

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22796

研究課題名（和文）スポーツ腎臓とは？：高強度持久性運動トレーニングに伴う腎臓の生理的適応の探索

研究課題名（英文）The Athlete's Kidney: High-Intensity Exercise-Induced Renal Adaptations

研究代表者

前田 清司（Seiji, Maeda）

早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授

研究者番号：30282346

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：高強度の運動が腎臓に及ぼす影響に関する科学的エビデンスは十分に蓄積されていない。そこで本研究では、高強度の運動が腎臓に及ぼす詳細な影響を明らかにするための実験的研究を実施した。その結果、腎微小循環動態を反映するバイオマーカーである尿中L型脂肪酸結合蛋白値が高強度運動（漸増最大負荷運動やフルマラソン）後に顕著に増加する（腎微小循環動態が悪化する）ことが明らかになった。しかし、これらの運動が腎臓に及ぼす影響には大きな個人差があった。今後の研究において、この個人差（腎臓の生理的適応）を規定する要因を明らかにする必要があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、漸増最大負荷運動やフルマラソンが腎臓に及ぼす詳細な影響とその機序の一部を明らかにした。この研究成果をきっかけに将来的に「スポーツ腎臓」の概念が確立されれば、その学術的意義は非常に大きく、運動生理学の教科書に新たな一章を書き加えられる可能性を含んでいる。さらに、本研究で得られた一連の研究成果は、慢性腎臓病の重症化予防に対して運動が果たす役割を明らかにする上で重要な知見となる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：There is a need to accumulate mechanistic insights into the effects of high-intensity exercise on the kidneys because emerging evidence demonstrates a U-shaped association between health benefits and dosage of exercise. Thus, we have performed some experimental studies investigating the impacts of short- or long-term strenuous exercise on the renal health. Consequently, our studies demonstrated that high-intensity exercise caused a transient elevation in urinary liver-type fatty acid-binding protein levels which reflects the degree of tubular hypoxia/ischemia and tubulointerstitial damage. These findings significantly extend our prior knowledge of renal health under strenuous exercise conditions. However, the acute impacts of extremely strenuous exercise on the kidneys differed substantially between the individuals. Future studies are needed to examine the potential determinants of the high-intensity exercise-induced renal adaptations.

研究分野：スポーツ医学

キーワード：高強度運動 フルマラソン スポーツ腎臓 腎微小循環動態 尿中L型脂肪酸結合蛋白 尿中アルブミン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

身体の臓器の中で腎臓は、安静時に心拍出量の 20~25%程度に当たる毎分 800~1000 mL もの血流配分を受ける極めて重要な臓器である。しかし、高強度運動時には、血流の再配分によって腎臓の血流量が犠牲になることで活動筋への血流配分が選択的に増加する。こうした現象から、継続的な高強度運動は腎臓に多大な負荷をかけるため、腎臓にとっては「悪」と考えられてきた。一方で、我々が過去に実施した横断的検討では、有酸素性運動能力(最高酸素摂取量)が高値を示す者ほど腎微小循環動態の悪化を反映するバイオマーカーである尿中 L 型脂肪酸結合蛋白値が低値を示すことが明らかになった(Kosaki, Maeda et al., *Clin Exp Nephrol* 2018)。このことから、継続的に高強度の運動を実践することにより、腎臓に何らかの生理的な適応(虚血耐性など)が生じることが示唆された。しかし、高強度運動が腎臓に及ぼす影響を詳細に検討している実験的研究は圧倒的に少なく、科学的エビデンスが十分に蓄積されていない。一方で、運動に伴う臓器適応に関するこれまでの研究では「スポーツ心臓」に関する検討が数多くなされており、「病的肥大心」との特性や形成過程の違いなどが明らかになっている。このような「スポーツ心臓」に関する研究成果は、心血管疾患の発症予防に運動がどのように貢献できるのかを理解する上で重要な知見を提供している。これに対して、本研究計画をきっかけに「スポーツ腎臓」の概念が将来的に確立されれば、学術的に大きなインパクトを残すだけでなく、その一連の研究成果は、慢性腎臓病の重症化予防に対して運動が果たす役割を示す上で重要な知見になると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、高強度の運動が腎臓に及ぼす詳細な影響を明らかにすることを目的とし、高強度持久性運動トレーニングに伴う腎臓の生理的適応(スポーツ腎臓)に関する基礎的知見の集積に取り組んだ。

