

ストレス性低カルシウム血症に対するカルシウム摂取や運動トレーニングの有用性に関する基礎的研究：血中の遊離カルシウム代謝を中心として

I 牛乳や運動の血中カルシウムイオン濃度への影響

筑波大学体育科学系運動生化学研究室 助教授 征 矢 英 昭
三重大学教育学部保健体育 助教授 富 樫 健 二
三重大学医学部生化学 助手 吉 里 秀 雄
名古屋大学大学院医学研究科 川 島 均
加 藤 守 匡

概 要

本研究は、生命維持に不可欠な遊離した血中カルシウムイオン(Ca^{2+})濃度がストレスなどで変動するという最近の知見を背景として、その調節に対する栄養や運動の生理学的貢献について新しい理解を得ることを目的とした。

実験1として、牛乳を含む乳製品、ならびにサンゴカルシウムなどのカルシウム添加物などと比較し、カルシウム添加物としての牛乳の有用性について検討した。その結果、牛乳はその銘柄によってカルシウムの含量や蛋白、脂肪などの割合が異なることはもちろんだが、 Ca^{2+} においても若干の違いがみられた。その差の理由は不明だが、pHが Ca^{2+} 濃度と有意な負の相関を示したことから、pH値がカルシウムと脂質や結合蛋白との解離常数に影響を及ぼしているものと推察される。さらに、食品添加物であるN社製サンゴカルシウムの摘要と比較した結果、牛乳は基本的な摘要法のおよそ4~5倍の Ca^{2+} 濃度を有することが明らかとなった。したがって、牛乳は、総カルシウム含量だけでなく、 Ca^{2+} 濃度の含量においても優れた添加物であることが新たに示唆された。

実験2として、実際に最も高い Ca^{2+} 濃度を示した銘柄の牛乳を健常な成人被験者(運動群と非運動群)に飲ませ、その際の血中 Ca^{2+} 濃度ならびに総カルシウム濃度に与える影響について検討した。安静時の血中 Ca^{2+} ならびに総カルシウム濃度は、個人間や群間でほとんど違いはみられなかった。しかし、牛乳を飲んだ後の時間経緯でみると、両群ともに有意な増減を示した。直後に有意に低下した後、回復、そして僅かな増加というオシレーションが何回か見られた。理由は不明だが、大量採血に対する不安など、物理的、心理的ストレスなどが影響し、カルシウム低下に働く迷走神経胃分枝や胃由来のホルモン(ガストリンなど)などを介してカルシウム濃度を低下させた可能性は否定できない。

最後に、運動の血中カルシウム代謝に及ぼす影響をみるために、我々独自に開発した走運動ストレスモデルを用いて、血中 Ca^{2+} 濃度への影響を調べた。

本研究により、牛乳それ自体の Ca^{2+} 濃度が高く、即効性にカルシウム作用を高める補食として有用

性が初めて示唆された。また運動も含め、一定のストレス下ではヒトも動物も同様に Ca^{2+} 濃度が変動することが明らかとなった。この機構や生理的意義は不明だが、栄養や運動の効果を判定する上で、血中 Ca^{2+} 濃度の変化を捉えることが有用なパラメーターの一つとなることが明らかとなった。

はじめに

「牛乳にはカルシウムが豊富で骨粗鬆症などの予防にも最適！」というキャッチフレーズは、日本国民の栄養摂取状況においてカルシウム摂取が唯一要求水準を下回る傾向を反映したものであろう。カルシウムの不足がもたらす影響は骨だけでない。脳も含めた全身の臓器に及び、精神性にも影響を及ぼすことが示唆されている。昨今、情緒的ストレスは小学生などの児童にもみられ、それが子供の起こす社会問題の誘因となっている可能性も示唆されている。カルシウム摂取やその代謝バランスのうまくとれた生活が、心身のバランスやストレス耐性に貢献することを明らかにすることは、引いては、牛乳の新しい摘要を確立する上でも重要となる。

脳への影響に関しては未だ具体的な知見はみられないが、最近、情緒的ストレスが血中のカルシウムイオン濃度(Ca^{2+})の低下を招き、それが慢性化することにより、迷走神経を介して胃を刺激し、胃潰瘍を引き起こすという仮説が粟生ら(1994)の一連の研究(2)3)4)により証明されている。一方、運動はカルシウムの歩留まりを上げ、骨代謝を盛んにすることが報告されているが(5)11)17)22)30)、血中のカルシウム代謝にどのような影響を及ぼすかについては不明な点が多い(8)。骨代謝にプラスに作用するという反面、オーバートレーニング症候群など(運動のやり過ぎによる慢性疾患)では、骨密度の低下(男性の長距離ランナーでもみられる)(Bilanine, 1989)6)に加え、抑うつ傾向がみられることも報告されている(9)10)16)。我々はこの点について、ラットの走運動ストレスモデルを用いて検討し、いわゆるLT(乳酸性作業閾値)強度よりも高い強度では血中 Ca^{2+} 濃度は低下するのに対し、LT以下の適度な運動では血中 Ca^{2+} 濃度は変わらず、安定するという知見を得ている(27)29)。おそらく、適度な運動は血中 Ca^{2+} 濃度のホメオステシス(恒常性)を維持しつつ、骨・筋の肥大や代謝の改善といった効果をもたらす刺激となるものと期待される。

本研究では、血中のイオン化カルシウム(Ca^{2+})濃度の上昇に貢献する、カルシウム添加物としての牛乳の位置づけを明確にすること(平成10年度)、さらに、運動トレーニングや牛乳(あるいは乳酸カルシウム)の摂取がストレスによる低カルシウム血症の防御に果たして有効かいなかなどについて(平成11年度)検討することを目的とした。これにより、牛乳摂取や適度な運動という日常的なライフスタイルの組み合わせが、脳を含めた全身のカルシウム代謝バランスの維持や健康につながることを改めて主張したい。

研究方法

I 実験1：牛乳、乳製品及びカルシウム添加物溶液中のCa²⁺濃度

購入が可能であった8種類の牛乳、乳飲料のCa²⁺濃度、pHを634Ca²⁺/pHアナライザー(チバ・コーニング社製)で測定した。また、その食品の経過日数における動態を調べるため、常時4℃で保存をし、10日間連続で同サンプルを測定した。8種類の牛乳、乳飲料の成分を明確にするために、食品成分表に実際の測定値に基づく、Ca²⁺濃度とpHについての測定値を加えた表を作成した(表1)。得られたデータは、各銘柄の成分表示(乳蛋白、カルシウム、ナトリウムなど)をリストアップし、Ca²⁺濃度と相関があるかどうかを検討した。

次に、N社製サンゴカルシウムパック(1g含有、他にアスコルビン酸0.5%、銀0.1%含有)を室温22±2℃の蒸留水で溶解した。溶解は説明書に記載されているように、200mlの蒸留水で1パックを溶かしたものを基本とし、1、2、3、5、7、10パックをそれぞれ200mlの蒸留水に溶かし、Ca²⁺濃度に対する容量依存性を調べた。溶液は遠心分離し、その上清を採って測定に供した。

