

運動時のアンモニア代謝

大西 祥平* 山崎 元*

1) はじめに

一般の人のみならず臨床分野の医師でも普通に用いる「疲労」という言葉を、いざ定義づけしようとするとなかなか難しい。しかし疲労の原因や対策を明らかにすることは、日常生活においてだけではなくスポーツの社会でも重要な課題である。

普通、疲労は精神的、肉体的の2つに大別される。そのうち運動による肉体的疲労の原因としては、組織のアシドーシスあるいは乳酸など代謝産物の蓄積によっておこると考えられる。アンモニアの蓄積もその一つに挙げられ、田代(1922)による指摘以降、運動に伴うアンモニアの変化についての研究がなされてきた。疲労を起こす機序としては、アンモニアの中樞神経系への作用、神経細胞の興奮性の低下作用、呼吸の速拍作用等が考えられている。

しかし運動とアンモニアの関係についての検討は未だ充分でなく、不明の点が多い。本稿では、運動時のアンモニア代謝を運動の基本的なエネルギー代謝をも含めて概説する。

2) 筋肉内エネルギー代謝

運動すなわち骨格筋の収縮はアデノシン三リン酸(ATP)を加水分解したエネルギーによりおこなわれる。筋収縮のエネルギー供給物質としては、筋肉の中には高エネルギー磷酸化合物であるATPおよびフォスフォクレアチンと筋グリコーゲンがあり、また血液中からのグルコース、脂肪酸があるが、運動の強度と時間によりそれらによるエネルギー供給の過程は異なる。

まず、フォスフォクレアチンは筋肉内には17マイクロモル/グラムしかなく、利用できるのはこのうち13マイクロモル/グラムであるため、ATPの最大利用速度は3マイクロモル/グラムであることから、結果として約4秒の最大運動しかできないことになる。また筋グリコーゲンについては、筋肉1グラムあたり80マイクロモルあり、これによりATPが240マイクロモル/グラム産生されるため、エネルギーが供給できる時間は計算上約80秒間である。このように、筋肉内に貯蔵された燃料には限りがあるため、血液からグルコースを取りこんで有機酸酸性および無酸酸性解糖がおこなわれ、ATPを産生することに

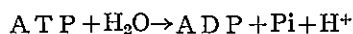
* 慶應義塾大学保健管理センター
同スポーツ医学研究センター

なる。

有酸素性および無酸素性の解糖系に関しては、様々な機序および多くの酵素により制御されている。すなわち、血液中のグルコースがクエン酸回路に行くまでにおいて、グルコース自体の輸送や、ヘキソキナーゼ、6-フォスフォフルクトキナーゼ、ピルビン酸キナーゼが関与する。

グルコースの輸送は、インシュリンの作用、運動による消費さらに低酸素状態などのストレスに影響され、これらが強く作用すると筋肉内へのグルコースの取り込みが促進される。またヘキソキナーゼ、6-フォスフォフルクトキナーゼの触媒により解糖が進行する。これらの酵素に対してATPは抑制因子となり、AMP、フルクトースビスフォスフェイト、フルクトース6-リン酸そしてアンモニアはフォスフォフルクトキナーゼの触媒活性を高める因子となる。ピルビン酸キナーゼはアセチルCo-Aへの変換に関与し、ATP、フォスフォクレアチンは抑制として、ADPは促進として働く。

クエン酸回路においても多くの酵素が関与し、電子伝達系を含めてATP、ADPなどのリン酸化化合物の濃度によっても制御されている。運動により筋肉内のATPase活性が増し、以下の反応が起きる。

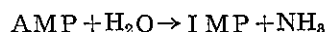


そしてATP/ADP比が一定に保つようAdenylate kinaseが触媒する。Adenylate kinaseは筋肉内での活性が高く、以下の反応を平衡に保たせている。

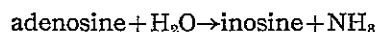


AMPの濃度は筋肉内では非常に少ないの

で、ATP/ADPのわずかな変化でもAMPの濃度は大きく変化する。AMPの濃度が高くATPの濃度が低くなると、AMPが加水分解される方向に進み、以下の反応が起きる。



