©NSCA JAPAN
Volume 30, Number 2, pages 5-12

特集 feature

運動・トレーニングによる骨代謝応答

土屋 陽祐, Ph.D., CSCS, NSCA-CPT, 明治学院大学 教養教育センター助教

1. はじめに

日本は超高齢社会を迎えており、加齢が関係する運動器疾患が急増している。これらの疾患は、人の歩行・移動の障害にかかわるものが多く、日常生活の制限、生活の質への影響が大きい。なかでも、転倒による骨折は要介護・要支援の主な要因となっている。高齢者における骨折の原因は、骨強度の低下、骨格筋および体脂肪量の減少であるとされている。そのため、加齢に伴う骨強度の減少を抑制することはきわめて重要な課題である。さらに、高齢者のみならず、アスリートにとっても骨強度は重要な要素である。陸上競技の長距離種目のような持久系アスリートは疲労骨折の発症率が高く(21,34)、受傷すると完治するまでに多くの時間を要する。したがって、アスリートにとって疲労骨折は重大な障害であるといえる。

骨強度の指標として広く用いられているのが、Dual-energy X-ray absorptiometry：DXA(二重エネルギーX線吸収測定法)を使用した骨密度の評価である。しかしながら、骨密度の変化には半年から1年間の観察期間が必要である。さらに、同じ骨密度であっても代謝状態は異なることから、リアルタイムの骨状態を評価するために、血中および尿中の骨代謝マーカーが骨粗鬆症の指標として必要不可欠となっている。また、臨床だけでなく、トレーニング科学の分野においても骨代謝マーカーを用いた研究が数多く報告されている。本稿では、運動・トレーニングによる骨代謝の急性変化および長期適応に関する研究を中心に紹介する。

2. 骨組織の構造

骨は骨格として生体の支柱となり、形を保持するとともに、脳・呼吸・循環・消化器などの重要器官を保護している(31)。また、筋・腱・靭帯などと関節構造を形成し、体外から取り入れたカルシウムなどのミネラルを貯蔵するとともに、骨髄の造血組織では血液細胞の生成も行なっている。骨組織には、石灰化骨基質を合成する骨芽細胞、骨基質の中に埋め込まれている骨細胞、そして、骨基質を吸収する破骨細胞が存在する**(図1)**(37)。また、骨質以外にコラーゲンを主成分とし、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸などからなる類骨が存在する。

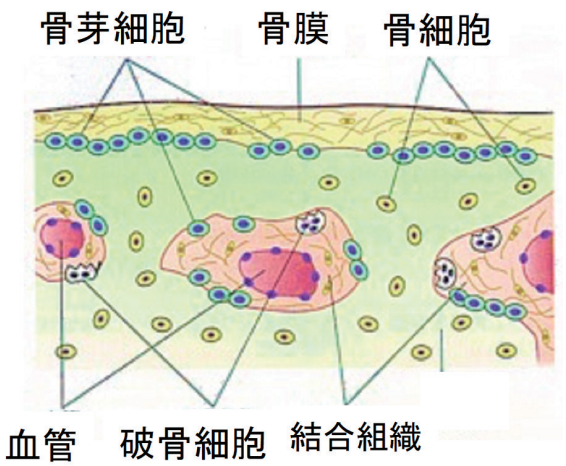


図1　骨組織の構造と細胞(31から改変)

©National Strength and Conditioning Association Japan

3. 骨代謝

骨は一生を通じて代謝(骨リモデリング)を繰り返しており、その恒常性は骨芽細胞による骨形成と、破骨細胞による骨吸収のバランスが保たれることで維持されている。細胞レベルでは、新たな破骨細胞の形成や活性化がリモデリングの開始刺激となる。1つの骨リモデリングサイクルが完成するには、ヒトの場合100～300日程度要するといわれている(33)。骨組織に存在し、骨代謝をコントロールする細胞としては、骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞が重要な役割を果たしている。

3.1 骨芽細胞

骨芽細胞は骨基質表面に局在し、骨形成を担う細胞であり、間葉系幹細胞に由来する。骨芽細胞はコラーゲン線維をはじめとする骨基質タンパク合成に加えて、基質小胞の分泌による骨基質の石灰化誘導、さらには破骨細胞の分化・誘導にも重要な役割を果たしている。骨芽細胞は自ら形成した骨基質の中に埋め込まれて骨細胞となるほか、一部は骨表面に留まり、休止期骨芽細胞として扁平化し骨基質表面に配列する。骨芽細胞は、Ⅰ型コラーゲン線維のほか、オステオカルシン(OC)、オステオポンチン、骨シアロ蛋白などの非コラーゲン性蛋白、デコリンやバイグリカンなどのプロテオグリカンなどを合成、分泌する(32)。非コラーゲン性タンパク質とプロテオグリカンの多くは、カルシウムとの親和性を有し、石灰化の誘導に関与するとともに、石灰化の制御機能を有する。

