

5-アミノレブリン酸摂取が暑熱運動時の体温調節に及ぼす効果に関する事例研究

池川 茂樹*・松崎 和輝**・早瀬 文章***・上野 光博****・
増井 晃****・戸谷 敦也*****・直原 幹*・榊原 潔*

(平成29年9月11日受付；平成29年11月24日受理)

要 旨

【目的】機能性アミノ酸の1種である5-アミノレブリン酸 (ALA) の経口摂取が、暑熱運動時の熱放散能に及ぼす影響について検討した。【方法】3名の若年男性を被験者とし、プラセボコントロールを用いた二重盲検法にて実験を行った。被験者は、5日間のサプリメント摂取期間に、ALAカプセルまたはプラセボカプセルの摂取および持久性トレーニングを実施した。また、サプリメント摂取期間の前後で、熱放散能の測定および最大酸素摂取量 (Vo_{2peak}) の測定を実施し、それぞれのサプリメントの効果を検証した。熱放散能は、皮膚血管拡張の開始時間にて評価を行った。さらに熱放散能測定時に採血を行い、その血液成分から血漿量 (PV) および血漿乳酸濃度 ($[Lac]_p$) を算出した。【結果】ALA試行でのみ、 Vo_{2peak} の向上および皮膚血管拡張が開始するまでの時間の短縮の傾向が見られた。また、サプリメント摂取期間前後の Vo_{2peak} の変化と運動開始5分後 (Ex5) の $[Lac]_p$ の変化の間に、負の相関が見られた。さらに、サプリメント摂取期間前後の皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化とEx5の $[Lac]_p$ の変化、またはEx5のPVの変化の間に相関、または相関傾向が見られた。【結論】ALAの経口摂取が運動時の乳酸産生を抑え、その結果、血液量低下を抑えて皮膚血管拡張の減弱を防ぐ可能性が示唆された。

KEY WORDS

5-アミノレブリン酸 5-aminolevulinic acid 熱放散 Heat dissipation 皮膚血管拡張 Cutaneous vasodilation

1 はじめに

従来、ヒトの暑熱順化は、体温調節中枢の適応によって神経性に行われるという考えが大勢を占めていた。しかし、最近、我々は、血液量の増加が熱放散能亢進に重要であることを明らかにした。すなわち、暑熱環境下における持久性トレーニングによって熱放散能が上昇した被験者について、増加した血液量増加分を利尿剤によってトレーニング前のレベルに戻し、熱放散能を利尿剤投与前と比較した。その結果、利尿剤による血液量の低下によってトレーニングによって亢進した皮膚血管拡張が消失した。以上の結果から、皮膚血管拡張による熱放散能の亢進・減弱は血液量の増減のみで説明できることが明らかとなった⁽¹⁾。また、この血液量が皮膚血管拡張に与える影響については、心肺圧受容器反射が関与することが報告されてきたが⁽²⁾⁽³⁾、この遠心路、つまり、心周期と同期する神経活動も同定されている⁽⁴⁾。このようなヒト独特の暑熱順化のメカニズムを応用し、「運動トレーニング直後に糖質とタンパク質を豊富に含む食品を摂取することで、血液量の増加を促し、熱放散能を亢進させる」という、熱中症予防法が提唱されてきた⁽⁵⁾。

反対に、大量の発汗を伴う運動時のように、血液量が減少してしまう場合は、熱放散能が劣化し、熱中症罹患リスクが上昇することがよく知られている⁽¹⁾⁽⁶⁾。これに加えて我々は、運動時に筋肉内に生じる乳酸が血液量を低下させ、熱放散能を劣化させることを明らかにした。すなわち、異なる酸素濃度条件下における運動時の皮膚血管拡張を比較したところ、低酸素血症によって血中乳酸濃度の上昇が著しい低酸素条件において、血液量の減少が亢進し、皮膚血管拡張が減弱するという現象を発見した⁽⁷⁾。このことから、運動時に筋肉内に生じる乳酸は、熱中症罹患リスク上昇の大きな要因となることがわかった。

一方、5-アミノレブリン酸 (ALA) という物質が、近年、注目を集めている。ALAは機能性アミノ酸の1種であり、元々体内に存在し、ミトコンドリアの電子伝達系で働く酵素の原料となることで知られている。動物実験において、ALAの経口摂取はミトコンドリア活性を上昇させ、好氣的呼吸能を亢進させることが報告されている⁽⁸⁾。さらに

*芸術・体育教育学系 **新潟県上越市立戸野目小学校 ***静岡県浜松市立曳馬小学校 ****臨床・健康教育学系
*****上越教育大学(修士課程)

