

運動時の血清ドーパミン- β -水酸化酵素 活性値の動態について

伊 藤 朗 鬼 原 道 夫*** 鈴 木 政 登*
山 口 幸 雄* 杉 崎 哲 朗** 井 川 幸 雄*

Effects of Physical Exercise on Dopamine-Beta-Hydroxylase Activity in Serum

Akira ITO, Michio KIHARA***, Masato SUZUKI*, Sachio YAMAGUCHI*,
Tetsuro SUGISAKI** and Sachio IKAWA*

Effects of physical exercise on dopamine-beta-hydroxylase (DBH) activity in serum were studied and possible correlation between changes in serum DBH activity and Catecholamine in urine was discussed.

Changes in serum DBH activity by several physical exercise were observed as follows:

- 1) No significant change was observed by office work and/or clinical laboratory work.
- 2) Significant decrease (-23.4%) was observed at 5 minutes after exhaustive treadmill run.
- 3) Significant decrease (-8.6%) was observed at 3 minutes after 100% $\dot{V}O_2$ max. bicycle ergometer work. No significant change was observed at 3 minutes after 80% $\dot{V}O_2$ max. bicycle ergometer work. Significant increase (+11.6%) was observed at 3 minutes after 60% $\dot{V}O_2$ max. bicycle ergometer work. Significant increase (+25.7%) was observed at 3 minutes after 40% $\dot{V}O_2$ max. bicycle ergometer work.
- 4) Significant increase (+27.2%) was observed at 5 minutes after 5,000 m even pace run. The increase was about same level as that observed at 3 minutes after 40% $\dot{V}O_2$ max. bicycle ergometer work.
- 5) Significant increase (+42.3%) was observed at 5 minutes after 42.195 km even-pace run. The increase was observed highest at the 3 to 5 minutes after physical exercises.
- 6) Significant decrease (-5.9%) was observed after taking (10 minutes) sauna bath (101°C) and significant decrease (-9.3%) was also observed after taking (2 minutes) water bath (19°C). Significant decrease (-26.2%) was observed after skiing freely for about 6 hours on a skiing ground, where the average temperature was -5°C. The decrease was greater than that observed at 3 minutes after treadmill exhaustive run.

* 東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室 (Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine.)

** 東京慈恵会医科大学中央検査部 (Central Clinical Laboratory, The Jikei University School of Medicine.)

*** 東邦大学理学部 (Faculty of Science, The University of Toho.)

I. 緒 言

ドーパミン- β -水酸化酵素 (dopamin-beta-hydroxylase, 以後の記述はすべて DBH と省略する) は, 1960 年に Levin, Levenberg & Kaufman¹⁰⁾ により性状があかされ, 5 年後には Friedman & Kaufman⁹⁾ により Cu^{2+} を含む酸化型酵素として精製された。

DBH の分子量は約 300,000 であり⁸⁾, その生理的意義は, ドーパミン (DA) よりノルエピネフリン (NE) を生合成する酵素であり, 脳や交感神経節後線維の含粒小胞体及び副腎髄質のクロム親和性顆粒に貯蔵されている¹⁾。

血清 DBH 活性の存在は, 1971 年 Weinshilboum & Axelrod²⁷⁾ 及び Goldstein⁵⁾ 等によって認められた。DBH は刺激により粒子の膜が細胞膜に融合し, 細胞外に開口して内容物のみが分泌され, 粒子膜はそのままになっているという exocytosis の機序によりカテコールアミン (CA) と共に放出されると考えられている¹⁾。

血清 DBH 活性は, 新生児～小児で低く, 年齢と共に増加して 10～20 才間で成人値に達する²⁾²⁸⁾。永津は¹⁴⁾ 健康者 60 人を対象に正常値を検討し 1～100 μ moles/min./l-血清 (以下すべて単位を省略する) としている。日内変動は睡眠中が最低値, 午後には最高値になり $\pm 10\%$ 以内であるが有意性を認めている¹⁹⁾。しかし, 昼間も就床させていると有意性が消失するため, この日内変動は身体運動に起因すると推定している¹⁹⁾。しかし, Millur¹²⁾ 等は日内変動を認めていない。また Wetterberg³¹⁾, 岡田等¹⁸⁾ は精神病患者について検討し, 日内変動を認めていない。

血清 DBH 活性値は, 個体差が非常に大きく, 個体内日差変動は小さく比較的安定している³¹⁾²⁸⁾¹⁵⁾。

血清 DBH 活性値が上昇する疾患は, ハンチントン舞踏病¹¹⁾, 奇形性筋緊張³⁴⁾ などがあり, 逆に減少する疾患は運動活動の低下するパーキンソン氏病¹¹⁾ などがある。

血清 DBH 量は, 血中ノルエピネフリン量⁴⁾ 及び尿中カテコールアミン排泄量²⁴⁾ に正の相関を示すという報告がある。しかし, 永津は高血圧自

然発症ネズミにおいて副腎の DBH が約 2 倍に増加しているのに対し¹⁸⁾, 血清 DBH 活性値が低下していることを報告している¹⁶⁾。また交感神経系の化学的遮断剤である 6-hydroxy-dopamine 投与により血清 DBH 活性値が低下することも報告され²²⁾, 副腎を摘出しても血清 DBH 活性値は変化せず, 正常状態では副腎髄質に由来する DBH はごくわずかで, ほとんどが交感神経終末に由来するとの推定もある¹⁴⁾。一方, 交感神経機能不全が疑われる著しい起立性低血圧症の血清 DBH 活性値が正常であること, 及び薬物投与や運動負荷の観察から, 血清 DBH 活性値は交感神経機能の指標になり得ないとの報告もある²⁵⁾。