この時点でアンモニアが産生される。また別の反応としてAMPはヌクレオチダーゼによりアデノシンとなる。アデノシンはさらに以下の反応に進みアンモニアが産生される。



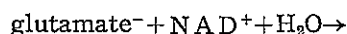
アデノシンという物質は強力な血管拡張作用を有しており、運動時にアデノシンの濃度が増すことにより末梢血管が拡張し、筋肉、組織への血液の供給を十分にさせている。

以上は運動時の代謝過程におけるアンモニアの産生機序であるが、アンモニアの産生は他にもいくつかのがある。

3) アンモニア産生機序

アンモニアは体内では主にアミノ酸の代謝により産生される。毒性の高いアンモニアは肝臓において尿素回路にて毒性のない尿素に変換され、腎臓から排泄される。体内でのアンモニアの産生機序としては以下の6機序が挙げられる。図1にアンモニア代謝を中心とした各臓器での代謝を示す。

(1) グルタミン酸脱水素反応 glutamate hydrogenase reaction



反応場所は肝、脳、筋肉、腎である。

(2) 脱アミノ反応 specific amino deamination

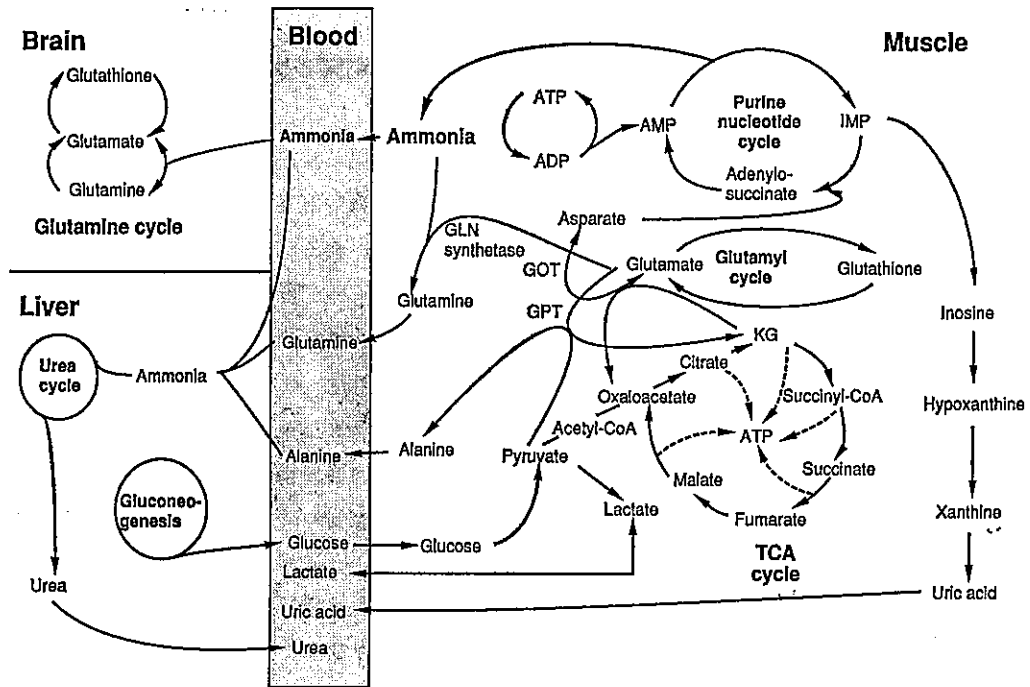


図1 アンモニア代謝を中心とした脳, 肝臓および筋肉内の代謝について
Sports Medicine 1985;2:34-46 から転用, 一部修正

serine, threonine, cysteine, glycine を代謝してアンモニアを産生する。肝のみでの反応である。

(3) アミノ酸化反応 amino oxidase reaction

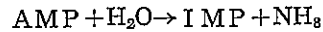
monoamine(noradrenaline, adrenaline, dopamine, hydroxytrptamine, histamine) を酸化してアンモニアを産生する。

2と3で産生されるアンモニアの量は極めてわずかである。

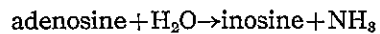
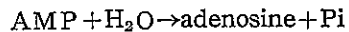
(4) プリンヌクレオチド代謝 purine nucleotide metabolism

ATPのADPへの加水分解と次に酸化的リン酸化が起きるが、ATPの利用率が著明に増加するとATP/ADP比が減少し、Adenylate kinase により $ATP + AMP \rightleftharpoons 2 ADP$ の反応が起こりAMPが増加する。A

