

## 学位論文題名

運動能力調節因子の解明と新規運動トレーニング・  
運動療法の開発に関する研究

## 学位論文内容の要旨

【背景・目的】ヒトや動物は、酸素を摂取して生命活動のエネルギー源であるアデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate : ATP) をミトコンドリアにて生成する。とりわけ歩行や走行などの身体運動中の骨格筋では安静時に比べて多くの ATP が必要とされることから、これらの遂行に関して骨格筋におけるミトコンドリアの役割は大きい。しかしながら、骨格筋ミトコンドリアは、生理的または病的な刺激に反応して機能および形態をダイナミクスに変化させる。そして、このような反応の適応として、運動能力が調節される。例えば、運動トレーニングは、骨格筋ミトコンドリア機能を高めることにより運動能力の増加をもたらす。これに対して、加齢や慢性疾患は、骨格筋ミトコンドリア機能を障害することにより運動能力を低下させる。注目すべきこととして、運動能力は、代謝疾患や心血管疾患の発症、さらには生命予後に深く関与する。したがって、運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能は、ヒトが生活していくうえでの健康の維持や増進あるいは寿命において重要な役割を担っている。しかしながら、運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能を制御する因子については不明な点が多い。また、運動能力を向上・改善させる唯一の方法は運動トレーニングあるいは運動療法であるが、これらの効果機序も完全には明らかにされていない。これらの点を解明することによって、運動能力の向上・改善を目指した新たな治療法の開発が期待できる。したがって、本研究の目的は、臨床および基礎研究の両面から運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能を調節する因子を解明するとともに、運動トレーニングや運動療法の効果を明らかにすることであった。さらに、新たな運動トレーニングの効果的な方法を検討することも目的とした。

【方法・結果】本研究は4つの臨床および基礎研究から構成した。研究1として、女性の高い筋持久能力の機序として骨格筋ミトコンドリア機能の性差の役割に関して検討した。その結果、リン磁気共鳴分光法によって測定した好气的条件における最大下定常運動中のクレアチンリン酸 (phosphatecreatine : PCr) や pH の変化は、男性に比較して女性において有意に小さかった。これに対して、嫌气的条件における最大下定常運動中の PCr や pH の変化に性差はなかった。したがって、女性では酸素存在下における骨格筋エネルギー代謝に優れていることが明らかとなった。さらに、男性よりも女性において定常運動後に減少した PCr が速やかに再合成されることが明らかとなった。これらの結果は、男性に比較して女性において骨格筋ミトコンドリア機能が高いことを示しており、女性の骨格筋における筋持久能力の優位性に深く関与していることが示唆された。また、男性に比較して女性において血流依存性血管拡張反応が高く、一酸化窒素 (nitric oxide : NO) の生物活性が高いことが明らかとなった。近年、NO は骨格筋ミトコンドリア機能の制御に

関わっていることが報告されていることから、骨格筋ミトコンドリア機能の性差に関与している可能性が考えられた。研究 2 として、運動トレーニング誘発性の運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の増加に関する NO の役割に関して検討を行った。その結果、NOS の阻害剤である N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を投与したマウスでは、NOS の活性阻害による NO の産生減少に一致して、運動トレーニング誘発性の運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能の増加が抑制された。さらに、骨格筋における糖代謝および脂肪酸代謝の増加も抑制された。一方、L-NAME 投与による運動能力増加の適応障害は、L-arginine の投与による NO 産生の正常化に一致して消去された。したがって、NO は、運動トレーニング効果の強力な調節因子であることが示唆された。研究 3 として、糖尿病モデルマウスにおける運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能におよぼす食事療法と運動療法の効果を検討した。その結果、糖尿病モデルマウスにおける運動能力低下と骨格筋ミトコンドリア機能障害は、食事療法または運動療法の単独で部分的に改善し、これらの併用によって完全に改善した。これまでに、糖尿病モデルマウスの運動能力低下と骨格筋ミトコンドリア機能障害に骨格筋酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが報告されている。したがって、骨格筋における酸化ストレスを検討したところ、運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の改善に並行して酸化ストレスが減少していた。したがって、糖尿病モデルマウスにおける食事療法と運動療法の併用による運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の正常化には、骨格筋酸化ストレスが重要な調節因子として作用していることが示唆された。研究 4 として、血流制限を併用した新規レジスタンス運動におけるトレーニング効果の機序として骨格筋における代謝的負荷の役割とこれを指標とした最適な運動プロトコルの探索に関して検討を行った。その結果、血流制限下レジスタンス運動は、低強度負荷を用いているにも関わらず骨格筋の代謝的負荷が著明に増大した。さらに、血流制限下レジスタンス運動中に速筋線維の動員が観察された。また、血流制限下レジスタンス運動における負荷強度や血流制限圧の適応方法を考慮した至適な運動プロトコルの実施は、高強度レジスタンス運動と同等の代謝的負荷と速筋線維動員を獲得した。

