場者と比較し、上気道感染症の罹患率が約 6 倍高かったことが明らかになっている (Nieman et al., 1990<sup>10)</sup>)。さらに、出場者のトレーニング走行距離別に上気道感染症の罹患率を比較した報告では、最も走行距離が長い群は、最も短い群と比べ、罹患率が約 2 倍高いこと



を明らかにしている (Nieman et al., 1990<sup>10)</sup>) . 同様に, Heath et al. (1991)<sup>11)</sup> は, 年間の走行距離が長い人ほど上気道感染症の罹患率が高いことを明らかにしている. フットボールプレイヤーを対象に行った 1 年間の縦断的研究では, 高強度トレーニング期間において上気道感染症の発症率が増加すること (Fahlman and Engels, 2005<sup>12)</sup>) や, 水泳選手を対象に検討した場合においても, トレーニング負荷が増えた際に, 上気道感染症の罹患リスクが増加することが報告されている (Hellard et al., 2015<sup>13)</sup>) . したがって, 長時間の運動やトレーニング量の多い人ほど上気道感染症の罹患率が増加することが, これまでに明らかにされてきている (Nieman, 1994<sup>6)</sup>) .

以上のように, レクリエーションを目的に運動を行っている人や普段運動を行わない人では, 身体活動の増加が上気道感染症の罹患リスクを低下させる. 一方, スポーツ選手では, 高強度トレーニングや競技後に上気道感染症に罹る危険性が高まることが報告されている (Moreira et al., 2009<sup>14)</sup>; Gleeson and Walsh, 2012<sup>15)</sup>) . これらの事実は, 高強度運動や長時間運動の実施は, 免疫能を低下させることを示唆している. 上気道感染症は, スポーツ選手の競技パフォーマンスにも影響を及ぼすことが報告されており, 水泳選手では, 試合 6 週間前に, 上気道感染症をはじめとする体調不良を訴えた人は, 競技パフォーマンスが低下することが明らかにされている (Pyne et al., 2005<sup>16)</sup>) . さらに, クロスカントリー選手やバイアスロン選手, 長距離選手といった持久系スポーツ選手においては, 体調不良日が多い年ほど, 年間のトレーニング時間が短いと報告されている (Martensson et al., 2014<sup>17)</sup>) . したがって, スポーツ選手は, 上気道感染症をはじめとする体調不良を予防する必要がある. 次節では, 運動に対する免疫能の変化についてこれまでの知見を報告する.

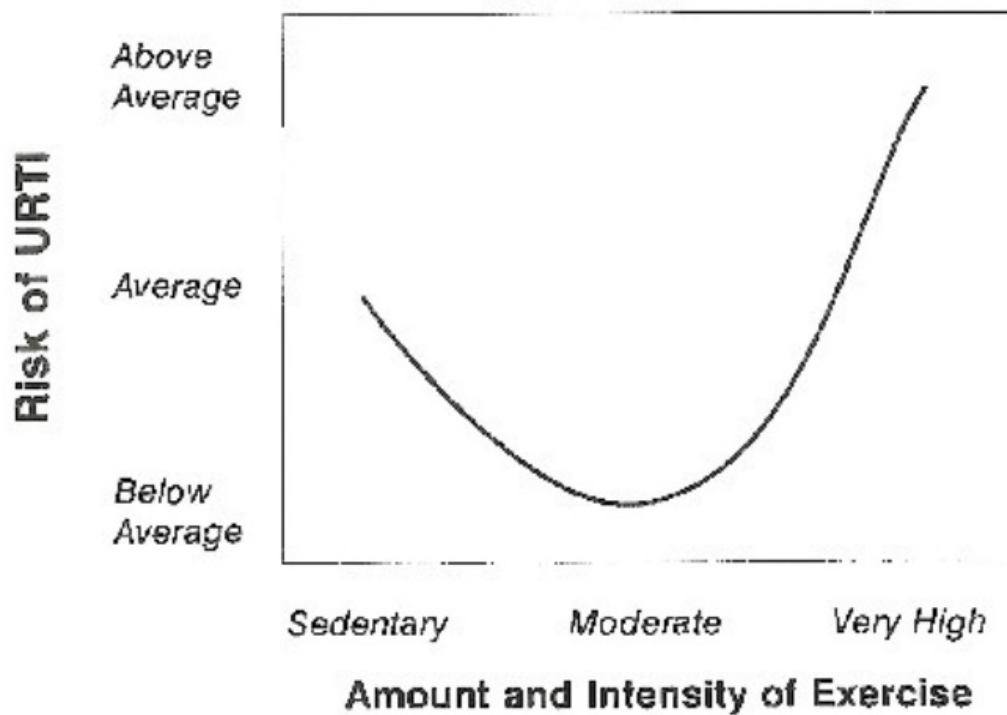


図 1. 運動強度，頻度と上気道感染症の発症頻度(Jカーブ現象)  
 (Nieman, D.C. (1994) Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. Med Sci Sports Exerc 26 : 128-139. )

### 第 3 節 運動に対する免疫応答および神経内分泌反応

ヒトは身体の恒常性を保つために、ウイルスや細菌などの病原体に対抗するための免疫能を備えている。免疫は、自己と非自己を見分けて、非自己を排除する生体反応である。免疫能は、液性免疫能と細胞性免疫能の 2 つに大別される。液性免疫能は、B cell (以下「B 細胞」という) が形質細胞に分化することで抗体を産生し、その抗体により、病原体の排除を補助する役割を担っている。一方、細胞性免疫能は、Natural killer cell (以下「NK 細胞」という) と T cell (以下「T 細胞」という) が主体となり、複数の免疫細胞が連携してがん細胞やウイルスを排除する役割を担っている。さらに、B 細胞や NK 細胞の活性を調節するものは、T 細胞のうち T helper cell (以下「Th 細胞」という) であることが知られている。したがって、運動と免疫能を検討する際、Th 細胞の変化に着目した報告が散見される。

一過性の運動に対する Th 細胞の変化を検討した報告では、60 分間のエルゴメーターを最大酸素摂取量 (maximal oxygen uptake, 以下「VO<sub>2max</sub>」という) 60% で実施した場合、12 分間のトレッドミル負荷試験を実施した場合のいずれも、Th 細胞が運動後、有意に低下することを明らかにしている (森, 1995<sup>18)</sup>; Shinkai et al., 1996<sup>19)</sup>)。長期の運動負荷に対する変化を検討した報告では、Kawada et al. (1992)<sup>20)</sup> が、週 5 日 8km のランニングトレーニングを 40 週間継続させた結果、Th 細胞は開始前と比較して有意に低下することを明らかにしている。さらに、Malm et al. (2004)<sup>21)</sup> は、5 日間におよぶサッカーのトレーニング合宿前後で Th 細胞が有意に低下することを報告している。このように、Th 細胞は強度の高い運動や長期間におよぶ運動によって低下することが明らかになっている。しかし、Th 細胞は、産生するサイトカインの種類によって、T helper 1 cell (以下「Th1 細胞」という) と T helper 2 cell (以下「Th2

細胞」という) に分類することができるため、より詳細に検討する必要がある。

未分化の Th 細胞である Naive T cell (以下「Th0 細胞」という) は、抗原提示細胞から外来抗原の提示を受けると、細胞性免疫の活性を調節する Th1 細胞と液性免疫の活性を調節する Th2 細胞に分化される。Th1 細胞は、Interleukin (以下「IL」という) -2 および Interferon- $\gamma$  (以下「IFN- $\gamma$ 」という) などのサイトカインを産生し、NK 細胞の活性を高め、細胞性免疫能を亢進させる。さらに、前駆細胞から Th1 細胞への分化を促進し、一方で Th2 細胞への分化を抑制する作用を有している。これに対し、Th2 細胞は、IL-4 および IL-10 などのサイトカイン産生により、B 細胞の活性を高め、液性免疫能を亢進させる。Th2 細胞産生のサイトカインもまた、前駆細胞から Th2 細胞への分化を促進し、反対に Th1 細胞への分化を抑制する作用を有している (Elenkov, 2008<sup>22</sup>) ; 中山, 2013<sup>23</sup>)。したがって、Th1 細胞と Th2 細胞は互いを抑制し均衡を保つことで、細胞性免疫と液性免疫の機能を維持しており、両者のバランスが一定であることが免疫能を維持する上で重要と考えられている (Kidd, 2003<sup>24</sup>)。

細胞性免疫能を賦活する Th1 細胞および液性免疫能を賦活する Th2 細胞に着目し、運動が免疫能に与える影響を検討した報告も散見される (Lancaster et al., 2005<sup>25</sup>) ; Ibfelt et al., 2002<sup>26</sup>)。Lancaster et al. (2005)<sup>25</sup> は、ヒトを対象に短時間運動による変化を検討し、2.5 時間の走運動を  $VO_{2max}$  75% で実施すると、運動終了から 2 時間後に Th1 細胞数が有意に低下し、Th2 細胞数は変化しないことを明らかにしている。さらに、Ibfelt et al. (2002)<sup>26</sup> は、傾斜角 5% の下り坂で 1.5 時間の走運動を  $VO_{2max}$  75% で実施した結果、運動終了から 2 時間後に Th1 細胞数および Th1/Th2 比が有意に低下し、Th2 細胞数は有意に変化しないことを報告している。一方、ラットを対象に長期の運動負荷による変化を検討したものでは、9 週間の運動負荷終了から 7 日後に Th1 細胞数および

Th1/Th2 比が有意に低下し，Th2 細胞数は有意に増加すると報告されている (Ru and Peijie, 2009<sup>27)</sup>) . しかし，ヒトを対象に長期の運動負荷による変化を検討したものは調査した限り見当たらない．長期の運動負荷によって，免疫能が低下すると考えられているが，細胞性免疫能と液性免疫能のどちらが低下するかは定かではない．

一般に，免疫能に影響を及ぼすものとして，内分泌系および交感神経系が知られている．生体はストレス刺激を受けると，内分泌系を介したストレス反応と交感神経系を介したストレス反応を示す (図 2) . 運動によるストレスにより，視床下部－脳下垂体－副腎皮質 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical ; HPA) 系が賦活され，視床下部は神経伝達物質として副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (Corticotropin-releasing hormone, 以下「CRH」という) を放出し，CRH の刺激によって脳下垂体は副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotropic hormone, 以下「ACTH」という) を分泌する．その結果，ACTH の刺激により，副腎皮質からコルチゾール (Cortisol) が産生される．一方，ストレスは視床下部とともに中脳や延髄に存在する自律神経中枢を刺激し，交感神経系の活動を亢進させる．交感神経系が活性化すると，副腎髄質よりアドレナリン (Adrenaline) ，ノルアドレナリン (Noradrenaline) が分泌されるとともに，交感神経終末からノルアドレナリンが分泌される (Webster et al., 2002<sup>28)</sup> ; Glaser and Kiecolt-Glaser, 2005<sup>29)</sup>) .

内分泌系および交感神経系の反応によって産生されるホルモンは，ストレスホルモンと呼ばれている．実際に，マウスにおいては長期的なストレス刺激によって，コルチコステロン (Corticosterone) が上昇し，それに伴い，Th1 サイトカインや Th2 サイトカインの分泌が抑制されることが明らかになっている (Viveros-Paredes et al., 2006<sup>30)</sup>) . さらに，ヒトにおいても，ストレス刺激によって，グルココルチコイド

(Glucocorticoid) やアドレナリン，ノルアドレナリンが分泌されると，Th1 細胞のサイトカイン産生を抑制し，Th2 細胞のサイトカイン産生を促進させるため，Th1 細胞と比較し，Th2 細胞が優位になると報告されている (Elenkov and Chrousos, 2002<sup>31)</sup>) 。

運動は恒常性を崩す身体的ストレスに相当するといわれていることから (Mastorakos et al., 2005<sup>32)</sup>) ，当然，運動により神経内分泌系の活動が亢進し，ストレスホルモン分泌が亢進すると考えられる。したがって，長期の運動負荷に対する免疫応答を検討する際，神経内分泌系の反応も含めて検討する必要があると考えられる。そこで，本研究は，長期の運動負荷により，細胞性免疫能と液性免疫能のどちらが低下するのか，神経内分泌反応も併せて検討することを目的とした。

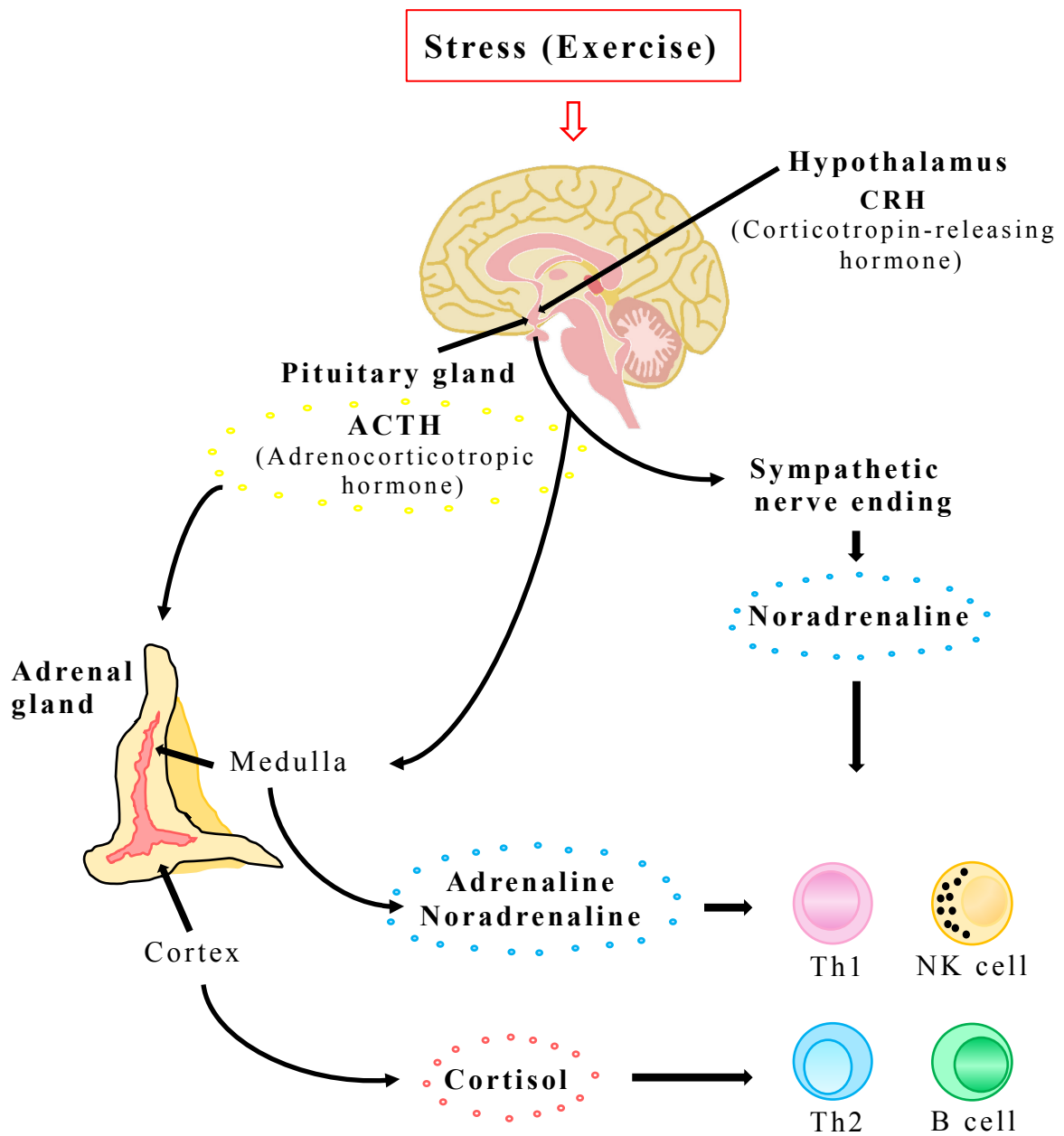


図 2 ストレスに対する内分泌系反応と交感神経系反応  
 (Glaser and Kiecolt-Glaser, 2005 より一部改変し, 引用)

#### 第 4 節 本研究の目的

Walsh et al. (2011)<sup>33)</sup> は、1 日数時間持続するストレスを急性、短期ストレス、1 日数時間持続するストレスが数週間あるいは数ヶ月にわたる場合を慢性、長期ストレスと定義している。

本研究は、長期ストレスに対する免疫応答および神経内分泌反応を明らかにすべく、長期の運動負荷の一例として、夏期に行われたラグビーフットボール部のトレーニング合宿に着目し、以下の項目について検討した。

- 1) 液性免疫能の変化
- 2) 細胞性免疫能の変化
- 3) 神経内分泌系の変化 (短期間運動と比較して)

これらの反応を明らかにすることで、スポーツや体育教育現場において、長期の運動負荷を実施する際、生理学的変化として起こり得る現象を、指導者や運動実施者が把握するための資料にすることが可能である。



## 第 2 章 長期の運動負荷に対する体組成の変化

第 1 節	緒言	14
第 2 節	対象と方法	15
第 3 節	統計分析	17
第 4 節	結果	18
第 5 節	考察	20
第 6 節	結語	21
第 2 章のまとめ		22

## 第 1 節 緒言

近年，スポーツ選手を対象に体重や体組成の測定が実施されている (Wilmore, 1983<sup>34</sup>); Hergenroeder and Klish, 1990<sup>35</sup>); Garthe et al., 2013<sup>36</sup>) . 実際に，様々な競技の選手を対象に体組成の研究が行われてきた (Olds et al., 1985<sup>37</sup>); Ostojic et al., 2006<sup>38</sup>); Alejandro et al., 2015<sup>39</sup>) . Olds et al. (1985)<sup>37</sup>) は，自転車競技者を対象に検討したところ，体脂肪量が 2kg 増加すると，4000m 個人追い抜きの記録が約 1.5 秒遅くなることを明らかにしている．バスケットボール選手を対象にした報告では，体脂肪の多い選手は，最大酸素摂取量の推定値が低いことを指摘している (Ostojic et al., 2006<sup>38</sup>) . Alejandro et al. (2015)<sup>39</sup>) は，競技レベルで比較したところ，競技レベルの高い選手の方が，体脂肪率が低いことを明らかにしている．さらに，体組成の測定は，エリート選手育成の選考過程で重要な役割を果たすと述べている (Alejandro et al., 2015<sup>39</sup>) . 一方，水泳競技においては，浮力や推進力を得るための要因として体脂肪が必要であるといわれている (水藤，2014<sup>40</sup>) . 体脂肪率が低い者は，水に浮きにくいいため，浮力を補うためのエネルギー消費が必要になることが指摘されており (藤原ら，2002<sup>41</sup>) ，水泳選手においては体脂肪が少ないほど，競技パフォーマンスが向上するというわけではないと考えられる．

当然のことながら，競技特性により適切な体組成は異なる．上述の如く，体組成と競技パフォーマンスの関連について報告されており，スポーツ選手が自身の体組成を把握することは重要である．そこで，本研究は，長期の運動負荷に対する免疫応答および神経内分泌反応を検討する前に，長期の運動負荷に対するスポーツ選手の体組成の変化を明らかにすることを目的とした．

## 第 2 節 対象と方法

### 1. 対象

被験者は、A 大学保健体育審議会ラグビーフットボール部に所属する男子学生 15 名（年齢  $19.2 \pm 0.2$  歳，身長  $172.6 \pm 2.0$  cm，BMI (Body mass index)  $29.1 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup>) を対象とした。

### 2. 実験手順

被験者は、夏期に行われたトレーニング合宿に参加した。合宿は平成 27 年 8 月 7 日から平成 27 年 8 月 31 日まで実施され、休養日 3 日間を含めた全 25 日間で行われた。合宿中は 1 日に 7 時間から 8 時間のトレーニングを行っており、前半の 11 日間は、持久的トレーニングやウエイトトレーニングなどのハードワークを中心に行い、後半の 11 日間は、試合中心にフォーメーション確認や戦術確認を行った。そのため、後半の 11 日間は、前半と比較し、身体的負荷が低い内容であった。

### 3. 測定項目及び方法

合宿前 (pre) と合宿における最後の運動終了から 24 時間後 (合宿後, post) に、体重および体組成 (体脂肪量, 体脂肪率, 骨格筋量, 骨格筋率, 体水分量) を測定した。測定には、Inbody 570 Body Composition Analyzer (BIOSPACE Co., Ltd., Korea) を用い、8ヶ所から体内に微弱な電流を流し、その抵抗値により分析を行う生体電気インピーダンス法にて測定した。測定をする際、測定および手のひらの汗のふき取りを行った。測定時間は、午後 1 時であった。

なお、衣類による誤差を少なくするため、測定時は下着のみの着用であった。

#### 4. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に則り実施され、被験者には以下の倫理的配慮がなされた。

- 1) 研究の内容と危険性の事前説明
- 2) 研究への参加を辞退することが被験者にとって不利益にはならない
- 3) いつでも途中辞退ができる
- 4) 個人データは個人が特定できないように管理する

なお、本研究は日本大学文理学部倫理委員会によって承認された（承認番号：27-9）。

### 第 3 節 統計分析

測定結果は平均 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示した。運動前後の比較には、対応のある t 検定を用いた。いずれも有意水準は 5%未満とした。分析には、SPSS statistics 21.0 (IBM, USA) を用いた。

## 第 4 節 結果

### 1. 体重 (表 1)

体重は合宿前と比較して合宿後, 有意に低下した (pre:  $86.9 \pm 3.3$  kg, post:  $82.8 \pm 3.3$  kg,  $t(9) = 8.361$ ,  $p < 0.01$ ) .

### 2. 体組成 (表 1)

体脂肪量 (pre:  $18.1 \pm 2.1$  kg, post:  $14.9 \pm 1.8$  kg,  $t(9) = 4.754$ ,  $p < 0.01$ ) , 体脂肪率 (pre:  $20.4 \pm 1.7$  kg, post:  $17.7 \pm 1.6$  kg,  $t(9) = 4.717$ ,  $p < 0.01$ ) , 体水分量 (pre:  $50.2 \pm 1.4$  L, post:  $49.4 \pm 1.6$  L,  $t(9) = 2.283$ ,  $p < 0.05$ ) はいずれも, 合宿前と比較して合宿後, 有意に低下した. 骨格筋量は合宿前後で有意な変化を示さなかった (pre:  $39.6 \pm 1.1$  kg, post:  $39.2 \pm 1.3$  kg,  $t(9) = 1.057$ , n.s.) . 骨格筋率は合宿前と比較して合宿後, 有意の増加した (pre:  $45.7 \pm 1.1$  kg, post:  $47.6 \pm 1.0$  kg,  $t(9) = 4.905$ ,  $p < 0.01$ ) .