運動時の血清 DBH 活性値は, 自転車エルゴメーター・テストや two-step test などでは上昇し²⁰⁾³²⁾, またラットの遊泳や immobilization で上昇するという報告がある²¹⁾²⁹⁾。しかし, 血清 DBH 活性にたいする運動の影響については, 断片的にしか検討されておらず, 組織的にとりくんだ研究はみあたらない。特に運動時の血中カテコールアミンの動態は, 運動生化学の研究上極めて重要であるが血中の半減期が非常に速く⁹⁾¹⁷⁾, かつ測定に際し血液量が 16ml 以上必要で⁷⁾, 測定に困難をきたしている。血清 DBH 活性値を測定することにより, 血中カテコールアミンの動態を類推できれば非常に好都合である。その根拠は, 血清 DBH 活性値の測定は血清量で 0.04 ml で充分であり²⁾, 測定精度がよく変動係数 1.8% である¹⁴⁾。

更に好都合なことに血中 DBH 活性の半減期が血中カテコールアミンに比し遅い²⁸⁾などの利点がある。

以上の諸結果をふまえて本研究は, 運動時の血清 DBH 活性値の動態を組織的にとらえるとともに, 血清 DBH 活性値の測定により運動時の血中カテコールアミンの動態を類推できるか否かを検討するものである。

II. 方 法

実験 I: 血清 DBH 活性値の分布及び日差・日内変動の検討。

健康人の血清 DBH 活性値の分布状態を検討することにはじまり, 日常の生活活動時の血清 DB

H 活性値の動態を把握する追試¹⁴⁾から本研究を開始した。

分布状態検討の被検者は19～74才までの健康な男女58名である。日差・日内変動検討の被検者は21～42才の健康な男性15名とした。

分布状態検討の採血には安静保持に注意し午前9時より30分間の椅座保持後に肘正中皮静脈より約3 ml 採取し、血清を分離して測定に供した。(以後の実験の採血はすべて肘正中皮静脈より約3 ml 採取した)。

日差・日内変動の検討実験は2種にわけ、そのうち1種は21～42才の事務系椅座作業従事者男性12名を対象に、1日の勤務が終了した夕刻7時に第1回目の採血をし、充分睡眠をとってもらい翌朝8時に第2回目の採血、更に夕刻まで勤務し、そのまま夜行バスに8時間50分乗せ、ほとんど不眠のままの翌朝9時に第3回目の採血を実施し、その間の動態を検討した。

他の1種は、21～28才の臨床検査系椅座作業従事者男女3名を対象に、実験室に午前9時に集合させ、30分間の椅座安静保持後第1回目の採血、そのまま正午まで業務に従事させ第2回目の採血、さらに夕刻6時まで業務に従事させ第3回目の採血を実施した。

さらに本実験では朝食を抜き、昼食の食事条件をかえ、1)普通の大学食堂定食とした場合、2)実験食としてグルコース25 g、バター50 gのみをとらせた場合及び、3)昼食を抜き夕刻まで24時間絶食させた場合についても検討した。それぞれの実験日は5日間の間隔をおいて実施した。

実験Ⅱ：トレッドミルによる exhaustive-test の影響

全身的な exhaustion test 法として最もよいといわれるトレッドミル走により、負荷漸増法(傾斜角5°に固定し speed を増す)で5～10分間で all-out に至る $\dot{V}O_2$ max.-test を実施した。被検者は体育学群生20～23才6名で、採血は運動前、運動終了5分後、10分後、30分後の4回とした。

実験Ⅲ：自転車エルゴメーターによる exhaustive test の影響

運動強度別検討に好都合な自転車エルゴメーター(モナーク社製)を用い、各被検者の生体負

担度が均一となるよう相対的強度を設定した。Exhaustive test は負荷漸増法により、5～10分間で all-out に達せしめる方法で $\dot{V}O_2$ max. を求めた。各種運動強度はその $\dot{V}O_2$ max. と心拍数との対応で数回の試行錯誤の後、それぞれ目的とする80, 60, 40% $\dot{V}O_2$ max. を設定した。それぞれの運動時間は $\dot{V}O_2$ max.-test の総運動量(kpm)を基準として、kp を変化させる方法で運動時間を算出した。したがって、各種運動強度とも運動量は一定となり、強度が弱くなるにしたがい時間が長くなっている。

被検者は19～21才の女子学生10名、20～22才男子学生6名の計16名とした。ただし各種強度別の検討は男子学生のみとした。採血は運動前と運動終了3分後の2回とした。

実験Ⅳ：5,000 m 自己ペース走の影響

長時間の運動に対する影響を検討するため20～62才までの男性18名に5,000 m を自己のペースで比較的楽に走行させた。採血は走前及び走終了分後の2回とした。

実験Ⅴ：42.195 km 自己ペース走

最も長距離走である42.195 km のフルマラソンの完走を目的とした平均年齢54.3±9.1才の男性12名について検討した。対象者は日頃から持久走のトレーニングを実施している鍛練者である。採血は走前及び走終了5分後の2回である。

実験Ⅵ：温熱暴露実験及び運動負荷の影響

運動負荷後の血清DBH活性値の動態の機序解明の一助として、温熱暴露実験を追加した。被検者は21～28才の男性3名とし、101°Cのサウナバスに裸体で10分間暴露し、その後ただちに19°Cの冷水中に2分間全身を浸した。入浴前後はそれぞれ23°Cの室温で30分間暴露しこれを対照として各人2回実施した。採血は23°C30分暴露後、101°C10分暴露後、19°C2分水浴後、23°C30分暴露後の4回である。同時に血圧を測定した。

また21～42才男性12名を平均気温-5°Cのスキー場(戸隠)において、普通のスキー服で午前10時より午後4時まで約6時間ゲレンデ自由スキーを行わせ宿泊所出着時に採血し、寒冷刺激と運動負荷の両条件を併わせた影響を検討した。