3.2 破骨細胞

破骨細胞は骨吸収を営む多核巨細胞である。破骨細胞は造血幹細胞由来であり、骨芽細胞系譜の細胞の支持を受けて形成される。つまり、筋や腱、脂肪などの間葉系幹細胞由来の骨芽細胞が、造血系という異なる系譜の細胞と交互作用をしている。破骨細胞は、骨吸収能を有するマクロファージであり、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRAP)やカプテシンKなどの加水分解酵素を分泌して、骨基質の有機成分を溶かす。破骨細胞の分化に必須な因子としてRANKLが同定されている。RANKLはtumor necrosis factor(TNF)-αスーパーファミリー(細胞生存、アポトーシス、炎症反応、細胞分化におけるシグナルパスウェイを活性化する多機能な炎症性サイトカインの代表)に属するサイトカインであり、骨細胞から発現誘導され、破骨細胞の分化・活性化を促進する。つまり、破骨細胞の発生・成長は骨芽細胞に依存する。したがって、破骨細胞と骨芽細胞はクロストーク(相互作用)によって一定に保たれていることが明らかとなっている。

以上から、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が、骨リモデリングの基本形である。骨吸収と骨形成のバランスをカップリングと呼び、カップリングのアンバランス(アンカップリング)は骨量を低下させる。

4. 骨代謝マーカー

DXAなどによる骨密度の評価は、刺激への反応が遅く、測定可能な変化が生じるためには数ヵ月または数年かかる。そこで、循環性の骨代謝マーカーは骨リモデリングの現状における情報を提供し、骨密度等の静的指標の前に刺激に対する反応を特定する手段となる。骨代謝マーカーには、骨芽細胞に関与する骨形成マーカーおよび破骨細胞に関与する骨吸収マーカー、ならびに骨質に関与する骨質関連マーカーがある。現在では、骨代謝マーカーは臨床的に評価できるツールとして、骨粗鬆症診療においては必要不可欠なバイオマーカーである(30)。また、トレーニング科学の分野においても、運動刺激が骨代謝の変化・適応に関する研究が数多く報告されているほか、疲労骨折の予防や早期発見のための指標としても利用されている。代表的な血中の骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーを以下に説明する**(図2)**。

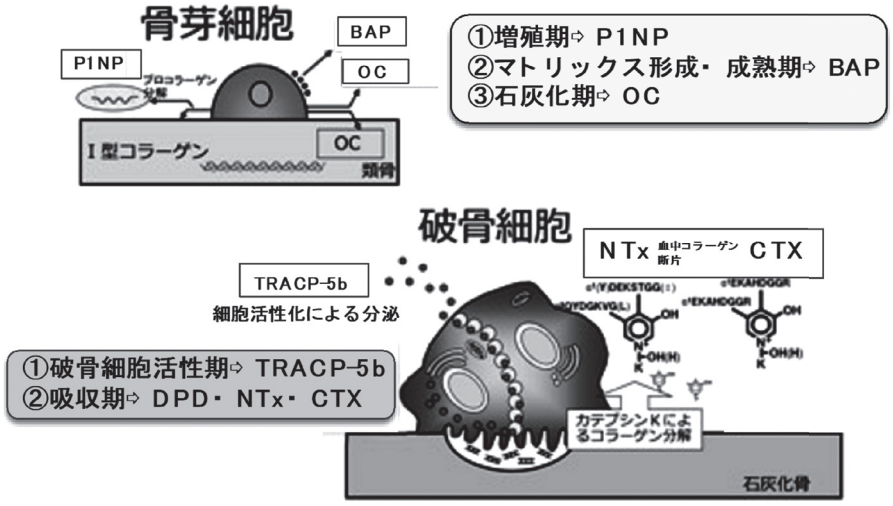


図2　骨代謝マーカーの種類(30,36から改変)

P1NP：Ⅰ型プロコラーゲン N-プロペプチド、BAP：骨型アルカリホスファターゼ、OC：オステオカルシン、TRACP-5b：酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ5b、DPD：デオキシピリジノリン、NTx：Ⅰ型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、CTX：Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド

4.1 骨形成マーカー

(1) 骨型アルカリホスファターゼ (BAP)

類骨形成および石灰化作用において、重要な役割を果たす酵素であるアルカリフォスファターゼ(ALP)の総血清プールは、骨、腸、脾臓、腎臓、胎盤といった様々な組織由来のアイソザイム(同じ働きをするにもかかわらずその分子構造が異なる酵素)からなる。正常な肝機能を有する成人では、血清中のALP活性の約50%が肝臓に由来し、50%は骨に由来する。BAPの免疫測定は、骨代謝の異常をきたす疾患で広く実施可能である。

(2) Ⅰ型プロコラーゲン N-プロペプチド(P1NP)

P1NPは骨芽細胞で合成・分泌されたⅠ型コラーゲンがペプチダーゼの作用により切断・放出される代謝産物である。P1NPは幼弱な分化段階から血中に放出されるため、骨形成マーカーとして、早期の骨形成を鋭敏に反映する。

(3) オステオカルシン(OC)

OCは、成熟骨芽細胞から産生・分泌される代表的な非コラーゲンタンパクである。OCは、BAPやP1NPに比べて骨芽細胞分化の後期のマーカーと考えられている。

4.2 骨吸収マーカー

(1) デオキシピリジノリン(DPD)