表 1 被験者の身体的特徴

	pre	post	<i>p</i>
体重 (kg)	86.9 ± 3.3	82.8 ± 3.3	<i>p</i> < 0.01
体脂肪量 (kg)	18.1 ± 2.1	14.9 ± 1.8	<i>p</i> < 0.01
体脂肪率 (%)	20.4 ± 1.7	17.7 ± 1.6	<i>p</i> < 0.01
体水分量 (L)	50.2 ± 1.4	49.4 ± 1.6	<i>p</i> < 0.05
骨格筋量 (kg)	39.6 ± 1.1	39.2 ± 1.3	n.s.
骨格筋率 (%)	45.7 ± 1.1	47.6 ± 1.0	<i>p</i> < 0.01

mean ± S.E.

n.s. : not significant

## 第 5 節 考察

元来，ラグビーフットボールに限らず，アメリカンフットボールや相撲などのコンタクトスポーツは，体重の重い選手がより有利であるとされている (Quarrie and Hopkins, 2007<sup>42)</sup>；角谷ら，2013<sup>43)</sup>．ゆえに，コンタクトスポーツでは体重の獲得が重要な要素と考えられてきた．しかし，緒言で指摘した如く，体組成がスポーツ選手の競技パフォーマンスに影響するため，体重のみならず，体組成に着目する必要がある．

Wilmore (1983)<sup>34)</sup> や Withers et al. (1987)<sup>44)</sup> は，体脂肪率の増加により有酸素能力や走速度が低下すると指摘している．Meir et al. (2001)<sup>45)</sup> は，体脂肪の蓄積は，体温調節機能の低下やエネルギー消費の増大，走速度の低下を引き起こすと報告している．さらに，体脂肪率や骨格筋率が，運動による生理的変化に影響を及ぼすことが指摘されている (高階ら，2016<sup>46)</sup>；高階ら，2017<sup>47)</sup>)．柔道選手を対象に検討した報告では，骨格筋率の低い選手は，高い選手と比較して，試合後の血中乳酸濃度が高値を示すことが明らかにされている (高階ら，2016<sup>46)</sup>)．さらに，体脂肪率の高い選手は，低い選手と比べ，運動後に皮膚温高値が持続する



ことが報告されている (高階ら, 2017<sup>47)</sup>)。したがって, スポーツ選手は, 体脂肪率や骨格筋率などの体組成に着目し, トレーニングを実施する必要があると考えられる。

本研究の結果, 長期の運動負荷後に骨格筋率の増加が認められた。この原因は, 骨格筋量の増加に伴うものではなく, 体脂肪量や体水分量の低下によるものである。上述した如く, 体脂肪の蓄積は, 競技パフォーマンスに悪影響を及ぼすことが報告されている (Wilmore, 1983<sup>34</sup>); Withers et al., 1987<sup>44</sup>); Meir et al., 2001<sup>45</sup>)。したがって, 本研究における体脂肪量や体水分量の低下に伴う骨格筋率の増加は, 選手の競技パフォーマンスの向上に寄与する可能性があると考えられる。

## 第 6 節 結語

長期の運動負荷による体組成の変化を検討した。その結果は以下に示す通りである。

- 1) 長期の運動負荷後, 体重, 体脂肪量, 体脂肪率, 体水分量は有意に低下した。
- 2) 長期の運動負荷後, 骨格筋量に有意な変化はなかったが, 骨格筋率は有意に増加した。

本研究で実施した長期の運動負荷は, 体組成に影響を与えることを明らかにした。

## 第 2 章のまとめ

第 2 章では，長期の運動負荷に対する体組成の変化を検討した．その結果，体重および体脂肪量，体水分量は運動後，有意に低下した．一方，骨格筋量は変化しなかったが，骨格筋率が運動後，有意に増加した．

長期の運動負荷により免疫能が低下すると考えられるが，ヒトにおいて液性免疫能と細胞性免疫能のどちらが低下するのか明らかになっていない．次章では，長期の運動負荷による液性免疫能の変化を検討することとする．

### 第 3 章 長期の運動負荷に対する液性免疫能の変化

第 1 節	緒言	24
第 2 節	対象と方法	26
第 3 節	統計分析	29
第 4 節	結果	30
第 5 節	考察	39
第 6 節	結語	43
第 3 章のまとめ		44

## 第 1 節 緒言

液性免疫能は、B cell (以下「B 細胞」という) が産生する抗体により病原体の排除を補助するものである。抗体は細菌に結合し複合体を形成することで、好中球やマクロファージ (Macrophage) の貪食を促進し、ウィルス感染細胞に結合することで Natural killer cell (以下「NK 細胞」という) の細胞傷害性を高める (鏑田, 2013<sup>48</sup>)。抗体は免疫グロブリン (Immunoglobulin, 以下「Ig」という) と呼ばれ、IgG, IgA, IgM などに分類される。IgA は粘膜組織や唾液中に存在し、一次的な感染防御を担い、IgG や IgM は主に血漿中で病原体排除の一端を担っている。

これまで、運動による液性免疫能の変化を検討する際、非侵襲的かつ容易であるという理由から、唾液中の IgA を測定する方法が用いられてきた。Tomasi et al. (1982)<sup>49</sup> はクロスカントリーのレースに参加した男性 (50km) と女性 (20km) は、いずれもレース後に唾液 IgA 濃度が有意に低下したと報告している。McDowell et al. (1992)<sup>50</sup> は、トレッドミルを用い、1 時間の漸増負荷試験を実施した結果、唾液 IgA 濃度が有意に低下したと述べている。したがって、一過性の疲労困憊運動により唾液

IgA 濃度は低下すると考えられている。さらに、Fahlman and Engels (2005)<sup>12)</sup> は長期の運動負荷が唾液 IgA 濃度に与える影響を次のように報告している。フットボール選手を対象に、1年間の縦断的研究を実施した報告では、高強度のトレーニング期に唾液 IgA 濃度が有意に低下し、上気道感染症の罹患率が上昇することを明らかにしている (Fahlman and Engels, 2005<sup>12)</sup>)。ゆえに、唾液 IgA 濃度の減少が免疫力低下を惹起する一因と考えられる。

しかし、IgA は主に粘膜組織で作用する抗体であり、一次的な感染防御として機能するものである。そこで、血漿中で感染拡大を阻止するため機能する IgG および IgM にも着目する必要がある。Eliakim et al. (1997)<sup>51)</sup> は、心拍数が 180 拍/分に達する走運動を 20 分間実施した結果、血中の IgG 濃度および IgM 濃度に有意な変化はなかったと述べている。長時間運動による免疫グロブリンの変化を検討した報告では、Hanns et al. (2002)<sup>52)</sup> がマラソンレース後に血中 IgG 濃度および IgM 濃度に有意な変化はなかったと報告し、一方、McKune et al. (2005)<sup>53)</sup> は、90km のウルトラマラソン後に血中 IgG 濃度が有意に上昇したと述べている。さらに、長期の運動負荷による血中 IgG 濃度および IgM 濃度の変化は以下のように報告されている。Imanipour et al. (2009)<sup>54)</sup> は 14 週間のランニングトレーニング後、血中 IgG 濃度に有意な変化は認められず、IgM 濃度のみ有意に低下したと報告している。一方、Tartibian et al. (2009)<sup>55)</sup> は、柔道選手を対象に 8 週間のトレーニングを実施した結果、血中 IgG 濃度は有意に上昇し、IgM 濃度は有意に低下したと述べている。以上のように、血中の IgG 濃度および IgM 濃度の変化を検討したものは散見されるが、運動持続時間やトレーニング期間によって一定の知見が得られていない。

第 1 章で述べた如く、B 細胞による免疫グロブリン産生が中心となる液性免疫能は、T helper 2 cell (以下「Th2 細胞」という) により活性が

調節されている。しかし、これまで長期の運動負荷による液性免疫能の変化を検討する際、IgG および IgM に加え、Th2 細胞を併せて検討したものは調査した限り見当たらない。加えて、運動による免疫グロブリンの変化は、筋細胞の崩壊にも影響を受けると指摘されており (Nieman and Nehlsen-Cannarella, 1991<sup>56</sup>)、筋損傷の程度を反映する Creatine kinase (以下「CK」という) や Myoglobin (以下「Mb」という) も併せて検討する必要がある。そこで、本研究では、免疫グロブリンだけではなく、Th2 細胞および筋損傷の程度にも着目し、長期の運動負荷に対する液性免疫能の変化を明らかにすることを目的とした。

## 第 2 節 対象と方法

### 1. 対象

被験者は、A 大学保健体育審議会ラグビーフットボール部に所属する男子学生 10 名 (年齢  $19.2 \pm 0.2$  歳, 体重  $86.9 \pm 3.3$  kg, 身長  $172.6 \pm 2.0$  cm, BMI (Body mass index)  $29.1 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup>) を対象とした。なお、体重は Inbody 570 Body Composition Analyzer (BIOSPACE Co., Ltd., Korea) を用い、合宿前に測定した。測定時間は、午後 1 時であった。

### 2. 実験手順

被験者は、夏期に行われたトレーニング合宿に参加した。合宿は平成 27 年 8 月 7 日から平成 27 年 8 月 31 日まで実施され、休養日 3 日間を含めた全 25 日間で行われた。合宿中は 1 日に 7 時間から 8 時間のトレーニングを行っており、前半の 11 日間は、持久的トレーニングやウエイトトレーニングなどのハードワークを中心に行い、後半の 11 日間は、試合中心にフォーメーション確認や戦術確認を行った。そのため、後半の 11 日間は、前半と比較し、身体的負荷が低い内容であった。

### 3. 測定項目及び血液採取・分析

合宿前 (pre) と合宿における最後の運動終了から 24 時間後 (合宿後, post) に, 肘正中皮静脈より 40.0 mL ずつ採血し, 以下の項目について分析を行った.

#### ・赤血球数

合宿前後に採血した血液サンプルを Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dehydrate (EDTA-2K) 入り容器にて冷蔵保存し, 全血を用いて赤血球数を求めた. 測定には, シースフロー電気抵抗方式 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた.

#### ・ヘモグロビン (Hemoglobin ; Hb) , ヘマトクリット (Hematocrit ; Hct)

合宿前後に採血した血液サンプルを EDTA-2K 入り容器にて冷蔵保存し, 全血を用いて Hb, Hct を求めた. Hb は, ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定し, Hct は, 赤血球パルス波高値検出方式 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定した.

Hb, Hct を用い, Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により血漿変化率を求めた. 血漿量の減少により, 血中成分の測定値は高値を示すことが報告されている (Kargotich et al., 1997<sup>58)</sup>). したがって, 全ての測定値において, 血液濃縮の影響を補正して合宿後の値を示した. 合宿後の測定値に血漿変化率を掛け, 求められた数値を合宿後の測定値から減じることで, 血液濃縮の影響を補正した (Dill and Costill, 1974<sup>57)</sup>).

#### ・Th2 細胞数

合宿前後に採血した血液サンプルをヘパリン入り容器にて攪拌混和

し、全血を用いて Th2 細胞数を測定した。フローサイトメトリー法により細胞内サイトカインを分析することで測定した (SRL Inc., Tokyo, Japan)。細胞内に Interleukin (以下「IL」という) -4 を発現するものを Th2 細胞とした。

・ IgG 濃度， IgM 濃度

合宿前後に採血した血液サンプルを薬剤無添加の容器内で攪拌混和させ、室温にて 15 分間、3000 回/分で遠心分離した。その後、血球成分と分離した血清を冷蔵保存し、IgG 濃度， IgM 濃度の測定に用いた。測定には、免疫比濁法 (TIA) を用いた (SRL Inc., Tokyo, Japan)。

・ CK 濃度

合宿前後に採血した血液サンプルを薬剤無添加の容器内で攪拌混和させ、室温にて 15 分間、3000 回/分で遠心分離した。その後、血球成分と分離した血清を冷蔵保存し、CK 濃度の測定に用いた。測定には、Japan Society of Clinical Chemistry (JSCC) 標準化法を用いた (SRL Inc., Tokyo, Japan)。

・ Mb 濃度

合宿前後に採血した血液サンプルを薬剤無添加の容器内で攪拌混和させ、室温にて 15 分間、3000 回/分で遠心分離した。その後、血球成分と分離した血清を冷蔵保存し、Mb 濃度の測定に用いた。測定には、化学発光免疫測定法 (CLIA) を用いた (SRL Inc., Tokyo, Japan)。

#### 4. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に則り実施され、被験者には以下の倫理的配慮がなされた。

1) 研究の内容と危険性の事前説明



2) 研究への参加を辞退することが被験者にとって不利益にはならない

3) いつでも途中辞退ができる

4) 個人データは個人が特定できないように管理する

なお，本研究は日本大学文理学部倫理委員会によって承認された（承認番号：27-9）。

### 第3節 統計分析

測定結果は平均 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示した。運動前後の比較には、対応のある t 検定を用いた。いずれも有意水準は 5%未満とした。分析には、SPSS statistics 21.0 (IBM, USA) を用いた。

## 第 4 節 結果

### 1. 赤血球数, Hb, Hct の変化 (図 1, 図 2, 図 3)

赤血球数は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre :  $507.9 \pm 7.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ , post :  $539.5 \pm 5.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ ,  $t(9) = 9.021$ ,  $p < 0.01$ ) . Hb は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre :  $15.1 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ , post :  $16.0 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ ,  $t(9) = 5.835$ ,  $p < 0.01$ ) . Hct は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre :  $47.5 \pm 0.4 \%$ , post :  $49.9 \pm 0.5 \%$ ,  $t(9) = 5.711$ ,  $p < 0.01$ ) . Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により求めた血漿変化率は  $-9.8 \pm 1.6 \%$  であり, 血液濃縮の補正に用いた.

### 2. Th2 細胞数, IgG 濃度, IgM 濃度の変化 (図 4, 図 5, 図 6)

Th2 細胞数は合宿前後で有意差は認められなかった (pre :  $2.07 \pm 0.2 \%$ , post :  $2.04 \pm 0.2 \%$ ,  $t(9) = 0.293$ , n.s.) .

IgG 濃度 (pre :  $1179.8 \pm 56.2 \text{ mg/dL}$ , post :  $1167.2 \pm 61.2 \text{ mg/dL}$ ,  $t(9) = 0.472$ , n.s.) , IgM 濃度 (pre :  $136.0 \pm 18.0 \text{ mg/dL}$ , post :  $139.1 \pm 17.4 \text{ mg/dL}$ ,  $t(9) = 0.777$ , n.s.) は合宿前後で有意差は認められなかった.

### 3. CK 濃度, Mb 濃度の変化 (図 7, 図 8)

CK 濃度 (pre:  $669.5 \pm 122.2$  U/L, post:  $216.6 \pm 39.2$  U/L,  $t(9) = 6.203$ ,  $p < 0.01$ ) および Mb 濃度 (pre:  $43.3 \pm 4.2$  ng/mL, post:  $24.2 \pm 2.3$  ng/mL,  $t(9) = 5.967$ ,  $p < 0.01$ ) は合宿前と比較して合宿後, 有意に低下した.

赤血球数

( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )

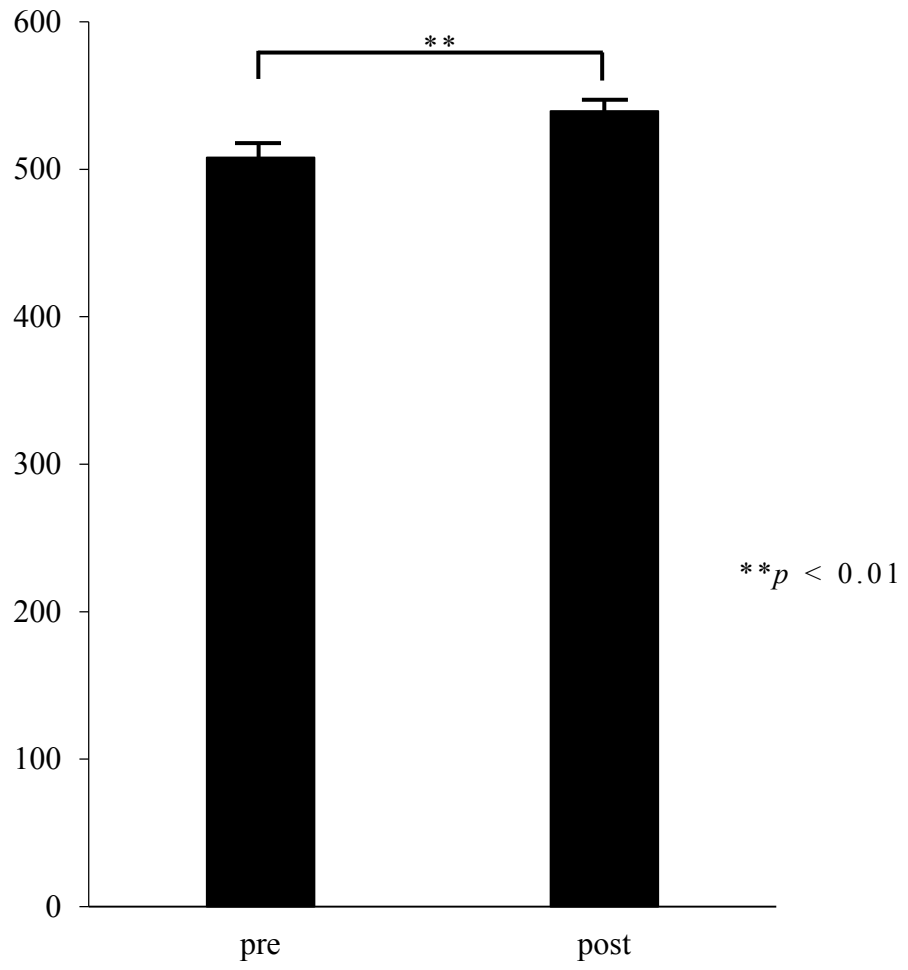


図 1 長期運動負荷前後の赤血球数の変化

Hb  
(g/dL)

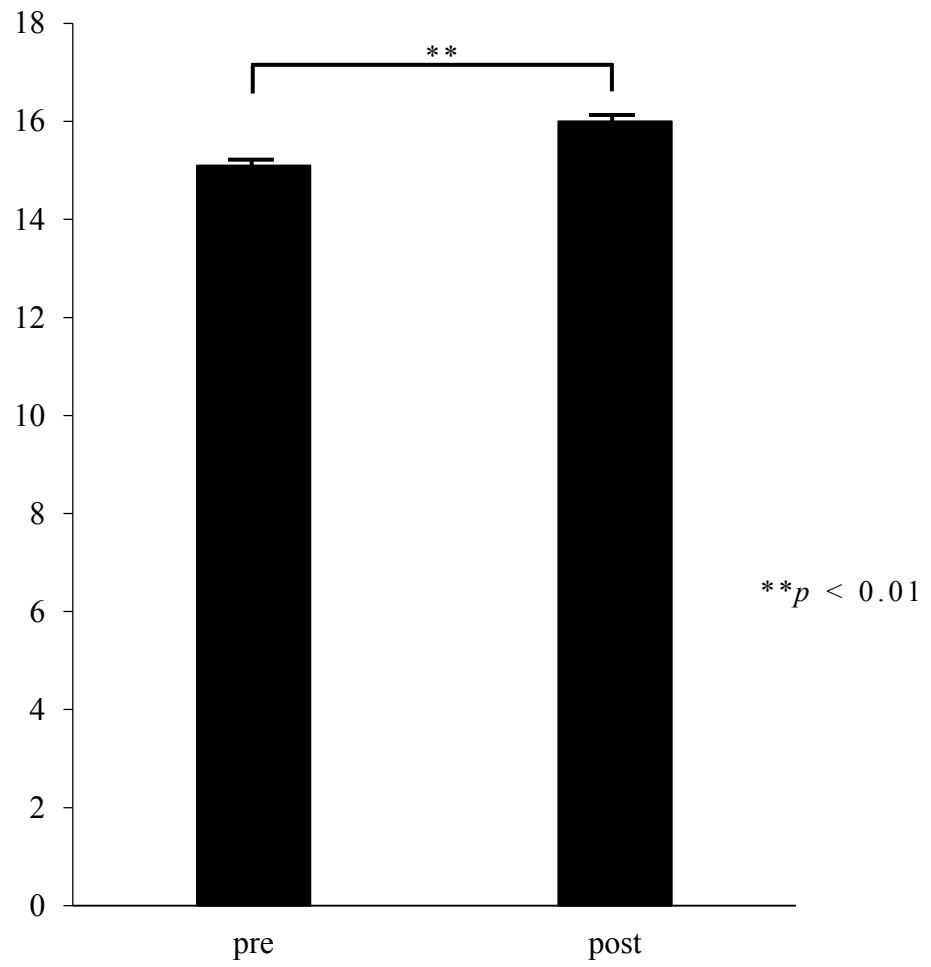


図 2 長期運動負荷前後の Hb の変化

Hct  
(%)

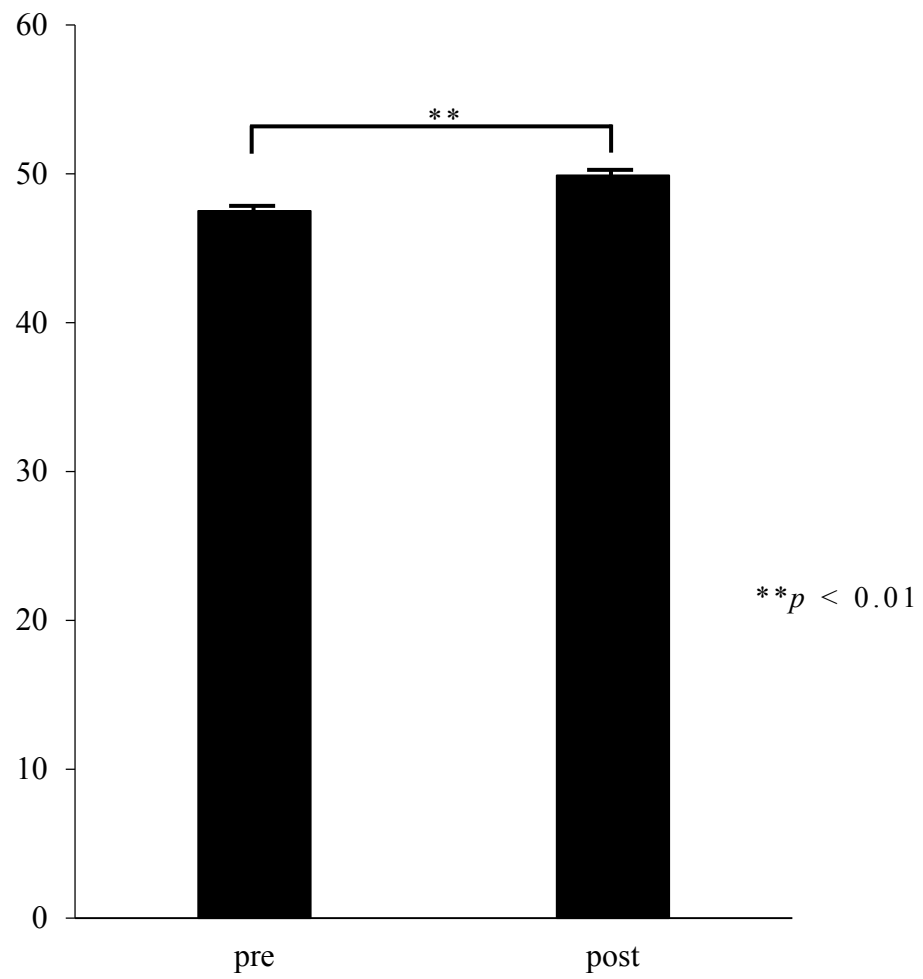


図 3 長期運動負荷前後の Hct の変化

Th2 細胞数  
(%)