測定項目および方法

血清DBH活性値の測定は、チラミンを基質とする Nagatsu & Udenfriend¹⁵⁾ の光度計法により実施した。

測定は、1検体につき3～4重測定を実施し、その平均値をもって測定値とした。測定の再現性は変動係数が4.7%であった。

尿中カテコールアミンの測定はTHI法⁷⁾を用いた、測定の再現性は変動係数5.0%であった。

血圧の測定は、リパロッチ型の水銀血圧計を用い、同一検者がすべて実施した。

$\dot{V}O_2$ の測定は、ダグラス・バック法により採気し、分析は労研式ガス分析器により実施した。

III. 結 果

実験Iの血清DBH活性値の分布は図1の如く

負の歪型で正規型ではない。平均値は14.6であるが最低値は1.0、最高値は52.2を観察し、その分布範囲は広いが、約95%は1.0～25.0の範囲内に分布していた。

日差・日内変動については表1及び表2に示した。表1は1日の事務系椅座の勤務が終了した時点から充分睡眠をとった翌朝、さらに1日勤務したまま夜行バスに乗せ、ほとんど睡眠がとれなかった翌々朝の値を比較したものである。表示の如く血清DBH活性値の増加者は、平均値以下の者に多く、減少者は平均値以上の者に多く、全体としては有意性がなかった。表2は食事条件を種々に変え、5日の間隔をあけて10～15日間観察した結果であるが、個体差が大きく、かつ同一個人間では比較的固定化されており、3人の平均値からの変動係数は平均で $10.3 \pm 6.4\%$ であった。日内

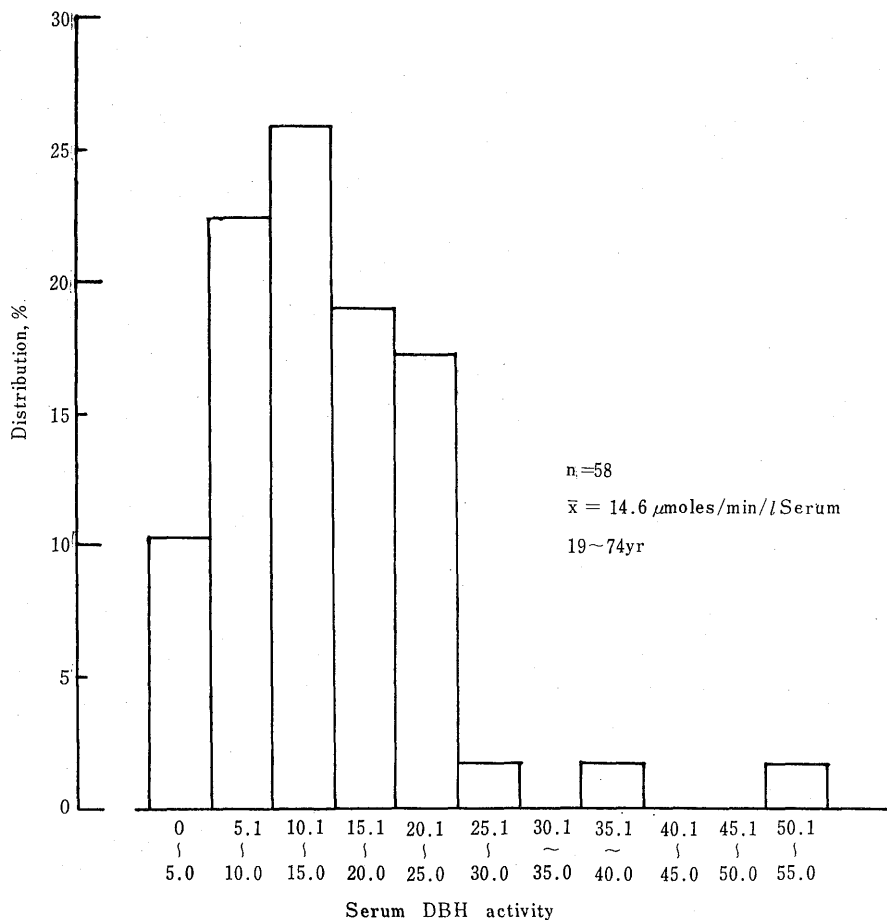


Fig. 1. Distribution of serum dopamine-beta-hydroxylase activity.

Table 1. Effects of sleeping, sedentary work and all night sitting up on serum DBH activity.

No.	Subject	Age (yr)	Sex.	After sedentary work P M: 7.00	After sleeping A M: 8.00		After sedentary work and sitting up all night A M: 9.00	
				units	units	$\Delta\%$	units	$\Delta\%$
1	M · K	22	M	3.7	3.9	+ 5.4	4.4	+18.9
2	T · H	29	M	7.1	7.8	+ 9.9	8.7	+22.5
3	T · N	25	M	8.0	9.2	+15.0	9.8	+22.5
4	S · Y	29	M	10.6	10.5	- 0.9	11.4	+ 7.5
5	A · I	42	M	12.4	13.4	+ 8.1	16.4	+32.3
6	M · S	30	M	13.1	12.9	- 1.5	12.8	- 2.3
7	K · G	22	M	18.6	21.5	+15.6	18.8	+ 1.1
8	T · S	21	M	18.7	12.8	-31.6	17.1	- 8.6
9	S · I	38	M	21.1	19.9	- 5.7	20.5	- 2.8
10	T · O	35	M	23.5	21.8	- 7.2	24.3	+ 3.4
11	T · Y	27	M	25.1	24.4	- 2.8	21.9	-12.7
12	T · I	32	M	38.1	36.2	- 5.0	37.7	- 1.0
	\bar{x}	29.3	—	—	—	- 5.8 N.S.	—	+ 6.7 N.S.
	S.D.	6.6	—	—	—	12.7	—	13.5

units= μ moles/min./l serum N.S.=no significant

変動についても同様に食事条件による差は認められなかった。したがって食事条件に関係なく平均すると正午に2名が増加1名が減少、3名の平均では有意差がない。

以上の結果をまとめると、血清DBH活性値は1.0~25.0の範囲内に広く分布し、事務・臨床検査系椅座作業程度では日内変動はなく、不眠や欠食ではほとんど変動しないことが認められ、また個体差が大きく固定化しているため、測定値を統計処理して比較するよりも増減率で検討した方が合目的であると考え。したがって以後の実験結果はすべて増減率で検討する。

