

学 位 論 文 題 名

運動時および回復期の二酸化炭素過剰排出動態からみた

pH の恒常性維持機構

学位論文内容の要旨

ある一定強度以上の運動を行うと、筋細胞内において乳酸（HLA）生成が促進される。HLA は強酸であるので、HLA 生成の促進に伴って、筋細胞内では乳酸イオン（La⁻）と水素イオン（H⁺）の濃度が上昇する。この筋細胞内における H⁺ 濃度の上昇（pH の低下）は、身体運動の遂行に不可欠な要因である解糖系酵素活性や興奮-収縮連関を阻害するとされる。ゆえに、運動時の HLA 増に対して、筋細胞内 pH の低下が抑制されること、および一旦低下した pH が運動終了後に速やかに回復すること（pH の恒常性維持機構）は、生体の生理機能の維持にとって重要な課題である。

生体 pH の恒常性維持に関する研究は、筋細胞内で生じる H⁺ の緩衝に関する研究と生体全体で生じる H⁺ の緩衝に関する研究の二領域に大別できた。前者は、バイオプシーにより得られた筋標本の分析により、筋細胞内で起こる H⁺ の緩衝作用を詳細に検討するものである。後者は、生体に加えられた H⁺ の非重炭酸系と重炭酸系による緩衝のうちの後者をその反応（ $H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$ ）の結果として生じる CO₂ 過剰排出の分析から評価することにより、緩衝作用を全身的に捉えようとするものである。両研究に共通していることは、緩衝作用の場を単一体液区画に限定していること、および、La⁻ を生体に負荷された酸の量と等価であると仮定していることであった。一方、上述した「緩衝」という現象の基礎となる酸-塩基平衡に対して、これまでとは異なる概念と定量化の方法が提唱されており、異なる体液区画間での強イオンや CO₂ の移動が H⁺ 濃度の変化をもたらすと考えられている。このことは、pH の恒常性維持機構を検討する際には、体液区画の区分が有効であることを示唆していると考えられた。

そこで本研究では、pH の恒常性維持機構を全身的に捉えるために、主として CO₂ 過剰排出から検討する際には、対象とする生体を、筋細胞、内部環境、外部環境の少なくとも三つの系から構成されるモデルとして捉える必要があると考えた。そして、強イオン交換が中心となる筋細胞と内部環境との関連、および、換気による CO₂ 排出が中心となる内部環境と外部環境の関連を検討する必要があること（課題 1）、さらに、内部環境の恒常性維持を考える場合には、CO₂ の貯蔵と排出が重要な働きをもっているので、換気の

調節を検討する必要があること（課題 2）を指摘した。課題 1 を検討するために主として実験 I と II を行ない、課題 2 を検討するために主として実験 III と IV を実施した。

実験 I) 活動筋の細胞内で生成された HLa の一部は内部環境へと拡散し、その後、筋と血液の La^- 濃度は均衡状態へ向かうが、この均衡化には時間を要する。そのため、運動時間が短いほど、 La^- の筋から血液への拡散は、運動時には少なく、運動終了後の回復期において多くなると予想される。漸増運動負荷時の運動時間は漸増率が高いほど短くなる。そこで実験 I では、漸増率の異なる三種類の漸増運動負荷テストを行ない、この La^- の不均衡の差が運動時や回復期の CO_2 過剰排出に及ぼす影響を及ぼすかを検討した。その結果、運動時および回復期の CO_2 過剰排出量は各局面における血中 La^- 濃度の上昇によって全体的には影響されていた。しかし、運動時および回復期の各局面の CO_2 過剰排出動態は動脈血 CO_2 分圧の低下やクレアチン磷酸の分解および再合成に伴う H^+ の取り込みと放出にも部分的に影響されると考えられた。

実験 II) 短時間高強度運動負荷は、漸増運動負荷に比べて、細胞から内部環境への La^- 拡散を促進でき、また、過換気による CO_2 分圧の低下を顕在化できる。そこで実験 II では、運動時間の異なる三種類の短時間高強度運動負荷を用いて、 La^- の上昇および過換気が CO_2 過剰排出に及ぼす影響をより詳細に検討した。その結果、短時間高強度運動負荷に対する CO_2 過剰排出は HLa 生成の増加と関係していたが、その継時的変化は HLa 生成に対して時間遅れを持ち、かつ、過換気に影響されると考えられた。