DPDは、線維原性コラーゲンの細胞外成熟中に形成される。骨組織の吸収・破壊によって、遊離したDPDは約60%が血中に放出され、約40%が尿中に排泄される。

(2) Ⅰ型コラーゲン架橋 N-テロペプチド(NTx)

コラーゲンの末端部にあるらせん構造をもたないテロペプチドのうち、N末端テロペプチドがNTxである。NTxは、骨吸収によりⅠ型コラーゲンが分解されると血中に放出され、尿中に排泄される。NTxは骨吸収を鋭敏に反映するとされている。

(3) Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド(CTX)

コラーゲンC末端部のテロペプチドで、NTxと同様に破骨細胞による骨器質の分解により遊離される。

(4) 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ5b (TRACP-5b)

TRACP-5bは、破骨細胞内酵素として知られている酒石酸抵抗性酸フォスファターゼのアイソザイムであり、TRACP-5bが産生した活性酵素によりコラーゲン分解産物をさらに破骨細胞内で分解するとの報告があることから、骨吸収速度を反映する可能性がある。

5. 一過性の運動による骨代謝の急性応答

運動は様々なメカニズムを介して骨代謝に変化を及ぼす。そのメカニズムは、①機械的負荷(22)、②代謝シグナル(カルシウム動態、酸化還元反応やpHの変化)(12,17,19)、③主に骨格筋などの、他の組織を介した間接的なシグナルである(27)。上述したように、骨密度の評価は運動刺激に応じた変化を示すまでに長い時間を要する。そのため、運動の種類や、運動強度、運動時間の違いが骨代謝マーカーの急性応答に及ぼす影響を明らかにすることは、どのような運動が骨強度の改善に有効かを予測できると考えられている。一過性の運動による骨代謝の急性応答については、これまでに数多く報告されている。骨代謝の急性応答は、運動の種類や負荷の程度、運動時間に影響を受ける(6)。一過性の運動による骨代謝の変化を検討した最新のメタ分析では、99本の論文が抽出され、主な運動介入は有酸素運動が最も多く(67.7%)、次いでプライオメトリック運動(15.2%)、レジスタンス運動(3.1%)であったと報告されている(6)。そこで本稿では、①有酸素運動、②プライオメトリック運動、③レジスタンス運動による骨代謝マーカーの急性応答に関する研究の動向を紹介する。

5.1 有酸素運動による骨代謝応答

有酸素運動による骨代謝応答は、運動強度や運動時間に依存する可能性が示唆されている。例えば、14名の健康な若年男性(24.8±5.7歳)を対象に60～70%最大心拍数(220－年齢)の強度で、30分間のジョギングおよび水中エアロビクス運動を実施した結果、骨吸収マーカーであるNTx、骨形成マーカーであるOC、BAPに有意な変化はなかったと報告されている(2)。したがって、ジョギングでも水中運動でも身体にかかる運動刺激が小さくかつ短時間の運動は、骨代謝を急性的には変化させない可能性がある。一方で、この研究よりも運動時間が長くかつ身体への衝撃も大きい、ダウンヒルランニングによる骨代謝応答を検討した研究では、最大酸素摂取量($\dot{V}O_2max$)の60%の強度で40分間、0～－12%の傾斜でダウンヒルランニングを実施した結果、骨形成マーカーであるP1NPおよびOCが運動後に有意に上昇したことを報告している(1)。つまり、身体に衝撃の大きい運動は骨代謝回転にポジティブな影響があると考えられる。しかしながら、長時間のランニング運動は骨代謝に悪影響を及ぼすことも報告されている。Scottら(25)は、11名の日頃から活発に身体活動を行なっている男性(30±3歳)および10名の持久系男性アスリート(31±3歳)を対象に、疲労困憊に至るまでのランニング運動(65% $\dot{V}O_2max$で60分間ランニング、15分の休憩後、70% $\dot{V}O_2max$で疲労

困憊に至るまでランニング）が骨吸収マーカー（CTX）および骨形成マーカー（P1NP、BAP）に及ぼす影響を検討した。その結果、両群ともにベースラインと比較して運動後にCTXが45％上昇した一方で、骨形成マーカーに変化はなかったと報告されている。さらに運動時間が長い先行研究では、246kmのウルトラマラソン後にCTXがベースラインと比較して大幅に上昇し、かつ骨形成マーカーであるOCが大幅に減少したことを報告している（16）。加えて、身体への衝撃が小さいサイクリング運動においても、運動時間が長くなると骨吸収が亢進することが報告されている。Guillemantら（11）は、12名の男性トライアスリート（30.7±4.2歳）を対象に、80％ $\dot{V}O_2$maxの強度で60分間のサイクリング運動を実施した結果、運動後にCTXが有意に増加したことを報告している。最新のメタ分析においても、低～中強度かつ長時間のサイクリング運動はCTXを大幅に増加させると結論づけられている（6）。長時間のサイクリング運動による骨吸収の亢進には、酸化ストレスの増加や、カルシウム・リン酸の変化、pHの低下、または酸化還元反応などの代謝因子が関与している可能性が推察されている。以上から、有酸素運動による骨代謝マーカーの変化には運動時間および運動負荷が関与しており、とりわけ長時間の有酸素運動は骨吸収を亢進させ、骨形成を抑制、または変化させない可能性が示唆されている。つまり有酸素運動は全身持久力を向上させ、体脂肪量の蓄積を抑制する効果があるものの、長時間の実施は将来的に骨強度に悪影響を及ぼす可能性を考慮する必要がある。しかしながら、有酸素運動による骨代謝の急性応答は、その後数ヵ月、数年間継続することによる骨密度への影響との関係については未だ不明な点が多い。したがって、どの程度の運動時間が骨に悪影響を及ぼすかは未だ明らかになっていない。今後は一過性の運動による骨代謝応答と骨密度の長期適応との関係を明らかにし、骨密度を改善させる適切な運動時間および運動負荷の解明が期待される。