実験Ⅱのトレッドミル・exhaustive-testの結果を表3に示した。運動前値に比し運動終了後の回復5分時には23.4%の有意な減少を認めた。しかし、回復10分時及び30分時には有意差を認めな

かった。

実験Ⅱの女子学生についての自転車エルゴメーター・exhaustive-testの結果を表4に示した。運動前値に比し運動終了3分後は9.3%の有意な減少を示した。さらに表5に男子学生の同テストの結果及び各種運動強度別の結果を示した。 $\dot{V}O_2$ max.-test後のexhaustion時には平均7.5%の有意な減少を示した。トレッドミル及び自転車エルゴメーターexhaustive testの全体の平均は8.6%であった。しかし80% $\dot{V}O_2$ max.-test時には有意な変動とならなかった。60% $\dot{V}O_2$ max.-testと負荷が弱くなった時には逆に平均11.6%の有意な増加となった。また、40% $\dot{V}O_2$ max.-test時になるとさらに増加率が高くなり平均25.7%の増加で有意であった。

実験Ⅳの5,000 m 自己ペース走の結果を表6よ

Table 2. Effects of sedentary work and fasting on serum DBH activity

Subj.	Date (1976, July)	Meal condition	AM 9:00	AM 12:00		PM 6:00	
			units	units	△%	units	△%
M · K (male) (21 yr)	1	normal meal	3.6	3.6	0	3.6	0
	6	"	3.0	3.7	+23.3	3.7	+23.3
	11	experimental meal	4.3	5.5	+27.9	5.2	+20.9
	16	fasting	3.3	3.8	+15.2	3.0	-9.1
\bar{x}	—	—	3.6	4.2	* +16.6	3.9	N.S. +8.8
S D	—	—	0.6	0.9	12.4	0.9	15.9
K · S (male) (28 yr)	1	normal meal	9.4	9.9	+5.3	10.0	+6.4
	6	"	10.3	11.5	+11.7	11.1	+7.8
	11	experimental meal	10.1	10.3	+2.0	9.3	-7.9
	16	fasting	10.1	11.7	+15.8	12.0	+18.8
\bar{x}	—	—	10.0	10.9	* +8.7	10.6	N.S. +6.3
S D	—	—	0.4	0.9	6.2	1.2	11.0
K · G (male) (22 yr)	6	normal meal	17.5	19.9	+13.7	17.7	+1.1
	11	experimental meal	20.8	17.9	-13.9	18.0	-13.5
	16	fasting	21.0	18.0	-14.3	17.8	-15.2
\bar{x}	—	—	19.8	18.6	N.S. -4.8	17.8	N.S. -9.2
S D	—	—	2.0	1.1	16.1	1.5	9.0
\bar{x}	—	—	(10.3)	—	N.S. +6.8	—	N.S. +2.0
S D	—	—	(±6.4%)	—	10.8	—	9.8

units= μ moles/min./l serum ()=C.V. N.S.=no significant * $P<0.05$

り検討すると、平均27.2%の有意な増加を認めた。この増加率は、表5の40% $\dot{V}O_2$ max-test時の増加率にはば一致した。

実験Vの42.195 km自己ペース走の結果を表7より検討すると平均42.3%の有意な増加を認めた。この増加率はあらゆる運動負荷試験中最高であった。同時に測定した尿中エピネフィリン(E), ノルエピネフィリン, ドーパミンはいずれも有意な増加を示した。血清DBH活性値とこれら尿中

カテコールアミン量との相関は Δ DBHと Δ NEが $r=-0.219$, Δ DBHと Δ Eが $r=0.172$, Δ DBHと Δ DAが $r=0.041$, Δ DBHと Δ CAが $r=0.114$ となりいずれも有意ではなかった。

実験VIの温熱暴露実験の結果を表8より検討すると裸体101°C10分間暴露後は5.9%の有意な減少となり、ひき続き19°Cの冷水に2分間全身を浸した後は9.3%の有意な減少となった。その際の血圧は101°C暴露後の収縮期血圧値に大差ないが、

拡張期血圧値が著しく低下し、ひき続いての19°C冷水浴後には収縮期血圧値が著しく上昇し、拡張期血圧値は暴露前値と大差ない値まで上昇した。

Table 3. Effects of treadmill exhaustive run on serum DBH activity

Subj.	Before test	After $\dot{V}O_2$ max.-test		
	rest. (units)	rec. 5' ($\Delta\%$)	rec. 10' ($\Delta\%$)	rec. 30' ($\Delta\%$)
I · U	9.2	- 3.3	—	+ 7.6
Y · K	13.8	-10.1	—	- 4.3
K · K	23.3	-48.9	+ 7.7	+ 1.3
K · Y	23.5	- 3.0	+11.5	+10.6
K · M	25.5	-53.3	-12.2	+26.6
M · T	27.2	-21.7	-28.7	- 2.0
\bar{x}	—	-23.4 *	- 5.4 N. S.	+ 6.6 N. S.
S D	—	22.6	18.7	11.3

* $P < 0.05$ N.S.=no significant
units= μ moles/min./l serum

Table 4. Effects of bicycle ergometer exhaustive work on serum DBH activity in women.