Masukiらは、ヒトにおいてもALAの経口摂取は、好氣的呼吸能が亢進して、運動時の血中乳酸濃度の上昇が抑制されることを明らかにしている⁹⁾。

そこで我々は、ALAの経口摂取が運動時の乳酸産生を抑え、その結果、血液量低下を抑えて皮膚血管拡張の減弱を防ぐことができるのではないか、という仮説に至り、本研究を計画した。本仮説を検証することで、ALAの運動時の熱中症予防薬としての可能性を議論することができる。

2 方法

2.1 被験者

本研究は、上越教育大学研究倫理審査委員会の承認を得た上で実施したものである。また、ヘルシンキ宣言によって定められた基準に準拠したものである。

本研究では、健康で喫煙歴のない大学院生3名を被験者とした。被験者は3名共に、授業や課外活動などで日常的に運動を実施している、保健体育を専攻する本学の学生であった。また、被験者1は長距離走、被験者2は短距離走、被験者3はサッカーが専門競技であった。被験者の年齢は、3名とも24歳、身長はそれぞれ167cm, 174cm, 163cm, 体重は61.8kg, 74.6kg, 60.5kg, BMIは、22.3kg/m², 24.6kg/m², 22.8kg/m²であった(それぞれ被験者1, 被験者2, 被験者3の順)。

研究に先立ち、全ての被験者からインフォームドコンセントを得た上で実験を実施した。

2.2 プロトコル

本研究は、暑熱馴化の影響を排除するために、夏季(6月上旬-9月上旬)を避けて実施した。

図1は、本研究のプロトコルについて示したものである。本研究では、プラセボコントロールを用いた二重盲検法により実験を行った。また、ALA摂取条件とプラセボ摂取条件の間には、14日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は、5日間のサプリメント(ALAまたはプラセボカプセル)摂取期間の前後で、運動時の熱放散能の測定を行った。サプリメント摂取期間には、被験者は、1日2回(朝・夕食前)のサプリメント摂取と、1日1回の持久性トレーニングを行った。運動時の熱放散能測定における運動負荷とサプリメント摂取期間における持久性トレーニングにおける運動負荷を決定するために、サプリメント摂取期間前の熱放散能測定の2日前、4日前に仰臥位運動時と立位運動時の最大酸素摂取量(V_{O_2peak})の測定を実施した。また、トレーニング効果による V_{O_2peak} の変化について観察するために、サプリメント摂取期間後の熱放散能測定の2日前に、仰臥位運動時の V_{O_2peak} の測定を実施した。

被験者には、脱水の影響を除外するために、本期間中のアルコール、カフェインの摂取および、運動時の熱放散能測定を実施する前日の激しい運動を控えるよう、また、運動時の熱放散能測定前日の就寝前に、500mLの水を摂取するよう指導した。

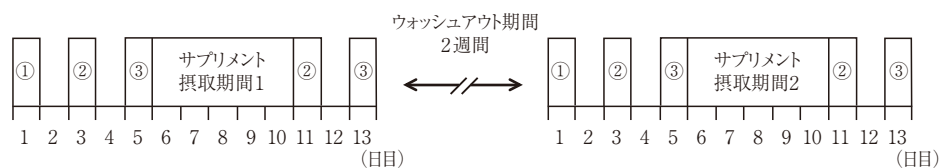


図1. 実験プロトコル

①は立位による最大酸素摂取量の測定、②は座位による最大酸素摂取量の測定、③は熱放散能の測定を表している。本研究は、プラセボコントロールを用いた、二重盲検法で行われ、2試行の間には、2週間のウォッシュアウト期間を設けた。サプリメント摂取期間は、表1に示したサプリメントを1日2回(朝、夕)摂取した。

2.3 サプリメントの組成とサプリメント摂取期間

本研究で用いたサプリメント(SBIファーマ社製)の組成は、表1に示した通りである。被験者は、5日間のサプリメント摂取期間において、朝・夕食の1時間以上前にサプリメントを摂取した。本研究におけるALAの投与量は100mg/日であり、ヒトを対象にしたALAの摂取効果に関する先行研究¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾の投与量(5-50mg/日)に比べて、比較的高く設定している。しかし、Masukiらの先行研究⁹⁾において、100mg/日のALAの投与が安全であることが確

認されている。また、ALAリン酸塩は、我が国の厚生労働省医薬食品局食品安全部により、食品成分として承認されているため、我が国では投与量の安全性に関して、法的に用量の制限はされていない。従って、本研究におけるALAの投与量については、安全性に問題はないと考えられる。また、本研究で用いたサプリメントには、クエン酸第一鉄ナトリウム（SFC）が含まれているが、これは日光を浴びることで光損傷を惹き起こす可能性がある、ALA由来のプロトポルフィリンIXの蓄積を防ぐことを目的に添加されているものである⁽¹³⁾。