5.2 プライオメトリック運動による骨代謝応答

Frost（9）は、力学的な負荷に対して骨が歪みを受けると、それに応じて骨代謝を変化させる受容体（レセプター）が存在し、その結果骨形態および微細構造を変化させるというメカノスタット理論を提唱している。実際に、衝撃の強いハイインパクトな運動は骨にポジティブな影響を及ぼすことが複数の研究から明らかになっている。Linら（20）は、24名のトレーニング習慣のない健康な若年男性（19.1±0.1歳）を対象に、フォワードジャンプおよびラテラルジャンプを、それぞれ15回5セット実施した結果、運動5分後と1時間後に骨形成マーカーであるOCが有意に上昇したことを報告している。一方で、骨吸収マーカーであるTRACP-5bには変化はみられなかった。さらに、12名の健康な男性（43±5歳）を対象に、スクワットジャンプ、フォワードホップ、スプリットスクワットジャンプ、ラテラルボックスプッシュオフ、バウンディング、ラテラルバウンディング、ボックスドリル、ラテラルハードル、ジグザグ、シングルレッグラテラルハードル、デプスジャンプ（10cm）、ボックスジャンプ（10cm）をそれぞれ10回ずつ実施した研究では、骨吸収マーカーであるTRACP-5bが運動2時間後に減少し、骨形成マーカーに変化はなかったことを報告している（24）。これらの研究から、ハイインパクトなプライオメトリック運動は、一過的に骨代謝回転を骨形成優位に促す可能性が示唆されている。興味深いことに、プライオメトリック運動による骨吸収抑制および骨形成亢進のメカニズムに「オステオカイン」が関与することが示唆されている。オステオカインとは、骨から全身の臓器をコントロールするホルモンやサイトカイン（細胞から放出されるタンパク質）のことを総称する。Dekkerら（5）は、26名の初経前と思春期の女子を対象に5種類のジャンプ（ボックスジャンプ、ランジジャンプ、タックジャンプ、シングルレッグホッピング、ジャンプジャック）を合計100回実施した際の血中オステオカインの変化を検討した。その結果、カタボリックオステオカインであるdickkopf-1（DKK-1）およびRANKLが一時的に減少し、骨形成反応が誘発されることを示した。したがって、ハイインパクトな運動による骨形成亢進には、DKK-1およびRANKLの抑制が関与していることが明らかとなった。しかしながら、有酸素運動と同様に、運動時間が長くなるとむしろ悪影響に転じることが報告されている。Rantalainenら（23）は、15名の若年男性（25±3歳）を対象に、最大床反力の65％の強度で片足ジャンプ運動を疲労困憊に至るまで実施した結果、骨吸収マーカーであるCTXが運動2日後に有意に増加したことを報告している。この研究におけるジャンプ運動は平均で1,250回にも及び、最も多い被験者は2,278回も実施していた。したがって、プライオメトリック運動においても疲労困憊に至るほど長時間にわたる運動は、骨吸収を亢進させる可能性が考えられる。しかしながら、プライオメトリック運動は、先行研究によって運動の種類や回数、時間が大きく異なり、かつプライオメトリック運動の強度は体重に依存するため、先行研究のデータを単純に比較することができない。今後はヒトを対象に、どの程度の衝撃や回数が骨代謝にポジティブな影響を及ぼすかの検討が必要であるといえる。