No.	Subj.	Rest (units)	3 min after $\dot{V}O_2$ max.-test	
			units	$\Delta\%$
1	S · Y	17.8	16.2	- 9.0
2	Y · N	15.1	12.8	-15.2
3	A · T	5.2	5.2	0
4	H · Y	6.8	4.6	-32.4
5	Y · Y	11.9	10.1	-15.1
6	N · S	6.1	5.8	- 4.9
7	S · M	14.2	14.0	- 1.4
8	K · H	15.8	14.6	- 7.6
9	M · S	17.3	16.4	- 5.2
10	M · K	13.6	13.3	- 2.2
	\bar{x}	—	—	- 9.3 **
	S D	—	—	9.7

units= μ moles/min./l serum ** $P < 0.01$

Table 5. Effects of various bicycle ergometer work on serum DBH activity

Subj.	Rest (units)	3 min after			
		$\dot{V}O_2$ max.-test ($\Delta\%$)	80% $\dot{V}O_2$ max.-test ($\Delta\%$)	60% $\dot{V}O_2$ max.-test ($\Delta\%$)	40% $\dot{V}O_2$ max.-test ($\Delta\%$)
T · K	7.5	- 3.2	+20.0	+ 7.1	- 1.9
M · H	11.3	+ 1.9	+ 4.8	- 4.0	—
Y · S	17.2	+ 4.7	- 5.1	+13.1	+52.6
M · T	13.5	-18.0	+ 1.7	+27.4	+18.4
T · A	22.6	-15.0	+ 0.9	—	+28.4
Y · N	14.7	-15.5	+ 9.2	+14.4	+30.9
\bar{x}	—	- 7.5 *	+ 5.3 N. S.	+11.6 **	+25.7 **
S D	—	8.5	6.3	8.0	19.8

units= μ moles/min./l serum * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ N.S.=no significant

Table 6. Effects of a 5,000 m even pace run on serum DBH activity

No.	Subj.	Age (yr)	Before running (at rest)	After running (rec. 5 min.)		No.	Subj.	Age (yr)	Before running (at rest)	After running (rec. 5 min.)	
			units	units	△%				units	units	△%
1	H · S	42	21.3	21.1	— 0.9	12	K · K	34	17.1	20.0	+17.0
2	K · N	28	14.2	17.8	+25.4	13	S · Y	26	11.7	15.0	+28.2
3	A · I	36	19.5	27.9	+43.1	14	Y · Y	30	15.0	21.6	+44.0
4	J · O	22	5.0	6.8	+36.0	15	Y · K	20	4.2	4.7	+11.9
5	K · M	25	9.5	12.5	+31.6	16	K · Y	24	8.8	19.4	+120.5
6	M · T	38	19.9	26.7	+34.2	17	M · N	53	24.8	24.4	— 1.6
7	T · I	62	52.2	51.1	— 2.1	18	M · N	55	24.6	30.3	+23.2
8	R · N	40	21.1	22.3	+ 5.7		\bar{x}	36.8	—	—	+27.2 ***
9	M · T	45	12.7	16.9	+33.1		S D	12.3	—	—	27.5
10	M · N	50	24.3	29.7	+22.1						
11	K · S	32	16.3	19.1	+17.2						

units= μ moles/min./l serum *** P<0.01

Table 7. Effects of 42.295 km even pace run on serum DBH activity

No.	Subj.	Age	Serum DBH activity			Increase in catecholamine in urine			
			Before running (at rest)	After running (rec. 5 min.)		After running (rec. 5 min.) (μ g/dl)			
			units	units	△%	△NE	△E	△DA	△CA
1	T · O	45	21.3	23.0	+ 8.0	+47.1	+ 6.2	+25.2	+78.5
2	R · I	59	12.8	18.1	+41.4	+11.3	+ 1.5	+ 9.8	+22.6
3	M · T	64	6.1	11.8	+93.4	—	—	—	—
4	R · N	40	17.6	17.6	0	+30.8	+ 0.8	+ 2.8	+34.4
5	Y · T	47	6.2	7.4	+19.4	+60.4	0	+ 7.5	+67.9
6	K · K	57	17.9	22.9	+27.9	+127.7	0	+54.2	+181.9
7	K · S	40	6.7	6.8	+ 1.5	—	—	—	—
8	M · K	62	6.0	7.7	+28.3	+75.9	+ 9.5	+46.2	+131.6
9	H · I	66	1.0	2.7	+170.0	+37.3	+ 4.3	+26.7	+68.3
10	M · N	55	6.6	8.3	+25.8	+64.9	+ 1.4	+27.7	+94.0
11	K · S	56	7.0	9.1	+30.0	+50.4	+ 5.2	+31.8	+87.4
12	T · S	60	10.6	17.1	+61.3	+23.8	+ 6.6	+ 4.5	+34.9
	\bar{x}	54.3	—	—	+42.3 **	+53.0 ***	+ 3.6 **	+23.6 ***	+80.2 ***
	S D	9.1	—	—	47.9	32.8	3.3	17.6	48.3

units= μ moles/min./l serum *** P<0.001 ** P<0.01

Table 8. Effects of Sauna bath (101°C) and water bath (19°C) on Serum DBH activity and blood pressure

No.	Subj.	Serum DBH activity				Blood pressure			
		23°C rest 30 min. (units)	101°C bathing 10 min. ($\Delta\%$)	19°C bathing 2 min. ($\Delta\%$)	23°C recovery 30 min. ($\Delta\%$)	23°C rest 30 min. (mmHg)	101°C bathing 10 min. (mmHg)	19°C bathing 2 min. (mmHg)	23°C recovery 30 min. (mmHg)
1	K · G	14.7	+ 0.7	- 2.7	+ 1.9	108/88	121/52	126/72	112/82
2	"	"	- 5.4	- 4.8	- 2.7	—	—	—	—
3	S · Y	8.8	-14.8	-11.4	- 3.6	128/78	116/52	136/82	118/74
4	"	"	-10.2	-18.2	+ 3.4	—	—	—	—
5	M · K	2.4	+ 2.6	-14.6	- 2.7	108/72	116/45	130/88	110/78
6	"	"	- 8.3	- 4.2	- 2.1	—	—	—	—
	\bar{x}	—	- 5.9 *	- 9.3 **	- 1.0 N. S.	115/79	118/50	131/81	113/78
	S D	—	5.2	5.8	2.9	12/8	3/4	5/8	4/4

units = μ moles/min./l serum * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ N.S. = no significant