表1 各種銘柄の牛乳ならびに乳製品の生化学的的成分表示

各成分含有量 品名	エネルギー	糖質	タンパク質	脂質	ナトリウム	カルシウム	カルシウムイオン	カルシウムイオン
	(kcal)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)	(mM) (mg)	/カルシウム (%)
Y社毎日骨太	156.00	17.50	11.90	4.40	156.00	650.00	1.89 75.55	11.62
農協 Ca 低脂肪乳	90.00	9.80	6.80	2.60	166.00	434.00	1.87 75.05	17.29
G社カルシウムの多い牛乳	126.00	11.00	6.40	—	98.00	318.00	2.02 80.96	25.46
M社北海道牛乳	172.00	—	8.00	10.00	111.00	273.00	1.92 77.06	26.23
三重県産牛乳	136.00	9.40	6.40	7.80	96.00	216.00	1.86 74.71	34.59
Y社3.5牛乳	132.00	9.50	6.40	7.60	103.00	206.00	2.00 80.06	38.86
三重県産コーヒー牛乳	121.00	17.90	3.60	4.00	65.00	130.00	2.17 86.89	66.84
G社カフェオレ	—	—	—	—	—	—	2.10 84.24	—
平均	133.29	12.52	7.07	6.07	113.57	318.14	1.98 79.31	31.84
標準偏差	23.15	4.06	2.51	2.82	35.54	175.12	0.11 4.53	18.16

— はデータが無いことを示す

II 実験2：牛乳摂取が血中Ca²⁺濃度に与える効果

1 被検者

週に4日定期的に運動を行っている者を運動群(3名)、1ヶ月以上運動を行っていない者を非運動群(4名)とした(表1)。実験に先立ち被検者全員にインフォームドコンセントを行い全員の同意を得た。被検者には、前日に摂取した食事の違いにより血中Ca²⁺濃度に影響がないようにするため、全員同じ食品を午後8時までには摂取し、実験開始まで断食、禁煙させた。実験前日、当日にPOMS(profile of mood state)を行い、直前の心理状況が正常かどうかを把握した。

2 乳飲料の摂取後の採血

ヒトの血中Ca²⁺濃度は、午後7時を座標軸の中心にして正の二次曲線を描く日内変動リズム(サー

カディアンリズム)があるので、実験は全て日内リズムの変化がみられない午前中(8:00~13:30)に行った。被検者には来室から30分間心身共にリラックスさせた。30分の安静後、サーフロー留置針(テルモ社製)を左腕の正中皮静脈に留置し、三方活栓と濃度5%のヘパリン生理食塩水で満たした延長チューブを装着し、さらに30分間安静にした後に、乳飲料摂取前の採血(1ml)を行った。採血終了後、5~8分間で1ℓを摂取させ、摂取直後、摂取後10分、30分、60分、120分、180分に採血を行った。室内の温度は常温 22 ± 2 ℃に設定した。

Ⅲ 実験3：ラットの走運動中の血中 Ca^{2+} 濃度

1 実験動物

本研究は、ヘルシンキ協定、並びに三重大学教育学部動物実験指針に基づいて行われた。

10~11週齢のWistar系雌ラット20匹を用いて10日間の走運動学習(表3)を行った。飼育環境は、室温 21 ± 1 ℃、湿度 60 ± 5 %に常温維持し、明暗サイクルは午前7時から午後7時の12時間とした。飼料には実験動物用固形飼料(オリエンタル酵母社製、実験動物用標準固形飼料MF)を用い、飲料水には蒸留水を使用し24時間自由に摂取できるようにした。走運動学習には小動物用トレッドミル(夏目製作所製、KN73)を用いた。ラットの体重を1日おきに測定し、動物の健康状態を把握した。

2 カニューレーション手術とその後の処置

10日間の走運動学習の後、ペントバルビタール(40mg/体重100g)腹腔内注入による麻酔下において、外頸静脈にカテーテルを留置する手術を行い、運動中における連続採血が可能な状態にした。血液の逆流を防ぐためにカテーテル内をP.V.P溶液(40%ポリビニールピロリドン生理食塩水)で満たして栓をし、緑膿菌の繁殖によるカテーテルのつまりやリンパ筋の腫れを防ぐために抗生物質(ストレプトマイシン)を皮下に注射した。

3 採血

血中 Ca^{2+} 濃度には日内変動リズム(サーカディアンリズム)19)があることが報告されていることから、実験は全て日内リズムに変化のない午前中に行った(7:00~13:00)。 Ca^{2+} は通常使用される抗血液凝固剤であるヘパリンと強く結合し、その濃度を变化させる可能性があるため、粟生ら3)4)が行った調整法と同様に、 Ca^{2+} 測定用のバランス・ヘパリン(チバコーニング社製、2000IU/ml)を使用した。ヘパリン濃度は血液1ml当たり20IUと設定した。カテーテル内を満たしているヘパリン生理食塩水にも Ca^{2+} の吸着が考えられるため、予備採血として200 μ lの採血を行った。温度変化や血中の CO_2 の損失によるpHの変化にも Ca^{2+} は敏感に反応するため、シリンジの血液部位の空気との接触を避け、5分以内に検体を測定するように心がけた。

4 漸増負荷走行テスト

血中 Ca^{2+} 濃度が運動強度依存的にどのような変化を示すかをみるために漸増負荷ランニング中に連続採血を行った。安静時の採血は、トレッドミルにラットを乗せ60分後に行った。採血は運動前10分、運動後、10分毎に3回採血を行い、運動終了後30分に回復時の採血を行った。採血は1回に

50 μ l行った。

IV 測定項目

1 血中Ca²⁺濃度/pH測定

検体を分離せずに全血での測定が可能である⁶³⁴Ca²⁺/pHアナライザー(チバ・コーニング社製)を使用した。これは、カルシウムならびにpH電極を内蔵したものである。Ca²⁺濃度はpHによる影響を受けるので、国際的に認められている補正式を用いた⁷⁾。

2 血中総Ca濃度、血中FFA濃度測定

血液を遠心分離器によって分離させ血清を採取し、酵素法により測定した。

V 統計処理

得られたデータは全て平均値±標準誤差で表した。統計上の比較には分散分析(ANOVA)を用いた後、ポストホックテストとしてFisherのPSLD法を用いた。なお、有意水準はP<0.05とした。