一般的にSFCは、貧血治療に利用されているが、本研究におけるSFCの用量（12mg鉄イオン/日）は、貧血治療時の用量（100–200mg鉄イオン/日）に比べて非常に少ないため、安全性に問題はない。また、本研究の用量では、赤血球の増加に影響しないと考えられる。

サプリメント摂取期間中、1日1回の持久性トレーニングを併せて実施した。食事の影響を排除するために、被験者は、持久性トレーニングの前後2時間以内に、水以外摂取しなかった。持久性トレーニングは、室温 $23.3 \pm 4.4^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $38.2 \pm 14.7\%$ （平均値 \pm 標準偏差）の室内において実施した。被験者は、立位姿勢にて70% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ の運動負荷で30分間、自転車運動を行った。持久性トレーニング時には、心拍数をモニターしながら実施し、トレーニング開始5分目の心拍数を目安に、運動負荷が70% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ となるように再調整した。トレーニング開始5分目の心拍数を運動負荷の目安として採用するのは、心拍数が体温上昇前の運動強度に依存しているためである。トレーニング開始5分目の心拍数の目安は、サプリメント摂取期間前に実施した $\text{VO}_{2\text{peak}}$ 測定時の酸素摂取量（ VO_2 ）と心拍数の関係から算出した。

2.4 測定

2.4.1 最大酸素摂取量測定

持久性トレーニング時の負荷を決定するために立位姿勢で、また運動時の熱放散能測定時の運動負荷を決定するために仰臥位姿勢で、 $\text{VO}_{2\text{peak}}$ の測定を行った。 $\text{VO}_{2\text{peak}}$ は、負荷漸増法を用いて測定した。すなわち、3分間の安静をとり、基礎代謝を測定した後、60回転/分のペースで、始め0Wで運動を開始し、3分毎に60W、120W、180W、210Wと負荷を増加させた。その後さらに、2分毎に15Wずつ増加させ、被験者が運動を続けられなくなるまで増加させ、その時の VO_2 （Medical Graphics Corporation社製；VO2000）と心拍数（4assist社製；FA-DL-320）を測定した。 VO_2 は15秒毎に、心拍数は1分毎に記録した。 VO_2 については、3点の移動平均をとり、その最大値を $\text{VO}_{2\text{peak}}$ とした。

2.4.2 運動時の熱放散能測定

運動時の熱放散能測定実施日、被験者は、7時に朝食として、カロリーメイトブロック（大塚製薬社製；4ブロック、エネルギー400kcal）およびポカリスエット（大塚製薬社製；500mL、エネルギー125kcal）を摂取し、その後、実験まで水以外の摂取を控えた。被験者は、11時30分に入室し、体重を測定した後、室温 $30.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $30.4 \pm 8.0\%$ （平均値 \pm 標準偏差）の室内自転車エルゴメーター上にて、仰臥位姿勢で30分間の安静をとった。安静をとっている間に、右肘正中皮静脈にカテーテルを挿入し、左鎖骨下5cmあたりの乳頭線上に皮膚血流計（ADVANCE社製；ALF21D）を取り付けた。また、心電計（4assist社製；FA-DL-320）および、左上腕部に血圧計（ミナト医科学社製；EBP-330）を装着した。30分間の安静の後、熱放散能の測定を開始した。熱放散能の測定は、ベースラインをとるために、最初の10分間、仰臥位安静の状態で行い、その後、仰臥位にて65% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ の運動負荷で30分間、自転車運動を行った。熱放散能測定時の心拍数および血圧は、1分ごとに記録した。皮膚血流量（SkBF）は、0.1秒ごとに記録を行い、1分ごとに平均値を算出した。安静開始後5分目（R）、運動開始後5分目（Ex5）、10分目（Ex10）、20分目（Ex20）、30分目（Ex30）に採血を行った。血液サンプルは、ヘパリン処理した後、ヘマトクリット（Hct；遠心法）、ヘモグロビン濃度（[Hb]；ラウリル硫酸ナトリウム法）、血漿乳酸濃度（[Lac]_p；YSI社製YSI2300 Stat Plus）の測定に用いた。

2.5 データ解析

平均血圧（MBP）は、 $\text{MBP} = \text{拡張期血圧} + (\text{収縮期血圧} - \text{拡張期血圧}) / 3$ から算出した。皮膚血管の拡張度の指標となる皮膚血管コンダクタンス（CVC）は、 $\text{CVC} = \text{SkBF} / \text{MBP}$ から算出した。また、CVCは、安静時を100%とし