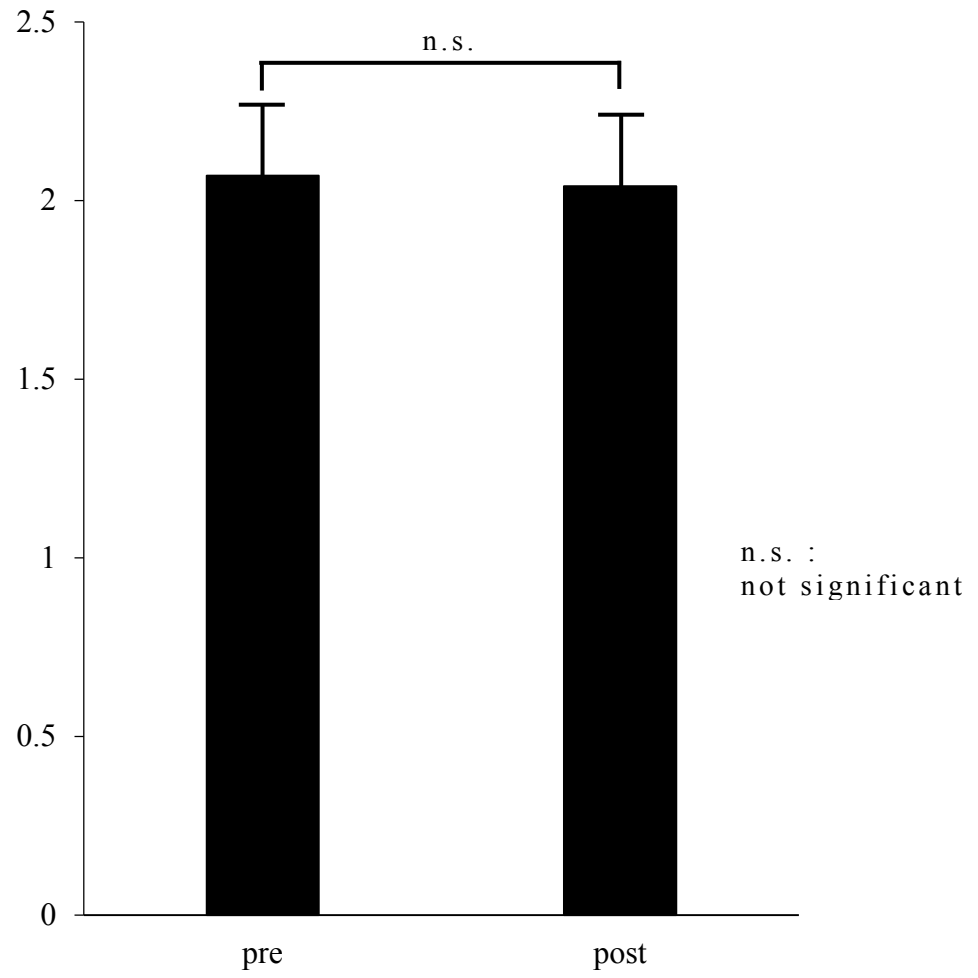


図 4 長期運動負荷前後の Th2 細胞数の変化

IgG 濃度  
(mg/dL)

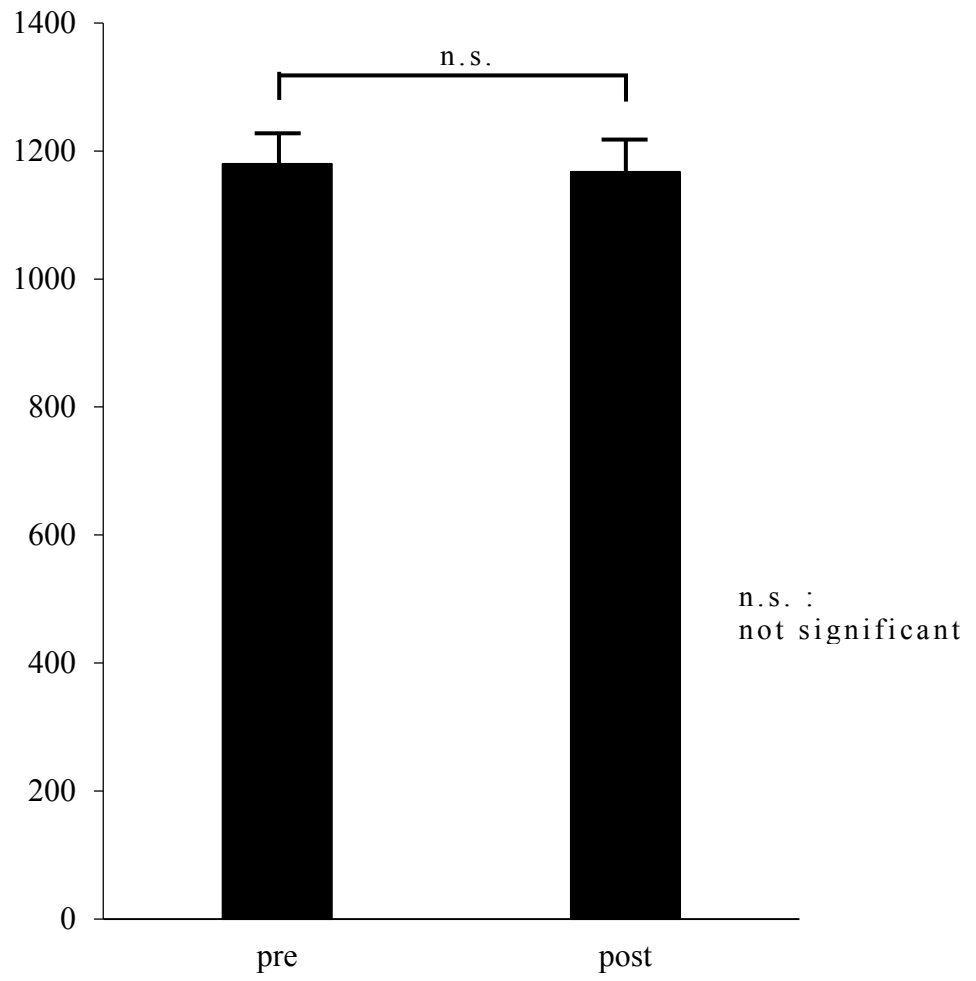


図 5 長期運動負荷前後の IgG 濃度の変化

IgM 濃度  
(mg/dL)  
n.s.



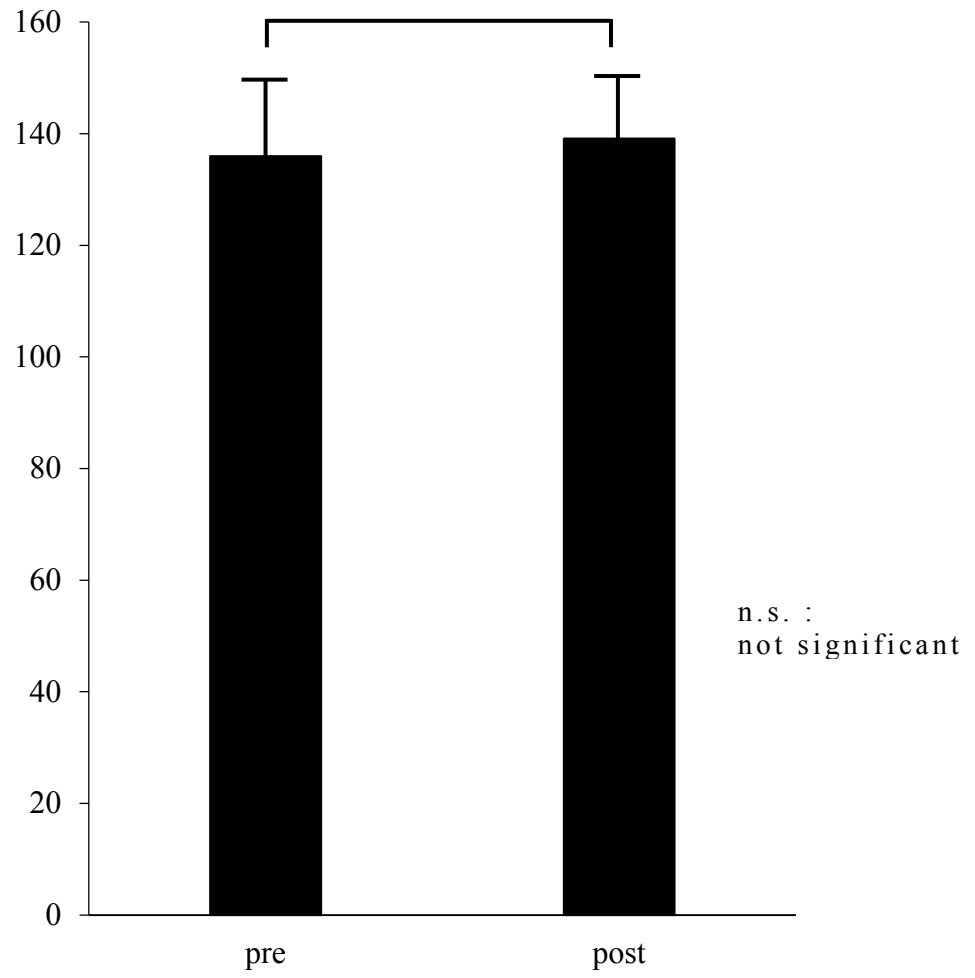


図 6 長期運動負荷前後の IgM 濃度の変化

CK 濃度  
(U/L) \*\*

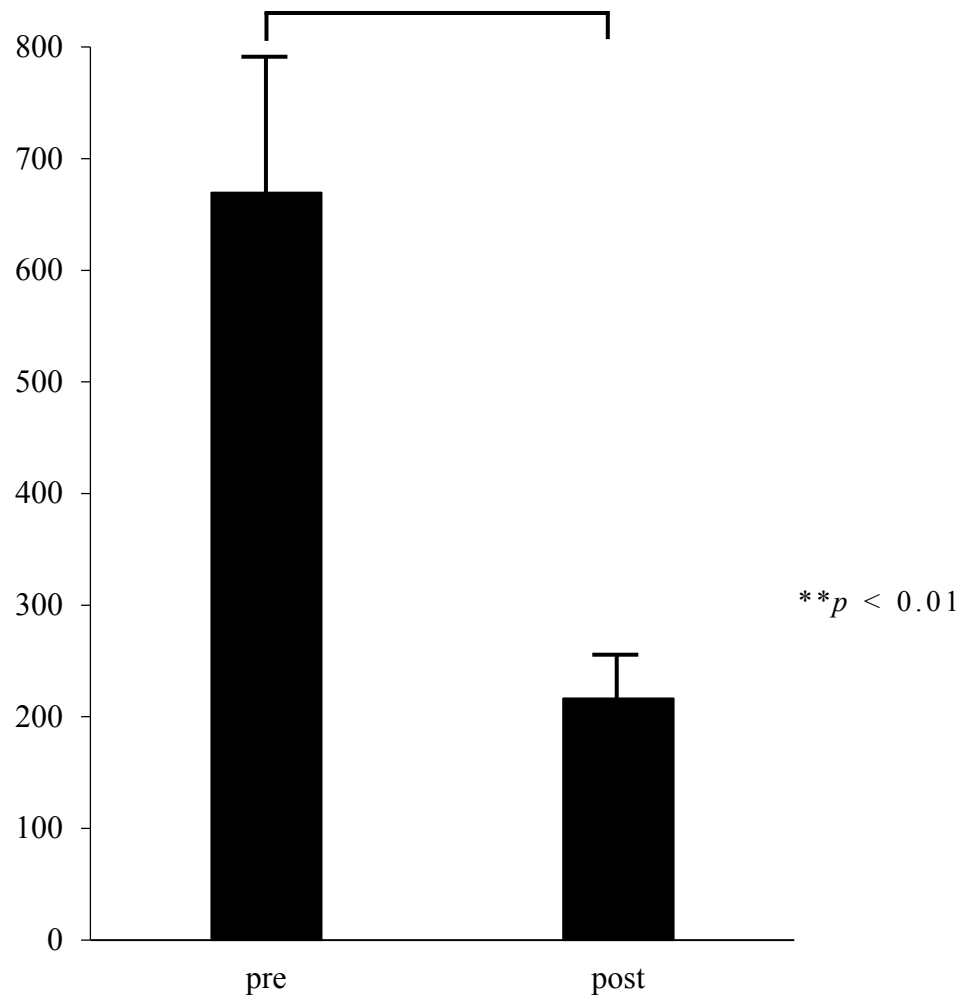


図 7 長期運動負荷前後の CK 濃度の変化

Mb 濃度  
(ng/mL)

\*\*

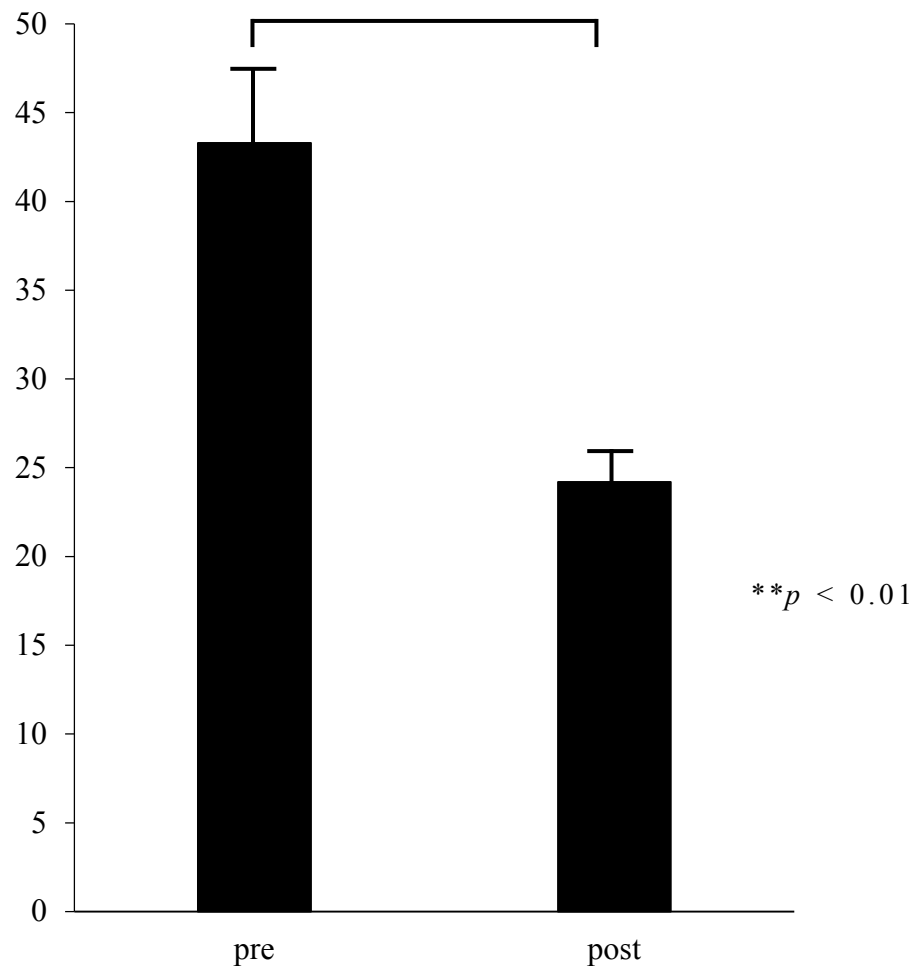


図 8 長期運動負荷前後の Mb 濃度の変化

## 第 5 節 考察

本研究は，長期の運動負荷が液性免疫能に与える影響を検討するため，血中 IgG 濃度，IgM 濃度に加え，液性免疫能の調節因子である Th2 細胞数，筋損傷を反映する CK 濃度および Mb 濃度を測定した．ヒトを対象

に、25日間のトレーニング合宿を実施した結果、Th2細胞数、IgG濃度、IgM濃度に有意な変化はなく、CK濃度およびMb濃度は合宿後、有意に低下した。したがって、長期の運動負荷に対する筋損傷の程度は軽微であり、液性免疫能は変化しなかったと考えられる。

## 1. CK濃度およびMb濃度低下の原因

本研究の結果、トレーニング合宿前と比較し、合宿後、筋損傷を反映するCK濃度およびMb濃度が有意に低下していた。本研究の被験者は体育会ラグビー部に所属しており、日常的に筋細胞の損傷が生じる可能性が高いトレーニングを行っていた。実際、被験者は俊敏性のトレーニングや持久的トレーニング、ポジションおよびチーム練習、さらには、朝と練習後の2回、ウエイトトレーニングを日常的に実施していた。

トレーニング合宿では、前半は主に基礎練習やスキル練習、戦術的な練習に加え、持久的トレーニングも行い、1日当たりの走行距離は約35kmであった。トレーニング合宿後半は試合を中心に組まれ、フォーメーション確認や戦術確認を行った。合宿後半は、前半と比較して身体的負荷が低い内容であった。加えて、トレーニング合宿全体を通し、ウエイトトレーニングの時間は設けられておらず、各自で行っていた。

したがって、日常的に実施している練習内容は、合宿後半の内容と比較して、身体的負荷が高かったと考えられる。ゆえに、合宿前と比べ、合宿後、筋損傷を反映するCK濃度およびMb濃度が有意に低下したと考えられる。

## 2. Th2細胞数の変化

Lancaster et al. (2005)<sup>25)</sup> は、ヒトを対象に2.5時間の走運動を最大酸素摂取量 (maximal oxygen uptake ;  $VO_{2max}$ ) 75%で実施すると、運動終了から2時間後、Th2細胞数は変化しないことを明らかにしている。Ru and Peijie (2009)<sup>27)</sup> は、ラットを対象に9週間の運動負荷を課し、運動終了

から 7 日後に Th2 細胞数は有意に上昇したと報告している。すなわち、一過性の運動であれば Th2 細胞数は変化せず、長期の運動負荷により Th2 細胞数は上昇することが明らかになっている。一方、運動以外のストレス刺激に対する Th2 細胞数の変化を、手術侵襲や外傷時に検討した報告が存在する (Decker et al., 1996<sup>59)</sup>; Mack et al., 1996<sup>60)</sup>; Mack et al., 1997<sup>61)</sup>)。Decker et al. (1996)<sup>59)</sup> は、症候性胆石の手術後、Th2 細胞による IL-4 産生が亢進し、Th1 細胞に対し Th2 細胞が優位になると報告している。さらに、Mack et al. (1996<sup>60)</sup>; Mack et al., 1997<sup>61)</sup>) による一連の報告において、外傷から 7 日後に IL-4 や IL-10 などの Th2 サイトカインが有意に上昇し、外傷後にカンジダ感染を発症すると、より Th2 細胞優位にシフトすることが明らかにされている。したがって、手術侵襲や外傷などのストレス刺激により Th2 細胞は増加するといわれている。

これらの事実は、生体へのストレス刺激が大きく、長期に及ぶほど Th2 細胞が上昇することを示唆している。上述した Ru and Peijie (2009)<sup>27)</sup> のラットを対象にした報告では、9 週間の運動負荷を実施し、Th2 細胞数の上昇を報告している。しかし、本研究ではヒトを対象に検討しており、実施した 25 日間のトレーニング合宿では Th2 細胞数に有意な変化が認められなかった。トレーニング合宿の前半は、持久的トレーニングやポジション、チーム練習などハードワークを中心に行っていたのに対し、後半は試合中心にフォーメーション確認や戦術確認を行っていた。トレーニング合宿の運動強度が高く、より長期間に及ぶと、Th2 細胞数は上昇していた可能性はある。運動期間が短く、合宿後半において身体的負荷が低い内容であったことが、Th2 細胞数が変化しなかった要因であると推測される。したがって、長期の運動負荷であっても、液性免疫能は変化しなかったと考えられる。

### 3. IgG 濃度, IgM 濃度, CK 濃度, Mb 濃度の変化

これまで、一過性の長時間運動や、数週に及ぶ長期間の運動負荷により、IgG は変化しない、あるいは上昇すると報告され、IgM は変化しない、あるいは低下すると報告されている (Hanns et al., 2002<sup>52)</sup>; McKune et al., 2005<sup>53)</sup>; Imanipour et al., 2009<sup>54)</sup>; Tartibian et al., 2009<sup>55)</sup>) . 運動により IgG や IgM が変化する原因として、IgM から IgG へのクラススイッチ、筋損傷に伴う炎症反応の亢進の 2 つが考えられる.

免疫グロブリンは B 細胞から産生され、抗原に反応したことがないナイーブ B 細胞は、IgM を細胞表面に有し、感染初期に IgM を放出することが知られている. その後、B 細胞の成熟により細胞表面の IgM の多くが IgG にクラススイッチされ、IgG を産生する成熟 B 細胞となる (鏑田, 2013<sup>48)</sup>) . このように、IgM から IgG へのクラススイッチが起きると、一時的に IgM が減少し、IgG が増加すると考えられている (Tartibian et al., 2009<sup>55)</sup>) . さらに、IgM から IgG へのクラススイッチは IL-4 や IL-10 などの Th2 細胞サイトカインにより促進されることから (Smith, 2003<sup>62)</sup>; Crotty and Ahmed, 2004<sup>63)</sup>) , Th2 細胞の増加も IgG と IgM の変化に関与すると考えられる. 本研究において、Th2 細胞数および IgG 濃度、IgM 濃度に有意な変化が認められなかったことから、免疫グロブリンのクラススイッチは生じていなかったと推測される.

運動により免疫グロブリンが変化するもう 1 つの原因として炎症反応の亢進が考えられる. 運動は、骨格筋の収縮と伸張を繰り返すことで行われるため、高強度運動により筋細胞の微細な断裂が生じる場合がある. 筋細胞の損傷を反映するものとして、CK および Mb が知られており、筋損傷の程度を測定する指標として用いられている (Brancaccio et al., 2010<sup>64)</sup>) . 近年、損傷した筋細胞の修復にはマクロファージが関与するといわれ (Brunelli and Rovere-Querini, 2008<sup>65)</sup>) , 筋細胞中で微細な損傷が生じた際、マクロファージにより筋線維断片が貪食され、活性化したマクロファージが INF- $\gamma$  を産生することで筋芽細胞の増殖を促進して

いる (Tidball, 2017<sup>66</sup>) . 筋損傷が生じた際, 筋細胞中からダメージ関連分子パターン (Damage-associated molecular patterns, 以下「DAMPs」という) が放出され, マクロファージの細胞表面に存在する Toll 様受容体 (Toll-like receptors; TLRs) に結合するといわれている (Rayavarapu et al., 2013<sup>67</sup>) . マクロファージに DAMPs が結合すると, IL-1 や IL-6 などの炎症性サイトカインの産生が亢進する (Foley and Conway, 2016<sup>68</sup>) . IL-6 は B 細胞による抗体産生を促進するため (中森ら, 1999<sup>69</sup>) , 筋損傷により生じた IL-6 産生により抗体産生が亢進すると考えられる.

本研究は, 筋損傷の程度を反映する CK 濃度および Mb 濃度は合宿後, 有意に低下していた. この事実は, 運動による筋細胞への負荷が軽微であったことを示唆している. この原因は, 先述した通り, 本研究で実施したトレーニング合宿の後半で, 試合中心にフォーメーション確認や戦術確認を行っていたためであると推測される. 本研究で実施した 25 日間のトレーニング合宿という長期の運動負荷では, 筋損傷に起因する炎症反応の亢進が生じず, IgG 濃度および IgM 濃度に影響しなかったと考えられる.