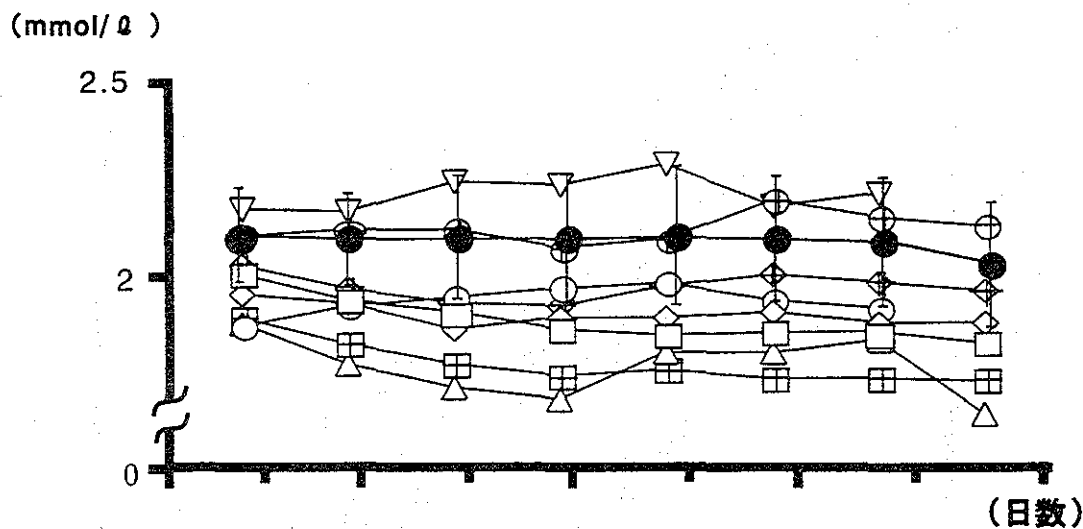
実験結果

I 実験1

入手した牛乳ならびに乳製品を4℃で10日間保存し、その間の8日間のCa²⁺濃度変化を検討した。平均で1.98mMであったが、最大と最小値との較差は、最大で0.31mM(12.4mg)であった(表1)。牛乳のみでの比較では、最大が2.02mMと最小が1.86mMで、その較差は0.24mM(9.6mg)であった。血中では0.05mMの違いが生理的な変化を引き起こす最大の濃度差である。水道水中からは極微量(Ca²⁺: 0.22mM, pH: 7.67、3例の平均)であり、信頼性を超えるものであった(図には示していない)。8日間での変化をみると、Ca²⁺濃度は漸減する傾向がみられた(図1)。農協Ca牛乳では、最大で0.23mM(9.21mg)低下し、これは1日目の値を100%とすると12.3%の低下となった。Ca²⁺濃度測定と同時に測定したpH値はカルシウム濃度と負の有意な相関をもつことがわかった。牛乳はいずれも製造年月日が数日以内の違いであった。次に、Ca²⁺濃度に影響する最も重要な因子としての牛乳ならびに乳製品中のpHの変動を検討した。8日間微妙な変化を示していることから、2サンプルを除き62検体におけるCa²⁺濃度とpHの値の相関を調べた。その結果有意な高い負の相関関係がみられた(図2)。pHの増減に関する他の因子については不明だが、牛乳や乳製品のパッケージに表示された成分表をもとに、冷蔵一日目において相関をとってみたがいずれも有意なものとはならなかった。さらに、総カルシウム含量に対するCa²⁺濃度の割合を重量比で計算した(表1)。その結果、例外的に高い割合を有する三重県産コーヒーやG社カフェオレを除くと、Y社の3.5牛乳がもっとも高い(35.86%)を示し、三重県産の牛乳(34.59%)がそれに準じた。カルシウム含量が最も多い(650mg)ことをセールスポイントとするY社製骨太牛乳は意外にも1.89mMとCa²⁺では下から2番目の低い値を示した。

次に、市販のN社製サンゴカルシウムパックを使用法に沿って水に溶出し、その上澄み液中のCa²⁺濃度、pHを測定した。その結果、明らかにパックの増加に比例してCa²⁺濃度が増加した。使用法で記載された方法の5倍にあたる5パック/200mlでは1.5mMと牛乳の平均値1.98mMよりも低く、7パック/200mlで初めて牛乳のレベルを超えた。これは、7パック使って初めて牛乳並みということの意味する(図3)。