表1. サプリメントの組成

	プラセボカプセル (1服用あたり)	ALAカプセル (1服用あたり)
ALAリン酸塩, mg	0.00	50.00
SFC, mg	0.00	57.36
アルファ化デンプン, mg	247.50	140.14
二酸化ケイ素混合物, mg	2.50	2.50

た百分率で算出し、評価した。CVCの経時変化は、主に3つの要素から成り、それぞれの要素で回帰直線を引くことができる。本研究では、皮膚血管拡張反応の開始時間を決定するために、最初に現れる回帰直線と2番目に現れる回帰直線を描き、その交点を皮膚血管拡張反応の開始時間とした。

サプリメント摂取期間前後における血漿量の変化(% Δ PV)は、Hctと[Hb]から算出した⁽¹⁴⁾。

3 結果

表2は、熱放散能測定時の被験者ごとの循環応答と、血漿量および血液成分の変化を示したものである。トレーニング前後で、またプラセボ試行とALA試行の間で、被験者3名に共通した一定の傾向を見出すことはできなかった。

表2. 熱放散能測定時の循環応答と、血漿量および血液成分の変化

	被験者	プラセボ					ALA					
		安静	Ex5	Ex10	Ex20	Ex30	安静	Ex5	Ex10	Ex20	Ex30	
HR (拍/分)	1	前	64	147	163	171	177	66	142	151	156	165
		後	63	139	153	160	163	60	139	146	151	160
	2	前	70	138	153	165	169	62	138	146	157	172
		後	71	145	155	169	175	69	144	157	166	174
	3	前	62	130	139	145	149	60	125	136	140	143
		後	59	125	133	145	150	57	123	127	136	141
MBP (mmHg)	1	前	85	113	108	98	96	78	98	94	90	90
		後	79	96	94	96	98	84	94	90	91	92
	2	前	95	125	117	114	101	95	105	94	100	97
		後	95	105	94	102	95	96	92	96	93	92
	3	前	78	88	81	79	78	79	81	84	83	81
		後	78	91	85	84	87	77	84	80	81	84
PV (%)	1	前	100	91	89	87	85	100	97	86	-	-
		後	111	92	90	88	97	104	92	89	85	85
	2	前	100	90	85	85	84	100	85	87	87	84
		後	103	84	86	85	84	93	95	92	92	89
	3	前	100	91	87	86	85	100	96	95	93	94
		後	99	92	87	87	87	119	94	88	89	87
[Hb] (g/dl)	1	前	16.6	18.0	18.2	18.5	18.6	15.0	16.0	16.5	-	-
		後	16.0	16.7	17.1	17.2	17.3	14.6	15.2	15.7	16.0	15.9
	2	前	16.3	17.2	17.7	17.8	17.9	14.9	16.4	16.1	16.2	16.6
		後	15.9	17.7	17.4	17.5	17.7	15.5	16.1	16.5	16.3	16.7
	3	前	14.8	15.4	16.1	16.0	16.1	14.8	15.4	15.4	15.6	15.5
		後	14.8	15.7	16.3	16.3	16.3	13.4	13.9	14.6	14.5	14.7
[Lac] _p (mmol/kg H ₂ O)	1	前	2.5	5.7	7.5	7.9	7.7	4.3	6.6	6.9	-	-
		後	2.9	6.0	7.9	8.7	8.5	3.9	5.3	5.7	6.1	7.1
	2	前	2.2	6.3	8.0	8.9	8.2	2.9	6.3	6.0	5.6	5.8
		後	3.0	7.0	7.2	8.2	9.0	3.3	5.5	6.0	6.3	7.1
	3	前	3.8	5.5	8.6	8.8	8.3	2.5	3.6	5.3	5.7	6.5
		後	3.1	5.2	6.7	6.6	5.9	2.2	2.8	5.4	5.1	5.7

HRは心拍数、MBPは平均血圧、PVはサプリメント摂取前の安静時血漿量を100%とした血漿量の変化、[Hb]はヘモグロビン濃度、[Lac]_pは血漿乳酸濃度を表している。また、サプリメント摂取期間前を「前」、サプリメント摂取期間後を「後」、運動開始5分目、10分目、20分目、30分目をそれぞれEx5、Ex10、Ex20、Ex30と表している。

