

総説

乳酸はエネルギー源で、
適応を起こすシグナルである

八田 秀雄

東京大学大学院 総合文化研究科 身体運動科学研究室

抄録

乳酸は古くから解糖系の最終産物で老廃物と考えられ、筋肉から肝臓へ運ばれて糖に戻されるとされてきた。しかし近年は乳酸は糖代謝の中間体であり、またエネルギー源であるとされている。乳酸は特に多くのATPを産生することが必要な運動時や運動後においては主として酸化されている。疲労は古くから乳酸蓄積のみで説明されてきたが、近年、疲労は多くの様々な要因で起こることが明らかになっている。長時間運動中や運動後には、筋グリコーゲン濃度の低下が疲労の主たる原因の1つである。そして乳酸は主として筋グリコーゲンからできるので、筋グリコーゲン濃度が低下すれば乳酸の産生も低下する。したがってマラソンランナーはレース終盤に向けてグリコーゲンが枯渇していき、同時に乳酸もよりできなくなる中で疲労していく。サッカー選手の試合中の血中乳酸濃度も後半の方が低くなる。乳酸はカリウムによる筋収縮低下を抑えることができるので、疲労を防ぐといえる。近年乳酸は組織にいろいろな適応を起こすシグナル分子であると示唆されてきている。乳酸濃度が上がると、ミトコンドリア合成が増えたり、ヒストンアセチル化により遺伝子発現変化を促進したり、血管形成や傷の修復を早めることも報告されている。したがって乳酸は老廃物ではなく酸化基質で、いろいろな適応を起こすシグナル分子と考えられる。

キーワード 乳酸、酸化、糖代謝、疲労

老廃物や疲労の素ではない

乳酸というと、これまではよく無酸素状態でできる老廃物で疲労の素といった解釈がされてきた。高校保健体育教科書でも、同様のことが書かれているものがある。本稿ではこうした解釈が誤りで、実際には乳酸は利用しやすいエネルギー源で、乳酸が多くできるといろいろな適応反応を起こすということを概説する。高校教科書も2013年から改訂されるので、教科書の中身も変わり、乳酸で疲労という説明はなくなる。本稿では新たな乳酸の姿をご理解いただければ幸いである。

乳酸ができる＝糖を使っている

乳酸とは何かというと端的に言えば、糖を利用する途中でできるエネルギー源である¹⁾。運動時に限らず生きていくエネルギーは、ミトコンドリアが主として糖や脂肪を原料にして酸素も使ってATP

の形で生み出している。酸素がATPになるわけではなく、原料となる糖や脂肪が必要である。糖を分解する経路は解糖系とも呼ばれるが、必ずしもミトコンドリアでの利用可能量にマッチして精密に調整されて分解されるのではなく、分解が過剰に進んでしまうことがよくある²⁾。逆に言えば糖の分解は、場合によって急に進めることができる。ダッシュしたり急に強度を上げたりした際には糖の分解が進みやすい。一方ミトコンドリアでの反応量は、糖の分解よりも精密に調整されていて、糖の分解量ほどには急に上げることができない。つまりダッシュした時などは急に糖の分解が過剰に進むので、その先のミトコンドリアでは受け入れられない余りが乳酸となると考えればよい(図1)。すなわち乳酸が多くできるというのは糖を多く使っている、使おうとしているということである。

運動強度とエネルギー源

糖は使いやすいがあまり量が多くない。脂肪は糖に比較すると使いにくい量が多い。安静時では脳を中心に糖も使われているが、糖と脂肪の利用比率は1:2程度であり、脂肪の方が多く使われている。運動強度が上がっていくと、まだ余裕のある強度のうち脂肪の利用もある程度は増えるが、さらに強度が上がると急に糖の利用が増え脂肪の利用が低下する³⁾。糖の利用が急に増えることは、乳酸が多くできるということになるので、血中乳酸濃度が急に上昇する。そこでこの血中乳酸濃度が急に上がる強度のことを、乳酸性作業閾値(LT = Lactate Threshold)という(図2)⁴⁾。LTから血中乳酸濃度が上がるだけではなく、糖の利用が急に増える(図3)。またこのことはATPを供給するのに脂肪では間に合わずエネルギー源が糖