実験 III) 短距離走者と長距離走者の間で認められている換気応答特性の差異が短時間高強度運動負荷に対する CO_2 過剰排出動態に及ぼす影響を及ぼすかについて検討した。その結果、短距離走者群は長距離走者群に比べて、呼気終末 CO_2 分圧 (PETCO_2) の低下が大きく、また、これに関連した CO_2 過剰排出量も有意に大きかった。この時の PETCO_2 の低下は血中 La^- 濃度と有意な正の相関関係を示していたことから、HLa あるいは H^+ の増加に対する換気の化学的感受性の差異が CO_2 過剰排出量の差異を生み出す可能性があると考えられた。

実験 IV) NaHCO_3 摂取 (Alkalosis) 条件と非摂取 (Placebo) 条件下において、内部環境の pH の差を生じさせることができるので、この差が短時間高強度運動負荷に対する換気応答および CO_2 過剰排出に及ぼす影響を与えるのかを検討した。その結果、Alkalosis 条件で pH は有意に上昇したが、両条件の換気量はほぼ同じであった。これは、誘発した pH の変化が急性であったので、呼吸性代償作用が発現の途中にあったためと考えられた。また、両条件の血中 La^- 濃度の上昇に差はなかったが、血中重炭酸イオン (HCO_3^-) 濃度の低下は Placebo 条件よりも Alkalosis 条件において有意に大きかった。両条件の強陽イオン濃度の変化に差が認められなかったため、 HCO_3^- 濃度の低下の差には、強陰イオン全体としての細胞から内部環境への移動が関係していると考えられた。

以上の実験結果をもとに、 CO_2 過剰排出と pH の恒常性維持機構との関係について包

括的に考察し、以下の結論を導いた。1) 細胞と内部環境間においては、 La^- を含む強イオンの移動が運動時に起こる。これに応じて、血液中の HCO_3^- が減少する。それが、呼気の CO_2 過剰排出として外部環境に対して、内部環境から生じると考えられた。この過剰排出は、生体の pH 恒常性を維持するために起きる一連の反応の最終段階である。2) 内部環境から外部環境へもたらされる CO_2 過剰排出には、 La^- や強イオンの変動とは直接関連しない過換気に由来する成分がある。この成分は、生体の pH 恒常性の維持をより効果的にするための働きをもち、その影響は全身へ波及すると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 谷 黎

副 査 教 授 平木場 浩 二

(九州工業大学大学院生命体工学研究科)

副 査 助教授 矢 野 徳 郎

副 査 助教授 山 田 憲 政

学 位 論 文 題 名

運動時および回復期の二酸化炭素過剰排出動態からみた pH の恒常性維持機構

ある一定強度以上の運動を行うと筋細胞内で乳酸イオンが生成される。乳酸イオンは強陰イオンであるので、筋細胞内の水素イオンの増加をもたらす。この水素イオンの増加は、筋収縮の持続に不可欠な要因である解糖系の酵素活性や活動筋の興奮収縮連関の阻害をもたらす。このために、筋細胞内の水素イオンの上昇を抑制すること、および一旦増加した水素イオンを運動終了後に速やかに回復させることは、生体の生理機能の維持にとって必須事項である。そこで、本研究では運動時および回復期の pH の恒常性維持機構を生体の酸-塩基平衡の全身的指標である呼気 CO₂ 過剰排出動態から究明している。

本研究では最初に文献研究を行い、CO₂ 過剰排出に関連する次の研究課題を設定した。1) 細胞内液と細胞外液(内部環境)との間での強イオン、特に乳酸イオンの移動が CO₂ 過剰排出に及ぼす影響、2) 肺換気が内部環境から外部環境(外界)へ排出する CO₂ 過剰量に及ぼす影響についてである。そして、第1の課題を主として実験 I と II で、第2の課題を主として実験 III と IV で検討している。