## 第 6 節 結語

長期の運動負荷が液性免疫能に与える影響を明らかにするため, 血中の IgG 濃度および IgM 濃度に加え, Th2 細胞数, CK 濃度, Mb 濃度を含めて検討した. その結果は以下に示す通りである.

- 1) 長期の運動負荷後, Th2 細胞数に有意な変化はなかった.
- 2) 長期の運動負荷後, 筋損傷の程度は軽微であり, IgG 濃度および IgM 濃度に有意な変化はなかった.

本研究で実施した長期の運動負荷は, 血中の液性免疫能に影響しないことを明らかにした.

### 第 3 章のまとめ

第 2 章では, 従来検討されてきた免疫グロブリンだけでなく, Th2 細胞および筋損傷の程度にも着目し, 長期の運動負荷に対する液性免疫能の変化を検討した. その結果, 運動後, 筋損傷を反映する CK 濃度および Mb 濃度は有意に低下したが, Th2 細胞数および IgG 濃度および IgM



濃度に有意な変化は認められなかった。

免疫能は液性免疫能と細胞性免疫能に大別される。本章では、長期の運動負荷により液性免疫能は変化しないことを明らかにした。次章では、長期の運動負荷による細胞性免疫能の変化を検討することとする。

#### 第 4 章 長期の運動負荷に対する細胞性免疫能の変化

第 1 節 緒言	46
第 2 節 対象と方法	48

第 3 節	統計分析	51
第 4 節	結果	52
第 5 節	考察	63
第 6 節	結語	66
第 4 章	のまとめ	67

## 第 1 節 緒言

細胞性免疫能は、生体に侵入した細菌やウイルスを排除するだけでなく、がん細胞をも除去する作用を持つ。細胞性免疫能を担う白血球の中でも、Natural killer cell (以下「NK 細胞」という) はウイルス感染細胞やがん細胞など、細胞内で異常が生じた細胞を直接傷害できることか

ら、生体防御に重要な役割を果たしている。これまで、運動による免疫能の変化を検討するため、NK細胞に着目した報告が散見される。

Nieman et al. (1995)<sup>70)</sup> は、平均 98 回に及ぶスクワット動作を実施した結果、NK細胞活性は運動後、有意に低下したと報告している。Kakanis et al. (2010)<sup>71)</sup> は、2時間の自転車運動を実施したところ、NK細胞数は運動4時間後、有意に低下したことを明らかにしている。一方、長期の運動負荷に対する変化を検討した報告では、Fry et al. (1994)<sup>72)</sup> は高強度インターバルトレーニングを10日間実施した結果、NK細胞数は有意に低下したと述べている。Gleeson et al. (1995)<sup>73)</sup> は、水泳選手を対象に7ヶ月間の高強度トレーニングを実施したところ、トレーニング後、NK細胞数が有意に低下したと報告している。さらに、Suzui et al. (2004)<sup>74)</sup> は、週6日間のトレーニングを1ヶ月間実施し、トレーニング後にNK細胞活性が有意に低下したことを明らかにしている。したがって、ヒトを対象とした報告により、一過性の運動だけではなく、長期の運動負荷によりNK細胞数、NK細胞活性は低下すると考えられている。

第1章で指摘した如く、細胞性免疫能はT helper 1 cell (以下「Th1細胞」という)によって活性が調節されていることを踏まえ、Th1細胞の変化に着目した報告も散見される。Lancaster et al. (2005)<sup>25)</sup> は、ヒトを対象に短時間運動によるTh1細胞数の変化を検討するため、2.5時間の走運動を最大酸素摂取量 (maximal oxygen uptake, 以下「VO<sub>2max</sub>」という) 75%で実施した結果、運動終了から2時間後にTh1細胞数が有意に低下したと述べている。Ibfelet et al. (2002)<sup>26)</sup> は、傾斜角5%の下り坂で1.5時間の走運動を75% VO<sub>2max</sub>で実施し、運動終了から2時間後にTh1細胞数が有意に低下したと報告している。一方、ラットを対象に長期の運動負荷による変化を検討した報告は、9週間の運動負荷終了から7日後にTh1細胞数が有意に低下したことを明らかにしている (Ru and Peijie, 2009<sup>27)</sup>) 。

以上のように，Th1 細胞は短時間運動および長期の運動負荷後に有意に低下すると報告されている．しかし，ヒトを対象に，長期の運動負荷が Th1 細胞に与える影響を検討した報告は調査した限り見当たらない．そこで，本研究は，長期の運動負荷が細胞性免疫能に与える影響を明らかにするため，Th1 細胞に加え，NK 細胞に着目して検討することを目的とした．

## 第 2 節 対象と方法

### 1. 対象

被験者は，A 大学保健体育審議会ラグビーフットボール部に所属する男子学生 10 名（年齢  $19.4 \pm 0.2$  歳，体重  $90.6 \pm 2.8$  kg，身長  $177.0 \pm 2.0$  cm，BMI (Body mass index)  $28.9 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup>）を対象とした．なお，体重

は Inbody 570 Body Composition Analyzer (BIOSPACE Co., Ltd., Korea) を用い、合宿前に測定した。測定時間は、午後 1 時であった。

## 2. 実験手順

被験者は夏期に行われたトレーニング合宿に参加した。合宿は平成 27 年 8 月 7 日から平成 27 年 8 月 31 日まで実施され、休養日 3 日間を含めた全 25 日間で行われた。合宿中は 1 日に 7 時間から 8 時間のトレーニングを行っており、前半の 11 日間は、持久的トレーニングやウエイトトレーニングなどのハードワークを中心に行い、後半の 11 日間は、試合中心にフォーメーション確認や戦術確認を行った。そのため、後半の 11 日間は、前半と比較し、身体的負荷が少なかった。

## 3. 測定項目及び血液採取・分析

合宿前 (pre) と合宿における最後の運動終了から 24 時間後 (合宿後, post) に、肘正中皮静脈より 40.0 mL ずつ採血し、以下の項目について分析を行った。

### ・赤血球数

合宿前後に採血した血液サンプルを Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dehydrate (EDTA-2K) 入り容器にて冷蔵保存し、全血を用いて赤血球数を求めた。測定には、シーフロー電気抵抗方式 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

### ・ヘモグロビン (Hemoglobin ; Hb) , ヘマトクリット (Hematocrit ; Hct)

合宿前後に採血した血液サンプルを EDTA-2K 入り容器にて冷蔵保存し、全血を用いて Hb, Hct を求めた。Hb は、ラウリル硫酸ナトリウムヘモグロビン法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定し、Hct は、

赤血球パルス波高値検出方式 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定した。

Hb, Hct を用い, Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により血漿変化率を求めた。血漿量の減少により, 血中成分の測定値は高値を示すことが報告されている (Kargotich et al., 1997<sup>58)</sup>)。したがって, 全ての測定値において, 血液濃縮の影響を補正して合宿後の値を示した。合宿後の測定値に血漿変化率を掛け, 求められた数値を合宿後の測定値から減じることで, 血液濃縮の影響を補正した (Dill and Costill, 1974<sup>57)</sup>)。

- ・ Th1 細胞数

合宿前後に採血した血液サンプルをヘパリン入り容器にて攪拌混和し, 全血を用いて Th1 細胞数を測定した。フローサイトメトリー法により細胞内サイトカインを分析することで測定した (SRL Inc., Tokyo, Japan)。細胞内に Interferon- $\gamma$  (以下「IFN- $\gamma$ 」という) を発現するものを Th1 細胞とした。

- ・ NK 細胞数, NK 細胞活性

合宿前後に採血した血液サンプルをヘパリン入り容器にて攪拌混和し, 全血を用いて測定した。NK 細胞の測定は, Cluster of differentiation (以下「CD」という) 56 抗原をモノクローナル抗体により標識し, フローサイトメトリー法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

NK 細胞活性は, <sup>51</sup>Cr 遊離法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定した。以下の式に示すように, <sup>51</sup>Cr で標識した Target 細胞と Effector 細胞を共培養し, 傷害された Target 細胞から遊離される <sup>51</sup>Cr の放射能を測定することで NK 細胞活性の程度を決定した。

$$\text{NK 細胞活性} = (\text{Effector 細胞を加えた際の } ^{51}\text{Cr 遊離} - \text{自然遊離}) \div (\text{最大遊離} - \text{自然遊離}) \times 100$$

・ノルアドレナリン (Noradrenaline)

合宿前後に採血した血液サンプルを Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate (EDTA-2Na) 入りの容器内で攪拌混和させ、低温 (4°C) にて 15 分間、3000 回/分で遠心分離した。その後、血球成分と分離した血漿を冷凍保存し、ノルアドレナリンの測定に用いた。測定には、高速液体クロマトグラフィー法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

#### 4. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に則り実施され、被験者には以下の倫理的配慮がなされた。

- 1) 研究の内容と危険性の事前説明
- 2) 研究への参加を辞退することが被験者にとって不利益にはならない
- 3) いつでも途中辞退ができる
- 4) 個人データは個人が特定できないように管理する

なお、本研究は日本大学文理学部倫理委員会によって承認された (承認番号：27-9)。

### 第 3 節 統計分析

測定結果は平均 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示した。運動前後の比較には、対応のある t 検定を用いた。相関関係は、Pearson の積率相関係数 ( $r^2$ ) を用い、検討した。いずれも有意水準は 5%未満とした。分析には、SPSS statistics 21.0 (IBM, USA) を用いた。

#### 第 4 節 結果

##### 1. 赤血球数, Hb, Hct の変化 (図 1, 図 2, 図 3)

赤血球数は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre :  $512.9 \pm 9.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ , post :  $539.1 \pm 5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ ,  $t(9) = 4.002$ ,  $p < 0.01$ ) . Hb は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre :  $15.2 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ , post :



16.0 ± 0.1 g/dL,  $t(9) = 3.656$ ,  $p < 0.01$ ) . Hct は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre: 48.0 ± 0.6 %, post: 50.0 ± 0.6 %,  $t(9) = 3.217$ ,  $p < 0.05$ ) . Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により求めた血漿変化率は  $-8.2 \pm 2.4$  %であり, 血液濃縮の補正に用いた.

## 2. Th1 細胞数の変化 (図 4)

Th1 細胞数は合宿前と比較して合宿後, 有意に低下した (pre: 20.5 ± 1.0 %, post: 16.8 ± 0.8 %,  $t(9) = 3.854$ ,  $p < 0.01$ ) .

## 3. NK 細胞数, NK 細胞活性の変化 (図 5, 図 6)

NK 細胞数 (pre: 22.1 ± 1.9 %, post: 16.1 ± 1.2 %,  $t(9) = 4.873$ ,  $p < 0.01$ ) および NK 細胞活性 (pre: 52.7 ± 3.3 %, post: 40.8 ± 2.8 %,  $t(9) = 4.254$ ,  $p < 0.01$ ) は合宿前と比較して合宿後, 有意に低下した.

## 4. ノルアドレナリンの変化 (図 7)

ノルアドレナリンは合宿前と比較して合宿後, 有意に増加した (pre: 393.5 ± 36.5 pg/mL, post: 482.4 ± 38.3 pg/mL,  $t(9) = 2.183$ ,  $p < 0.05$ ) . なお, 図 7 には, 破線 (-----) にて測定値の基準値を示した.

## 5. 相関関係 (図 8, 図 9)

Th1 細胞数と NK 細胞活性の間に有意な正の相関関係が認められた ( $r^2 = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ) . NK 細胞数と NK 細胞活性の間に有意な正の相関が認められた ( $r^2 = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ) . なお, 相関関係に用いた数値は, いずれも合宿後の値を用いた.

( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )

赤血球数

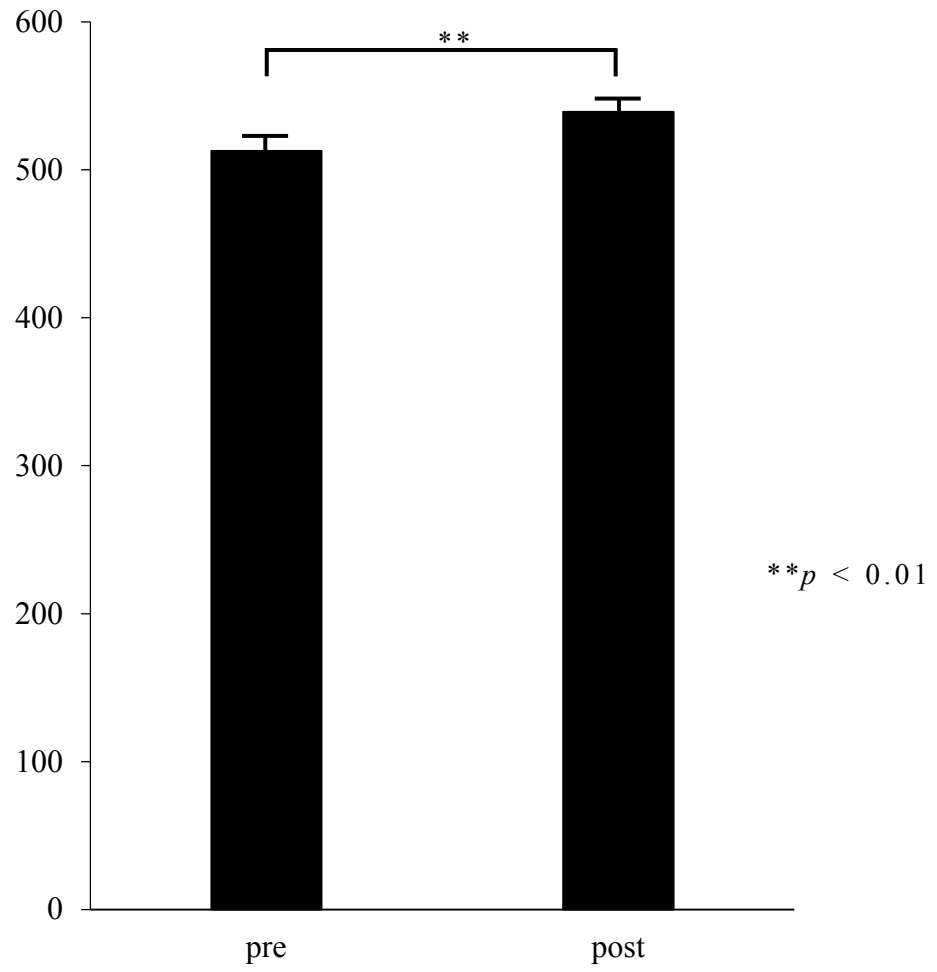


図 1 長期運動負荷前後の赤血球数の変化

Hb  
(g/dL)

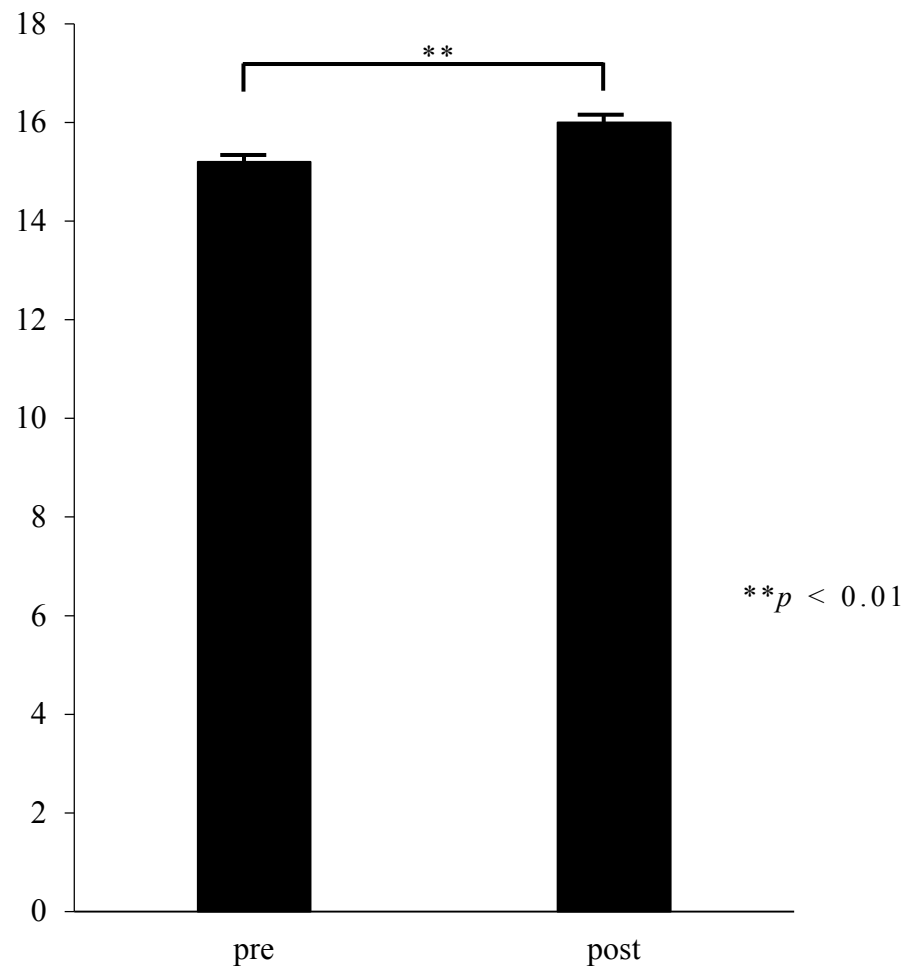


図 2 長期運動負荷前後の Hb の変化

Hct  
(%)

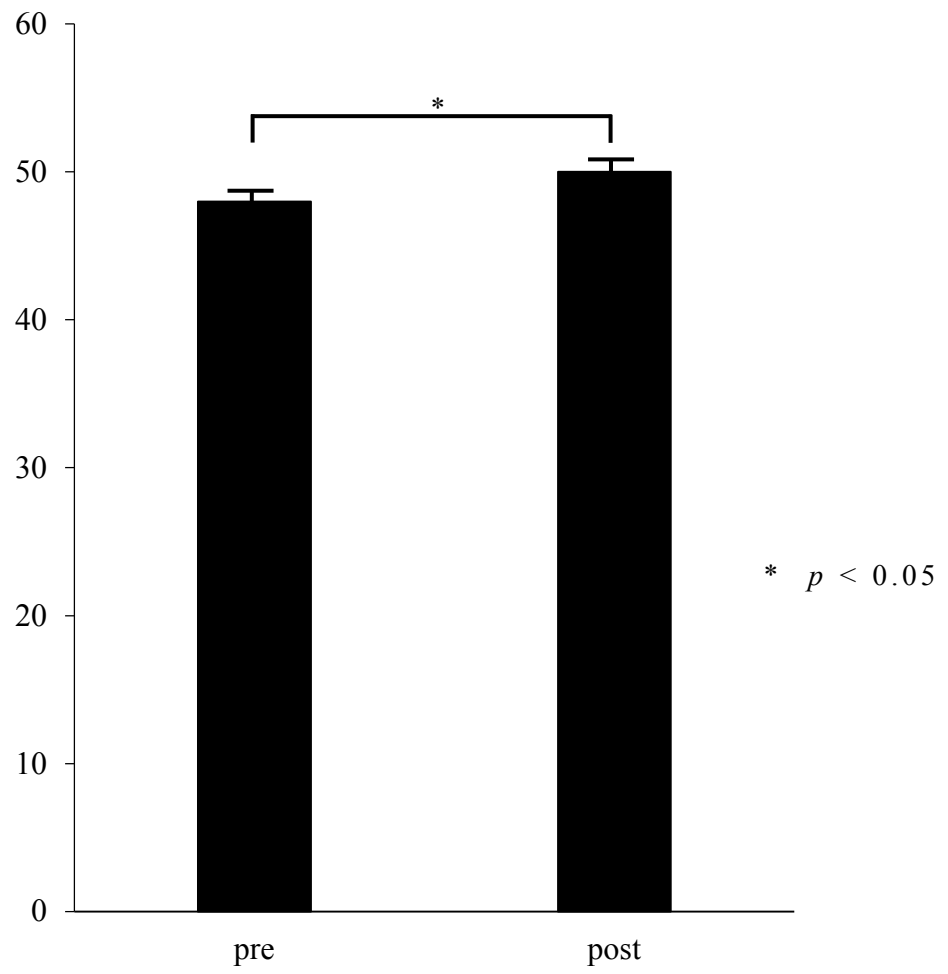


図 3 長期運動負荷前後の Hct の変化

Th1 細胞数  
(%)