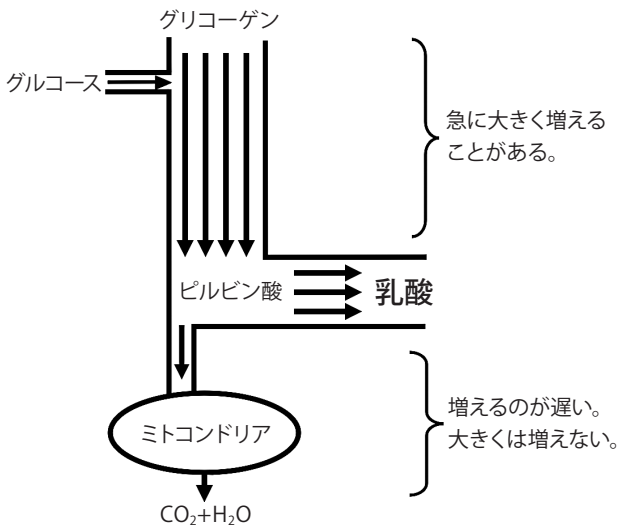


図1 糖の分解が多く進むと乳酸ができる

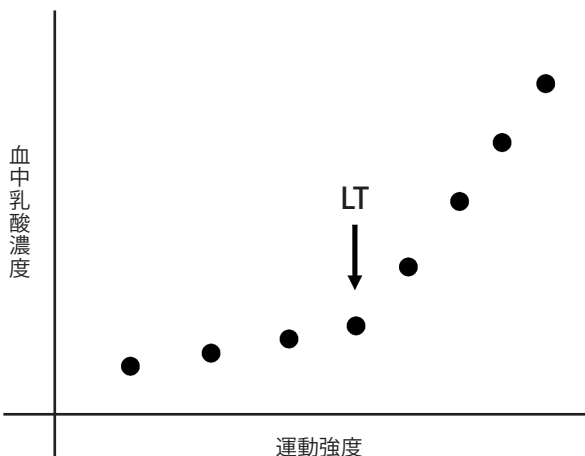


図2 急に血中乳酸濃度が上昇するのがLT

にシフトすることと考えることもできる。また糖は緊急時のエネルギーともいえるので、LTからそれだけ体内の負担が高まったため糖の利用にシフトするとも考えられる。LTあたりから緊急ホルモンであるアドレナリンも多く分泌されるが、このことも糖の利用を高める⁵⁾。またLT以上の強度では「きつさ」の感覚が出てくるのが通常である。したがってLTは運動強度を考える際に非常に重要で、LTを越えるかどうかで身体負担度が異なってくる⁶⁾。きつくなく運動するならばLT程度の強度までにするし、競技選手がトレーニング効果を得ようとするならば、LTを越える運動をすることが必要である。ここで血中乳酸濃度が高い状況は糖を多く使っていて、身体負担度が高いということから、あくまで結果として血中乳酸濃度は体内の負担度を示す指標となり得る¹⁾。

乳酸はエネルギー源

糖や脂肪を分解して行く反応は、次から次に続いて進んでいくのが通常なので、分解する途中にある中間体の濃度はあまり上がらずに全体の反応が進んでいくのが通常である。ところが乳酸は糖の分解反応と利用反応との間にあるいわば休憩所みたいなものなので、全体の反応量が多くなると濃度が上がる。それで高強度運動時などには筋中や血中乳酸濃度が上がる⁶⁾。ここで糖と脂肪の代謝的特徴を比較すると、糖は水に溶けて運びやすく反応も進めやすい特徴があり、糖の方が断然使い