**【結論】**本研究の結果において、有酸素運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能に対して NO や酸化ストレスが極めて重要な役割を果たしていることが示された。したがって、今後、NO-酸化ストレス制御を軸とした運動能力の向上・改善を目指した介入方法の確立が重要な課題である。また、血流制限下レジスタンス運動のような独創的かつ効果的な運動トレーニング法の開発と臨床応用、さらには有酸素運動やレジスタンス運動を模擬できるような薬剤や自然化合物の探索も重要な課題であると思われる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 生 駒 一 憲  
副 査 准教授 遠 山 晴 一  
副 査 教 授 本 間 さ と  
副 査 教 授 筒 井 裕 之

学 位 論 文 題 名

## 運動能力調節因子の解明と新規運動トレーニング・ 運動療法の開発に関する研究

運動能力は、加齢や慢性疾患の発症、さらには生命予後に深く関与する。運動トレーニングは、骨格筋ミトコンドリア機能を高めることにより運動能力を増加させるが、それを制御する因子については不明な点が多い。本研究では、運動トレーニングによる運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の増加・改善におよぼす一酸化窒素 (NO) と酸化ストレスの役割について検討を行った。

研究 1 として運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能におよぼす NO の役割に関して発表を行った。運動トレーニングを施行していない非運動条件マウスに一酸化窒素合成酵素 (NOS) の基質である L-arginine を投与することによって、血中 NO レベルの増加に一致して運動能力が増加し、NO 産生の増加が運動トレーニングを模擬する効果があることを示した。次に、運動トレーニングを施行した運動条件マウスに NOS の阻害剤である L-NAME を投与したところ、血中 NO レベルの低下に伴って運動トレーニング誘発性の運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能の増加が抑制されたことを示した。さらに、L-NAME 投与による運動トレーニング誘発性の運動能力増加の抑制作用は、L-arginine の投与による血中 NO レベルの正常化に一致して消去されることを示した。したがって、運動トレーニング誘発性の NO の産生増加は、運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の増加のための必須の要素であることを明らかにした。

研究 2 として運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能におよぼす酸化ストレスの役割に関して発表を行った。食事性糖尿病モデルマウスに食事と運動の単独および併用療法を介入した結果、運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能は、食事療法または運動療法の単独で部分的に改善し、これらの併用によって完全に改善することを示した。これらの改善は、骨格筋における酸化ストレスの減少と並行して生じた。一方、食事療法にインスリン抵抗性改善薬を併用してインスリン抵抗性を正常化させても運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能は部分的な改善しか示さず、骨格筋酸化ストレスは増加したままであった。また、食事療法の介入期間を延長して体重を正常レベルに減少させても同様の結果を示すことを示した。したがって、糖尿病モデルマウスにおける運動

トレーニング誘発性の酸化ストレスの減少は、運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の改善のための必須の要素であることを明らかにした。これらの結果は、運動トレーニング誘発性の運動能力の増加・改善においてNOと酸化ストレスが重要な制御因子であることを解明した。

以上の研究結果について以下の質疑応答が行われた。①運動トレーニングに追加的に運動能力を増大させるためのNOの役割についての質問を受け、運動トレーニング誘発性のNOの産生増加が運動能力の増加の必須の要素であり、必ずしも正常反応レベル以上のNOの産生増加を必須としない可能性があるかと回答した。②運動療法を代替するための抗酸化剤の可能性についての質問を受け、本研究において抗酸化剤を用いた実験系を行っておらず、今後の研究課題であると回答した。③NOと酸化ストレスの有酸素性能力以外の運動能力の効果についての質問を受け、運動トレーニングによって骨格筋における糖代謝が改善したことおよび無酸素性の運動能力の結果を説明し、有酸素性のみならず無酸素性の運動能力も増加すると回答した。④運動能力の日内変動についての質問を受け、本研究における運動能力が明期に測定されたことおよび申請者の経験的な結果から運動能力は日内変動する可能性があるかと回答した。⑤ヒトにおける臨床応用についての質問を受け、本研究の結果が必ずしもヒトに一致する結果になり得るかどうかはわからないが、文献的研究に基づいて臨床でも応用できる可能性が高いと回答した。⑥今後の研究課題についての質問を受け、本研究において明らかにした運動能力のシグナル分子を考慮した運動療法の開発と、さらに運動機能が制限されており運動トレーニングができない高齢者や有疾患者においても運動トレーニングを模擬できる効果がある薬剤や自然化合物を探索していきたいと回答した。申請者は、全ての質問に対して、自己の実験データや文献的考察に基づいて概ね適切な回答をした。

本研究において運動能力の調節因子が明らかになり、その成果は今後の臨床現場において効果的に運動能力を増加・改善するための有効な運動トレーニング/運動療法の開発や治療戦略の創出に貢献するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。