牛乳のカルシウムイオンの変化



牛乳のpHの変化

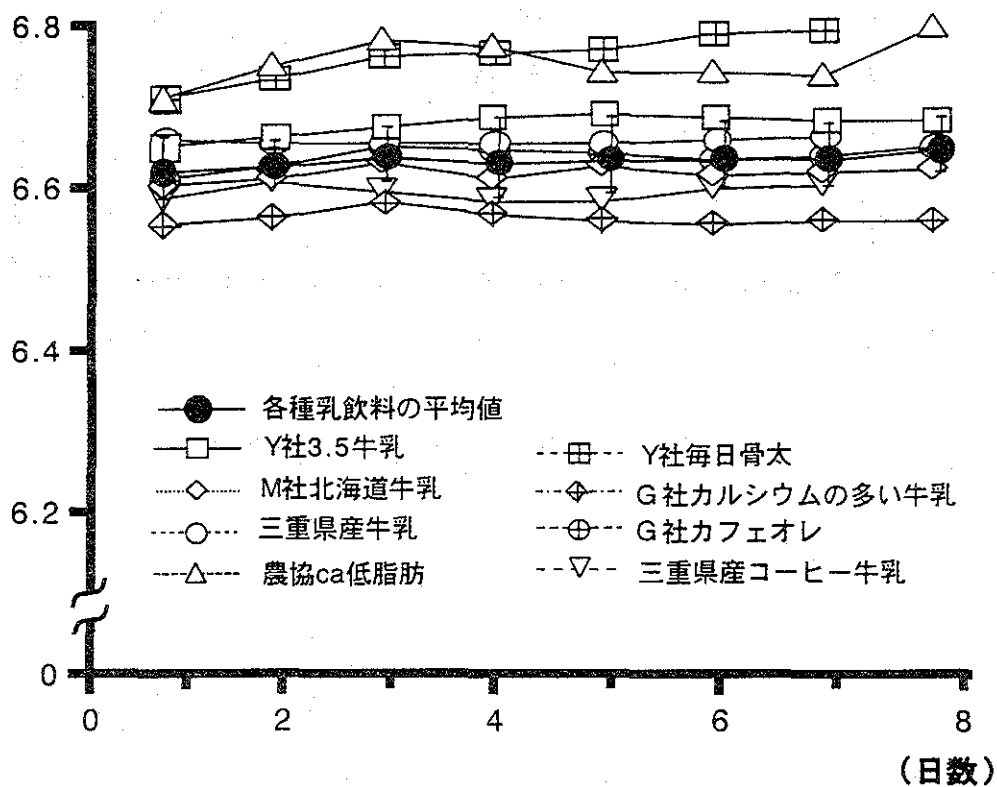


図1 各種乳飲料のカルシウムイオンとpHの経日的変化

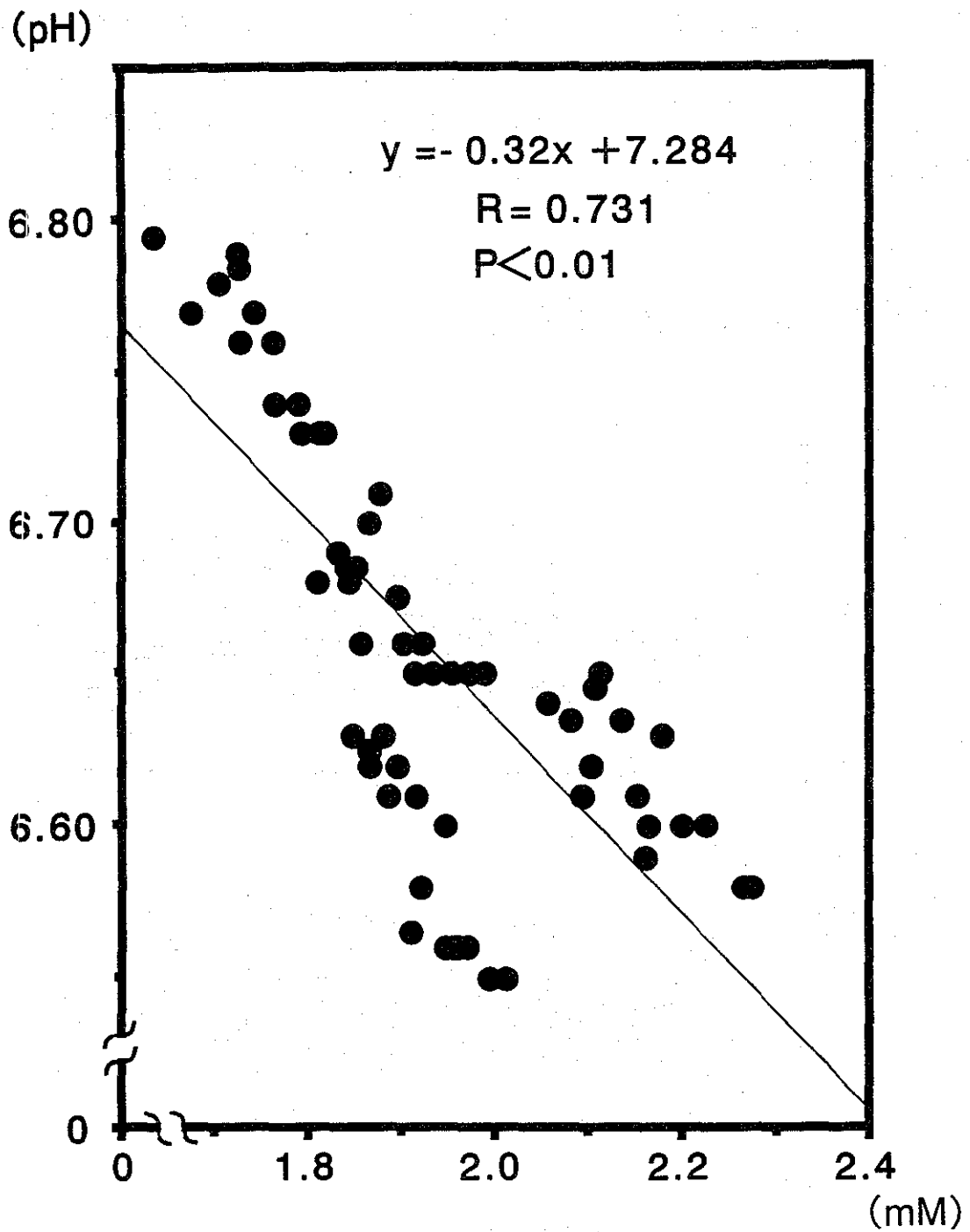
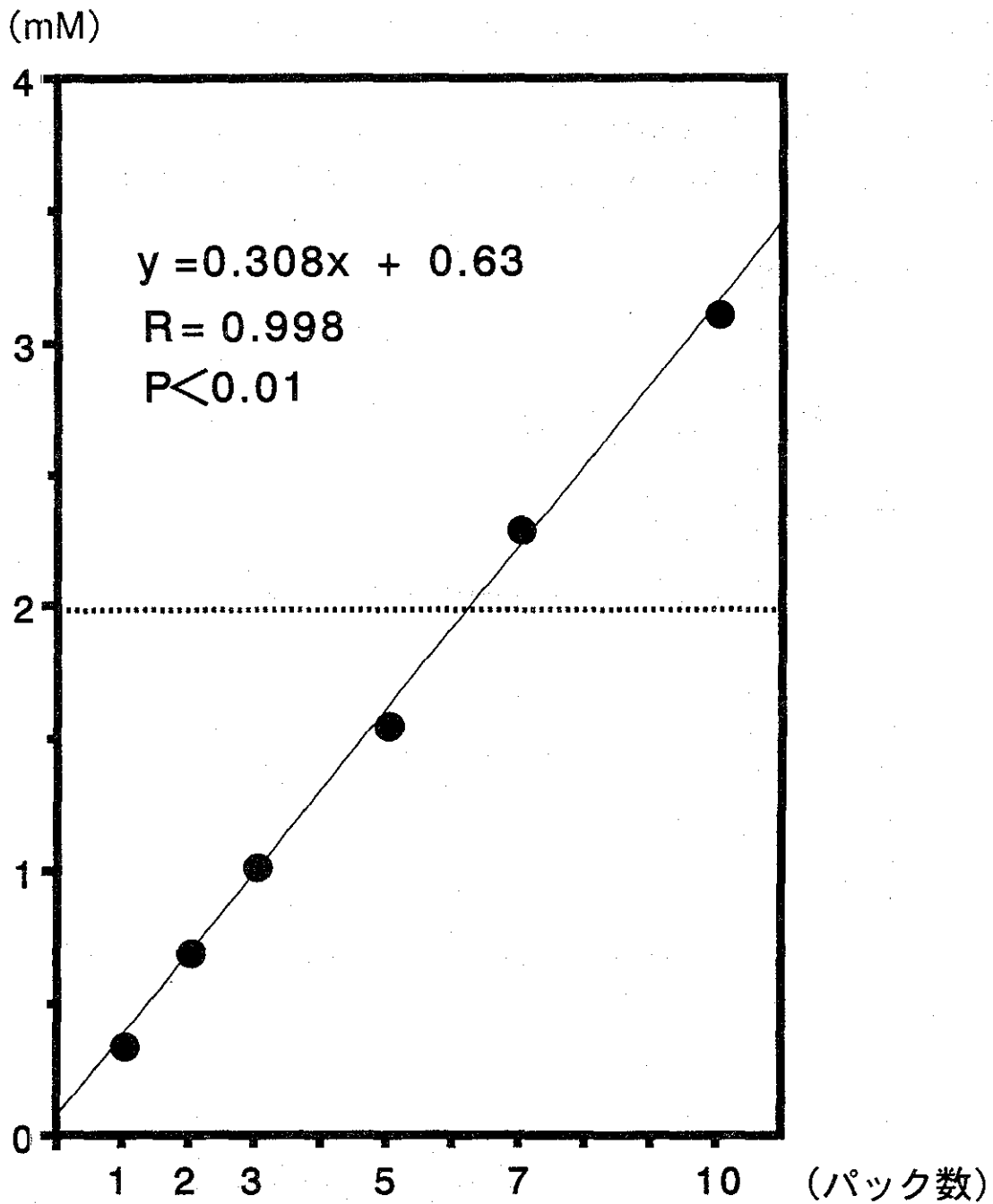


図2 カルシウムイオンとpHの相関図



..... 牛乳に含まれる平均カルシウムイオン

1パック当たり 1gのサンゴカルシウムを含む

図3 N社製 サンゴカルシウムパックの容量依存性

II 実験2

被検者に入手できた乳飲料中もっともCa²⁺を多く含む三重県産コーヒー牛乳を1ℓ摂取させ、血中Ca²⁺濃度やpHへの影響を調べた。対照群には、牛乳と同カロリーのジュース(ブドウ糖を使用した)を調整して同量飲ませ効果を比較した。データは、図4ならびに図5にまとめて示した。