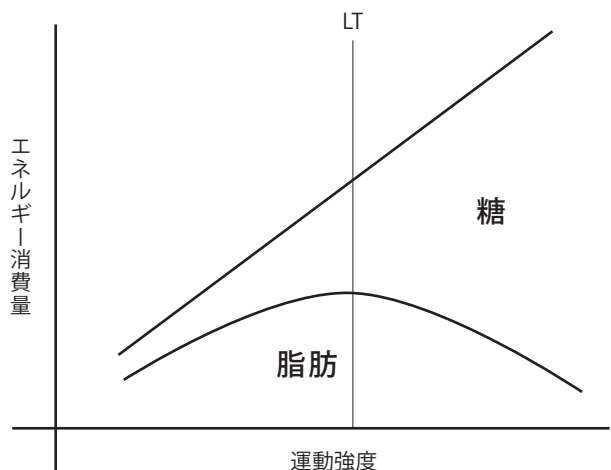


図3 LTから糖の利用が増え、脂肪の利用が低下する

やすい。そして乳酸はその糖を途中まで分解してあるので、さらに使いやすいエネルギー源となる。したがって乳酸は老廃物どころか、大変使いやすいエネルギー源である。実際に食肉、ヨーグルト、ワインなど多くの食品に乳酸は含まれており、1日の乳酸摂取量は数10グラムにもなると考えられる⁷⁾。また病院の栄養補給用点滴液にも乳酸ナトリウムがよく使われている。スポーツドリンクも乳酸カルシウムなどを含み、それによって浸透圧調節している場合が多い。このように乳酸は使いやすいエネルギー源で我々は日常的に多く摂取している。また筋肉では速筋線維で多く乳酸ができるが、その乳酸が遅筋線維や心筋でも使われている(図4)。したがって速筋線維で乳酸ができることは、速筋線維のグリコーゲンを乳酸の形で全身に配分しているともいえる⁵⁾。このように乳酸は老廃物で疲労の素といったこれまでのイメージが、いかに実態と合っていないかがわかる。

無酸素運動はありえない

糖を分解していくとピルビン酸ができる。そこから乳酸ができる反応は酸素が不要であり、ミトコンドリアで完全にピルビン酸が分解されるには酸素が必要である。そこで乳酸ができるのは酸素があるかないかの反映と解釈されて、乳酸が多く