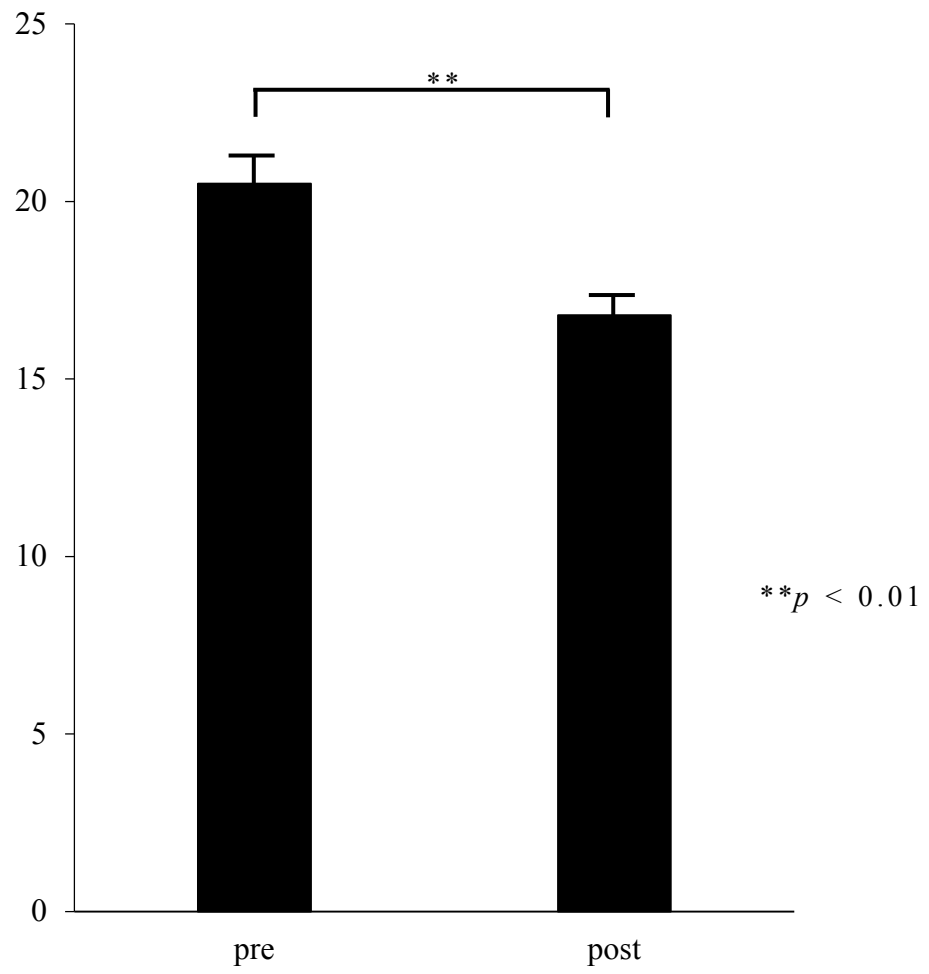


図 4 長期運動負荷前後の Th1 細胞数の変化

NK 細胞数  
(%)  
\*\*

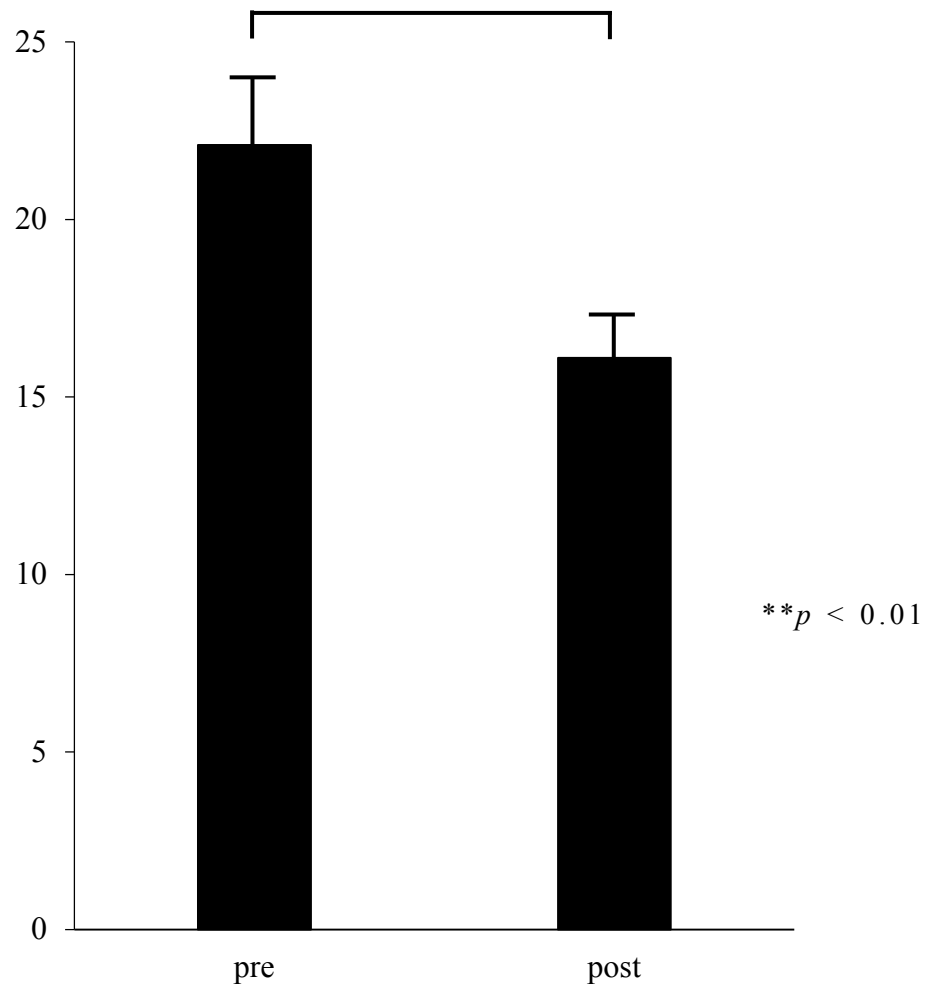


図 5 長期運動負荷前後の NK 細胞数の変化

NK 細胞活性  
(%)  
\*\*

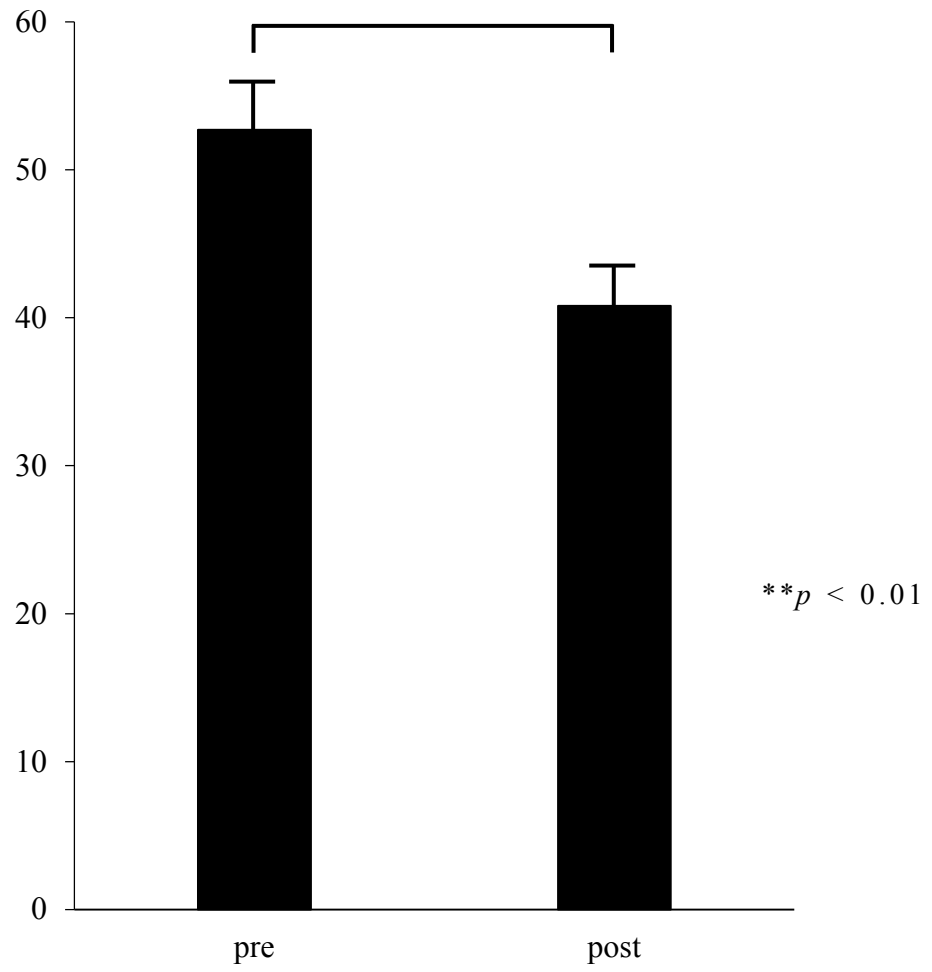


図 6 長期運動負荷前後のNK細胞活性の変化

ノルアドレナリン  
(pg/mL)



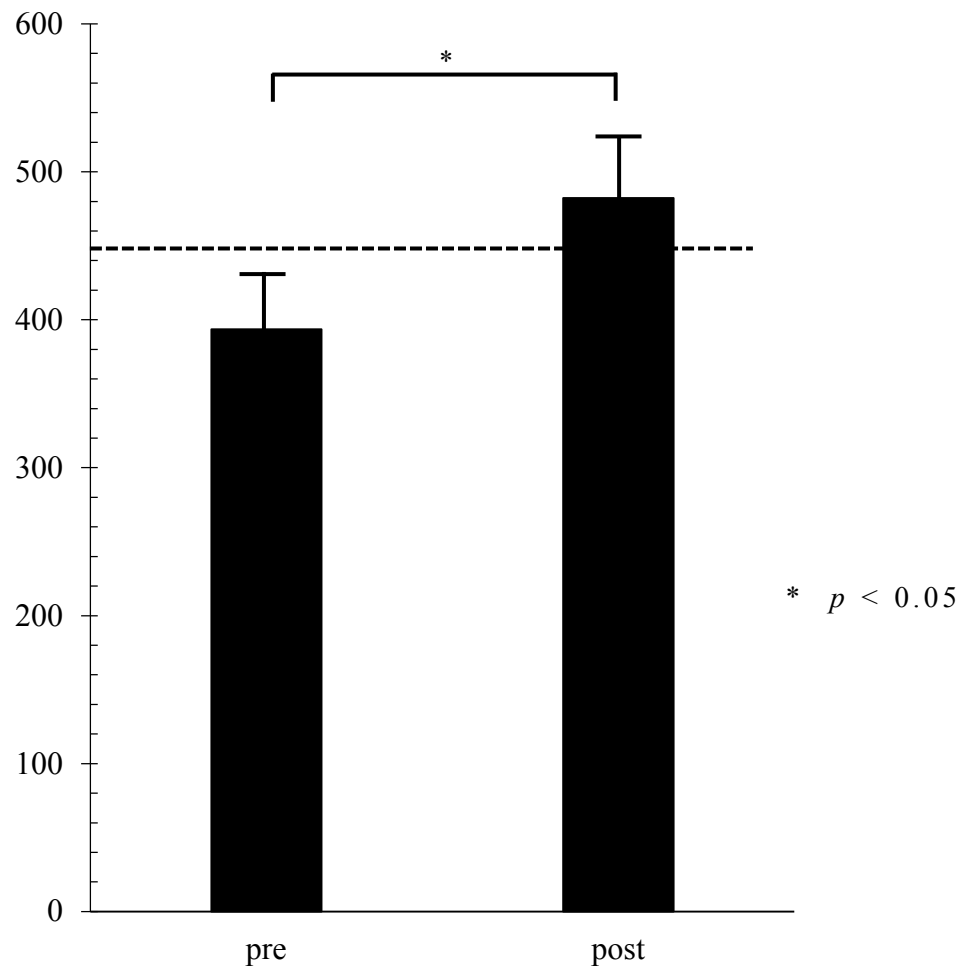


図 7 長期運動負荷前後のノルアドレナリンの変化

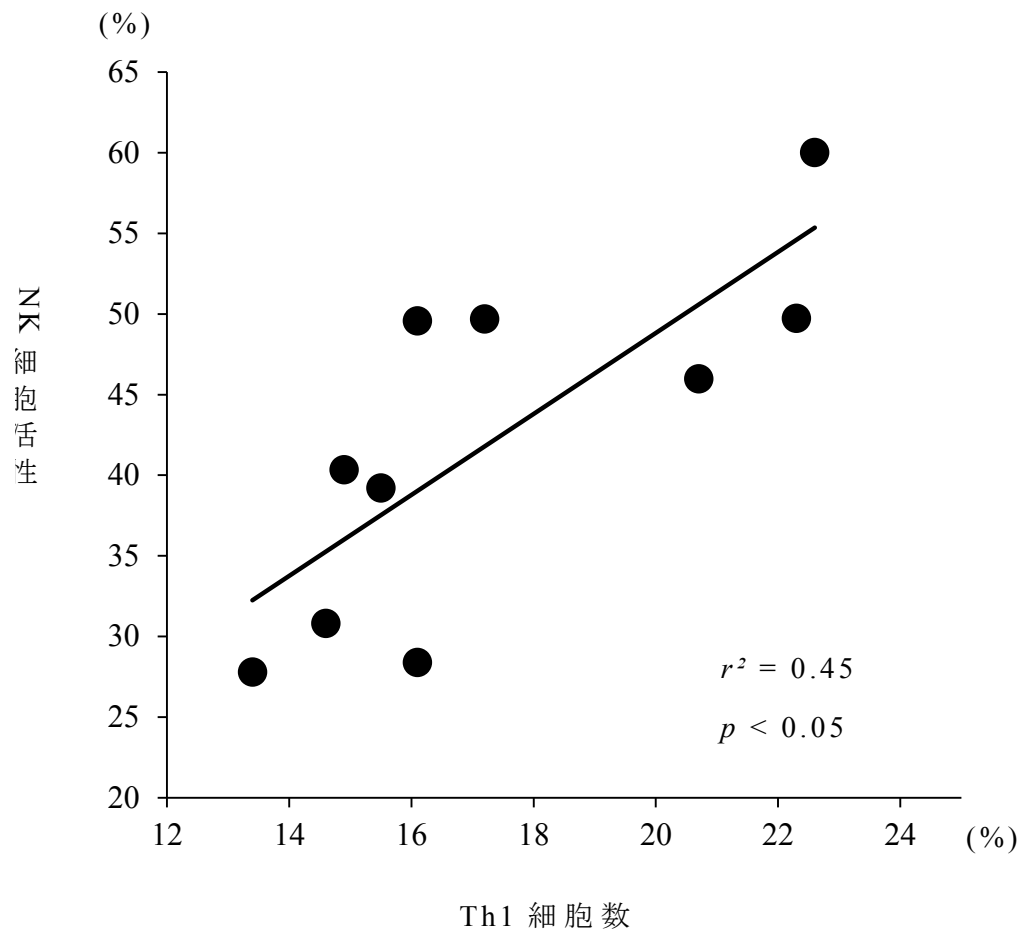


図 8 Th1 細胞数と NK 細胞活性の相関関係

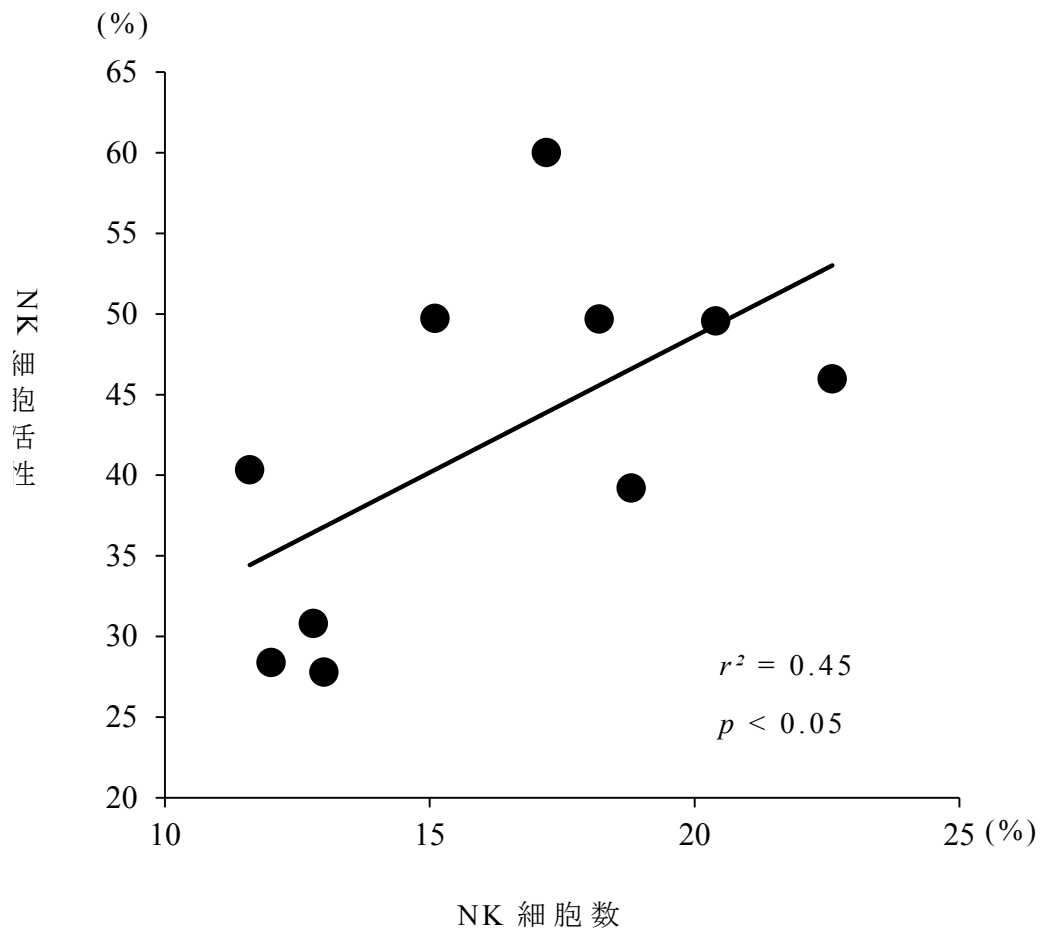


図 9 NK細胞数とNK細胞活性の相関関係

### 第 5 節 考察

本研究は、ヒトを対象に長期の運動負荷が細胞性免疫能に与える影響を検討するため、Th1細胞数およびNK細胞数、NK細胞活性を測定した。Th1細胞数、NK細胞数、NK細胞活性は長期の運動負荷により有意に低

下し、Th1 細胞数と NK 細胞活性、NK 細胞数と NK 細胞活性との間に有意な正の相関関係が認められた。

#### 1. Th1 細胞数の低下

これまで、ラットを対象に長期の運動負荷が Th1 細胞に与える影響を検討した報告では、9 週間の運動負荷終了から 7 日後に Th1 細胞数が有意に低下したことが明らかにされている (Ru and Peijie, 2009<sup>27)</sup>)。運動以外のストレス刺激も Th1 細胞数を低下させることが報告されており、Hou et al. (2013)<sup>75)</sup> は、ラットを対象に、5 週間慢性的な騒音ストレス下に曝したところ、Th1 細胞数が有意に低下することを報告している。したがって、生体への慢性的ストレスにより Th1 細胞数が低下すると考えられている。本研究は、ヒトにおいても、長期の運動負荷という慢性的ストレスが Th1 細胞数を低下させることを明らかにした。

Sanders et al. (1997)<sup>76)</sup> は、 $\beta$ 2 アドレナリン受容体刺激薬を投与すると、Th1 細胞の IFN- $\gamma$  産生を抑制すると述べている。Elenkov and Chrousos (1999)<sup>77)</sup> は、ノルアドレナリンは Th1 細胞による、Interleukin (以下「IL」という) -2 や IFN- $\gamma$  の産生を阻害し、Th2 細胞による IL-10 の産生を促進させると報告している。したがって、ノルアドレナリンの上昇により、Th1 細胞産生のサイトカインが減少し、細胞性免疫能が低下すると考えられている。さらに、近年、ノルアドレナリンは、リンパ球のリンパ節外への放出を抑制することが明らかにされている (Nakai et al., 2014<sup>78)</sup>)。Nakai et al. (2014)<sup>78)</sup> は、ノルアドレナリンをマウスに投与したところ、末梢血のみならず、リンパ液におけるリンパ球数も低下すると報告している。通常、リンパ節内には、Th1 細胞をはじめとするリンパ球が無数存在する。交感神経系の緊張が認められない安静状態では、これらのリンパ球はリンパ節からリンパ液を介し血中へと流出する。一方、生体がストレス刺激を受け、交感神経系の緊張に伴いノルアドレナ

リンが分泌されると、 $\beta 2$  アドレナリン受容体と結合し、リンパ節から末梢血への放出を抑制するといわれている (Nakai et al., 2014<sup>78)</sup>) .

本研究において、ノルアドレナリンは長期の運動負荷後、有意に上昇した。さらに、運動後のノルアドレナリンは基準値である 450 pg/mL (SRL Inc., Tokyo, Japan) を超えていたため、被験者は交感神経緊張状態にあったと考えられる。長期の運動負荷後、Th1 細胞数が有意に低下した原因は、Th1 細胞表面に存在する  $\beta 2$  アドレナリン受容体にノルアドレナリンが結合し、Th1 細胞産生のサイトカインを抑制した可能性に加え、Th1 細胞のリンパ節外への放出を抑制したことが原因と推測される。

## 2. NK 細胞数および NK 細胞活性の低下

これまで、一過性の運動や長期の運動負荷によって、NK 細胞数および NK 細胞活性が低下することが明らかにされている (Fry et al., 1994<sup>72</sup>); Gleeson et al., 1995<sup>73</sup>); Nieman et al., 1995<sup>70</sup>); Suzui et al., 2004<sup>74</sup>); Kakanis et al., 2010<sup>71</sup>)。運動以外のストレス刺激に対する NK 細胞の変化を検討した報告も散見される (Pollock et al., 1991<sup>79</sup>); Shimizu et al., 1996<sup>80</sup>)。Pollock et al. (1991)<sup>79</sup>) は、外科侵襲時に交感神経系が亢進すると、 $\beta 2$  アドレナリン受容体を介したノルアドレナリンの作用により、NK 細胞活性が有意に低下したと報告している。Shimizu et al. (1996)<sup>80</sup>) は、ラットに 90 分間の拘束ストレスを課したところ、脾臓内のノルアドレナリンが通常の 6-7 倍増加し、NK 細胞活性が有意に低下したことを明らかにしている。ノルアドレナリンがリンパ球のリンパ節外への放出を抑制するという Nakai et al. (2014)<sup>78</sup>) の報告より、ノルアドレナリンは NK 細胞数の低下も惹起することが考えられる。本研究の被験者は、運動後のノルアドレナリンが基準値である 450 pg/mL (SRL Inc., Tokyo, Japan) を超えていたため、被験者は交感神経緊張状態にあった。したが

って、ノルアドレナリンの作用により長期の運動負荷後、NK 細胞数が有意に低下したと推測される。さらに、NK 細胞数と NK 細胞活性に有意な正の相関関係が認められた。この事実は、NK 細胞数の低下に伴い NK 細胞活性の低下が生じることを示唆している。

### 3. 長期の運動負荷による細胞性免疫能の低下

長期の運動負荷後、Th1 細胞数が有意に低下していたことから、細胞性免疫能が低下したことは明らかである。Th1 細胞は、IFN- $\gamma$  や IL-2 などのサイトカインを産生することで NK 細胞の活性を高め、細胞性免疫能を活性化することが知られている (Elenkov, 2008<sup>22</sup>)。本研究では、Th1 細胞数と NK 細胞活性の間に正の相関関係が認められた。したがって、Th1 細胞数の低下に伴い NK 細胞活性の低下が生じたと推測される。

## 第 6 節 結語

長期の運動負荷が細胞性免疫能に与える影響を明らかにするため、血中の Th1 細胞数、NK 細胞数、NK 細胞活性を測定した。その結果は以下

に示す通りである。

- 1) 長期の運動負荷後，Th1 細胞数，NK 細胞数，NK 細胞活性は有意に低下した。
- 2) Th1 細胞数，NK 細胞数の低下に伴い NK 細胞活性が低下した。

長期の運動負荷により細胞性免疫能が低下した。Th1 細胞数および NK 細胞数の低下に伴い，NK 細胞活性が低下することを明らかにした。

#### 第 4 章のまとめ

第 3 章では，長期の運動負荷が細胞性免疫能に与える影響を検討するため，Th1 細胞数および NK 細胞数，NK 細胞活性を測定した。長期の運動

負荷後，Th1 細胞数および NK 細胞数，NK 細胞活性は有意に低下し，Th1 細胞数と NK 細胞活性，NK 細胞数と NK 細胞活性の間に有意な正の相関関係が認められた．Th1 細胞数が有意に低下していたことから，細胞性免疫能が低下したことは明らかである．さらに，Th1 細胞数および NK 細胞数の低下に伴い，NK 細胞活性が低下した．

免疫応答は神経内分泌系の影響を受けるといわれている．次章では，短期間運動と比較し，長期間運動による神経内分泌系の変化を検討することとする．

## 第 5 章 長期の運動負荷に対する神経内分泌系の変化

第 1 節 緒言	69
----------	----



第 2 節	対象と方法	71
第 3 節	統計分析	74
第 4 節	結果	75
第 5 節	考察	85
第 6 節	結語	88
第 5 章のまとめ		89

## 第 1 節 緒言

物理学の分野で用いられていたストレスという言葉が医学の分野で初めて用いたのは、1914年のことであった (Cannon, 1914<sup>81</sup>)。Cannon

(1914)<sup>81)</sup> は、寒冷状態や出血などのストレスにより生体の恒常性が乱れ、生体に歪みが生じると指摘した。1936年、Selyeは多様なストレスに対してラットが同様の反応を示すことから、ストレスに対する適応反応であるとし、その生体反応を全身適応症候群とした (Selye, 1936<sup>82)</sup>)。さらに、ストレスを「外界からのあらゆる要求に対する生体の非特異的な反応」であるとし、ストレス反応を誘発する刺激をストレッサーと定義した (Selye, 1936<sup>82)</sup>)。