Table 9. Effects of skiing[†](about 6 hours) on Serum DBH activity

No.	Subj.	Rest AM: 300	After skiing (-5°C, Six hours) PM: 400		Recovery AM: 900	
		units	units	$\Delta\%$	units	$\Delta\%$
1	M · K	4.4	3.5	-20.5	4.4	0
2	T · H	8.7	5.8	-33.3	9.3	+ 6.9
3	T · N	9.8	8.0	-18.4	7.6	-22.4
4	S · Y	11.4	8.8	-22.8	10.2	-10.5
5	A · I	16.4	8.7	-47.0	9.9	-39.6
6	M · S	12.8	6.7	-47.7	11.1	-13.3
7	K · G	18.8	13.6	-27.7	16.9	-10.1
8	T · S	17.1	7.0	-59.1	14.5	-15.2
9	S · I	20.5	19.1	- 6.8	20.9	+ 2.0
10	T · O	24.3	22.7	- 6.6	22.1	+ 9.1
11	T · Y	21.9	16.6	-24.2	23.4	+ 6.8
12	T · I	37.7	37.4	- 0.8	38.6	+ 2.4
	\bar{x}	—	—	-26.2 ***	—	- 7.0 N. S.
	S D	—	—	18.0	—	14.4

units = μ moles/min./l serum *** $P < 0.001$

表9に平均気温 -5°C のスキー場に普通のスキー服で約6時間のゲレンデ自由スキーを行なわれた際の結果を示したが、低温下のスキーによって26.2%の有意な減少を認めた。この減少率は 19°C 冷水浴の減少率より大きく、かつ自転車エルゴメーターによる exhaustive-test 時の減少率より大きく、トレッドミル・exhaustive-test 時の減少率にほぼ匹敵している。

IV. 考 察

ヒトの血清DBH活性値は、他の動物に比し著しく高く、大きな個体差が認められる¹⁴⁾。永津によると¹⁴⁾血清DBH活性の正常値は1~100の範囲に分布しているが、著者等の結果では1~52の範囲にあった。しかし、個体内日差変動が少なく固定化されている¹⁵⁾²⁸⁾³¹⁾。個体差が大きい原因について永津は¹⁴⁾、酵素が不活性化していく速度に差があるものと推定しており、また一方では遺伝的に規定されていることが一卵性双生児の相関係数

$r=0.96$ であるのに対して、二卵性双生児では $r=0.75$ であることから推察されている^{22)°}。

個体内日内変動が血清DBHにあるか否かについては、肯定論¹⁹⁾と否定論がある¹²⁾¹⁸⁾³¹⁾。肯定論はその原因を日内の身体運動のためとし、1日中就床させると日内変動はなくなるとしている。体位や身体運動は、血液を濃縮させ、血清総蛋白値などを5~15%も上昇させる⁸⁾。したがって濃縮論のみでも、永津等¹⁹⁾の $\pm 10\%$ の日内変動は肯定できる。著者等の日内変動の検討例が事務系ないし臨床検査系椅座作業であり、それらのRMRは1以下と考えられ、 $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max.}$ 当りの強度に換算すると20% $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max.}$ 程度であろう。著者等が運動強度別に検討した結果では40% $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max.}$ で著しく上昇しているところから、日常生活活動も20~40% $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max.}$ の間の作業強度に血清DBH活性上昇閾値が存在するのではなかろうか。

運動時の血清DBH活性値についての過去の報告は、上昇例がほとんどで²⁰⁾²¹⁾²⁹⁾³²⁾、下降例につ

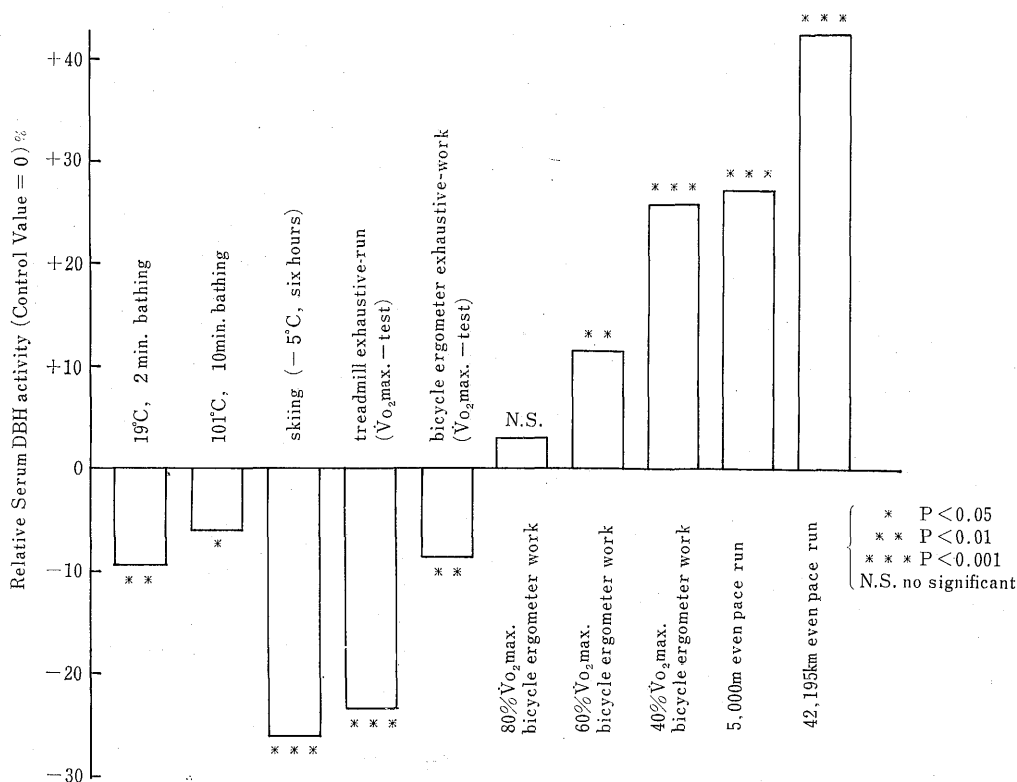


Fig. 2. Changes in serum DBH activity after various exercise.