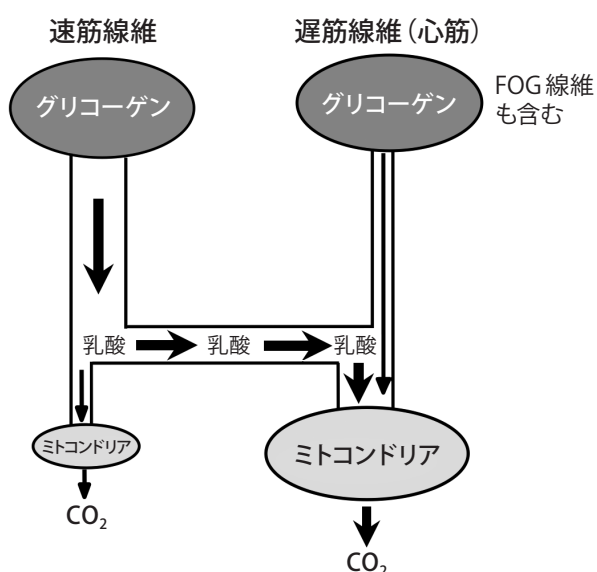


図4 速筋線維のグリコーゲンが、乳酸を介して遅筋線維や心筋で使われる。

できる運動は「無酸素運動」とされ、陸上競技の400m走はその極致かのようによく言われてきた。しかし実際には体内が無酸素状態になったり、短距離を呼吸せず酸素を使わないで走るといったことはあり得ない。どんな運動であっても必ず酸素を使ったATP産生が起きている。無酸素運動と言われているような運動は、酸素をその時に使っているATP産生に加えて、その時には酸素も使わないATP産生も起こっている運動ということである⁸⁾。その時に酸素を使わないATPの産生方法は、1つは糖を分解する途中でできるATPであり、もう1つはクレアチンリン酸を使うということである。クレアチンリン酸は筋肉内にはATPの4-5倍の濃度があって、すぐにATPの供給ができる。ただしクレアチンリン酸は酸素なしでできるのではなく、ミトコンドリアが酸素を使って産生したATPが形を変えて貯められているものである。したがってクレアチンリン酸を使うから、酸素に無関係というわけではない。ここで運動生理学は酸素摂取を第一に考え、酸素摂取量を測定することから発展してきたといえる。そして酸素摂取を中心に運動を考えてきたことから、結果として「無酸素運動」といった実態に合わない用語や概念ができたのではないかと筆者は考えている。酸素摂取量は重要だが、エネルギー代謝を考えるには、エネルギー源である糖や脂肪の観点から考えることも必要である。無酸素というが、それは「anaerobic」の訳である場合が多いと思われる。しかし「anaerobic」という用語は、その過程では酸素が要らないということであって酸素がないということを必ずしも意味しない。酸素摂取量を第一にみってしまう運動生理学の研究者よりも、エネルギー源である糖や脂肪をどう利用するのかという観点をより持っている栄養関係の研究者の方が、筆者の説明が理解されやすいのではないかと期待している。

乳酸で疲労していない

乳酸は疲労の素とされるが、これも誤りな点が多い。乳酸は糖からできるのであるから、乳酸ができる量は糖すなわち筋を中心とするグリコーゲン

の量に大きく依存している⁹⁾。グリコーゲンが減ってくると同じ運動でも乳酸はよりできなくなる。そしてヒトのグリコーゲン貯蔵量は筋肉と肝臓で通常は 2000kcal 程度であり多くはない(図5)。マラソンの 30km の壁と呼ばれるような後半の速度低下は、グリコーゲンが減ることが大きく関係している⁸⁾。この場合グリコーゲンが減るので、乳酸もよりできない中で疲労していくことになる。サッカーなどの球技もマラソンほどではないが、ダッシュを繰り返し後半にはグリコーゲンがある程度低下し、そして乳酸も減っている中でより疲労していく¹⁰⁾。つまり長時間にわたり運動して疲れたという場合には、乳酸はよりできない方向にある中で疲れていくので、乳酸が疲労の原因ではない。見方を変えれば長時間の運動では、グリコーゲン量が低下し、その結果使いやすいエネルギー源である乳酸がよりできなくなっていくからより疲労するともいえる。一方短距離走の様な高強度運動では乳酸産生が無関係とまではいえない。しかし短距離走の速度変化パターンと乳酸の蓄積パターンは必ずしも一致しない⁸⁾。すなわち 400 m 走の最後の 100 m で乳酸が蓄積して疲労するようにみなされてきているが、実際には乳酸は 300 m まででかなり蓄積している。最後の 100 m になるとむしろそれまでよりも乳酸産生量が低下している中で速度が低下していくので、400 m 走終盤の最もきつく疲労するとされる状況は、乳酸蓄積が主原因とはいえない。