まず対照群では、同じ被験者であったが、体調その他の理由で運動群1名、非運動群2名しかデー

タが得られなかったことから、3名データを合計し図に表した(図4)。その結果、血中Ca²⁺濃度、総カルシウム含量、ならびに血中pH値ともに、有意な変化はみられなかった。これに対して、実際に乳製品を飲んだ実験では、運動群、非運動群に分けて検討し、ともに有意な変動が見られた(図5)。運動群の血中Ca²⁺濃度は、摂取前(pre)に対して摂取直後には有意な低下がみられ(p<0.05)、摂取後10

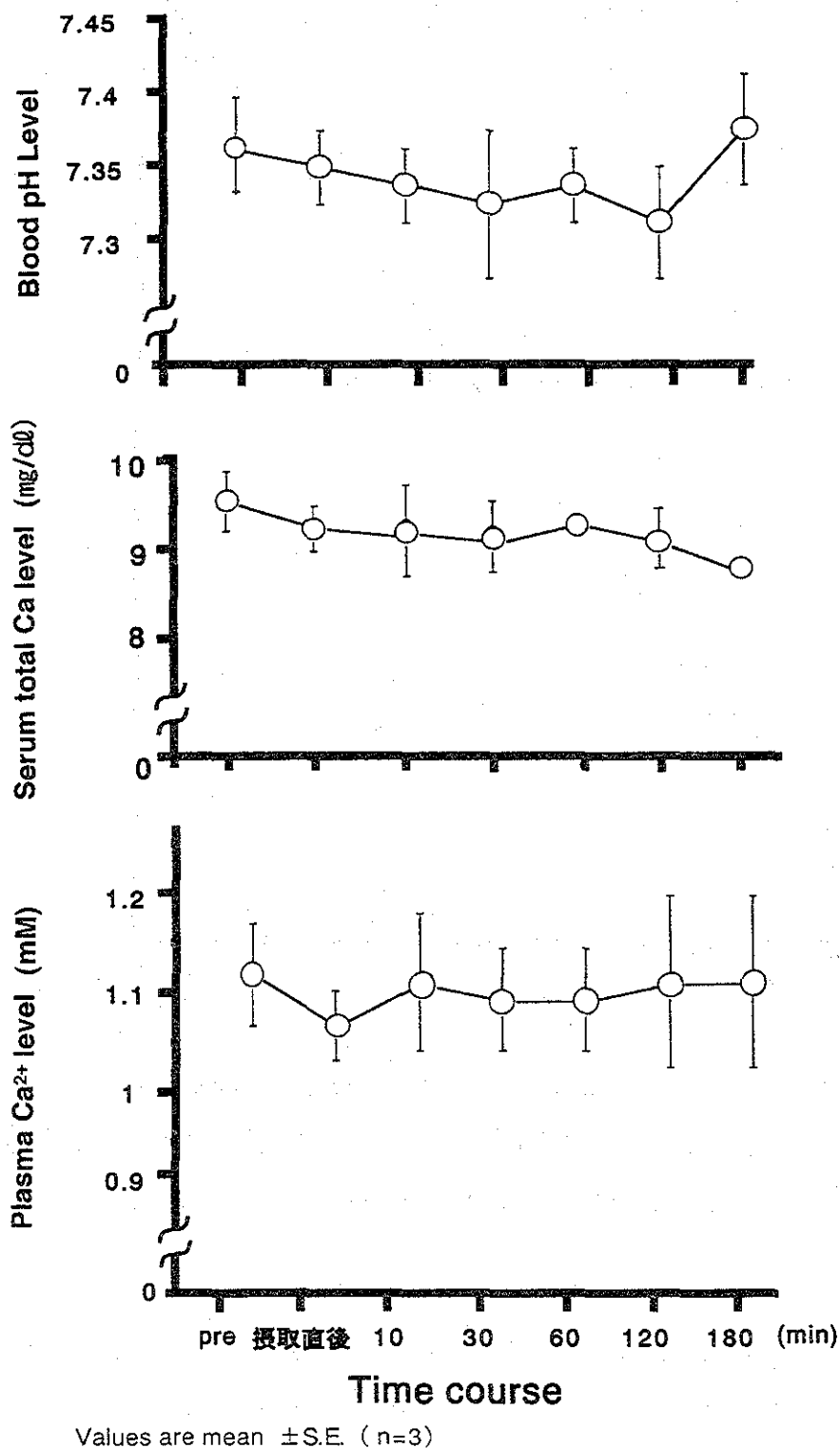
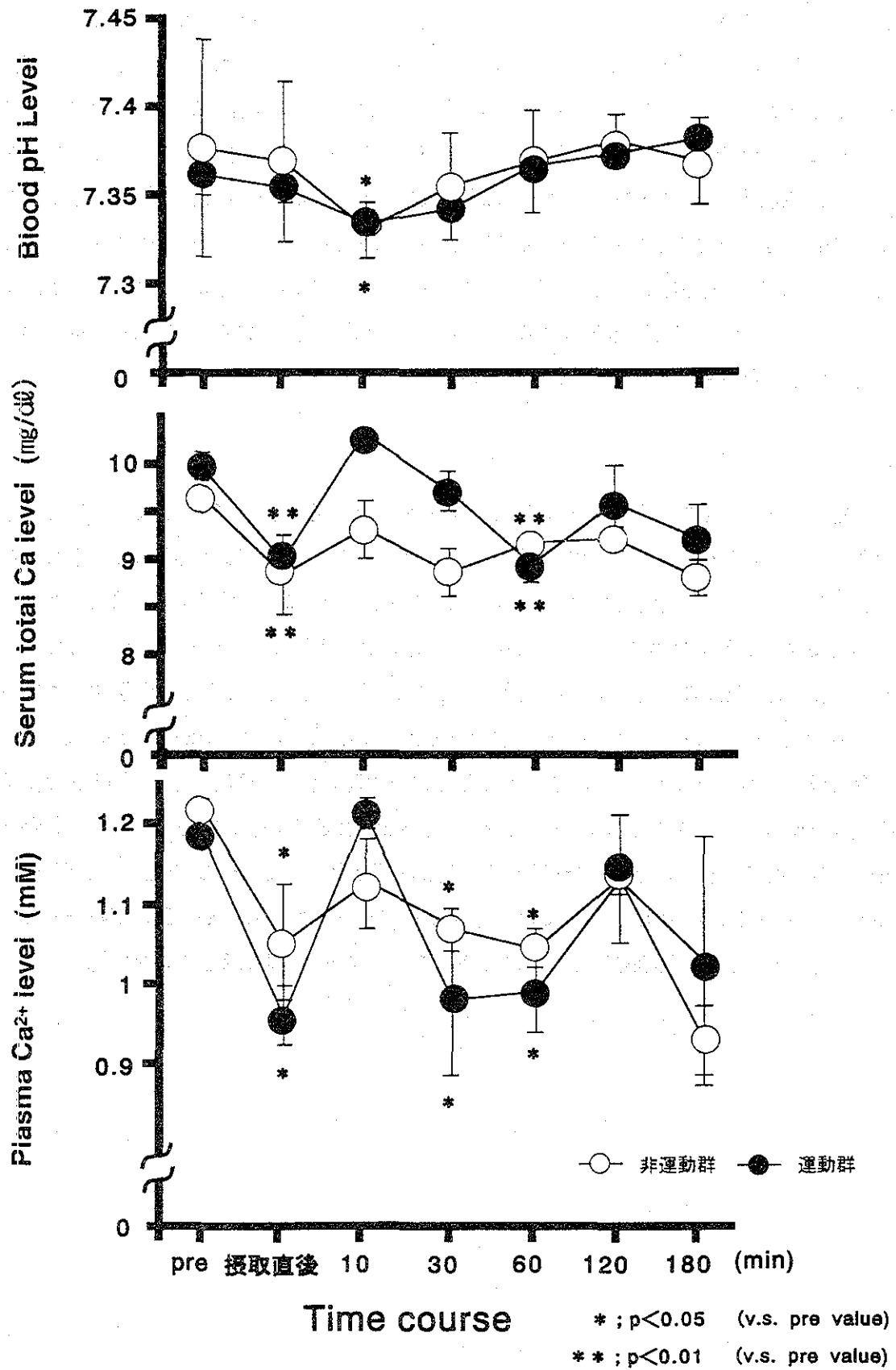