5.3 レジスタンス運動による骨代謝応答

Ashizawaら(3)は、14名の若年男性(24.5±0.7歳)を対象に、ベンチプレス、バックプレス、アームカール、レッグエクステンション、シットアップ、ラテラルプルダウン、レッグプレスを10回3セット(1セット目：60％ 1RM、2～3セット目：80％ 1RM)の高強度レジスタンス運動による骨代謝マーカーの応答を検討した。その結果、骨形成マーカーであるP1CPが運動1日後に有意に減少し、BAPは運動2、3日後に有意に減少したことを報告している。さらに、骨吸収マーカーであるTRACP-5bにおいても運動1日後に有意に減少したと報告している。したがって、高強度レジスタンス運動は骨代謝回転を抑制することが示された。著者らは、骨形成マーカーの減少には血中乳酸濃度の上昇による乳酸アシドーシスが原因であると推察している。また骨吸収マーカーの減少については、過度な機械的刺激による骨表面に存在する破骨細胞の減少によって、骨吸収の活性が抑制されたことが原因であると推察している。そこで、Whippleら(29)は、9名の健康な若年男性(21.9±1.2歳)を対象に、中強度のレジスタンス運動による骨代謝の急性応答を検討した。運動は、ベンチプレス、レッグプレス、ラテラルプルダウン、シーティッドロウ、レッグカール、バックエクステンション、アームカールであり、10回を3セット(1セット目：50％ 10RM、2セット目：75％ 10RM、3セット目：100％ 10RM)実施した。その結果、骨形成マーカーに変化はなかったものの、骨吸収マーカーであるNTxが運動1、8、48時間後に有意に減少したことを報告している。さらに、骨形成マーカーと骨吸収マーカーのカップリング指数(BAP/NTx、P1CP/NTx)が運動1時間後と8時間後に有意に上昇したことから、中強度レジスタンス運動によって骨形成が骨吸収を上回る反応を示したと結論づけている。著者らは、Ashizawaら(3)の研究と異なる結果であった原因として、レジスタンス運動の強度を中程度にしたことで、ポジティブな骨代謝回転を引き起こしたと推察している。しかしながら、Ashizawaら(3)の研究と類似した高強度レジスタンス運動後の骨代謝マーカーを検討した研究では、骨形成マーカーが増加するといった研究(4)や、変化はなかったとする研究(18)もあり、レジスタンス運動後の骨代謝の急性応答はコンセンサスが得られていない**(表1)**。また、長期間のレジスタンストレーニングは骨密度を増加させることが示されており、ネガティブな影響を及ぼすことは我々が知るかぎり報告がない。今後は被験者特性やレジスタンス運動の種類、負荷の違いが骨代謝マーカーの変化に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

5.4 伸張性収縮運動による骨代謝応答

骨代謝は運動による機械的刺激だけでなく、運動誘発性のホルモンやサイトカインにも影響を受ける(8,13)。とりわけ成長ホルモン(GH)/インスリン様成長因子(IGF-1)系は骨代謝回転を亢進させ、骨の健康維持・増進に必要不可欠であり(8,13)、GH/IGF-1の欠損

表1　レジスタンス運動による急性骨代謝応答を検討した研究のまとめ

研究	対象者	被験者数	レジスタンス運動の種類	反復回数・セット数	運動強度	骨形成マーカー	骨吸収マーカー
Ashizawaら(3)	運動習慣のない若年男性	14名	ベンチプレス、バックプレス、アームカール、レッグエクステンション、シットアップ、ラテラルプルダウン、レッグプレス	10回・3セット	1セット目：60%1 RM 2、3セット目：80%1 RM	BAP： 運動2日後に有意に減少 P1PC： 運動1日後に有意に減少	TRACP-5b： 運動1日後に有意に減少
Whippleら(29)	運動習慣のない若年男性	9名	ベンチプレス、レッグプレス、ラテラルプルダウン、シーティッドロウ、レッグカール、バックエクステンション、アームカール	10回・3セット	1セット目：50%10 RM 2セット目：75%10 RM 3セット目：100%10 RM	BAP： 変化なし P1PC： 変化なし	NTx： 運動1、8時間後に有意に減少
Rogersら(24)	運動習慣のある男性	12名	スクワット、ミリタリープレス、デッドリフト、ベントオーバーロウ、ランジ、カーフレイズ	10回・3セット	1セット目：60%1 RM 2、3セット目：80%1 RM	BAP： 変化なし P1PC： 変化なし	TRACP-5b： 運動15分後に有意に減少
Bembenら(4)	運動習慣のない男性	10名	レッグプレス、ヒップエクステンション、ヒップアブダクション、ヒップアダクション、シーティッドロウ、ショルダープレス	10回・3セット	80%1 RM	BAP： 運動直後に有意に増加	TRACP-5b： 変化なし CTX： 変化なし
Kovárováら(18)	運動習慣のない女性	7名	レッグプレス	6回・6セット	75%1 RM	BAP： 変化なし	

マウスは骨芽細胞の活性が低下することが明らかとなっている。そこで我々は、運動によって誘発されるGH、IGF-1と骨代謝の急性応答の関係について検討した(28)。機械的刺激の要因をなるべく最小限に留め、かつGH、IGF-1の分泌を誘発するために、局所的な筋をターゲットとした単関節による伸張性収縮運動を実施した。具体的には、17名のトレーニング習慣がない健康な若年男性(20.1±0.4歳)を対象に、肘関節屈曲による最大努力の伸張性収縮運動を30回負荷するグループと60回負荷するグループとに分けた。血中のGH、IGF-1および骨代謝マーカーは運動前、運動直後、2時間、1日、3日、5日後に測定した。その結果、まずGHとIGF-1は60回実施したグループの値が大幅に増加したことを確認した**(図3)**。

さらに、骨代謝マーカーにおいても、60回実施したグループは骨形成マーカーであるOCおよび骨吸収マーカーであるTRACP-5bが運動後有意に増加した**(図4)**。

加えて、我々はGHとIGF-1の運動前から運動直後の増加量(Δ)と骨代謝マーカーとの関係を検討した。その結果、ΔIGF-1とOCおよびNTxとの間に有意な正の相関関係がみられた。一方で、ΔGHと骨代謝マーカーとの間に有意な関係はみられなかった**(表2)**。