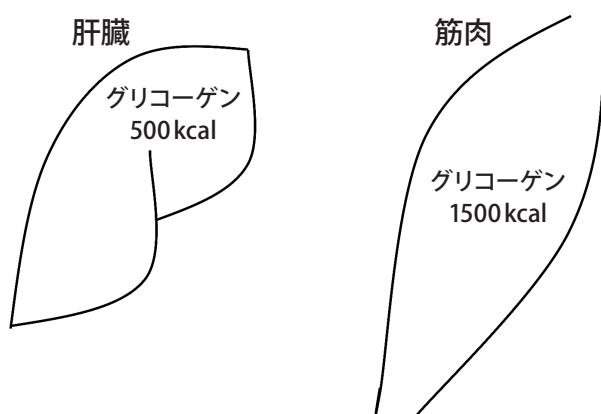


図5 グリコーゲンの量は余り多くない

pH 低下だけが疲労の原因ではない

これまで pH 低下があまりに過大評価されてきて、疲労といえすべて pH 低下といった説明になってしまっているのではないだろうか。実際には pH の影響はほ乳類の筋肉で通常の筋温に近い条件では、カエルの筋肉での結果ほど大きくはないことが報告されている¹¹⁾。さらに大事なことは筋収縮低下は pH 低下だけが原因ではなく、多くの要因が同時に関係しながら起きているということである¹²⁾。例えば ATP やクレアチンリン酸の分解でできるリン酸はカルシウムを結合してしまうので、筋収縮に必須である筋小胞体から出入りするカルシウムの働きを妨げる。強度の高い運動をしていると筋内のカリウムが漏れ出し、筋外にあるナトリウムが筋内に入り込む。カリウムとナトリウムが筋内外に分布されていることは、筋が電気的性質を持つことに結びついているので、カリウムとナトリウムの分布が変わると筋収縮の低下が起こる。この他グリコーゲン量の低下は筋収縮を悪くするので、前述のように長時間運動だけではなく、短距離走の様な運動でも影響し疲労の原因になる¹³⁾。また筋温の上昇、活性酸素、その他様々な原因によって起こるのが疲労である。さらに脳と神経の要因も当然関係している。このように疲労の原因は様々であって、一つだけではない。それなのに疲労の原因として、乳酸しかなかったというのがこれまでの一般的な見方だったといえる。さらに付け加えれば、乳酸産生によって pH 低下となるとということ自体を疑う研究者もいて、ATP の多くの消費によって pH 低下となると説明されている¹⁴⁾。

乳酸はトレーニング効果を引き起こす

このように乳酸が疲労を起こすのではなく、疲労するような運動をしているので、それに対処しようとして、糖を分解して使いやすい乳酸を多く産生すると考えることができる。つまり乳酸産生の増加は運動時の疲労の原因ではなく、結果である。そして乳酸が多くできるということは、疲労を起こすような状況に対する対処をしているとい

うことから、乳酸によって体内で多くの疲労軽減に関係する反応を引き起こす因子となる。前述した運動時に筋内のカリウムが漏れ出すことによる筋収縮低下は、乳酸があると抑制されることが報告されている¹⁵⁾。すなわち乳酸は疲労を防ぐ働きをする。また乳酸はミトコンドリアの増殖を始めるシグナルとなり得る¹⁶⁾。持久的トレーニングでは乳酸が多くできると、それがミトコンドリアを増やす1つの合図となっているということである。また乳酸はヒストンのアセチル化に関係する¹⁷⁾。つまりは乳酸が遺伝子発現からタンパク質合成につながる過程を高めるということも考えられている。また乳酸がある方が毛細血管がより発達したり損傷が早くよくなるということも報告されている¹⁸⁾。つまり乳酸がたくさんあると、遺伝子の働きがよくなり、ミトコンドリアが増えたり毛細血管が増えたりする可能性があるということである。ミトコンドリアや毛細血管が増えることは持久的トレーニングにおけるトレーニング効果の重要な要素であるから、乳酸が多くできることが、持久的トレーニングで効果を上げるには望ましいことともいえる。実際トレーニング初期には、運動で乳酸はできやすくミトコンドリアが増えるなどの効果も上がりやすいが、トレーニング効果が上がってくると同じ運動で乳酸はよりできにくくなり、ミトコンドリアの増える効果も減ってくる。ここで乳酸と同様にグリコーゲンも、トレーニングの適応などを引き起こす因子であるという見方がある¹⁹⁾。糖は運動をする上で最も重要なエネルギー源であり、グリコーゲンが低下することは動けなくなることであり、生物として獲物が捕れないことにもなるので、それを防ぐような適応が起きやすいのではないかと考えられる。そして乳酸が多くできることは、グリコーゲンが低下することであるから、乳酸もグリコーゲンもどちらも適応を起こす引き金となるのではないかと筆者は考えている。