ストレッサーに対する生体反応として内分泌系や交感神経系の反応が知られている。ストレッサーに対する内分泌系の反応は、視床下部－脳下垂体－副腎皮質 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical, 以下「HPA」という) 系が関与し、視床下部は神経伝達物質として副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (Corticotropin-releasing hormone, 以下「CRH」という) を放出し、CRHの刺激によって脳下垂体は副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotrophic hormone, 以下「ACTH」という) を分泌する。そしてACTHの刺激により、副腎皮質からコルチゾール (Cortisol) が分泌される。一方、ストレッサーは視床下部および中脳、延髄に存在する自律神経中枢を刺激し、交感神経系の活動も亢進させる。交感神経系が活性化すると、副腎髄質よりアドレナリン (Adrenaline), ノルアドレナリン (Noradrenaline) が分泌され、交感神経終末からもノルアドレナリンが分泌される (Glaser and Kiecolt-Glaser, 2005<sup>29)</sup>)。ACTH, コルチゾール, アドレナリン, ノルアドレナリンは、ストレッサーに対峙した際に分泌される主なホルモンであるため、ストレスホルモンと呼ばれている (Dhabhar, 2009<sup>83)</sup>)。

Mastorakos et al. (2005)<sup>32)</sup> は、運動も生体の恒常性を乱すストレッサーになると述べている。短期間運動に対する内分泌系および交感神経系の変化を検討した報告では、マラソンや30分に及ぶ最大酸素摂取量 (maximal oxygen uptake, 以下「VO<sub>2max</sub>」という) 70%のサイクリング運

動を実施後，コルチゾールが有意に上昇することが明らかにされている (Ponjee et al., 1994<sup>84</sup>); del Corral et al., 1994<sup>85</sup>) . Ishiwata et al. (2011)<sup>86</sup>) は，自転車エルゴメーターを用い，70 分に及ぶ疲労困憊運動を課した後，ノルアドレナリンが有意に上昇することを明らかにしている．さらに，Peake et al. (2014)<sup>87</sup>) は，60 分に及ぶ約 80%  $VO_{2max}$  の高強度インターバル運動直後に ACTH，コルチゾール，アドレナリン，ノルアドレナリンが有意に上昇すると報告している．

以上のように，一過性の短期間運動に対する神経内分泌反応は明らかにされているが，数週間に及ぶ長期間運動が神経内分泌系に与える影響を検討したものは調査した限り見当たらない．そこで，本研究では，短期間運動と長期間運動に対する神経内分泌反応の変化を比較，検討することを目的とした．

## 第 2 節 対象と方法

### 1. 対象

#### 1. 1. 短期間運動群

被験者は、日常的に運動を行っている男子大学生 10 名 (年齢  $21.1 \pm 0.4$  歳, 体重  $66.2 \pm 1.5$  kg, 身長  $174.5 \pm 1.0$  cm, BMI (Body mass index)  $21.7 \pm 0.6$  kg/m<sup>2</sup>) を対象とした。なお, 体重は Inbody 570 Body Composition Analyzer (BIOSPACE Co., Ltd., Korea) を用い, 運動前に測定した。測定時間は, 午後 1 時であった。

#### 1. 2. 長期間運動群

被験者は, A 大学保健体育審議会ラグビーフットボール部に所属する男子学生 10 名 (年齢  $19.3 \pm 0.2$  歳, 体重  $88.9 \pm 3.0$  kg, 身長  $174.4 \pm 2.8$  cm, BMI (Body mass index)  $29.2 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup>) を対象とした。なお, 体重は Inbody 570 Body Composition Analyzer (BIOSPACE Co., Ltd., Korea) を用い, 合宿前に測定した。測定時間は, 午後 1 時であった。

### 2. 実験手順

#### 2. 1. 短期間運動群

被験者は A 大学陸上競技場において 12 分間の最大努力走を実施した。

#### 2. 2. 長期間運動群

被験者は, 夏期に行われたトレーニング合宿に参加した。合宿は平成 27 年 8 月 7 日から平成 27 年 8 月 31 日まで実施され, 休養日 3 日間を含めた全 25 日間で行われた。合宿中は 1 日に 7 時間から 8 時間のトレーニングを行っており, 前半の 11 日間は, 持久的トレーニングやウエイトトレーニングなどのハードワークを中心に行い, 後半の 11 日間は, 試合中心にフォーメーション確認や戦術確認を行った。そのため, 後半の 11 日間は, 前半と比較し, 身体的負荷が少なかった。

### 3. 測定項目及び血液採取・分析

短期間運動群は, 12 分間最大努力走前 (pre) と運動終了 5 分後 (post), 長期間運動群は, 合宿前 (pre) と合宿における最後の運動終了から 24 時間後 (合宿後, post) に, 肘正中皮静脈より 40.0 mL ずつ採血

し、以下の項目について分析を行った。

- ・赤血球数

採血した血液サンプルを Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dehydrate (EDTA-2K) 入り容器にて冷蔵保存し、全血を用いて赤血球数を求めた。測定には、シーフロー電気抵抗方式 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

- ・ヘモグロビン (Hemoglobin ; Hb) , ヘマトクリット (Hematocrit ; Hct)

採血した血液サンプルを EDTA-2K 入り容器にて冷蔵保存し、全血を用いて Hb, Hct を求めた。Hb は、ラウリル硫酸ナトリウムヘモグロビン法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定し、Hct は、赤血球パルス波高値検出方式 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定した。

Hb, Hct を用い、Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により血漿変化率を求めた。血漿量の減少により、血中成分の測定値は高値を示すことが報告されている (Kargotich et al., 1997<sup>58)</sup>)。したがって、全ての測定値において、血液濃縮の影響を補正して運動後の値を示した。運動後の測定値に血漿変化率を掛け、求められた数値を運動後の測定値から減じることで、血液濃縮の影響を補正した (Dill and Costill, 1974<sup>57)</sup>)。

- ・ACTH, コルチゾール

採血した血液サンプルを Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate (EDTA-2Na) 入りの容器内で攪拌混和させ、低温 (4°C) にて 15 分間、3000 回/分で遠心分離した。その後、血球成分と分離した血漿を冷凍保存し、ACTH, コルチゾールの測定に用いた。測定には、電気化学発光免疫測定法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

・ アドレナリン, ノルアドレナリン

採血した血液サンプルを Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate (EDTA-2Na) 入りの容器内で攪拌混和させ, 低温 (4°C) にて 15 分間, 3000 回/分で遠心分離した. その後, 血球成分と分離した血漿を冷凍保存し, ノルアドレナリンの測定に用いた. 測定には, 高速液体クロマトグラフィー法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) を用いた.

#### 4. 倫理的配慮

本研究は, ヘルシンキ宣言に則り実施され, 被験者には以下の倫理的配慮がなされた.

- 1) 研究の内容と危険性の事前説明
- 2) 研究への参加を辞退することが被験者にとって不利益にはならない
- 3) いつでも途中辞退ができる
- 4) 個人データは個人が特定できないように管理する

なお, 本研究は日本大学文理学部倫理委員会によって承認された (承認番号: 27-9) .

### 第 3 節 統計分析

測定結果は平均  $\pm$  標準誤差 (mean  $\pm$  S.E.) で示した. 運動前後の比較には, 対応のある t 検定を用い, 両群間の比較には, 対応のない t 検定

を用いた。いずれも有意水準は 5%未満とした。分析には、SPSS statistics 21.0 (IBM, USA) を用いた。

#### 第 4 節 結果

##### 1. 赤血球数, Hb, Hct の変化 (図 1, 図 2, 図 3, 図 4, 図 5, 図 6)

短期間運動群において、赤血球数は運動前後で有意差は認められなか

った (pre:  $508.3 \pm 7.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ , post:  $508.9 \pm 9.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ ,  $t(9) = 0.162$ , n.s.) . Hb は運動前後で有意差が認められなかった (pre:  $15.1 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ , post:  $15.2 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ ,  $t(9) = 1.413$ , n.s.) . Hct は運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre:  $46.0 \pm 0.4 \%$ , post:  $47.1 \pm 0.5 \%$ ,  $t(9) = 2.829$ ,  $p < 0.05$ ) . Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により求めた血漿変化率は  $-2.8 \pm 1.2 \%$  であり, 血液濃縮の補正に用いた.

長期間運動群において, 赤血球数は運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre:  $517.1 \pm 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ , post:  $541.8 \pm 6.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ ,  $t(9) = 3.999$ ,  $p < 0.01$ ) . Hb は運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre:  $15.2 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ , post:  $16.1 \pm 0.1 \text{ g/dL}$ ,  $t(9) = 4.068$ ,  $p < 0.01$ ) . Hct は合宿前と比較して合宿後, 有意に上昇した (pre:  $48.1 \pm 0.5 \%$ , post:  $49.8 \pm 0.5 \%$ ,  $t(9) = 2.905$ ,  $p < 0.05$ ) . Dill and Costill (1974)<sup>57)</sup> の方法により求めた血漿変化率は  $-7.9 \pm 2.2 \%$  であり, 血液濃縮の補正に用いた.

## 2. ACTH, コルチゾールの変化・群間比較 (図 7, 図 8)

短期間運動群において, ACTH は運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre:  $22.9 \pm 3.2 \text{ pg/mL}$ , post:  $101.2 \pm 19.7 \text{ pg/mL}$ ,  $t(9) = 3.786$ ,  $p < 0.01$ ) . コルチゾールは運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre:  $14.1 \pm 1.7 \mu\text{g/dL}$ , post:  $22.9 \pm 1.2 \mu\text{g/dL}$ ,  $t(9) = 5.803$ ,  $p < 0.01$ ) .

長期間運動群において, ACTH は運動前後で有意差が認められなかった (pre:  $21.9 \pm 3.9 \text{ pg/mL}$ , post:  $21.1 \pm 3.3 \text{ pg/mL}$ ,  $t(9) = 0.368$ , n.s.) . コルチゾールは運動前後で有意差が認められなかった (pre:  $9.1 \pm 0.8 \mu\text{g/dL}$ , post:  $8.6 \pm 0.3 \mu\text{g/dL}$ ,  $t(9) = 0.685$ , n.s.) .

群間比較において, ACTH は運動前に有意差が認められなかったが (短期間運動群:  $22.9 \pm 3.2 \text{ pg/mL}$ , 長期間運動群:  $21.9 \pm 3.9 \text{ pg/mL}$ ,  $t(18) = 0.208$ , n.s.) , 運動後, 長期間運動群と比較して短期間運動群が有意に高い値を示した (短期間運動群:  $101.2 \pm 19.7 \text{ pg/mL}$ , 長期間運動群:



21.1 ± 3.3 pg/mL,  $t(18) = 4.004$ ,  $p < 0.01$ ) . コルチゾールは運動前, 長期間運動群と比較して短期間運動群が有意に高い値を示した (短期間運動群: 14.1 ± 1.7 μg/dL, 長期間運動群: 9.1 ± 0.8 μg/dL,  $t(18) = 2.593$ ,  $p < 0.05$ ) . 一方, 運動後は, 長期間運動群と比較して短期間運動群が有意に高い値を示した (短期間運動群: 22.9 ± 1.2 μg/dL, 長期間運動群: 8.6 ± 0.3 μg/dL,  $t(18) = 10.729$ ,  $p < 0.01$ ) .

なお, 図 7-8 には, 破線 (-----) にて測定値の基準値を示した.

### 3. アドレナリン, ノルアドレナリンの変化・群間比較 (図 9, 図 10)

短期間運動群において, アドレナリンは運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre: 43.5 ± 6.5 pg/mL, post: 170.0 ± 38.0 pg/mL,  $t(9) = 3.959$ ,  $p < 0.01$ ) . ノルアドレナリンは運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre: 239.4 ± 23.9 pg/mL, post: 1211.7 ± 194.0 pg/mL,  $t(9) = 5.465$ ,  $p < 0.01$ ) .

長期間運動群において, アドレナリンは運動前後で有意差が認められなかった (pre: 46.2 ± 3.5 pg/mL, post: 39.9 ± 3.5 pg/mL,  $t(9) = 1.904$ , n.s.). ノルアドレナリンは運動前と比較して運動後, 有意に上昇した (pre: 358.9 ± 28.1 pg/mL, post: 456.0 ± 37.7 pg/mL,  $t(9) = 2.565$ ,  $p < 0.05$ )

群間比較において, アドレナリンは運動前に有意差が認められなかったが (短期間運動群: 43.5 ± 6.5 pg/mL, 長期間運動群: 46.2 ± 3.5 pg/mL,  $t(18) = 0.364$ , n.s.), 運動後, 長期間運動群と比較して短期間運動群が有意に高い値を示した (短期間運動群: 170.0 ± 38.0 pg/mL, 長期間運動群: 39.9 ± 3.5 pg/mL,  $t(18) = 3.409$ ,  $p < 0.01$ ) . ノルアドレナリンは運動前, 短期間運動群と比較して長期間運動群が有意に高い値を示した (短期間運動群: 239.4 ± 23.9 pg/mL, 長期間運動群: 358.9 ± 28.1 pg/mL,  $t(18) = 3.237$ ,  $p < 0.01$ ) . 一方, 運動後は, 長期間運動群と比較して短期間運動群が有意に高い値を示した (短期間運動群: 1211.7 ± 194.0

pg/mL, 長期間運動群 :  $456.0 \pm 37.7$  pg/mL,  $t(18) = 3.823$ ,  $p < 0.01$  .

なお, 図 9-10 には, 破線 (-----) にて測定値の基準値を示した.

赤血球数

( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )

赤血球数

( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )

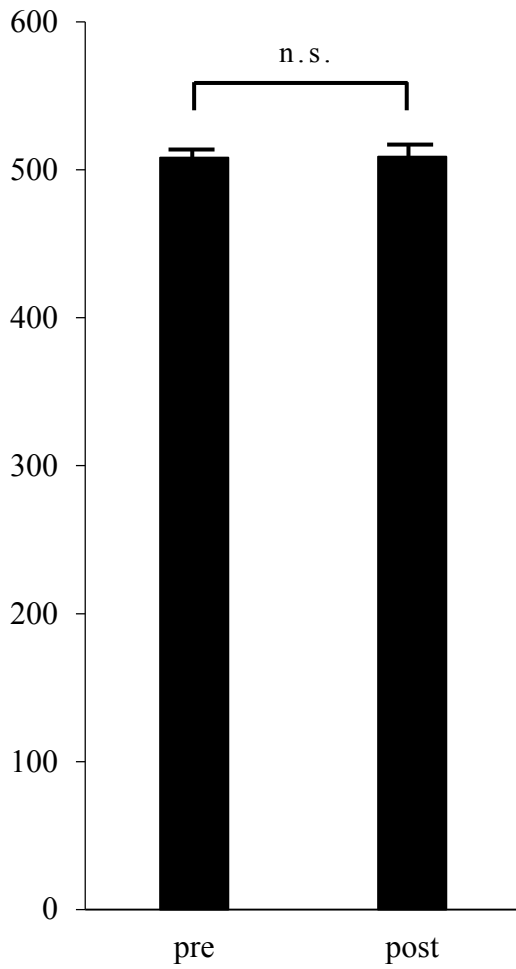


図 1 短期間運動群の赤血球数の変化

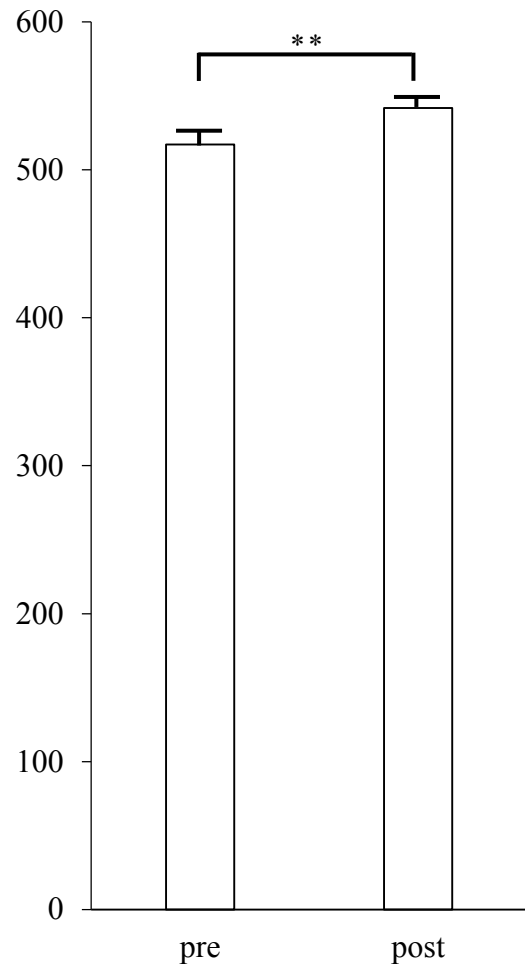


図 2 長期間運動群の赤血球数の変化

\*\* $p < 0.01$   
 n.s. :  
 not significant

Hb  
 (g/dL)

Hb  
 (g/dL)

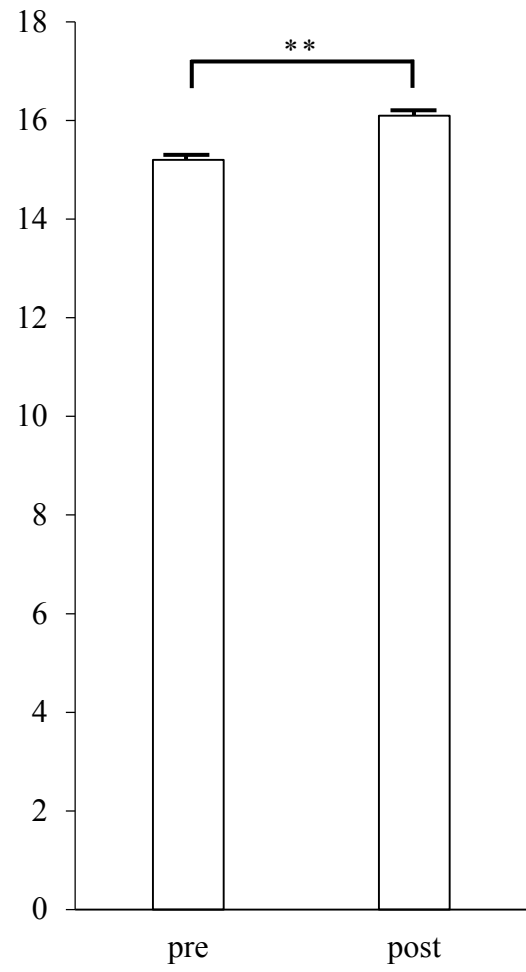
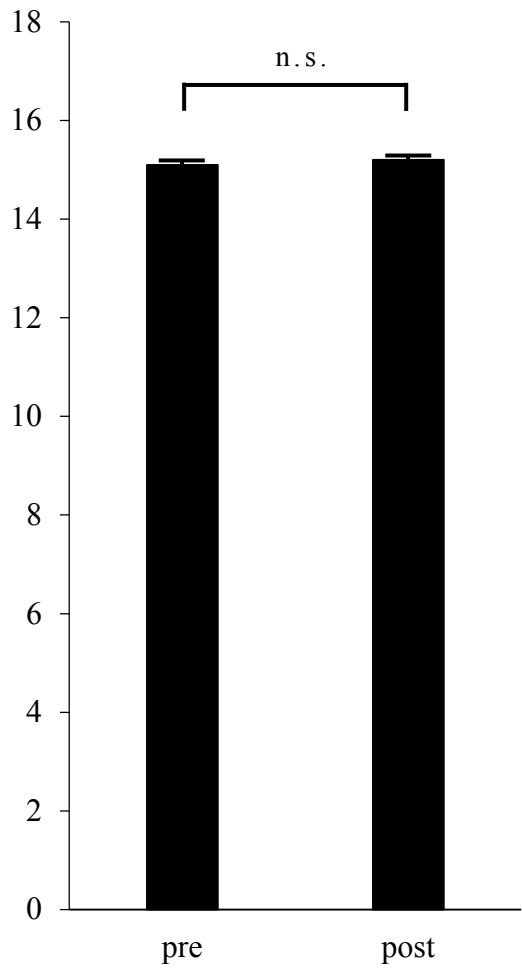


図 3 短期間運動群の Hb の変化

図 4 長期間運動群の Hb の変化

**\*\*** $p < 0.01$

n.s. :  
not significant

Hct

(%)

Hct

(%)

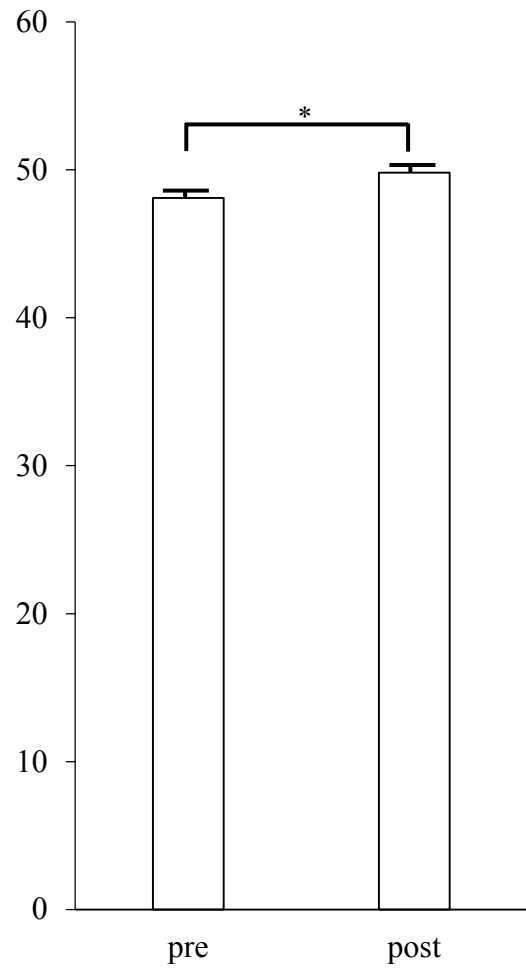
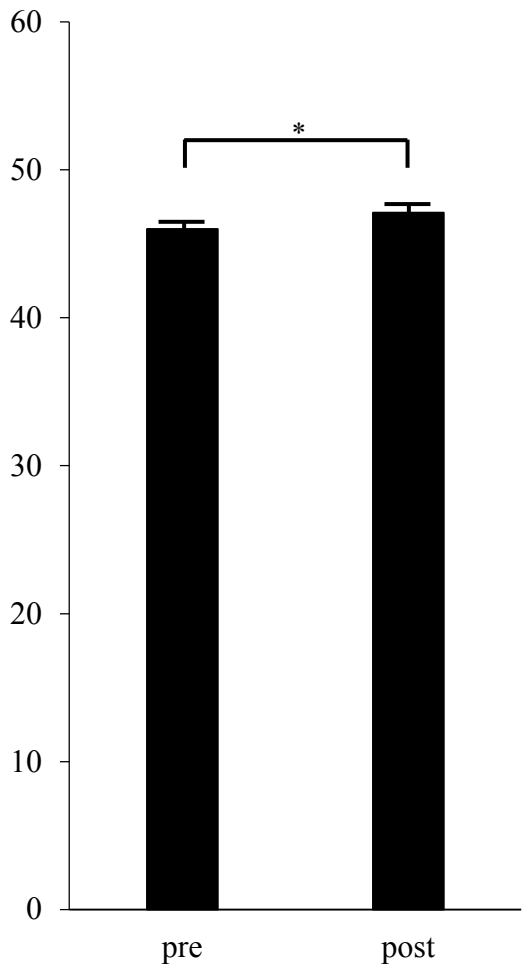
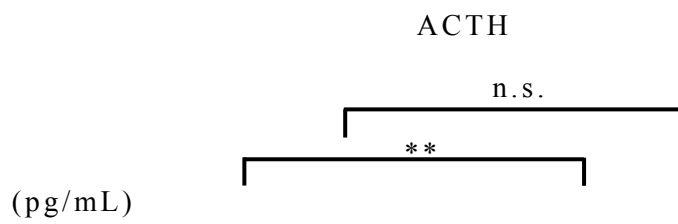