3. 研究の方法

本研究では以下に示す 2 つの実験的研究を実施した。

実験 : 健常成人における短時間の高強度運動が腎臓に及ぼす急性的な影響

〔研究対象者〕地域情報誌への広告掲載等により募集した成人男女 132 名のうち、過去に重篤な腎疾患の既往歴がなく、腎機能が正常な成人男女 116 名(年齢: 24~83 歳)を対象とした。

〔測定プロトコル〕研究対象者には、測定開始 12 時間以内の水以外の飲食および 24 時間以内の激しい運動を控えるよう指示した。測定当日は、まず、運動前の測定として、採血、採尿、血圧測定などを実施した。その後、自転車エルゴメーター(75XL, コンビウエルネス社製)を用いて漸増最大負荷運動で実施した。具体的には、まず 2 分間のウォーミングアップ(20 W)を行い、その後 1 分毎に 10~20 W ずつ運動負荷を漸増させ、次に示す終了基準のいずれかを満たすまで運動を継続させた。(1) 最大心拍数が 220 - 年齢以上、(2) 自覚的運動強度(RPE)が 19 以上、(3) 呼吸商が 1.2 以上、(4) ペダリング速度が 55 rpm 以下。漸増最大負荷運動中における呼気動態は、呼気ガス分析装置(AE-300S, ミナト医科学社製)を用いて測定した。運動終了後は、クールダウンを行い、その後、なるべく速やかに初尿を採取した。なお、全ての測定は室温を 24~26℃ に調節した静かな実験室で実施した。

〔測定項目〕体組成(身長、体重、体格指数など)、血液生化学検査(HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、血糖、クレアチニン、シスタチン C など)、尿生化学検査(アルブミン、L 型脂肪酸結合蛋白、クレアチニンなど)、上腕血圧・心拍数など

実験 : 若年男性における長時間の高強度運動(フルマラソン)が腎臓に及ぼす影響

〔研究対象者〕研究説明チラシ等により募集した若年男性 23 名(年齢: 20~25 歳)を研究対象者とした。全ての研究対象者は継続的に持久性トレーニングを行っているランナーであり、服薬者、喫煙者、肥満者等は含まれていなかった。

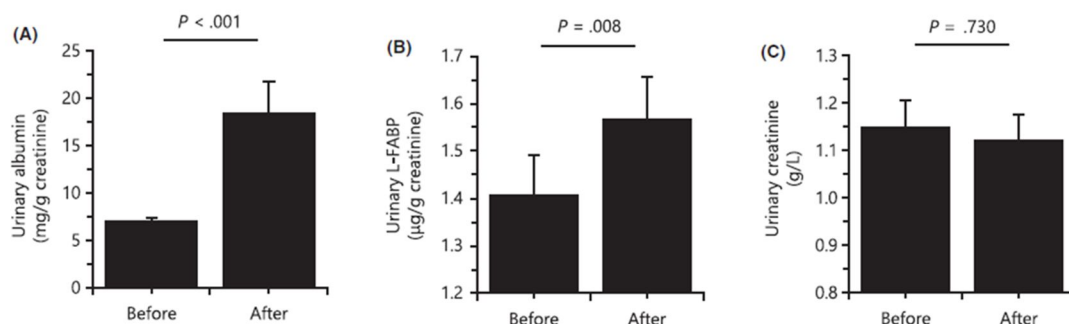
〔測定プロトコル〕研究対象者には、マラソン前測定 12 時間以内の水以外の飲食を控えるように指示した。マラソン当日の朝は、研究室に来室後、十分な安静を取った後に早朝空腹時における採血および採尿を行った。マラソン完走後は、速やかに研究室まで移動してもらい、マラソン後測定を実施した。測定のポイントはゴール直後(30 分以内)、2 時間後、24 時間後のタイミングとした。採取した血液検体のうち、血漿はできるだけ速やかに、血清は一定の時間を置いた後に、15 分間の遠心分離(4℃, 3000 回転)を行い分離された上澄みを血液生化学検査に用いた。なお、全ての測定は室温を 24~26℃ に調節した静かな実験室で実施した。

〔測定項目〕体組成(身長、体重、体格指数など)、血液生化学検査(HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、血糖、クレアチニン、シスタチン C など)、尿生化学検査(アルブミン、L 型脂肪酸結合蛋白、クレアチニンなど)、上腕血圧・心拍数、12 分間走テストなど。