栄養基質としての乳酸の可能性

最後に栄養基質としての乳酸の可能性について触れておきたい。乳酸はこのようにエネルギー基質であるから、乳酸を摂取することはエネルギー

源を得ることである。運動前の乳酸投与は他の糖摂取と同様に、持久的運動における血中グルコース濃度低下を抑える(図6)²⁰⁾。特に乳酸は最も使いやすいエネルギー源と言ってもよいので、乳酸を摂取する可能性は非常に大きいことが考えられる^{21,22)}。病院の一般的な栄養補給用点滴液に乳酸が入っているのも妥当である。乳酸は使いやすいので、マラソンなどの持久的運動の後半に摂取することが特によい可能性がある。また本稿で述べたように、乳酸はトレーニング効果を引き起こすシグナルにもなっているため、乳酸を摂取して運動することがトレーニング効果を高める可能性も考えられる。ただし、まだ必ずしも実験的にはっきりと証明できてはいないとも言える。古くから言われているように乳酸は、運動後などには肝臓などで糖に戻すこともできる⁶⁾。そこで運動後の乳酸摂取は、糖を摂取するのと同様の効果も考えられるが、乳酸はよりエネルギー源として使われているので、グリコーゲン再合成の効果はグルコースよりは落ちると考えられる。一方、乳酸摂取の短所ももちろん考えられる。特に問題となるのはどういう形の乳酸を摂取するのかということである。乳酸(塩)としては、ナトリウム塩が一般的であるが、カルシウム塩もある。乳酸ナトリウムの溶液を作るのは容易だが、その摂取で乳酸だけでなくナトリウム摂取量が増えてしまうのは大きな欠点である。ただし、マラソン後半などそれまでに多く発汗している状況では大きな欠点にはならないであろう。乳酸カルシウムによる乳

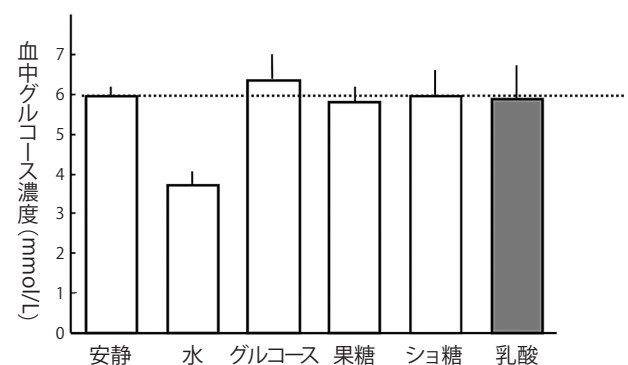


図6 一晩絶食させたマウスに、運動前に各糖を摂取させてから行った60分の持久的運動直後の血中グルコース濃度

酸摂取の場合は、ナトリウムのような問題はないが、一方でカルシウム分が多く、高濃度の溶液を作成することが容易ではない。そこで現状ではスポーツドリンクのように、少量の乳酸カルシウムが入っているドリンクが多いといえる。またフルクトースは摂取すると乳酸産生を高める性質があるので、フルクトースドリンクは乳酸ドリンクという一面もあることから、フルクトース摂取も乳酸摂取に近い点がある¹⁾。このように栄養基質として乳酸摂取をすることの可能性は十分に考えられる。