表3は、仰臥位姿勢で測定したV_{O₂peak}と、熱放散能測定時の運動開始から皮膚血管拡張の開始までの時間を、被験者ごとに示したものである。ALA試行においてのみ、3名共にサプリメント摂取期間後にV_{O₂peak}が向上する傾向が見られた。また、皮膚血管拡張が開始するまでの時間についても、ALA試行でのみ、サプリメント摂取期間後に短縮される傾向が見られた(3名中2名が短縮、1名が維持)。プラセボ試行においては、V_{O₂peak}、皮膚血管拡張が開始するまでの時間共に、一定の傾向は見られなかった。

図2は、サプリメント摂取期間前後の VO_{2peak} の変化量と、Ex5の $[Lac]_p$ の変化量の関係を、被験者ごと、試行ごとにプロットしたものである。サプリメント摂取期間前後の VO_{2peak} の変化量とEx5の $[Lac]_p$ の変化量の間には、有意な負の相関が見られた ($r = -0.945$, $P = 0.004$)。

図3は、サプリメント摂取期間前後の皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化に対する、Ex5の $[Lac]_p$ の変化量(A)およびEx5のPVの変化量(B)の影響について表したグラフである。皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化とEx5の $[Lac]_p$ の変化量の間には、有意な正の相関が見られた ($r = 0.817$, $P = 0.047$)。また、皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化とEx5のPVの変化量の間には、有意ではないものの、負の相関の傾向が見られた ($r = -0.744$, $P = 0.090$)。

表3. 仰臥位姿勢時の最大酸素摂取量と、熱放散能測定時の運動開始から皮膚血管拡張の開始までの時間

	被験者	プラセボ	ALA
VO_{2peak} (ml/kg/min)	1 前	47.9	38.3
	後	46.6	44.1
	2 前	47.5	38.7
	後	39.5	43.0
	3 前	36.2	33.8
	後	37.7	40.0
皮膚血管拡張が開始するまでの時間 (分)	1 前	2.6	3.7
	後	2.2	3.0
	2 前	3.3	4.4
	後	3.7	3.0
	3 前	4.8	3.0
	後	4.8	3.0

VO_{2peak} は仰臥位姿勢での最大酸素摂取量を表している。

また、サプリメント摂取期間前を「前」、サプリメント摂取期間後を「後」と表している。

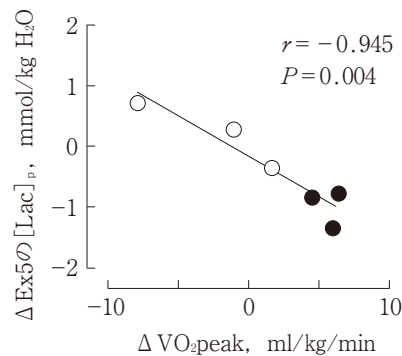


図2. サプリメント摂取期間前後の最大酸素摂取量(VO_{2peak})の変化と、運動開始5分後(Ex5)の血漿乳酸濃度($[Lac]_p$)の変化の関係

○は、プラセボカプセルを摂取した期間前後の被験者ごとの変化、●は、ALAカプセルを摂取した期間前後の被験者ごとの変化を表している。

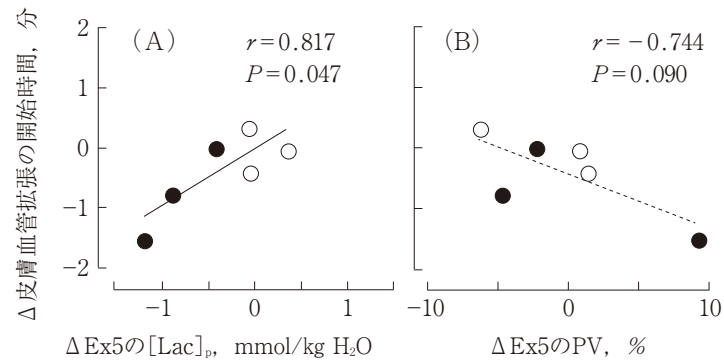


図3. サプリメント摂取期間前後の皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化に対する、運動開始5分後(Ex5)の血漿乳酸濃度([Lac]_p)の変化(A)およびEx5の血漿量(PV)の変化(B)の影響

○は、プラセボカプセルを摂取した期間前後の被験者ごとの変化, ●は、ALAカプセルを摂取した期間前後の被験者ごとの変化を表している。また実線は有意な相関を、破線は有意傾向にある相関を表している。

4 考察

本研究では、①ALA試行でのみ Vo_{2peak} が向上する傾向が見られること、②ALA試行でのみ皮膚血管拡張が開始するまでの時間が短縮する傾向が見られること、③サプリメント摂取期間前後の Vo_{2peak} の変化量と、Ex5の[Lac]_pの変化量の間、負の相関が見られること、④サプリメント摂取期間前後の皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化と、Ex5の[Lac]_pの変化量、またはEx5のPVの変化率の間に相関、または相関傾向があることが明らかになった。