図4 イオン化カルシウムを含まない食品の摂取によるCa²⁺、血中総Ca濃度、血中pHの変化



Values are mean ± S.E. (運動群 n=3、非運動群 n=4)

図5 乳飲料の摂取によるCa²⁺、血中総Ca濃度、血中pHの変化

分に回復した。非運動群の血中 Ca^{2+} 濃度は、摂取前(pre)に対して有意な低下がみられた($p < 0.05$)が、摂取後10分時回復はみられなかった。同実験の運動群の血中pHにおいては、摂取直後に対して摂取10分後に有意な低下がみられ($p < 0.01$)、摂取後60分に値が回復した。非運動群の血中pHにおいては、運動群と同様に摂取後10分に有意な低下が見られたが($p < 0.05$)、摂取前の値に回復したのは摂取後120分であった。運動群の血中総Ca濃度は、摂取前(pre)に対して摂取直後に有意に低下し($p < 0.05$)、摂取後10分に摂取前の濃度に近づいたが、その後低下傾向が見られた。非運動群の血中総Ca濃度は、摂取前(pre)に対して摂取直後に有意に低下し($p < 0.05$)その後有意な変化はみられなかった。POMSの結果、実験前日と比較して実験当日疲労のレベルに上昇傾向が見られ(平均63~67)、活力のレベルの低下傾向が見られた(平均71~65)(図は示していない)。

III 実験3

2週間の走運動学習の期間中体重が増加したが(図に示していない)、手術1日後、手術2日後に減少し、手術3日後、4日後に回復し始め、採血時には手術直前の体重にほぼ回復した。漸増負荷走行テストにおける、血中 Ca^{2+} 濃度、総カルシウム、ならびに血中pHについては図6にまとめて示した。血中 Ca^{2+} 濃度では安静時に比べ10m/minの強度では有意な変化はみられなかったのに対して、20、30m/minと低下し、30m/minの強度では有意に低下し($p < 0.01$)、運動終了とともに回復する傾向がみられた。血中pHは安静時に比べ10、20m/minの強度までは有意な低下を示さなかったが、30m/minの強度では有意な低下を示し($p < 0.01$)、運動終了とともに安静時の値に回復した。血中総Ca濃度は有意な差がみられなかった。血中乳酸は安静時に比べ10m/minの強度では有意な変化はみられなかったが、20、30m/minの強度では有意に上昇し($p < 0.01$)、運動終了とともに安静時の値に戻った(図6)。血糖値は安静時に比べ10m/minの強度においては有意な変化が見られなかったが、20、30m/minの強度では有意に上昇し($p < 0.01$)、運動終了とともに安静時の値に戻った(図は示していない)。