以上の結果から、局所的な単関節運動であっても、仕事量の大きい伸張性収縮運動は骨代謝回転を亢進させることが明らかとなった。そして、その原因に伸張性収縮運動によって誘発されたIGF-1が関係している可能性が示唆された。近年、骨格筋と骨とのクロストークは注目を集めている。今後、運動による骨由来のサイトカインが全身に及ぼす影響について、詳細なメカニズムの解明が期待される。

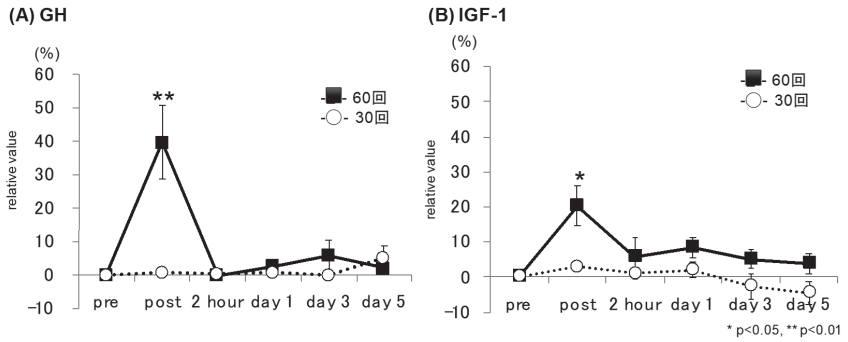


図3　肘関節屈曲による伸張性収縮前後の(A)GHと(B)IGF-1の変化(28から改変)

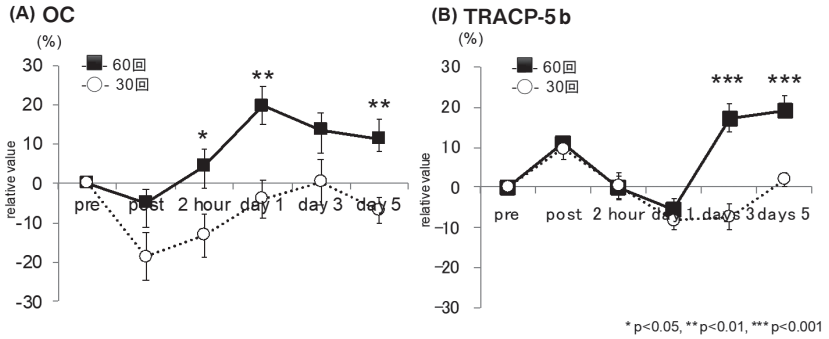


図4　肘関節屈曲による伸張性収縮前後の(A)OCと(B)TRACP-5bの変化(28から改変)

表2　ΔIGF-1とOC、NTxとの相関係数(文献28から改編)

	運動直後	2時間後	1日後	3日後	5日後
ΔIGF-1とOC					
60回ECC運動(n=9)	0.48	0.68*	0.79*	0.65	0.72*
30回ECC運動(n=8)	0.26	0.01	−0.01	0.31	−0.27
ΔIGF-1とNTx					
60回ECC運動(n=9)	0.65	0.81**	0.67*	0.64	0.51
30回ECC運動(n=8)	−0.39	−0.29	−0.38	−0.16	−0.19

ECC：伸張性収縮　　* $p<0.05$　** $p<0.01$

6. 長期的な運動トレーニングによる骨代謝の変化

強い衝撃が加わるトレーニングや、日常生活ではあまり生じない負荷がかかるトレーニングを積んでいるアスリートは、通常運動習慣のない人や、サイクリスト、水泳選手よりも骨密度が高いことが広く知られている(5,22)。そのため、骨強度を向上させるための運動として、大きな床反力および関節反力が得られる運動が推奨されている(3,30)。実際に、メタ分析では、このような運動は幅広い年代(閉経前、閉経後の女性や高齢者、骨粗鬆症患者、子どもなど)に対して、骨密度の維持・改善に有効であることが示されている。一方で、長時間の機械的刺激を繰り返し負荷することで、骨代謝回転のアンカップリング(骨吸収優位)を引き起こし、骨密度が低下する。この裏づけとして、男女ともに陸上長距離選手の1週間当たりの走行距離と骨密度との間には、負の相関関係があることが報告されている(14)。

長期間の運動・トレーニングが骨に及ぼす影響については、主に骨密度を評価している研究が多く、骨代謝マーカーの変化を検討した研究は少ない。Eliakimら(7)は、38名の健康な思春期の男性(15～17歳)を対象に、高等学校の教育プログラムとして、ランニングやエアロビクス、バスケットボールなどの有酸素トレーニングを1日2時間、週5日で5週間実施した結果、骨形成マーカーであるOC、BAP、P1CPが大幅に増加し、骨吸収マーカーであるNTxが大幅に減少したと報告している。残念ながらこの研究では骨密度を評価していないものの、青年期における持久系運動プログラムは、骨代謝回転にポジティブな影響を及ぼすことから、将来的な骨密度の増加に繋がると考えられている。また、長期間の運動と骨代謝、骨密度の関係を検討した研究(26)では、運動習慣のない11名の女性(39±1歳)を対象に、1日10,000歩のウォーキングと10回のジャンプ運動を1年間実施し、骨代謝マーカーと骨密度の変化を検討した。その結果、体重が有意に減少したにもかかわらず骨密度は維持され、かつ骨形成マーカーであるBAPが有意に増加したことを報告している。しかしながら、長期間のトレーニングによる骨代謝マーカーの変化と骨密度が一致しないこともあり、今後はより精度の高い研究が必要である。