4.1 なぜALAを摂取すると、好氣的呼吸能が亢進したのか

本研究では、ALA試行においてのみ Vo_{2peak} の向上、つまり好氣的呼吸能の亢進が見られた。 Vo_{2peak} は心拍出量と動静脈酸素較差の積で決まり⁽¹⁵⁾、心拍出量は心臓の収縮力と静脈還流曲線により決まることが知られている⁽¹⁶⁾。本研究では、サプリメント摂取期間前後で、静脈還流量の決定要因であるPVに一定の傾向が見られなかったことから、今回の Vo_{2peak} の向上の原因は、心拍出量の増加ではなく、動静脈酸素較差の増加である可能性が考えられる。

一方、ALAはヘムの前駆物質であり⁽⁸⁾⁽¹³⁾⁽¹⁷⁾、好氣呼吸の場であるミトコンドリアの電子伝達系で働く酵素、COX4の合成を促すことが知られている⁽⁸⁾。このことから、ALAを摂取した場合、ミトコンドリアの機能が亢進し、動静脈較差が増加している可能性が考えられる。

4.2 なぜ好氣呼吸能が亢進することで、運動時の[Lac]_pが低く抑えられたのか

本研究では、サプリメント摂取期間前後の Vo_{2peak} の変化量と、Ex5の[Lac]_pの変化量の間、負の相関が見られた(図2)。つまり、サプリメント摂取期間後に好氣的呼吸能が亢進した被験者ほど、運動時の[Lac]_pが低く抑えられたことになる。Masukiらの先行研究⁽⁹⁾では、若年者に比べてミトコンドリアの機能が低くなっていると言われる高齢者⁽¹⁸⁻²⁰⁾にALAを投与した時、酸素負債が減少することにより、運動時の[Lac]_pが低く抑えられたことを報告している。しかし、本研究では、若年者を被験者にしているため、同様の現象がおこっているとは考えにくい。

一方、本研究では、ALA試行において Vo_{2peak} が向上していたが(表2)、この反応はMasukiらの先行研究では見られなかった。この反応により、サプリメント摂取期間前後の熱放散能測定時の運動負荷は同じであったにも関わらず、 Vo_{2peak} が向上した被験者ほど相対運動強度はサプリメント摂取期間後で低くなっていた。その結果、サプリメント摂取期間後に Vo_{2peak} が向上した被験者ほど、運動時の[Lac]_pが低く抑えられたと考えられる。

4.3 なぜALAを摂取すると、皮膚血管拡張の開始が早まるのか

皮膚血管拡張は、血液量の増減により、亢進/減弱することが知られている。Gotoらは、5日間の運動トレーニングと糖質・タンパク質サプリメントの摂取により血液量を増加させた時、皮膚血管拡張の食道温閾値が低値シフトし、熱放散能が亢進することを明らかにしている⁽⁵⁾。また、急性脱水により増加した血液量を元に戻すと、低値シフト

トした皮膚血管拡張の食道温閾値も元に戻ることも明らかにされている⁽¹⁾。この血液量が皮膚血管拡張に与える影響については、心肺圧受容器反射が関与することが報告されてきたが⁽²⁾⁽³⁾、本研究でも同様のメカニズムが原因で、サプリメント摂取期間前後の皮膚血管拡張が開始するまでの時間の変化と、Ex5のPVの変化率の間に相関傾向が見られたと考えられる（図3B）。

一方、局所の乳酸のような筋代謝産物の蓄積は、筋血管拡張を惹き起こし、血漿中の水が筋組織に移動するという現象が知られている⁽²¹⁻²⁴⁾。このメカニズムにより、 $[Lac]_p$ が上昇するとPVが減少するという現象も、先行研究において確認されている⁽⁷⁾。本研究においても、同様のメカニズムを介して、ALA摂取により運動時の $[Lac]_p$ が低く抑えられた被験者程、皮膚血管拡張の開始時間が早まっているものと考えられる（図3A）。

4.4 ALAを運動時の熱中症予防薬として活用することができるか

本研究の結果は、ALAの経口摂取が運動時の乳酸産生を抑え、その結果、血液量低下を抑えて皮膚血管拡張の減弱を防ぐ可能性を示唆している。しかし、本研究は、いくつかの問題点を有している。

1つ目の問題点は、本研究はあくまでも被験者3名の事例研究であるという点である。被験者数が少ないため、一般化して論じるには十分とは言えない。今後、さらなるデータの蓄積が必要である。