実験 I では、負荷漸増率の異なる3種類の漸増運動を設定して、その運動時と回復時の CO₂ 過剰排出動態を検討している。乳酸イオン生成に伴う CO₂ 過剰排出が漸増運動時にあることは従来から良く知られている。しかし、生成された乳酸イオンは活動筋中に最初は貯蔵され、その後、細胞外液(内部環境)へと拡散される。この乳酸イオン拡散の CO₂ 過剰排出に対する影響を回復期に検討している。この検証モデルにおいては、細胞内液と細胞外液の区分を必要としている。この区分は、生体を単一区画として扱う従来の研究とは異なるところである。また負荷の漸増率が速い場合では、遅い場合に比べて CO₂ 過剰排出量が運動時には少なくなるが、運動後には多くなることを観察した。これは、漸増率を速くすると乳酸が活動筋中に貯まり易くなるために生じたと解釈している。実験 II では、この拡散の影響をさらに顕在化するために、短時間の高強度運動を実施した。短時間高強度運動時においては乳酸イオン

が運動開始直後から生成されるが、CO₂ 過剰排出は運動終了直前から回復期の約10分時にかけて生じることを観察した。この乳酸イオン生成に対する CO₂ 過剰排出の遅れは、実験 I で指摘した乳酸イオンの細胞外液への拡散の影響ばかりではなく、運動時の顕著な CO₂ 分圧の上昇に伴う重炭酸イオンの増加が関係しているとしている。つまり、運動時には乳酸を緩衝した結果重炭酸イオンが減少するが、同時に CO₂ 分圧が上昇するので、重炭酸イオンが増加する。この両者の変化が相殺して運動時に CO₂ 過剰排出が生じない。しかし、運動後には CO₂ 分圧が低下するために、重炭酸イオンが低下する。その結果が CO₂ 過剰排出として表れると考察している。また、この回復期の CO₂ 分圧の低下は安静値以下になることを観察した。このことは、血中乳酸イオン増から予測される以上の CO₂ 過剰排出が生じることを示している。また、この過換気に伴う CO₂ 分圧の低下が運動によって生じた代謝性アシドーシスを速やかに回復させる働きを持っていると推察している。そこで、次に換気の調節と CO₂ 過剰排出との関係について検討している。

実験 III では、短時間高強度運動に関わる CO₂ 過剰排出動態を短距離選手と長距離選手の間で比較検討している。短時間高強度運動の回復期における CO₂ 分圧の安静値以下の低下量およびこの低下に関連した CO₂ 過剰排出量は短距離走者の方が長距離走者より大きかった。このことは、肺換気の調節に関わる化学受容器の pH に対する感受性が両群間で相違していたために生じるとしている。実験 IV では重炭酸ナトリウム経口投与の影響を検討している。その結果、投与時に代謝性のアルカローシスは認められたが、肺換気量に対する影響は認めなかった。これは、代謝性アルカローシスに対する呼吸性代償作用が遅延するために起きたのであろうと考察している。

以上の実験結果を総括して、以下の結論を導いている。1) 細胞と内部環境間で、乳酸イオンを含む強イオンの移動が運動時に起きる。これに応じて、内部環境の重炭酸イオンが減少する。それが、呼気の CO₂ 過剰排出として外部環境に排出されると考えている。この CO₂ 過剰排出は、生体の pH 恒常性を維持するために起こる一連の反応の最終段階であるとしている。2) 内部環境から外部環境へもたらされる CO₂ 過剰排出には、乳酸イオンや強イオンの変動とは直接、関係しない過換気の成分がある。この成分は、生体の pH 恒常性維持をより効果的にするための働きを持ち、その影響は全身に波及すると考えている。

以上、本論文では系を細胞、内部環境および外部環境の3つに分け、前者の2つの区画間では主として乳酸イオンの移動に、後者の2つの区画間では CO₂ の移動に着目している。そして、これらの移動が生体の pH 恒常性維持機構に関連するという観点で研究の全体像を作っている。この点に独自性がある。またこの全体像の中で CO₂ 過剰排出機構の一端を解明したことは高く評価できる。

よって、柚木孝敬を博士(教育学)の学位を授与される資格があるものと認める。