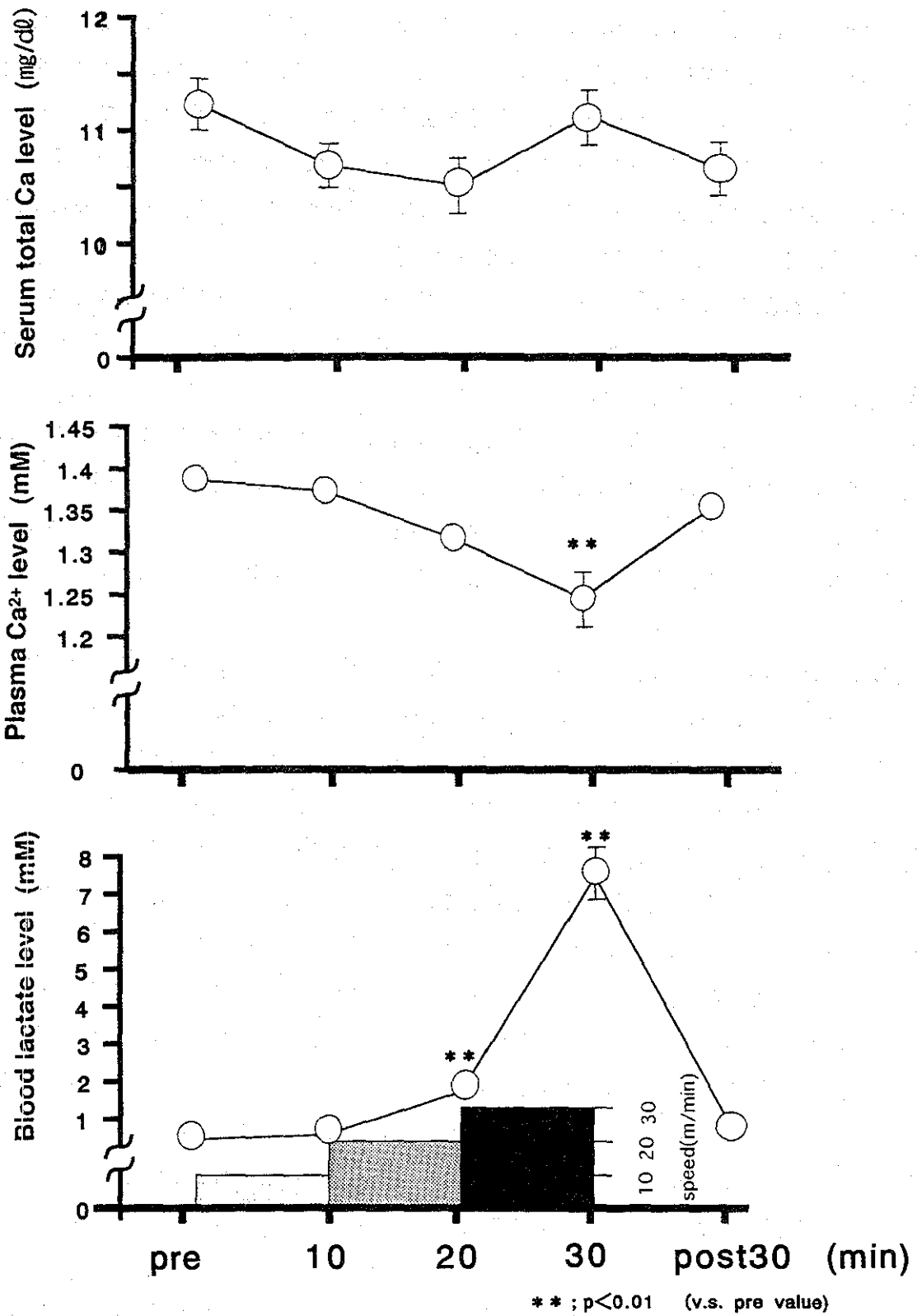


図6 速度漸増ランニングテスト中の血中乳酸濃度、Ca²⁺濃度、および血清総Ca濃度の変化

考 察

本研究は、牛乳や乳製品中のカルシウムの総量ではなく、体内で素早く吸収され、生理活性の高い

カルシウムイオン(Ca^{2+})濃度の変化に着目した、実験Ⅰでは、牛乳のカルシウム添加物としての有用性の確認について、実験Ⅱでは、実際にヒトに牛乳を飲ませ、血中 Ca^{2+} 濃度への反映がどの程度であるかを検討し、実験Ⅲでは、運動中の血中 Ca^{2+} 濃度の変化を再検討した。栄養学などで成された研究の多くは総カルシウムについてのものがほとんどであり、イオン化して直接細胞に影響し得る Ca^{2+} 濃度に敷衍したものは極めて少ない。本研究では、臨床用に開発され、九州大の粟生ら(1994)2)3)4)によりその有用性が確認されている高感度 Ca^{2+} 濃度測定器を用いた。

実験Ⅰでは、これまでともすると吸収性において疑問が投げかけられ、珊瑚やウニなどのカルシウム添加物の台頭を許してきた、牛乳の持つカルシウム添加物としての有用性を改めて明らかにし、その価値を再認識できればと計画された。その結果、水道水中にカルシウムイオンが僅かしか(0.22mM)検出できないこと、さらに、カルシウム添加物として健康に良いと市販されているN社のサンゴカルシウムを挙げ、通常の使用法と比較したところ、牛乳(およそ2mM)は平均4~5倍高いカルシウムイオンを有することが明らかとなった。これは、牛乳が総カルシウムだけでなく、カルシウムイオン添加物としての有用性を初めて示すものである。試算ではコストから言ってもおよそ40円近く牛乳の方が安いことも明らかとなった。

日本人のカルシウム不足は、昭和初期のカルシウムの平均摂取量(270mg)からは随分と改善されてきているが、それでもまだ栄養所要量を唯一下回っている栄養素である(15)。牛乳はそれを補い得る食品として宣伝されてはいるが、実際に消化され水に溶解し、イオン化した場合のレベルあるいは吸収に関する具体的なデータはそれほど十分ではない。カルシウムは小腸の吸収上皮細胞を介して能動的かつ受動的に吸収され、さらに血液によって運搬されて骨に吸収され初めて骨形成の基質となる(20)21)24)。さらに、摂取量と吸収量との関係をも、例えば600mg以上のカルシウムを摂取しても実際に吸収されるカルシウム量は600mgを超えないことなどが示唆されている(24)。したがって、単にカルシウム含量の多い食物を摂取すればいいというものではない。その意味で、吸収性に優れた牛乳や乳製品中に多量の Ca^{2+} 濃度が含まれていることを明らかにした本研究のデータは、牛乳の有用性を新たに示す知見として評価される。牛乳の銘柄により、さらには、冷蔵する日数により、牛乳中の Ca^{2+} 濃度は低下する傾向がみられた。これは、牛乳中の Ca^{2+} 濃度とpHが高い負の相関を示したことから、pH水準の高さ、あるいは、日を追ってのpHの増加が、牛乳中の Ca^{2+} 濃度の低下に関与したと考えられる。pHは蛋白や脂質とCaとの結合の親和性を低下させ、 Ca^{2+} 濃度を増加させることが知られている(25)31)33)。

実験Ⅱにおいて、実際にヒトに飲ませ、どの程度血中のイオン化カルシウム濃度に反映されるかを検討したが明らかな増加を確認することはできなかった。事前に、同じ被験者にカテーテルを挿入し、牛乳と同量の水を飲ませた際の前後の血液サンプルについて血中 Ca^{2+} 濃度やpHを測定したところ摂取直後の血中 Ca^{2+} 濃度低下は両群で同様に認められた。また、被験者を運動を行っている者といない者に分け、運動習慣の有無が牛乳摂取による血中 Ca^{2+} 濃度及び血中総Ca濃度に及ぼす影響を検討した。運動群、非運動群ともに Ca^{2+} ならびにCaはともに摂取直後有意な低下を示したが10分後に回復した。

その回復度は運動群が非運動群よりも大きかった。これらの低下現象は、その反応時間を考えると消化吸収による影響というより摂取自体が精神的なストレスを生じさせた結果かもしれない。大量(1リットル)の牛乳摂取により、胃への機械的、化学的刺激が大きく、自律神経胃分枝を介してガストリンなどを初めとする各種ホルモン因子(グルカゴン、ヒスタミンなど)、あるいはストレスホルモンなどが複合的に作用し、粟生らが証明したストレス性低カルシウム血症が引き起こされた可能性も否定できない(1)13)18)23)26)。牛乳摂取後の Ca^{2+} 濃度の回復が運動群>非運動群の傾向は血中の総カルシウム濃度でもほぼ同様であったことは、骨髄などのカルシウムプールとの交換が生じている可能性がある。その具体的な原因については不明である。一つの可能性として、トレーニングにより心理的ストレスが減弱していたためかもしれない。ラットでの知見であるが、一ヶ月の遊泳トレーニングを行ったラットは非運動群と比較して、新規ストレスに対するACTH分泌応答が減弱することが報告されている(32)。

本研究では、ラットと同様、ヒトでも血中の Ca^{2+} は微妙な変化をし得ることが判明し、牛乳摂取という行為それ自体が、血中カルシウム代謝に影響することが明らかとなった。今後、運動負荷や計算など、いくつかのストレス課題に対する血中 Ca^{2+} 濃度の低下などが明らかとなれば、牛乳やカルシウム製剤などの摂取効果や運動トレーニングの影響などを見積もる上での有用なモデルが作製できる可能性がある。もし可能ならば、平成12年度の計画で盛り込みたいと考えている。

最後に、漸増負荷走行テストにおける血中 Ca^{2+} 濃度の動態を検討する実験を行った結果、強度20m/min以上の運動によって血中 Ca^{2+} 濃度が有意に低下することが確認された(27)。また、血中総Ca濃度はLTを超える運動強度でも変化しないことが新たに示された。LT以上の強度の運動はエネルギー需要の増加に従い、アドレナリンやグルカゴンの働きによる血中FFA(遊離脂肪酸)が上昇することが示唆される。このFFAはアルブミンと Ca^{2+} の結合の親和性を上げることが知られており(33)、加えて運動中にはアルブミン濃度が上がる報告もあることから、運動によるFFAがアルブミンとの親和性を上昇させ、アルブミン濃度自体も上昇することで、アルブミンと Ca^{2+} との結合が増加する割合を低下させた結果血中 Ca^{2+} 濃度が低下した可能性もある。Hofuman(1979)ら(14)が初めて報告し、粟生らが(2)3)4)18)さらにその機構の解明を試みたラットによる拘束ストレスは、血中 Ca^{2+} 濃度の低下と同時に血中総Ca濃度も低下されることから、運動ストレスは他のストレスと異なったメカニズムを持つことを意味している。運動ストレスによる血中 Ca^{2+} 濃度の低下は、我々の身体にどのような影響を与えるのかは今後の研究課題である。