いては運動機能が低下するパーキンソン氏病¹¹⁾に認められるのみである。図2に運動時の血清DBH活性値の動態について、組織的に検討した結果をまとめた。

この一連の結果は、運動時の血清DBH活性値が、運動の質、運動強度、運動時間に影響されることを示唆している。つまり、一過性の急激な短時間の運動といえども、全身的な exhaustive test と多少局部的に exhaustion に達するような場合では結果に大差がみられる。また、強度に対応するかと思えば必ずしもそうではなく、80% $\dot{V}O_2$ max. では変動がなく、60% $\dot{V}O_2$ max. から有意に上昇するが、40% $\dot{V}O_2$ max. の方が更に増加率が高くなる。しかし、Vendsalu 等²⁰⁾は運動強度と血中カテコールアミン量はほぼ比例的に増加することを報告しており、血清DBH活性値の動態とは異っている。一方、血清DBH活性値は運動時間を長くすると上昇がさらに著しく、なかでもフルマラソンのように長くなると運動強度が弱くとも上昇が著しい。さらに高温及び低温暴露、さらに低温環境でのスキー実験では血圧と逆行して血清DBH活性が著しく低下している。Wooten 等²²⁾は局部(片手)の寒冷暴露により血中DBH活性値の有意な上昇を認めているが、著者等は裸体で全身を2分間冷水浴させる条件であり、Wooten 等²²⁾より寒冷刺激が厳しいためか有意に下降している。

本態性高血圧症における血清DBH活性は²⁴⁾³¹⁾高く Geffen 等³⁾は安静時の拡張期血圧との間に正相関を認めている。しかし、Horwitz 等⁶⁾は高血圧群と正常群の間の血清DBH活性値に差がないと報告している。また、永津は高血圧ネズミでは副腎のDBHが約2倍に増加しているのにもかかわらず血清DBH活性値はやや低下するという¹⁸⁾興味ある現象を観察している¹⁶⁾。一方副腎を摘出しても血清活性値は変化せず、正常状態では副腎髄質由来のDBHが少なくなっており、ほとんど交感神経由来との推定もある。しかし、刺激が非常に強く急激な場合には交感神経由来よりも、むしろ副腎髄質が主体的にカテコールアミンを放出し、交感神経由来のものは抑制されているとの推論もなりたつ。特に寒冷環境での急激な運

動では2次的に交感神経作用は低下または遮断され、Ross²²⁾の6-hydroxydopamine 投与による遮断実験と同様血清DBH活性値が低下するものと考えられ、その際の生体反応は副腎髄質性作用と考えざるを得ない。したがって血清DBH活性値をもって、いちがいに運動時のカテコールアミン反応を推定することはできない。

V. まとめ

ドーパミンからノルエピネフリンを生成する酵素で主として交感神経終末のカテコールアミン含有小包に含まれ、神経刺激によりカテコールアミンと共に血中に放出されるドーパミン- β -水酸化酵素(DBH)の活性が諸種の運動に対応して如何なる動態を示すかについて検討し、次のような結果を得た。

1) 事務系及び臨床検査系椅座作業程度の日常活動では有意な変化を認めなかった。

2) トレッドミル・exhaustive-test ($\dot{V}O_2$ max.-test, 負荷漸増法, 傾斜角5°, all-out time 5~10分) 終了5分後に23.4%の有意な減少を認めた。この減少率は運動負荷のみの実験のなかで最も大きかった。

3) 自転車エルゴメーター・exhaustive-test ($\dot{V}O_2$ max.-test, 負荷漸増法, モナーク社製, all-out time 5~10分) 終了3分後に8.6%の有意な減少を認め、トレッドミル exhaustive-test より減少率は小さいことが示唆された。

Exhaustive-test 時と同一運動量(kpm)で運動強度別に検討した結果、80% $\dot{V}O_2$ max.-test では有意な変動を認めなかった。同60% $\dot{V}O_2$ max.-test 終了3分後には11.6%の有意な増加、同40% $\dot{V}O_2$ max.-test 終了3分後には25.7%の有意な増加を認めた。

4) 5,000 m 自己ペース走終了5分後には27.2%の有意な増加を認めた。この増加率は40% $\dot{V}O_2$ max.-test 終了3分後値に近かった。

5) 42.195 km のフルマラソン自己ペース走終了5分後には42.3%の有意な増加を認めた。この増加率は運動負荷実験中最高値であった。

6) 101°C 10分間裸体高温暴露後5.9%の有意な減少、ひき続き19°C 2分間の冷水浴後は9.3%

の有意な減少を認めた。また平均気温 -5°C に普通のスキー服で約6時間のゲレンデ自由スキー後26.2%の有意な減少を認めた。この減少率はトレッドミル・exhaustive-test 時の減少率と有意差がなかった。