図 5 短期間運動群の Hct の変化 図 6 長期間運動群の Hct の変化

\*  $p < 0.05$



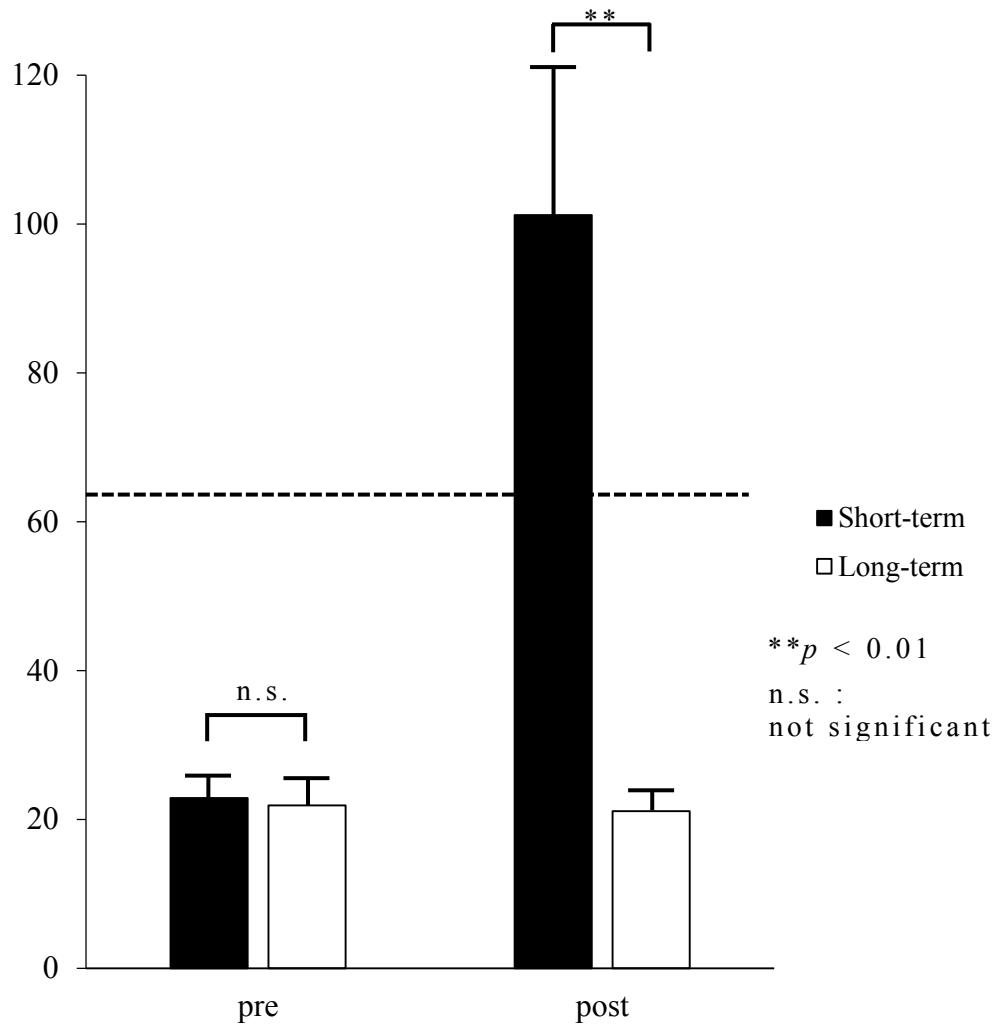


図 7 ACTH の変化・群間比較

コルチゾール

n.s.

(µg/dL)

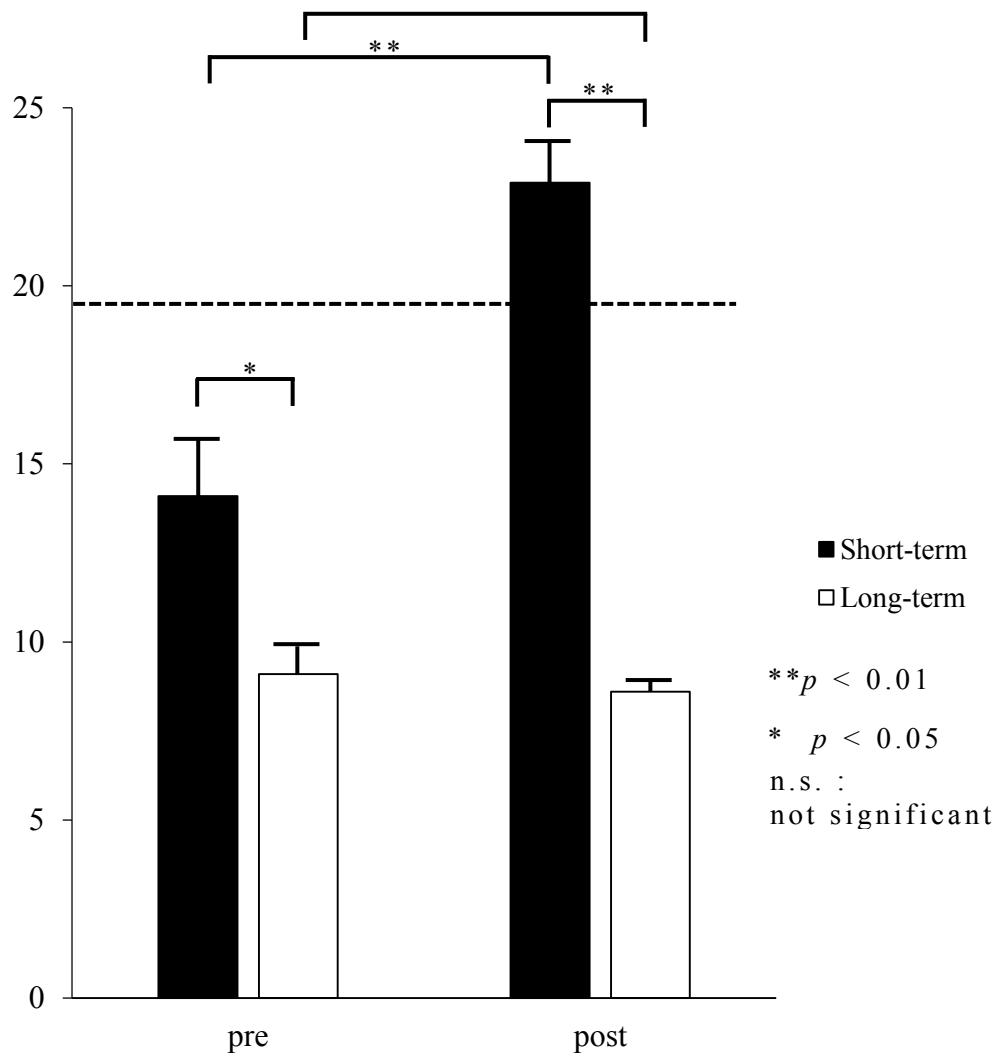


図 8 コルチゾールの変化・群間比較

アドレナリン  
 n.s.  
 \*\*

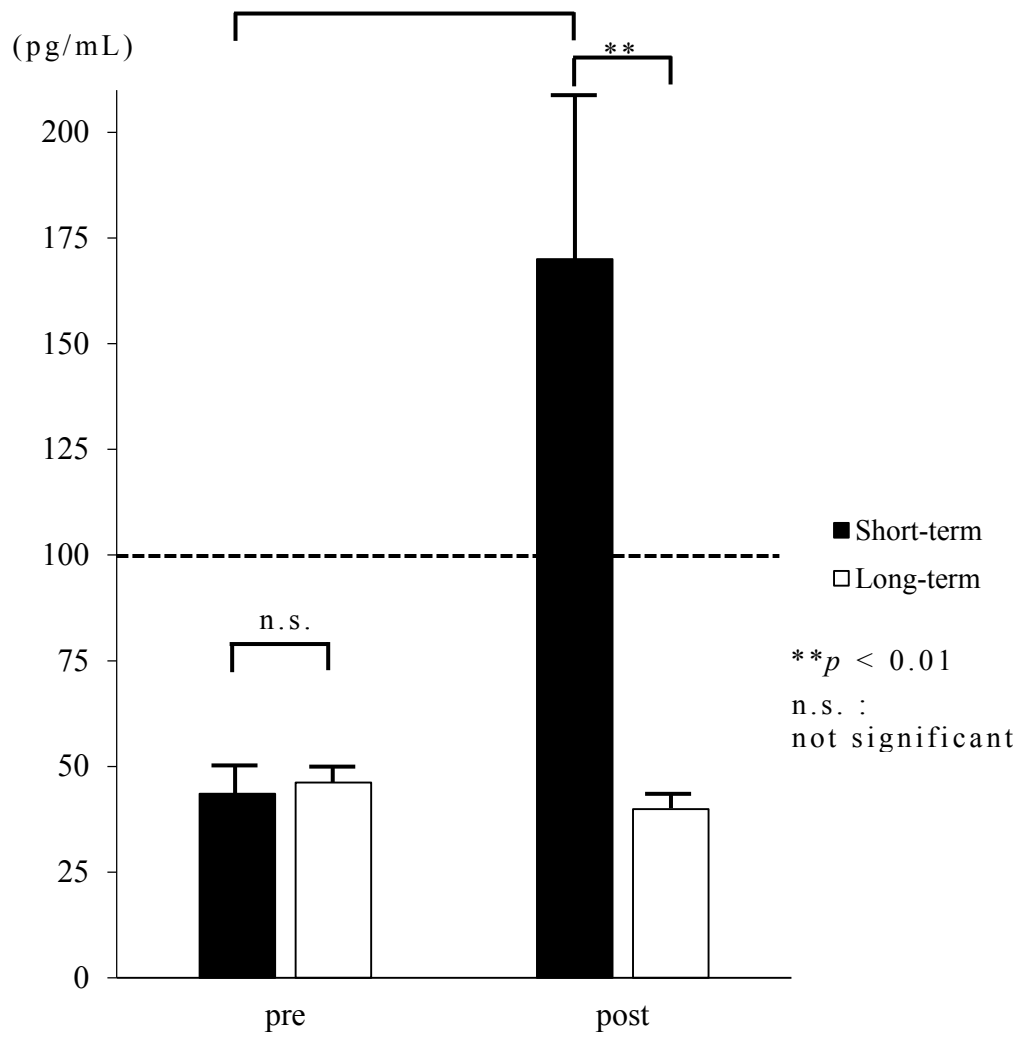
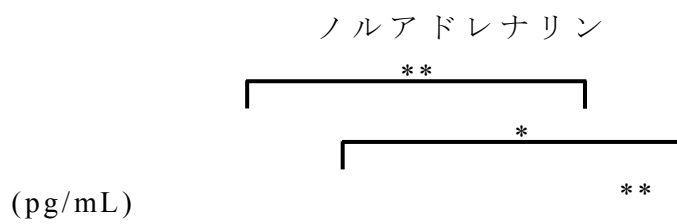


図 9 アドレナリンの変化・群間比較





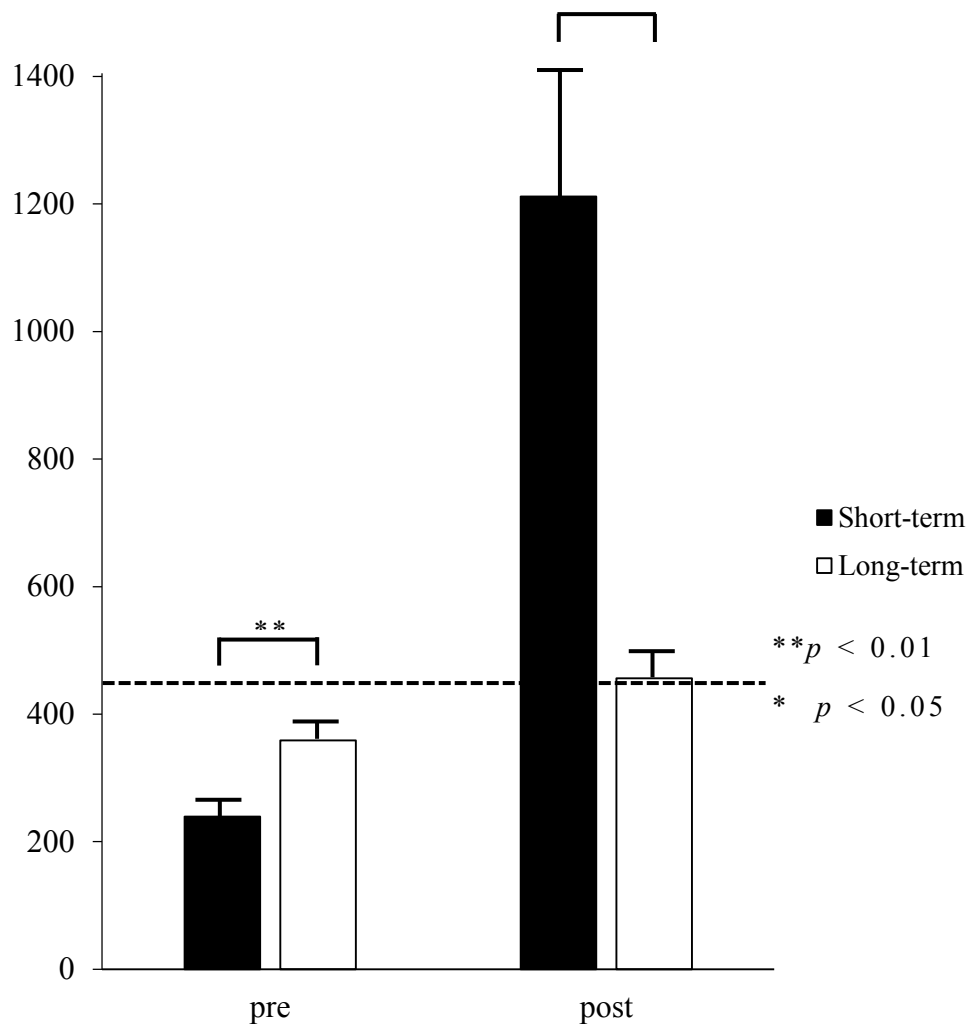


図 10 ノルアドレナリンの変化・群間比較

## 第 5 節 考察

### 1. 内分泌系の比較

ACTH, コルチゾールは, 短期間運動群のみ運動後, 有意に上昇し,

運動後の値は短期間運動群が長期間運動群と比較し、有意に高い値を示した。短期間運動は、これまでの報告と同様、運動により脳下垂体から ACTH の分泌が亢進し、ACTH の作用により副腎皮質からコルチゾールの分泌が亢進していたと考えられる。一方、長期間運動では、内分泌系に有意な変化は認められなかった。

コルチゾールの分泌が亢進するようなストレスを生体が受け、コルチゾール濃度が上昇すると、コルチゾールの分泌を抑制する負のフィードバックが生じるといわれている (相馬, 2009<sup>88)</sup>)。コルチゾール濃度が上昇すると、視床下部の CRH 分泌および視床下部の ACTH 分泌が抑制され、コルチゾール分泌が抑制されると考えられている (相馬, 2009<sup>88)</sup>)。魚類を対象にした研究では、水中から水揚げするというストレスがコルチゾールに与える影響を検討している (Fast et al., 2008<sup>89)</sup>)。15 秒間の水揚げという短期ストレスと、1 日 15 秒間の水揚げを 4 週間継続する長期ストレスを比較した結果、短期ストレス後にコルチゾール分泌は増加するが、長期ストレスでは、コルチゾールの分泌が抑制されると報告されている (Fast et al., 2008<sup>89)</sup>)。したがって、長期間運動群で、運動前後の内分泌系ホルモンの値に有意な変化が認められなかった原因は、負のフィードバックが生じていたためであると推測される。

長期間運動群は短期間運動群と比較し、運動前のコルチゾールが有意に低い値を示した。Luger et al. (1987)<sup>90)</sup> は、日々のトレーニング量が多い被験者ほど、運動に対するコルチゾール分泌量が低いと報告している。この現象は、トレーニングに対する生体の適応反応と考えられる。長期間運動群の被験者は体育会ラグビー部に所属する被験者であり、日常的に高強度トレーニングを実施していたと考えられる。したがって、運動ストレスに対する適応反応により、運動前、短期間運動群と比較し、コルチゾールが低い値を示したと考えられる。

## 2. 交感神経系の比較

アドレナリンは、短期間運動群のみ運動後、有意に上昇し、運動後の値は短期間運動群が長期間運動群と比較し、有意に高い値を示した。Peake et al. (2014)<sup>87)</sup> は 80%  $VO_{2max}$  の高強度運動を 60 分間実施し、アドレナリンは運動直後、有意に上昇し、運動 1 時間後、運動前の値に戻ったと報告している。短期間運動群のアドレナリンは有意に上昇していたため、短期間運動群は交感神経系の活動亢進により、副腎髄質によるアドレナリン分泌が増大していたと考えられる。一方、長期間運動がアドレナリンに与える影響は軽微であった。短期間運動によりアドレナリンが上昇することから、合宿中に実施した運動によりアドレナリンが一時的に上昇していた可能性はある。しかし、長期間運動後に有意な変化はなかったため、長期間運動後の測定時点である 24 時間後では運動前の値に戻っていたと考えられる。

この他に、長期間運動後、アドレナリンが有意に変化しなかった原因として、HPA 系が関与した可能性も考えられる。アドレナリンは、副腎髄質に存在する酵素、フェニールエタノールアミン-N-メチルトランスフェラーゼ (Phenylmethanolamine-N-methyl transferase, 以下「PNMT」という) によって、ノルアドレナリンから生合成される。ラットを対象にした研究では、下垂体切除後、PNMT の活性が有意に低下し、一方、ACTH やグルココルチコイドの投与後は、PNMT の活性が元に戻ると指摘されている (Wurtman and Axelrod, 1965<sup>91)</sup>)。したがって、ACTH やコルチゾールの濃度が上昇すると、PNMT の活性が高まることが明らかにされている。

本研究では、長期間運動後、負のフィードバックが生じたため ACTH やコルチゾールに有意な変化がなかった。そのため、副腎髄質における PNMT の活性が運動前と同程度であったと考えられ、長期間運動後、アドレナリン分泌が亢進しなかったと推測される。

短期間運動群のノルアドレナリンは、アドレナリンの変化と同様に、運動後、有意に上昇していた。一方、長期間運動群はアドレナリンに有意な変化はなく、ノルアドレナリンのみ運動後、有意に上昇した。アドレナリンは副腎髄質から分泌されるが、ノルアドレナリンは副腎髄質だけではなく、交感神経終末からも分泌される (Glaser and Kiecolt-Glaser, 2005<sup>29)</sup>)。ゆえに、ノルアドレナリンはストレスに対してアドレナリンとは異なる反応を示すと考えられる。実際、Nisenbaum et al. (1991)<sup>92)</sup> は、慢性的なストレスに曝されたラットはストレスを受けていないラットと比較し、新たなストレスに曝された際、ノルアドレナリン分泌率が亢進することを明らかにしている。長期間運動後、アドレナリンは変化せず、ノルアドレナリンのみ上昇した原因は、アドレナリンとノルアドレナリンの分泌経路が異なるためと推測される。アドレナリンは、ノルアドレナリンが PNMT によって触媒されることで分泌されるが、ノルアドレナリンは副腎髄質および交感神経終末から分泌される。長期間運動により、副腎髄質のみならず、交感神経終末によるノルアドレナリン分泌が亢進したため、ノルアドレナリンが有意に上昇したと考えられる。

運動前のノルアドレナリンは、短期間運動群と比較し、長期間運動群が有意に高値を示した。長期間運動群の被験者は体育会ラグビー部に所属する被験者であり、日常的に高強度トレーニングを実施していたと考えられる。日常的にトレーニングを実施することで、生体に慢性的ストレスが加わるため、ノルアドレナリン分泌が亢進し、運動前のノルアドレナリン値が短期間運動群と比較して高値を示したと推測される。

## 第 6 節 結語

本研究は、長期間運動後の神経内分泌反応を明らかにするため、短期間運動と比較、検討した。その結果は以下に示す通りである。

- 1) 短期間運動後，交感神経系および内分泌系の活動がいずれも亢進した．
- 2) 長期間運動後，交感神経系の活動亢進によりノルアドレナリンが上昇した．
- 3) 長期間運動後，負のフィードバックにより，内分泌系に変化はなかった．

短期間運動群は交感神経系，内分泌系の活動がいずれも亢進したが，長期間運動群は交感神経系の活動のみ亢進したことを明らかにした．

## 第 5 章のまとめ

第 5 章では，長期の運動負荷に対する神経内分泌系の変化を短期間運動と比較して検討した．その結果，短期間運動により交感神経系と内分

泌系の活動がいずれも亢進することを明らかにした。一方，長期間運動後，内分泌系に変化はなかったが，交感神経系の活動のみ亢進していた。したがって，長期間運動では，交感神経系の緊張のみ持続していることを明らかにした。

第 2 章から第 5 章まで，長期の運動負荷に対する 1) 体組成の変化，2) 液性免疫能の変化，3) 細胞性免疫能の変化，4) 神経内分泌系の変化を検討した。次章では，長期の運動負荷に対する免疫応答および神経内分泌反応として明らかになった知見をまとめるとともに，スポーツ・体育教育現場での応用，今後の研究課題について検討することとした。

## 第 6 章 総合的考察

第 1 節 本研究で得られた知見	91
------------------	----

第 2 節	スポーツ・体育教育現場での応用	92
第 3 節	今後の課題	94

### 第 1 節 本研究で得られた新たな知見

本研究は，ラグビーフットボール部が実施した 25 日間のトレーニング合宿を長期の運動負荷とし，長期の運動負荷による免疫応答および神

経内分泌反応を明らかにすることを目的とした。第3章では、長期の運動負荷に対する液性免疫能の変化を検討した結果、液性免疫能を賦活するTh2細胞は有意な変化がないことを明らかにした。さらに、筋損傷の程度は軽微であり、IgG濃度およびIgM濃度は有意に変化しないことも明らかにした。第4章では、長期の運動負荷に対する細胞性免疫能の変化を検討した。その結果、細胞性免疫能を賦活するTh1細胞に加え、NK細胞数、NK細胞活性が運動後、有意に低下した。さらに、Th1細胞数とNK細胞活性、NK細胞数とNK細胞活性の間に有意な正の相関関係が認められた。第5章では、長期間運動に対する内分泌系反応および交感神経系反応を、短期間運動と比較して検討した。短期間運動により交感神経系、内分泌系の活動がいずれも亢進したが、長期間運動群は交感神経系の活動のみ亢進することを明らかにした。長期の運動負荷に対する免疫応答および神経内分泌反応として、本研究で明らかになった知見は以下に示す通りである。