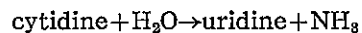
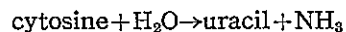
MPの増加はAMP deaminase の活性により以下の反応が起きる。



AMPの脱アミノ化のもう1つの反応としてヌクレオチダーゼとアデノシンデアミナーゼの連続的な以下の触媒反応が起きる。



(5) ピリミジン代謝 pyrimidine metabolism



(6) 腸管からのアンモニア

肝臓で尿素に合成されるアンモニアの重要な源はグルタミンのアミド窒素原子である。グルタミンは小腸で消化された蛋白質から産生され、また小腸の absorptive cell による

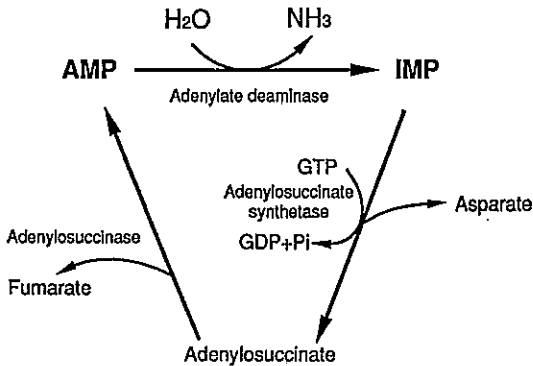


図2 プリンヌクレオチドサイクルにおけるアンモニア産生経路

血液から吸収される。グルタミンのαアミノグループからの窒素原子はアンモニア、アラニン、シトルリン、プロリンの形で小腸を離れ門脈を介して肝臓にはいる。

以上アンモニア産生機序について述べたが、運動に際してはプリンヌクレオチド代謝のプリンヌクレオチド回路(図2)にて主にアンモニアが産生される。産生されたアンモニアはグルタミンシンテターズの触媒によりグルタミン酸とアミド形成しグルタミンが合成され、血中にはいる。グルタミンは肝臓に運ばれ、グルタミナーゼによりグルタミン酸とアンモニアに分解される。このアンモニアは尿素回路により最終物質である尿素に変換され尿中に排泄される。尿素回路とクエン酸回路は極めて密接に2つ噛みあわさった歯車のように動いている。尿素合成に必要なとされるCO₂、ATPはクエン酸回路から供給され、4炭素中間物質フマル酸、アスパラギン酸を共有している。

4) 運動時の血中アンモニア変化

段階的に運動強度を増した際に起こる血中アンモニア濃度の変化については検討した成績がいくつかある。当然のことながら乳酸値と対比したものが多く、諸家の報告は必ずしも一致していない。Banister (1983), Eriksson (1985) はある強度を越すと急激に増す乳酸とは異なり、運動の強度と平行してアンモニアは増加するとした。Babij (1983) は最大運動強度の50%の運動ではアンモニアは増加しないと述べ、Katz (1986) はアンモニアは乳酸と並行して変化するとした。一方、運動中止後の血中アンモニア濃度の変化については、乳酸と異なり、中止と共に速やかに減少し最大運動負荷でも約30分後には安静時の値に戻るという点で、諸家の成績は一致している。

運動によるアンモニアの上昇の機序について骨格筋における産生の増大に加えて運動による肝血流量減少に伴って起こる肝臓でのアンモニアの代謝の低下も関与する可能性も考えられる。しかし Eriksson (1985) は下肢運動時における動脈、大腿静脈および肝静脈血それぞれの乳酸およびアンモニア濃度の変化を検討し、アンモニアの上昇は筋肉での産生の増大によるとした。

長期間の持久性トレーニングにより、有酸素運動能力の向上がみられ、血中乳酸を指標とした乳酸作業域値 Lactate threshold が右側にシフトし、同じ強度の運動でも乳酸の値はトレーニング後に低くなることはよく知られている Pi-Yau (1987) らの成績ではア