7. 現場への応用

運動・トレーニングが骨代謝に及ぼす影響についてのエビデンスレベルを高めることで、スポーツ現場への貢献は大きく2つあると考えられる。1つ目は、運動による骨代謝マーカーの急性応答を評価することで、将来的に骨の健康に有効な運動かどうかを予測できる点である。骨密度の変化には長い期間を有することから、骨代謝マーカーでリアルタイムな骨の状態を評価することは、実際に骨を強くする運動かどうかを判断する有用な手段であると考えられる。しかしながら、血中の骨代謝マーカーには、ばらつきが大きいことや日内変動があることが指摘されているため、測定条件を統一するなど精度の高い測定が求められる。

2つ目は、疲労骨折の予測因子となりうることである。疲労骨折は、完治するまでに多くの期間を要することから、アスリートにとって重大な障害であるといえる。とりわけ、陸上競技の長距離種目のような持久系アスリートにおいて疲労骨折の発症率が高い(21,34)。疲労骨折は、ランニング等の小さな外力が繰り返し加わった結果、局所的なリモデリングが亢進し、骨微細損傷が拡大・蓄積し発生する(35)。そこで、骨代謝マーカーを用いた疲労骨折の早期発見と予防に関する研究が進められている。藤田ら(34)は、大学陸上競技部に所属する、男子長距離選手29名を対象に、4年間定期的に骨代謝マーカーを測定した。測定期間中に3名の選手が疲労骨折を発症した。3名のうち2名の選手は疲労骨折受傷時に、骨吸収マーカーであるNTxが大幅に高値を示したと報告している。同様に、女子長距離選手を対象とした研究においても、4年間骨代謝マーカーをモニタリングした結果、疲労骨折を発症した6名の選手における、疲労骨折受傷時のNTxの値が高値であったことを報告している(10)。したがって、NTxの高値は疲労骨折発症の予測因子になりうることが示唆されている。

日常的な運動習慣は、健康の維持・増進やアスリートの競技力向上にきわめて重要であることはいうまでもない。トレーニングの効果については、骨格筋や全身持久力の変化が注目されがちであるが、近年、骨は身体を支える運動器としての役割だけでなく、様々な組織の機能に影響を及ぼすことにより、全身の機能をコントロールしていることが明らかとなっている(15)。骨の健康の重要性を今一度理解し、骨を強くするための適切なトレーニング方法の開発が期待される。◆

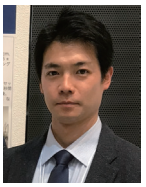
参考文献

1. Alkahtani SA, Yakout SM, Reginster JY, and Al-Daghri NM. Effect of acute downhill running on bone markers in responders and non-responders. *Osteoporos Int* 30: 375-381, 2019.
2. Amy M, Jennifer W, and Edward K. Bone Turnover Response to Acute Exercise with Varying Impact Levels: A preliminary investigation. *Int J Exerc Sci* 8: 154-163, 2015.
3. Ashizawa N, Ouchi G, Fujimura R, Yoshida Y, Tokuyama K, and Suzuki M. Effects of a single bout of resistance exercise on calcium and bone metabolism in untrained young males. *Calcif Tissue Int* 62: 104-108, 1998.
4. Bemben DA, Sharma-Ghimire P, Chen Z, Kim E, Kim D, and Bemben MG. Effects of whole-body vibration on acute bone turnover marker responses to resistance exercise in young men. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 15: 23-31, 2015.
5. Dekker J, Nelson K, Kurgan N, Falk B, Josse A, and Klentrou P. Wnt Signaling-Related Osteokines and Transforming Growth Factors Before and After a Single Bout of Plyometric Exercise in Child and Adolescent Females. *Pediatr Exerc Sci* 29: 504-512, 2017.
6. Dolan E, Dumas A, Keane KM, Bestetti G, Freitas LHM, Gualano B, Kohrt WM, Kelley GA, Pereira RMR, Sale C, and Swinton PA. The Bone Biomarker Response to an Acute Bout of Exercise: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sports Med* 52: 2889-2908, 2022.
7. Eliakim A, Raisz LG, Brasel JA, and Cooper DM. Evidence for increased bone formation following a brief endurance-type training intervention in adolescent males. *J Bone Miner Res* 12: 1708-1713, 1997.
8. Elkasrawy MN and Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 10: 56-63, 2010.
9. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 2: 73-85, 1987.