2つ目の問題点は、皮膚血管拡張の評価が不十分であるという点である。一般的に皮膚血管拡張は、深部体温に対する皮膚血流量（または、皮膚血管コンダクタンス）により評価される⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾。しかし、本研究では設備の都合上、時間に対する皮膚血管コンダクタンスで評価している。仮に、サプリメント摂取期間前後で運動による熱産生量が同じであるならば、本研究の評価方法でも問題はない。しかし、本研究では、サプリメント摂取期間前後で好氣的呼吸能が変化しているため、運動による熱産生量が変化している可能性も十分に考えられる。従って、ALAが皮膚血管拡張の減弱を防ぐことを証明するためには、深部体温を基準とした評価を行う必要がある。

以上のことから、ALAを運動時の熱中症予防薬として活用できる可能性は十分に考えられるが、現段階では、その効果が確実かどうかは言い切ることができない。今後、さらなる検証が必要である。

5 結論

本研究では、ALAの経口摂取が運動時の乳酸産生を抑え、その結果、血液量低下を抑えて皮膚血管拡張の減弱を防ぐ可能性が示唆された。今後、その効果についてさらに検証を重ねることで、ALAを運動時の熱中症予防薬として活用できるかもしれない。

6 謝辞

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究助成基金助成金（課題番号15K21009、代表：池川 茂樹）の助成を受けたものである。また、本研究で利用したサプリメント（ALAカプセルおよびプラセボカプセル）は、SBIファーマ株式会社より提供を受けたものである。ここに感謝の意を表す。

引用文献

- (1) Ikegawa S, Kamijo Y, Okazaki K, Masuki S, Okada Y, Nose H. Effects of hypohydration on thermoregulation during exercise before and after 5-day aerobic training in a warm environment in young men. *J Appl Physiol* 110: 972-980, 2011.
- (2) Nagashima K, Nose H, Takamata A, Morimoto T. Effect of continuous negative-pressure breathing on skin blood flow during exercise in a hot environment. *J Appl Physiol* 84: 1845-1851, 1998.
- (3) Crandall CG, Johnson JM, Kosiba WA, Kellogg DL Jr. Baroreceptor control of the cutaneous active vasodilator system. *J Appl Physiol* 81: 2192-2198, 1996.
- (4) Kamijo Y, Okada Y, Ikegawa S, Okazaki K, Goto M, Nose H. Skin sympathetic nerve activity component synchronizing with cardiac cycle is involved in hypovolemic suppression of cutaneous vasodilation in hyperthermia. *J Physiol* 589: 6231-6242, 2011.