本研究では、ヒトや動物の血中 Ca^{2+} 濃度に焦点を当て、カルシウム添加物としての牛乳の有用性について検討するとともに、運動ストレスの影響を動物で再検討した。その結果、ヒトでもラットでも、心理的ストレスや運動ストレスなどにより血中 Ca^{2+} 濃度が影響を受けることが明らかとなった。平成11年度のプロジェクトでは、これらの基礎的データをもとに、運動やカルシウム摂取が、拘束ストレスによる低カルシウム血症にどのような効果をもたらすかについて動物を用いて詳細に検討する。

参考文献

1. Aliapoulos, M. A., Morain, W. D., & Kakoyanis, G. P. (1973). Glucagon as a hypocalcemic and hypophosphatemic agent in the rat. *Gastroenterology*, 65, 912-918.
2. Aou, S., Ma, J., Hori, T., & Tashiro, N. (1994). Hypothalamic linkage in stress-induced hypocalcemia, gastric damage, and emotional behavior in rats. *Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 36)*, 267, R38-R43.
3. 栗生修司、堀 哲郎. (1995). 視床下部を中心とする性行動・情動行動制御機構：視床下機能の新しい側面. *日本生理誌*, 57, 155-163.
4. Aou, S., Ma, J., & Hori, T. (1993). Hypothalamic involvement in stress-induced hypocalcemia in rats. *Neurosci. Lett.*, 158, 197-200.
5. 麻直美. (1993). 運動と骨—栄養学的立場から—. *The Bone*, 6, 37-41.
6. Bilanin, J. E., Blanchard, M. S., & Russek-Cohen, E. (1989). Lower vertebral bone density in male long distance runners. *Med. Sci. Sport Exercise.*, 21, 66-70.
7. Burritt, M. F., Cormier, A. D., Maas, A. H. J., Moran, R. F., & O, C., K. M. (1987). Methodology and clinical applications of ion-selective electrodes. : *Proceedings of an international symposium.*, Danvers (MA).
8. Cunningham, J., Segre, G. V., Slatopolsky, E., & Avioli, L. V. (1985). Effect of heavy exercise on mineral metabolism and calcium regulating hormones in humans. *Calcif. Tissue Int.*, 37, 598-601.
9. Dishman, R. K. (1997). Brain monoamines, exercise, and behavioural stress : animal models. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 29, 63-74.
10. Dunn, A. L., & Dishman, R. K. (1991). Exercise and the Neurobiology of Depression. *Exer. and Sports Sci. Rev.*, 19, 41-98.
11. 江澤郁子、荒井富佐子. (1982). 発育期のラットの運動負荷によるカルシウム利用効果. *家政学雑誌*, 33, 614-618.
12. 藤田拓男. (1989). カルシウムの驚異：生命の源・カルシウムの科学. 東京：講談社.
13. Gildersleeve, D. L., Pearson, T. A., Baghdiantz, A., & Foster, G. V. (1975). Effect of ACTH, alpha-MSH, and beta-Lipotropin on calcium and phosphorus metabolism in the rabbit. *Endocrinology*, 97, 1593-1596.
14. Hofuman, P., Schwille, P. O., & Thum, R. (1979). Hypocalcemia during restraint stress in rats. *Res. Exp. Med.*, 175, 159-168.
15. 厚生省公衆衛生局栄養課編. (1981). 要説、日本人の栄養所要量. 東京：第一出版.
16. Kuiper, H., & Keizer, H. A. (1988). Overtraining in elite athletes. *Sports Med.*, 6, 79-92.
17. Ljunghall, S., Joborn, H., Lundin, L., Rastad, J., Wide, L., & Akerstrom, G. (1985). Regional and sys-

- temic effects of short-term intense muscular work on plasma concentration and content of total and ionized calcium. *Europ. J. Clin. Inv.*, 15, 248-252.
18. Ma, J., Aou, S., Matsui, H., & Hori, T. (1993). Gastric vagus mediates immobilization-induced hypocalcemia in the emotional behavior in Wistar Kyoto rats. *Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 34)*, 265, R609-R614.
 19. Markowitz, M., Rotkin, L., & Rosen, J. F. (1981). Circadian rhythms of blood minerals in humans. *Science*, 213, 672-674.
 20. 森内幸子 (Ed.). (1988). カルシウムの吸収. 東京: 医学書院.
 21. 内藤 博. (1986). カゼインの消化時生成するホスホポリペプチドのカルシウム吸収促進機構. *日本栄養・食料学会誌*, 39, 433-439.
 22. 中野昭一, 栗原 敏. (1982). 図説・運動の仕組みと応用. 東京: 医歯薬出版.
 23. Norberg, H. P., Schulak, J. A., Atlas, B., & Kaplan, E. L. (1976). Histamine-induced hypocalcemia in the rat. *Metabolism*, 25, 131-134.
 24. Nordin, B. E. C., Wilkinson, R., Marshall, D. H., & Gallagher, J. C. (1976). Calcium absorption in the elderly. *Calcif. Tissue. Res.*, 21, 442-447.
 25. Pedersen, K. O. (1972). Binding of calcium to serum albumin. II. Effect of pH via competitive hydrogen and calcium ion binding to the imidazole groups of albumin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 29, 75-83.
 26. Schulak, J. A., & Kaplan, E. L. (1975). The importance of the stomach in gastrin-induced hypocalcemia in the rat. *Endocrinology*, 96, 1217-1220.
 27. 征矢英昭、柴原正和、加藤佳子、花井淑晃、浜中健二、大森武則. (1997). 運動ストレスが血中遊離カルシウム濃度調節に及ぼす影響. *明治生命厚生事業団第12回健康医科学研究助成論文集*, 75-85.
 28. 征矢英昭 (1996). 運動とホルモン. 東京: 新興交易医書出版.
 29. 征矢英昭 (1994). 運動ストレスは他のストレスと質的に異なるか?. *運動生化学*, 6, 17-29.
 30. 竹倉宏明、田巻弘之、藤波奈穂子. (1996). 持久的トレーニングがラット小腸におけるカルシウム吸収能及び骨形成に及ぼす影響. *体力研究*, 91, 101-108.
 31. Toffaletti, J., & Abrams, B. (1989). Effects of in vivo and in vitro production of lactic acid on ionized, protein-bound, and complex-bound calcium in blood. *Clinical Chemistry*, 35, 935-938.
 32. Watanabe, T., Morimoto, A., Sakata, Y., Tan, N., Morimoto, K., & Murakami, N. (1992). Running training attenuates the ACTH responses in rats to swimming and cage-switch stress. *J. Appl. Physiol.*, 73, 2452-2456.
 33. Zaloga, G. P., Willey, S., Tomasic, P., & Chernow, B. (1987). Free fatty acids alter calcium binding: a cause for misinterpretation of serum calcium values and hypocalcemia in critical illness. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64, 1010-1014.