©National Strength and Conditioning Association Japan

10. Fujita S, Sakuraba K, Kubota A, Wakamatsu K, and Koikawa N. Stress Fracture Influences Bone Resorption marker (u-NTX) in Female Long Distance Runners. *Int J Sports Med* 38: 1070-1075, 2017.
11. Guillemant J, Accarie C, Peres G, and Guillemant S. Acute effects of an oral calcium load on markers of bone metabolism during endurance cycling exercise in male athletes. *Calcif Tissue Int* 74: 407-414, 2004.
12. Ha H, Kwak HB, Lee SW, Jin HM, Kim HM, Kim HH, and Lee ZH. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts. *Exp Cell Res* 301: 119-127, 2004.
13. Hamrick MW, McNeil PL, and Patterson SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 10: 64-70, 2010.
14. Hind K, Truscott JG, and Evans JA. Low lumbar spine bone mineral density in both male and female endurance runners. *Bone* 39: 880-885, 2006.
15. Karsenty G and Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* 481: 314-320, 2012.
16. Kerschan-Schindl K, Thalmann M, Sodeck GH, Skenderi K, Matalas AL, Grampp S, Ebner C, and Pietschmann P. A 246-km continuous running race causes significant changes in bone metabolism. *Bone* 45: 1079-1083, 2009.
17. Kohrt WM, Wherry SJ, Wolfe P, Sherk VD, Wellington T, Swanson CM, Weaver CM, and Boxer RS. Maintenance of Serum Ionized Calcium During Exercise Attenuates Parathyroid Hormone and Bone Resorption Responses. *J Bone Miner Res* 33: 1326-1334, 2018.
18. Kovárová J, Hamar D, Sedliak M, Cvečka J, Schickhofer P, and Böhmerová Ľ. Acute Response Of Bone Metabolism To Various Resistance Exercises In Women. *Acta Facultatis Educationis Physicae Universitatis Comenianae* 55: 11-19, 2015.
19. Krieger NS, Frick KK, and Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 423-436, 2004.
20. Lin CF, Huang TH, Tu KC, Lin LL, Tu YH, and Yang RS. Acute effects of plyometric jumping and intermittent running on serum bone markers in young males. *Eur J Appl Physiol* 112: 1475-1484, 2012.
21. Nattiv A. Stress fractures and bone health in track and field athletes. *J Sci Med Sport* 3: 268-279, 2000.
22. Orr AW, Helmke BP, Blackman BR, and Schwartz MA. Mechanisms of mechanotransduction. *Dev Cell* 10: 11-20, 2006.
23. Rantalainen T, Heinonen A, Linnamo V, Komi PV, Takala TE, and Kainulainen H. Short-term bone biochemical response to a single bout of high-impact exercise. *J Sports Sci Med* 8: 553-559, 2009.
24. Rogers RS, Dawson AW, Wang Z, Thyfault JP, and Hinton PS. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. *J Appl Physiol* (1985) 111: 1353-1360, 2011.
25. Scott JP, Sale C, Greeves JP, Casey A, Dutton J, and Fraser WD. The effect of training status on the metabolic response of bone to an acute bout of exhaustive treadmill running. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3918-3925, 2010.
26. Shibata Y, Ohsawa I, Watanabe T, Miura T, and Sato Y. Effects of physical training on bone mineral density and bone metabolism. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 22: 203-208, 2003.
27. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, and Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* 21: 55-70, 2015.
28. Tsuchiya Y, Sakuraba K, and Ochi E. High force eccentric exercise enhances serum tartrate-resistant acid phosphatase-5b and osteocalcin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 14: 50-57, 2014.
29. Whipple TJ, Le BH, Demers LM, Chinchilli VM, Petit MA, Sharkey N, and Williams NI. Acute effects of moderate intensity resistance exercise on bone cell activity. *Int J Sports Med* 25: 496-501, 2004.
30. 三浦雅一. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの 実践的活用法について. *モダンメディア* 62: 298-303, 2016.
31. 小澤瀞司, 本間研一, 大森治紀, 福田康一郎, 大橋俊夫. *標準生理学* 第7版. 医学書院, 2009.
32. 竹田秀. 骨代謝の調節機構. *日本腎臓学会誌* = The Japanese journal of nephrology 56: 1188-1195, 2014.
33. 田中栄. 骨代謝の基本. *臨床スポーツ医学* 36: 1322-1326, 2019.
34. 藤田真平, 桜庭景植, 窪田敦之, 若松健太, 洪定男, 鈴木良雄, 長門俊介, 仲村明, 山澤文裕. 大学男子長距離選手における疲労骨折の予防・早期発見に対する骨代謝マーカーの有用性. *日本臨床スポーツ医学会誌* 26: 382-389, 2018.
35. 藤田真平, 櫻庭景植, 若松健太, 窪田敦之. 骨代謝マーカーを用いた疲労骨折の早期発見と予防. *日本臨床スポーツ医学会誌* 28: 281-283, 2020.
36. 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会. *骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2012年度版*. 日本骨粗鬆症学会 20, 2012.
37. 網塚憲生, 本郷裕美, 坪井香奈子, 長谷川智香, 山本知真也, 原口真衣. 骨の細胞における組織学的・微細構造学的知見. *顕微鏡* 50: 191-196, 2015.

著者紹介



土屋 陽祐
博士(医学)、明治学院大学 教養教育センター助教、専門分野は運動生理学、トレーニング科学。伸張性収縮による骨格筋および神経系の応答、サプリメント摂取による筋損傷抑制効果についての研究などに携わる。