本研究の一部は、第30回日本体力医学会、第53回日本生理学会、第27回及び第28回日本体育学会に発表した。

文 献

- 1) Axelrod, J.: Dopamine- β -hydroxylase, Regulation of Its Synthesis and Release from Nerve Terminals, *Pharmacol. Rev.*, 24: 233-243, 1972.
- 2) Freedman, L. S., Ohuchi, T., Goldstein, M., Axelrod, F., Fish, I. and Dancis, J.: Changes in Human Serum Dopamine- β -Hydroxylase Activity with Age, *Nature*, 236: 310-311, 1972.
- 3) Friedman, S. and Kaufman, S.: 3,4-Dihydroxyphenylethylamine- β -Hydroxylase, *J. Biol. Chem.*, 240: 4763-4773, 1965.
- 4) Geffen, L. B. et al.: *Chin. Sci.*, 46: 617, 1974.
- 5) Goldstein, M., Freedman, L. S. and Bonnay, M.: An Assay for Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Tissues and Serum, *Experientia*, 27, (6): 632-633, 1971.
- 6) Horwitz, D., Alexander, R. W., Lovenberg, W., and Keiser, H. R.: Human Serum Dopamine- β -Hydroxylase, *Circulat. Res.*, 32: 594-599, 1973.
- 7) 石井 暢: 臨床化学検査II, 6: 536, 1975.
- 8) 伊藤 朗, 井川幸雄: 運動の諸測定値におよぼす影響, 臨床病理, 22: 臨時号82~101, 1974.
- 9) 額田忠篤: 血中ホルモン, 医学書院: 597, 1969.
- 10) Levin, E. Y., Levenberg, B., and Kaufman, S.: The Enzymatic Conversion of 3,4 Dihydroxyphenylethylamine of Norepinephrine, *J. Biol. Chem.*, 235: (7) 2080-2086, 1960.
- 11) Lieberman, A. N., Freedman, L. S. and Goldstein, M.: Serum Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Patients with Huntington's Chorea and Parkinson's Disease, *Lancet*, 1: 153-154, 1972.
- 12) Millur, W. L., Lamprecht, F., Cardon, P. V. and Bartter, F. C.: Response of plasma dopamine beta hydroxylase (DBH) and plasma renin activity (PRA) to change in intravascular volume (IVV), *J. Clin. Invest.*, 52: 57a, 1973.
- 13) Nagatsu, T., Nagatsu, I., Mizutani, K., Umezawa, H., Matsuzaki, M. and Takeuchi, T.: Adrenal Tyrosine Hydroxylase and Dopamine- β -Hydroxylase in Spontaneously Hypertensive Rats, *Nature*, 230: 381-382, 1971.
- 14) 永津俊治: 血清ドーパミン- β -水酸化酵素について, 生化学, 46, (2): 53~66, 1974.
- 15) Nagatsu, T. and Udenfriend, S.: Photometric Assay of Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Human Blood, *Clin. Chem.*, 18, (9): 980-983, 1972.
- 16) Nagatsu, T., Kato, T., Kazuya, H., Umezawa, H., Matsuzaki, M. and Takeuchi, T.: Serum Dopamine- β -Hydroxylase in Spontaneously Hypertensive Rats, *Experientia*, 28: 905-906, 1972.
- 17) 中野裕他: 血液・尿化学検査, 日本臨床, 347, 1971.
- 18) 岡田文彦他: 精神分裂傷における血清ドーパミン- β -水酸化酵素 (DBH) 活性について, 脳と神経, 27, (12): 34~39, 1975.
- 19) Okada, F., Yamashita, I., Suwa, N., Kunita, H. and Hata, S.: Elevation of Plasma Dopamine- β -Hydroxylase Activity during Insulin-Induced Hypoglycemia in man, *Experientia*, 31: 70-71, 1975.
- 20) Planz, G. et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 5: 255, 1973.
- 21) Roffman, M. et al.: *Life Sci.*, 12: 369, 1973.
- 22) Ross, S. B., Wetterberg, L. and Myhed, M.: *Life Sci.*, 12: 529, 1973.
- 23) Rush, R. A. and Geffen L. B.: Radioimmunoassay and clearance of circulating Dopamine- β -Hydroxylase, *Circulat. Res.*, 31: 444-452, 1972.
- 24) Schanberg, S. M., Stone, R. A., Kirshner, N., Gunnells, J. C., Robinson, R. R.: Plasma Dopamine- β -Hydroxylase, A Possible Aid in the Study and Evaluation of Hypertension, *Science*, 183: 523-525, 1974.
- 25) 田中敏行, 関 顕, 藤井 潤: 医学のあゆみ, 90, (1): 23~24, 1974.
- 26) Vendsalu, A.: *Acta. Physiol., Scandinav. Supp.*, 173: 57, 1960.
- 27) Weinshilboum, R. and Axelrod, J.: Serum Dopamine- β -Hydroxylase Activity, *Circ. Res.*, 28: 307-315, 1971.
- 28) Weinshilboum, R. M. and Axelrod, J.: Reduced Plasma Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Tissues and Serum, *New Engl. J. Med.*, 285: 938-942, 1971.
- 29) Weinshilboum, R. M., Kvetnansky, R., Axelrod, J. and Kopin, I. J.: Elevation of Serum Dopamine- β -Hydroxylase Activity with forced immobilization, *Nature New Biol.* 230: 287-288, 1971.
- 30) Weinshilboum, R. M., Thoa, N. B., Johnson, D. G., Kopin, I. J. and Axelrod, J.: Proportional Release of Norepinephrine and Dopamine- β -Hydroxylase from Sympathetic Nerves, *Science*, 174: 1349-1351, 1971.
- 31) Wetterberg, L., Åberg, H., Ross, S. B. and Fröden, Ö.: Plasma dopamine- β -hydroxylase activity in hypertension and various neuropsychiatric disorders, *J. Clin. Invest.*, 50: 283, 1972.
- 32) Wooten, G. F., Cardon, P. V.: Plasma Dopamine- β -Hydroxylase Activity Elevation in man, During Cold Pressor test and Exercise, *Arch. Neurol.*, 28: 103-106, 1973.
- 33) Wooten, G. F., Eldridge, R., Axelrod, J. and Stern, R. S.: Elevated Plasma Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Autosomal Dominant Torsion Dystonia, *New Engl. J. Med.*, 288: 284-287, 1973.