4. 研究成果

実験 : 健康成人における短時間の高強度運動が腎臓に及ぼす急性的な影響

研究対象者 116 名の平均年齢は 59 ± 12 歳であり、そのうち約 3 割が女性の対象者であった。運動終了時の最大負荷、最大心拍数、最高酸素摂取量の平均値は、 140 ± 45 W、 156 ± 18 拍/分、 26.6 ± 6.2 mL/分/kg であった。運動前後の比較検討において、尿中アルブミン値 (A) ($P < 0.001$) および尿中 L 型脂肪酸結合蛋白値 (B) ($P = 0.008$) は、運動後に有意な上昇を示した (図 1)。加えて、運動後に微量アルブミン尿の基準値 (30 mg/g Cr) を越えていた者が約 15% (18 名) いた。一方で、尿中クレアチニン値は運動前後で有意な変化を認めなかった (C) ($P = 0.730$)。さらに、運動前後における尿中 L 型脂肪酸結合蛋白値の変化量を従属変数とした重回帰分析を実施した結果、年齢 ($\beta = -0.431, P = 0.001$)、推算糸球体濾過量 ($\beta = -0.202, P = 0.033$)、運動前後の尿中アルブミン値の変化量 ($\beta = 0.479, P < 0.001$) が独立した規定因子として抽出された。



[図 1. 漸増最大負荷 (高強度) 運動前後における尿中バイオマーカーの変化]

実験 : 若年男性における長時間の高強度運動 (フルマラソン) が腎臓に及ぼす影響

研究対象者 23 名の平均年齢は 23 ± 1 歳であり、マラソンの平均ゴールタイムは 247 ± 56 分であった。マラソン前後の比較検討において、血中クレアチニン濃度、尿中アルブミン値、尿中 L 型脂肪酸結合蛋白値がマラソン直後に有意な上昇を示した。その一方で、推算糸球体濾過量は、マラソン前に比べて、マラソン直後、2 時間後および 24 時間後において有意に低値を示した。さらに、約 35% (8 名) の研究対象者において、マラソン直後に急性腎障害ステージ 1 の基準値を上回る血清クレアチニン値の上昇が確認され、約 17% (4 名) の研究対象者でマラソン直後に微量アルブミン尿 (30 mg/g Cr) が観察された。

上述の 2 つの実験結果より、短時間および長時間の高強度運動 (過度な運動) は腎臓に対して少なくとも一過的には大きな負荷となる可能性が示された。しかしながら、これらの運動が腎臓に及ぼす急性的な影響には大きな個人差が存在していた。つまり、過度な運動後において腎障害のバイオマーカーが変化しない者では、腎臓に何らかの生理的適応が生じている (スポーツ腎臓が形成されている) 可能性が考えられる。今後の研究では、この個人差 (腎臓の生理的適応) を規定する要因を明らかにする必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kosaki Keisei, Kamijo Ikemori Atsuko, Sugaya Takeshi, Kumamoto Shota, Tanahashi Koichiro, Kumagai Hiroshi, Kimura Kenjiro, Shibagaki Yugo, Maeda Seiji	4. 巻 30
2. 論文標題 Incremental short maximal exercise increases urinary liver type fatty acid binding protein in adults without CKD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	6. 最初と最後の頁 709～715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/sms.13618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 都甲 尚寛, 森 翔也, 小崎 恵生, 松井 公宏, 樽味 孝, 菅原 順, 黒尾 誠, 斎藤 知栄, 山縣 邦弘, 前田 清司
2. 発表標題 一般成人における有酸素性運動能力と腎臓の血流拍動性成分の関連性
3. 学会等名 第22回日本健康支援学会年次学術大会・第8回日本介護予防・健康づくり学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Syota Kumamoto, Keisei Kosaki, Takeshi Sugaya, Koichiro Tanahashi, Hiroshi Kumagai, Seiji Maeda
2. 発表標題 Influence of incremental short-maximal exercise on urinary liver-type fatty acid-binding protein
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 隈元 翔太, 小崎 恵生, 時野谷 勝幸, 菅谷 健, 石倉 恵介, 鍋倉 賢治, 竹越 一博, 前田 清司
2. 発表標題 若年男性におけるフルマラソンが尿中L-FABPIに与える影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小崎 恵生, 隈元 翔太, 時野谷 勝幸, 吉田 保子, 村瀬 貴代, 中村 敬志, 赤利 精悟, 鍋倉 賢治, 竹越 一博, 前田 清司.
2. 発表標題 フルマラソンが血漿キサンチン酸化還元酵素活性に及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	樽味 孝 (Takashi Tarumi) (40825858)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員 (82626)	
研究分担者	田中 喜代次 (Kiyoji Tanaka) (50163514)	筑波大学・体育系・名誉教授 (12102)	
研究分担者	山縣 邦弘 (Kunihiro Yamagata) (90312850)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	小崎 恵生 (Keisei Kosaki) (10900293)	筑波大学・体育系・助教 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------