- 1) Th2細胞数およびIgG濃度、IgM濃度に有意な変化はなく、液性免疫能は変化しない。
- 2) Th1細胞数およびNK細胞数、NK細胞活性は有意に低下したため、細胞性免疫能は低下する。
- 3) Th1細胞数とNK細胞数の低下によりNK細胞活性が低下し、細胞性免疫能が低下する。
- 4) 短期間運動により交感神経系、内分泌系の活動がいずれも亢進したが、長期間運動群は交感神経系の活動のみ亢進する。

## 第2節 スポーツ・体育教育現場での応用

中等度の運動は、上気道感染症の罹患率を低下させることが報告されている (Matthews et al., 2002<sup>4)</sup>)。一方、高強度運動や長期間の運動に



より、上気道感染症の罹患率が上昇すると指摘されている (Keast et al., 1988<sup>5)</sup>; Nieman, 1994<sup>6)</sup>)。運動は健康の保持・増進に寄与する反面、運動強度が高く、運動実施期間が長期に及ぶと、免疫能が低下する危険性を孕んでいる。本研究は、大学生のスポーツ選手を対象に、夏期トレーニング合宿が免疫応答および神経内分泌系に与える影響を検討し、合宿後に細胞性免疫能が低下し、交感神経系の緊張が持続することを明らかにした。

大学生スポーツ選手は、プロスポーツや企業スポーツと比較し、個人の健康管理体制が整備されておらず、選手自身も健康管理に対する認識が低いと指摘されている (岡ほか, 1998<sup>93)</sup>)。当然のことながら、免疫能が低下し感染症に罹患すれば、競技力が低下すると考えられ (Pyne, 2005<sup>16)</sup>; Martensson et al., 2014<sup>17)</sup>)、指導者および選手は、免疫能低下に注意を払う必要がある。しかし、日常的に血液検査を行い、免疫機能の検査を行うのは困難であるため、免疫能の低下が生じやすい状態か否かを簡易的に把握する手段が必要となる。

本研究では、長期運動負荷後に細胞性免疫能が低下し、交感神経系の緊張が持続したことを明らかにした。交感神経系の緊張を非侵襲的かつ簡易的に捉える指標に起床時心拍数がある。高強度トレーニングを継続することで、スポーツ選手に発症する競技力の低下や競技意欲の低下、睡眠障害はオーバートレーニング症候群として知られている (Johnson and Thiese, 1992<sup>94)</sup>; Carfagno and Hendrix, 2014<sup>95)</sup>)。オーバートレーニング症候群のスポーツ選手に特徴的な状態として起床時心拍数の上昇があり、健常な状態と比較し交感神経優位のオーバートレーニング症候群では、起床時 10 拍/分以上の心拍数上昇が知られている (Dressendorfer et al., 1985<sup>96)</sup>)。この現象は、交感神経系の緊張が持続するために生じると考えられる。したがって、日常的に起床時心拍数を測定し、トレーニング期の起床時心拍数と比較することで、交感神経系

の緊張が生じているか否かを推し測ることができる。細胞性免疫能低下を防止するため、指導者は起床時心拍数の上昇が認められた選手に対し、休養を促し、運動強度の低いトレーニングやトレーニング内容の変更を指示する必要がある。指導者は起床時心拍数の測定意義を認識し、選手の健康状態をもとにトレーニング目標を設定し、運動時間、運動強度を適切に調節することが大切である。

本研究で得られた知見は、長期の運動負荷を実施するスポーツ選手自身が体調管理を行う上で重要であることは当然のことながら、指導者の選手管理、トレーニング計画の立案に寄与するものと考えられる。

### 第 3 節 今後の課題

本研究は、長期の運動負荷に対する免疫応答および神経内分泌反応を検討した。その結果、細胞性免疫能の低下および交感神経の緊張が持続

することを明らかにした。しかし、本研究には以下のような課題が挙げられる。

- 1) 通常時と長期間運動期間中の起床時心拍数を測定していない。
- 2) 長期の運動負荷後に免疫能および起床時心拍数の経時的変化を測定していない。

本研究の知見をスポーツ・体育教育現場において応用するため、細胞性免疫能低下と起床時心拍数の関係を検討する必要がある。さらに、長期の運動負荷後、細胞性免疫能の低下がどれほどの期間持続するのか明らかにすることで、トレーニング計画の立案に寄与することができる。したがって、通常時と長期間運動期間中の起床時心拍数と、運動後の免疫能および起床時心拍数の経時的変化を明らかにすることが今後の課題と考えられる。

#### 参考・引用文献

- 1) 関根正美 (2016) 近代オリンピックの理念から新たな哲学へ 1. オリンピックスポーツ文化研究 1 : 5-16.

- 2) 大森一伸, 新畑茂充, 石井信輝, 江橋博, 岩田昇, 奥本正 (2002) スポーツ科学と健康科学の功罪. 総合人間科学 第2巻第1号. 東亜大学総合人間・文化学部: 39-44.
- 3) American College of Sports Medicine 編 (2011) Chapter 7 運動処方的一般原則. 運動処方の指針－運動負荷試験と運動プログラム－ (原著第8版), (日本体力医学会体力科学編集委員会監訳). 株式会社南江堂: 東京, pp.158-187.
- 4) Matthews, C.E., Ockene, I.S., Freedson, P.S., Rosal, M.C., Merriam, P.A., Hebert, J.R. (2002) Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 34(8): 1242-1248.
- 5) Keast, D., Cameron, K., Morton, A.R. (1988) Exercise and the immune response. *Sports Med* 5(4) : 248-267.
- 6) Nieman, D.C. (1994) Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 26(2) : 128-139.
- 7) Nieman, D.C., Nehlsen-Cannarella, S.L., Markoff, P.A. (1990) The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 11 : 467-473.
- 8) Nieman, D.C., Henson, D.A., Austin, M.D., Sha, W. (2011) Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med* 45(12) : 987-992.

- 9) Peters, E.M., and Bateman, E.D. (1983) Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *S Afr Med J* 64(15) : 582-58.
- 10) Nieman, D.C., Johanssen, L.M., Lee, J.W., Arabatzis, K. (1990) Infectious episodes in runners before and after the LA marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 30(3) : 316-328.
- 11) Heath, G.W., Ford, E.S., Craven, T.E., Macera, C.A., Jackson, K.L., Pate, R.R. (1991) Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc* 23(2) : 152-157.
- 12) Fahlman, M.M., and Engels, H.J. (2005) Mucosal IgA and URTI in American college football players : a year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc* 37(3) : 374-380.
- 13) Hellard, P., Avalos, M., Guimaraes, F., Toussaint, J.F., Pyne, D.B. (2015) Training-related risk of common illnesses in elite swimmers over a 4-yr period. *Med Sci Sports Exerc* 47 : 698-707.
- 14) Moreira, A., Delgado, L., Moreira, P., Haahtela, T. (2009) Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections ?. *Br Med Bull* 90 : 111-131.
- 15) Gleeson, M., and Walsh, N.P. (2012) The BASES expert statement on exercise, immunity, and infection. *J Sports Sci* 30(3) : 321-324.
- 16) Pyne, D.B., Hopkins, W.G., Batterham, A.M., Gleeson, M., Fricker, P.A.

- (2005) Characterising the individual performance responses to mild illness in international swimmers. *Br J Sports Med* 39: 752-756.
- 17) Martensson, S., Nordebo, K., Malm, C. (2014) High Training Volumes are Associated with a Low Number of Self-Reported Sick Days in Elite Endurance Athletes. *J Sports Sci Med* 13: 929-933.
- 18) 森眞由美 (1995) 白血球分画におよぼす運動の影響. *日湿気物医誌* 第 58 号第 3 卷 : 169-173.
- 19) Shinkai, S., Watanabe, S., Asai, H., Shek, P.N. (1996) Cortisol response to exercise and post-exercise suppression of blood lymphocyte subset counts<sup>1</sup>. *Int J Sports Med* 17(8) : 597-603.
- 20) Kawada, E., Kubota, K., Kurabayashi, H., Tamura, K., Tamura, J., Shirakura, T. (1992) Effects of long-term running on lymphocyte subpopulations. *Tohoku J Exp Med* 167 : 273-277.
- 21) Malm, C., Ekblom, O., Ekblom, B. (2004) Immune system alteration in response to increased physical training during a five day soccer training camp. *Int J Sports Med* 25(6) : 471-476.
- 22) Elenkov, I.J. (2008) Neurohormonal-cytokine interactions : implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int* 52(1) : 40-51.
- 23) 中山俊憲 (2013) 第Ⅱ編 免疫システムの基本メカニズム, 第 8 章

外来性抗原に対する反応. 谷口克監修 標準免疫学第3版. 医学書院:  
東京, pp.239-246.

- 24) Kidd, P. (2003) Th1/Th2 Balance : The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease. *Altern Med Rev* 8(3) : 223-246.
- 25) Lancaster, G.I., Khan, Q., Drysdale, P.T., Wallace, F., Jeukendrup, A.E., Drayson, M. T., and Gleeson, M. (2005) Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J Appl Physiol* 98(2) : 565-571.
- 26) Ibfelt, T., Petersen, E.W., Bruunsgaard, H., Sandmand, M., and Pedersen, B.K. (2002) Exercise-induced change in type 1 cytokine-producing CD8<sup>+</sup> T cells is related to a decrease in memory T cells. *J Appl Physiol* 93(2) : 645-648.
- 27) Ru, W., and Peijie, C. (2009) Modulation of NKT cells and Th1/Th2 imbalance after  $\alpha$ -GalCer treatment in progressive load-trained rats. *Int J Biol Sci* 5(4) : 338-343.
- 28) Webster, J.I., Tonelli, L., Sternberg, E.M. (2002) Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 20 : 125-163.
- 29) Glaser, R., and Kiecolt-Glaser, J.K. (2005) Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5(3) : 243-251.
- 30) Viveros-Paredes, J.M., Puebla-Perez, A.M., Gutierrez-Coronado, O.,

Sandoval-Ramirez, K., Villasenor-Garcia, M.M. (2006) Dysregulation of the Th1/Th2 cytokine profile is associated with immunosuppression induced by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in mice. *Int Immunopharmacol* 6 : 774-781.

31) Elenkov, I.J., and Chrousos, G.P. (2002) Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 966 : 290-303.

32) Mastorakos, G., Pavlatou, M., Diamanti-Kandarakis, E., Chrousos, G.P. (2005) Exercise and the stress system. *Hormones* 4(2) : 73-89.

33) Walsh, N.P., Gleeson, M., Pyne, D.B., Nieman, D.C., Dhabhar, F.S., Shephard, R.J., Oliver, S.J., Bermon, S., Kajeiene, A. (2011) Position statement part two : Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev* 17 : 64-103.

34) Wilmore, J.H. (1983) Body composition in sport and exercise : directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 15(1) : 21-31.

35) Hergenroeder, A.C., and Klish, W.J. (1990) Body composition in adolescent athletes. *Pediatr Clin North Am* 37(5) : 1057-1083.

36) Garthe, I., Raastad, T., Refsnes, P.E., Sundgot-Borgen, J. (2013) Effect of nutritional intervention on body composition and performance in athletes. *Eur J Sport Sci* 13(3) : 295-303.

37) Olds, T.S., Norton, K.I., Craig, N.P. (1985) Mathematical model of



cycling performance. *J Appl Physiol* 75(2) : 730-737.

38) Ostojic, C., Mazic, S., Dikic, N. (2006) Profiling in basketball ; Physical and physiological characteristics of elite players. *J Strength Cond Res* 20(4) : 740-744.

39) Alejandro, V., Santiago, S., Gerardo, V.J., Carlos, M.J., Vicente, G.T. (2015) Anthropometric Characteristics of Spanish Professional Basketball Players. *J Hum Kinet* 46 : 99-106.

40) 水藤弘吏 (2014) Section 2 水泳のバイオメカニクス, 第 1 章 水泳コーチ基礎理論. 日本水泳連盟編 水泳コーチ教本第 3 版. 大修館書院 : 東京, pp.16-24

41) 藤原有子, 星島葉子, 田島誠, 矢野博己, 木村一彦 (2002) 遠泳実習を目的とした水泳授業における体脂肪率と体温変化との関係. *川崎医療福祉学会誌* 12(1) : 175-179.

42) Quarrie, K.L., and Hopkins, W.G. (2007) Changes in player characteristics and match activities in Bledisloe Cup rugby union from 1972 to 2004. *J sports Sci* 25(8) : 895-903.

43) 角谷雄哉, 上嶋繁, 川西正子, 時本昌樹, 松浪登久馬, 佐川和則, 明神千穂 (2013) 大学アメリカンフットボール選手における身体組成, 血液検査および栄養摂取状況の所見 - ポジションによる相違 -. *体力科学* 62(5) : 413-423.

- 44) Withers, R.T., Craig, N.P., Bourdon, P.C., Norton, K.I. (1987) Relative body fat and anthropometric prediction of body density of male athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56(2) : 191-200.
- 45) Meir, R., Newton, R., Curtis, E., Fardell, M., Butler, B. (2001) Physical fitness qualities of professional rugby league football players : determination of positional differences. *J Strength Cond Res* 15(4) : 450-458.
- 46) 高階曜衣, 櫛英彦, 深田喜八郎, 金野潤 (2016) 骨格筋率の低い 90kg 以上の男子柔道選手は試合後の乳酸が蓄積する. *Health and Behavior Sciences* 14(2) : 67-73.
- 47) 高階曜衣, 櫛英彦, 深田喜八郎, 金野潤 (2017) 体脂肪率の高い男子柔道選手は試合後の皮膚温高値が持続する. *Health and Behavior Sciences* 15(2) : 49-54.
- 48) 鏑田武志 (2013) 第Ⅱ編 免疫システムの基本メカニズム, 第8章 外来性抗原に対する反応. 谷口克監修 標準免疫学第3版. 医学書院 : 東京, pp.247-254.
- 49) Tomasi, T.B., Trudeau, F.B., Czerwinski, D., Erredge, S. (1982) Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *Journal of Clinical Immunology* 2(3) : 173-178.
- 50) McDowell, S.L., Hughes, R.A., Hughes, R.J., Housh, D.J., Housh, T.J., Johnson, G.O. (1992) The effect of exhaustive exercise on salivary

immunoglobulin A. *J Sports Med Phys Fitness* 32(4) : 412-415.

- 51) Eliakim, A., Wolach, B., Kodesh, E., Gavrieli, R., Radnay, J., Ben-Tovim, T., Yarom, Y., Falk, B. (1997) Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls. *Int J Sports Med* 18(3) : 208-212.
- 52) Hanns, G., Machotta, A., Schobersberger, W., Mittermay, M., Kirsch, K., Koralewski, E., Rucker, L. (2002) Neopterin, IgG, IgA, IgM, and plasma volume changes during long-distance running. *Pteridines* 13(1) : 15-20.
- 53) McKune, A., Smith, L., Semple, S., Wadee, A. (2005) Influence of ultra-endurance exercise on immunoglobulin isotypes and subclasses. *Br J Sports Med* 39 : 665-670.
- 54) Imanipour, V., Shahedi, V., Armandnia, M. (2009) The effects of physical activity on humoral immune system (iga, igg, igm). *Procedia Soc Behav Sci* 1 : 2718-2721.
- 55) Tartibian, B., Abbasi, A., Nouri, H. (2009) The effects of 8 wk intensive Judo training on the humoral immune system in Judo fighters. *EQOL Journal* : 49-55.
- 56) Nieman, D.C., and Nehlsen-Cannarella, S.L. (1991) The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. *Sports Med* 11(3) : 183-201.
- 57) Dill, D.B., and Costill, D.L. (1974) Calculation of percentage changes in

volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 37(2) : 247-248.

- 58) Kargotich, S., Goodman, C., Keast, D., Fry, R.W., Garcia-Webb, P., Crawford, P.M., Morton, A.R. (1997) Influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical data following high-intensity exercise. *Clin J Sport Med* 7(3) : 185-191.
- 59) Decker, D., Schondorf, M., Bidlingmaier, F., Hirner, A., von Ruecker, A.A. (1996) Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 119(3) : 316-325.
- 60) Mack, V.E., McCarter, M.D., Naama, H.A., Calvano, S.E., Daly, J.M. (1996) Dominance of T-helper 2-type cytokines after severe injury. *Arch Surg* 131(12) : 1303-1309.
- 61) Mack, V.E., McCarter, M.D., Naama, H.A., Calvano, S.E., Daly, J.M. (1997) Candida infection following severe trauma exacerbates Th2 cytokine and increases mortality. *J Surg Res* 69(2) : 399-407.
- 62) Smith, L.L. (2003) Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response ?. *Sports Med* 33(5) : 347-364.
- 63) Crotty, S., and Ahmed, R. (2004) Immunological memory in humans.

Seminars in Immunology 16 : 197-203.

- 64) Brancaccio, P., Lippi, G., Maffulli, N. (2010) Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 48(6): 757-765
- 65) Brunelli, S., and Rovere-Querini, P. (2008) The immune system and the repair of skeletal muscle. *Pharmacol Res* 58(2) : 117-121.
- 66) Tidball, J.G. (2017) Regulation of muscle growth and regeneration by immune system. *Nat Rev Immunol* 17(3) : 165-178.
- 67) Rayavarapu, S., Coley, W., Kinder, T.B., Nagaraju, K. (2013) Idiopathic inflammatory myopathies : pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet Muscle* 3(1) : 1-13.
- 68) Foley, J.H., and Conway, E.M. (2016) Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res* 118(9) : 1392-408.
- 69) 中森正二, 柏崎正樹, 門田守人 (1999) 侵襲と修復・防御システム. *Surgery Frontier* 6(3) : 10-15.
- 70) Nieman, D.C., Henson, D.A., Sampson, C.S., Herring, J.L., Suttles, J., Conley, M., Stone, M.H., Butterworth, D.E., Davis, J.M. (1995) The acute immune response to exhaustive resistance exercise. *Int J Sports Med* 16(5) : 322-328.
- 71) Kakanis, M.W., Peake, J., Brenu, E.W., Simmonds, M., Gray, B., Hooper,

S.L., Marshall-Gradisnik, S.M. (2010) The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exerc Immunol Rev* 16 : 119-137.

72) Fry, R.W., Grove, J.R., Morton, A.R., Zeroni, P.M., Gaudieri, S., Keast, D. (1994) Psychological and immunological correlates of acute overtraining. *Br J Sports Med* 28(4) : 241-246.

73) Gleeson, M., McDonald, W.A., Cripps, A.W., Pyne, D.B., Clancy, R.L., Fricker, P.A. (1995) The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 102:210-216.

74) Suzui, M., Kawai, T., Kimura, H., Takeda, K., Yagita, H., Okumura, K., Shek, P.N., Shephard, R.J. (2004) Natural killer cell lytic activity and CD56<sup>dim</sup> and CD56<sup>bright</sup> cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol* 96 : 2167-2173.

75) Hou, N., Zhang, X., Zhao, L., Zhao, X., Li, Z., Song, T., Huang, C. (2013) A novel chronic stress-induced shift in the Th1 to Th2 response promotes colon cancer growth. *Biochem Biophys Res Commun* 439(4) : 471-476.

76) Sanders, V.M., Baker, R.A., Ramer-Quinn, D.S., Kasprovicz, D.J., Fuchs, B.A., Street, N.E. (1997) Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol* 158 : 4200-4210.

- 77) Elenkov, I.J., and Chrousos, G.P. (1999) Stress hormone, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. Trends Endocrinol Metab 10(9) : 359-368.
- 78) Nakai, A., Hayano, Y., Furuta, F., Noda, M., Suzuki, K. (2014) Control of lymphocyte egress from lymph nodes through  $\beta$ 2-adrenergic receptors. J Exp Med 211(13) : 2583-2598.
- 79) Pollock, R.E., Lotzova, E., Stanford, S.D. (1991) Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. Arch Surg 126(3) : 338-342.
- 80) Shimizu, N., Kaizuka, Y., Hori, T., Nakane, H. (1996) Immobilization increases norepinephrine release and reduces NK cytotoxicity in spleen of conscious rat. Am J Physiol 271 : R537-R544.
- 81) Cannon (1914) The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. Am J Physiol 33 : 356-372.
- 82) Selye (1936) A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 138 : 32.
- 83) Dhabhar, F.S. (2009) Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function : Implications for immunoprotection and immunopathology. Neuroimmunomodulation 16(5) : 300-317.
- 84) Ponjee, G.A., De Rooy, H.A., Vader, H.L. (1994) Androgen turnover

during marathon running. *Med Sci Sports Exerc* 26(10) : 1274-1277.

85) del Corral, P., Mahon, A.D., Duncan, G.E., Howe, C.A., Craig, B.W. (1994) The effect of exercise on serum and salivary cortisol in male children. *Med Sci Sports Exerc* 26(11) : 1297-1301.

86) Ishiwata, T., Morifuji, M., Ishijima, T., Aoyama, T., Sugama, K., Kanda, K., Suzuki, K., Higuchi, M. (2011) Relationship between subjective fatigue by exercise and stress hormone and cytokine variables. *日本補完代替医療学会誌* 8(2) : 67-73.

87) Peake, J.M., Tan, S.J., Markworth, J.F., Broadbent, J.A., Skinner, T.L., Cameron-Smith, D. (2014) Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307(7) : E539-E552.

88) 相馬正義 (2009) I 内分泌ホルモン. 村川裕二監修 新・病態生理でできた内科学 4 内分泌疾患 第2版. 株式会社医学教育出版社 : 東京, pp.3-13.

89) Fast, M.D., Hosoya, S., Johnson, S.C., Afonso, L.O. (2008) Cortisol response and immune-related effects of Atlantic salmon (*Salmo salar* Linnaeus) subjected to short- and long-term stress. *Fish Shellfish Immunol* 24(2) : 194-204.

90) Luger, A., Deuster, P.A., Kyle, S.B., Gallucci, W.T., Montgomery, L.C.,



Gold, P.W., Loriaux, D.L., Chrousos, G.P. (1987) Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. N Engl J Med 316(21) : 1309-1315.

91) Wurtman, R. J., and Axelrod, J. (1965) Adrenaline synthesis : control by the pituitary gland and adrenal glucocorticoids. Science 150(3702) : 1464-1465.

92) Nisenbaum, L.K., Zigmond, M.J., Sved, A.F., Abercrombie, E.D. (1991) Prior exposure to chronic stress results in enhanced synthesis and release of hippocampal norepinephrine in response to a novel stressor. J Neurosci 11(5) : 1478-1484.

93) 岡浩一郎, 竹中晃二, 松尾直子, 堤俊彦 (1998) 大学生アスリートの日常・競技ストレス尺度の開発およびストレスの評価とメンタルヘルスの関係. 体育学研究 43 : 245-259.

94) Johnson, M.B., and Thiese, S.M. (1992) A review of overtraining syndrome - Recognizing the signs and symptoms. J Athl Train 27(4) : 352-354.

95) Carfagno, D.G., and Hendrix, J.C. 3<sup>rd</sup>. (2014) Overtraining syndrome in the athlete : Current clinical practice. Curr Sports Med Rep 13(1): 45-51.

96) Dressendorfer, R.H., Wade, C.E., Scaff, J.H. Jr. (1985) Increased morning heart rate in runners : A valid sign of overtraining?. Phys Sportsmed 13(8) : 77-86.