ンモニアにおいても同様であり, トレーニング効果によりアンモニアの上昇が低められ, 有酸素能力の向上がみられている。

運動時間との関係については, 前述のものとは異なり, 運動強度約50—60%程度の運動であれば, 長時間運動を続けていても血中乳酸は上昇しないがアンモニアの場合には徐々に上昇するとした成績もある。また疲弊させるまで運動させ, 若干の休憩後さらに運動を行なった場合, 乳酸の上昇は軽度にもかかわらずアンモニアの上昇が著明であるとの報告 (Broberg 1988) がみられる。その説明として, 長時間運動により筋グリコーゲンの量が減少し, ATPの利用と再合成のバランスが崩れ, AMPの脱アミノ反応が促進されアンモニアが増加する機序を挙げている。

また筋肉組成の違いとアンモニア産生について検討した成績があり, 有酸素エネルギー産生に優れた Slow twitched fiber の量とアンモニアの産生量との関係を見ると負の相関を示し, ミトコンドリア内の酸化能力がアンモニア産生に大きく関与するため (Dudley 1983) としている。

cAMP はフォスホリラーゼの活性を高めるが, β ブロッカーによりその作用は抑制される。その結果ヘキソースモノフォスフェート hexosemonophosphates が減少する。ヘキソースモノフォスフェートはフォスホフルクトキナーゼ (PFK) の重要な活性因子であり, PFKの作用を抑えるということは解糖系を抑制してしまうこととなる。このように β ブロッカーは解糖系を障害し, 酸素利用をも抑制する。よってATPの利用と再合成のあいだに不均衡が生じ, 運動によるアン

モニアの増加は β ブロッカー服用後の方がより大であるという (Hall 1987, Broberg 1988)。

5) まとめ

以上, 運動時のアンモニア代謝について概説したが, 産生されたアンモニアが運動にどのような影響を与えるか? 乳酸の変化に類似はしているが, 運動強度や個体の運動能力とどのような関連にあるのか? など不明の点が多い。スポーツ医学にかかわる者として無視できない研究分野である。

文 献

- 1) Babij P, Mathews SM, Rennie MJ: Changes in blood ammonia, lactate and amino acids relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *Eur. J Appl. Physiol.* 1983; 50: 405-411.
- 2) Banister EW, Allen ME, Mekjavic IB, Singh AK, Legge B, Mutch JC: *Eur. J. Appl. Physiol.* 1983; 51: 195-202.
- 3) Banister EW, Rajendra W, Mutch BJC: Ammonia as an indicator of exercise stress implications of recent findings to sports medicine. *Sports Medicine* 1985; 2: 34-46.
- 4) Broberg S, Katz A, Sahlin K: Propranolol enhances adenine nucleotide degradation in human muscle during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2478-2483.
- 5) Broberg S, Sahlin K: Hyperammoninemia during prolonged exercise: an effect of glycogen depletion?. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2475-2477.
- 6) Dudley GA, Staron RS, Murray TF, Hagerman FC, Luginbuhl A: Muscle fiber composition and blood ammonia levels after intense exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 1983; 54: 582-586.
- 7) Errikson LS, Broberg S, Bjorkman O,

運動時のアンモニア代謝

- Wahren J : Ammonia metabolism during exercise in man. *Clin. Physiol.* 1985 ; 5 : 325-336.
- 8) Graham TE, Pedersen PK, Saltin B : Muscle and blood ammonia and lactate responses to prolonged exercise with hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 1987 ; 63 : 1457-1462.
- 9) Hall PE, Smith SR, Kendall MJ : The effects of propranolol on the rise in plasma ammonia during modest exercise. *Eur. J Clin. Pharma.* 1987 ; 32 : 149-151.
- 10) Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren : Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin. Physiol.* 1986 ; 6 : 365-379.
- 11) Lo Pi-Yau, Dudley GA : Endurance training reduces the magnitude of exercise-induced hyperammoninemia in humans. *J. Appl. Physiol.* 1987 ; 62 : 1227-1230.
- 12) McMurray WC : Essentials of human metabolism; the relationships of biochemistry to human physiology and disease. Harper & Row 1983.
- 13) Mutch BJC, Banister EW : Ammonia metabolism in exercise and fatigue : a review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1983 ; 15 : 41-50.
- 14) Newsholme EA, Leech AR : Biochemistry for the medical sciences. John Wiley & Sons Ltd 1983.
- 15) Tashito S : Ammonia production in the nerve fibre excitation. *Am. J Physiol.* 1922 ; 60 : 519-546.