- (5) Goto M, Okazaki K, Kamijo Y, Ikegawa S, Masuki S, Miyagawa K, Nose H. Protein and carbohydrate supplementation during 5-day aerobic training enhanced plasma volume expansion and thermoregulatory adaptation in young men. *J Appl Physiol* 109: 1247-1255, 2010.
- (6) Nadel ER, Fortney SM, Wenger CB. Effect of hydration state on circulatory and thermal regulations. *J Appl Physiol* 49: 715-721, 1980.
- (7) Miyagawa K, Kamijo Y, Ikegawa S, Goto M, Nose H. Reduced hyperthermia-induced cutaneous vasodilation and enhanced exercise-induced plasma water loss at simulated high altitude (3,200 m) in humans. *J Appl Physiol* 110: 157-165, 2011.
- (8) Ogura S, Maruyama K, Hagiya Y, Sugiyama Y, Tsuchiya K, Takahashi K, Abe F, Tabata K, Okura I, Nakajima M, Tanaka T. The effect of 5-aminolevulinic acid on cytochrome c oxidase activity in mouse liver. *BMC Res Notes* 4: 66, 2011.
- (9) Masuki S, Morita A, Kamijo Y, Ikegawa S, Kataoka Y, Ogawa Y, Sumiyoshi E, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M, Nose H. Impact of 5-aminolevulinic acid with iron supplementation on exercise efficiency and home-based walking training achievement in older women. *J Appl Physiol* 120: 87-96, 2016.
- (10) Higashikawa F, Noda M, Awaya T, Tanaka T, Sugiyama M. 5-Aminolevulinic acid, a precursor of heme, reduces both fasting and postprandial glucose levels in mildly hyperglycemic subjects. *Nutrition* 29: 1030-1036, 2013.
- (11) Rodriguez BL, Curb JD, Davis J, Shintani T, Perez MH, Apau-Ludlum N, Johnson C, Harrigan RC. Use of the dietary supplement 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and its relationship with glucose levels and hemoglobin a1c among individuals with prediabetes. *Clin Transl Sci* 5: 314-320, 2012.
- (12) Yamashita N, Watanabe A, Kondo H, Kawata S, Tanaka T, Nakajima M. Safety test of a supplement, 5-aminolevulinic acid phosphate with sodium ferrous citrate, in diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *J Funct Foods Health Dis* 4: 415-428, 2014.
- (13) Ota U, Sugihara H, Abe F, Nakajima M, Ogura S, Tanaka T. 5-Aminolevulinic acid (5-ALA): a precursor of heme fermentation, metabolism and usage. *ALA-Porphyrin Sci* 1: 3-17, 2013.
- (14) Greenleaf JE, Convertino VA, Mangseth GR. Plasma volume during stress in man: osmolality and red cell volume. *J Appl Physiol* 47: 1031-1038, 1979.
- (15) Rowell LB. Circulatory adjustments to dynamic exercise. In: *Human Circulation*. New York: Oxford Univ. Press, New York, 1986, p. 213-256.
- (16) Guyton AC. *Cardiac Output, Venous Return, and Their Regulation. Textbook of Medical Physiology* (7th ed.). Philadelphia, PA: Saunders, 1986, chapt. 23, p. 272-286.
- (17) Fueki S, Ueda Y, Dota M, Negishi Y. [Development of analytical method of 5-aminolevulinic acid in foods]. *Porphyrins* 19: 9-14, 2010.
- (18) Muller-Hocker J. Cytochrome c oxidase deficient fibres in the limb muscle and diaphragm of man without muscular disease: an age-related alteration. *J Neurol Sci* 100: 14-21, 1990.
- (19) Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 15364-15369, 1996.
- (20) Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet* 1: 637-639, 1989.
- (21) Convertino VA, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE. Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J Appl Physiol* 50: 123-128, 1981.
- (22) Nose H, Takamata A, Mack GW, Oda Y, Okuno T, Kang DH, Morimoto T. Water and electrolyte balance in the vascular space during graded exercise in humans. *J Appl Physiol* 70: 2757-2762, 1991.
- (23) Sjøgaard G, Adams RP, Saltin B. Water and ion shifts in skeletal muscle of humans with intense dynamic knee extension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 248: R190-R196, 1985.
- (24) Takamata A, Nose H, Kinoshita T, Hirose M, Itoh T, Morimoto T. Effect of acute hypoxia on vasopressin release and intravascular fluid during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R161-R168, 2000.

Case Study on the Impact of 5-Aminolevulinic Acid Intake on Thermoregulation during Exercise in a Hot Environment.

Shigeki IKEGAWA^{*}, Kazuki MATSUZAKI^{**}, Fumiaki HAYASE^{***},
Mitsuhiro UENO^{****}, Akira MASUI^{****}, Atsuya TOYA^{*****},
Kan JIKIHARA^{*}, Kiyoshi SAKAKIBARA^{*}

ABSTRACT

OBJECTIVE: We investigated the impact of 5-aminolevulinic acid (ALA), a functional amino acid, on thermoregulation during exercise in a hot environment in young men. **METHODS:** The study was conducted in a placebo-controlled, double-blind crossover design. Three young men underwent two trials for five days each in which they performed endurance training with ALA or placebo supplement intake. Before and after each trial, subjects underwent a thermoregulatory response test and peak oxygen consumption ($V_{O_2\text{peak}}$) determination. Thermoregulatory response was evaluated by the onset time of cutaneous vasodilation. Additionally, plasma volume (PV) and plasma lactate concentration ([Lac]p) were calculated using a component of withdrawn blood. **RESULTS:** We found that, in the ALA trial, $V_{O_2\text{peak}}$ increase and onset time of cutaneous vasodilation tended to shorten, the change of $V_{O_2\text{peak}}$ and the change of [Lac]p at 5 minutes after starting the exercise (Ex5) significantly showed a negative correlation, the change of [Lac]p at Ex5 and the change of onset time of cutaneous vasodilation significantly showed a negative correlation, and the change of PV at Ex5 and the change of onset time of cutaneous vasodilation tended to show a positive correlation. **CONCLUSION:** Our results suggested the possibility that ALA intake suppressed the lactate production during exercise, thus preventing hypovolemia that induce attenuation of cutaneous vasodilation.

^{*} Music, Fine Arts and Physical Education

^{**} Tonome Elementary School, Niigata

^{***} Hikiuma Elementary School, Shizuoka

^{****} Clinical Psychology, Health Care and Special Needs Education

^{*****} Joetsu University of Education (Master's Program)