< 文 献 >

- 1) 八田秀雄：乳酸と運動生理・生化学，33-44 (2009) 市村出版，東京
- 2) Spriet LL, Howlett RA, Heigenhauser GJ: An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise, *Med Sci Sports Exerc.*, 32, 756-763 (2000)
- 3) Van Loon LJC, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D et al.: The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilization in humans, *J Physiol*, 536, 295-304 (2001)
- 4) Atomi Y, Fukunaga T, Hatta H et al.: Relationship between lactate threshold during running and relative gastrocnemius area, *J Appl Physiol.*, 63, 2343-2347 (1987)
- 5) 八田秀雄：エネルギー代謝を活かしたスポーツトレーニング，52-68 (2004) 講談社，東京
- 6) 八田秀雄：乳酸を活かしたスポーツトレーニング，31-52 (2001) 講談社，東京
- 7) 浜中正樹：乳酸の食品、医薬品、工業用品への応用，八田秀雄編 乳酸をどう活かすか，199-206 (2008) 杏林書院，東京
- 8) 八田秀雄：乳酸を使いこなすランニング，127-146 (2011) 大修館書店，東京
- 9) Richter EA, Galbo H: High glycogen levels enhances glycogen breakdown in isolated contracting skeletal muscle, *J Appl Physiol.*, 61, 827-831 (1986)
- 10) Krstrup P, Mohr M, Steensberg A et al.: Muscle and blood metabolites during soccer game: implications for sprint performance, *Med Sci Sports Exerc.*, 38, 1165-1174 (2006)
- 11) Westerblad H, Bruton JD, Lannergren J: The effect of intracellular pH on contractile function of intact single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature, *J Physiol*, 500, 193-204 (1997)
- 12) Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: Cellular Mechanisms, *Physiol Rev.*, 88, 287-332 (2008)
- 13) Ortenblad N, Nielsen J, Saltin B et al.: Role of glycogen availability in sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ kinetics in human skeletal muscle, *J Physiol.*, 589, 711-725 (2011)
- 14) Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D: Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 287, R502-R516 (2004)
- 15) Nielsen OB, dePaoli F, Overgaard K: Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle, *J Physiol.*, 536, 161-166 (2001)
- 16) Hashimoto T, Hussien R, Oommen S: Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis, *FASEB J.*, 21, 2602-2612 (2007)
- 17) Latham T, Mackay L, Sproul D et al.: Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression, *Nucleic Acids Res.*, 40, 4794-4803 (2012)

- 18) Porporato PE, Payen VL, De Saedeleer CJ et al.: Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice, *Angiogenesis*, 15, 581-592 (2012)
- 19) Philip A, Hargreaves M, Baar K: More than a store: regulatory roles for glycogen in skeletal muscle adaptation, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 302, E1343-E1351 (2012)
- 20) 加藤麻衣：乳酸を摂取したらどのような効果があるだろうか，八田秀雄編 乳酸をどう活かすか，187-198 (2008) 杏林書院，東京
- 21) Issekutz B Jr, Shaw WA, Issekutz TB: Effect of lactate on FFA and glycerol turnover in resting and exercising dogs, *J Appl Physiol.*, 39, 349-353 (1975)
- 22) Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA et al.: Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion, *J Physiol.*, 544, 963-975 (2002)

(受理日：2012年10月29日、採択日：2012年12月4日)

ABSTRACT

Lactate is a fuel and a signal molecule

Hideo Hatta

Department of Sports Sciences, The University of Tokyo

Lactate has long been recognized as the final and waste product of glycolysis and is then mainly metabolized to glucose in the liver after transportation from skeletal muscle. However, it is now established that lactate is also an intermediate of carbohydrate metabolism and a fuel. Oxidation is the major pathway for lactate metabolism particularly during and after exercise when a great deal of ATP production is required. Fatigue has long been attributed to an accumulation of lactate only, although recent research has shown it may be caused by many other factors. For example, reduced muscle glycogen concentration is a major cause of fatigue during and after endurance type exercise. As lactate is produced mainly from muscle glycogen, its production of lactate is decreased when muscle glycogen is reduced. Therefore, marathon runners get tired towards the end of a race when glycogen become depleted with a concomitant reduction in the production of lactate. Blood lactate concentrations in soccer players during a game have also been shown to be reduced during the latter half of a game. Lactate can counteract a decline in muscle contraction induced by potassium, and therefore can reduce fatigue. Recently it was reported that lactate can also be considered as a signaling molecule that induces various adaptations in tissues. Increased lactate concentration increases mitochondrial biogenesis and histone acetylation to promote changes in gene expression, and can accelerate wound healing and angiogenesis. Therefore, lactate should not be considered as a waste product, but rather as a substrate of oxidation and a signal molecule that induces various adaptations.

Key words Lactate, Oxidation, Carbohydrate metabolism, Fatigue