

氏名(本籍)	角 公 一 郎 (埼玉県)
学位の種類	博士(体育科学)
学位記番号	乙第32号
学位授与年月日	令和4年2月21日
学位授与の要件	文部科学省令学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	レジスタンス運動および抗炎症食品摂取が慢性炎症モデルラットの骨格筋萎縮、肝機能低下に及ぼす影響
審査員	主査 日本体育大学 教授 中 里 浩 一 副査 日本体育大学 教授 岡 本 孝 信 副査 日本体育大学 教授 須 永 美歌子

《論文審査結果の要旨》

加齢に伴う骨格筋萎縮はサルコペニアと呼ばれる。サルコペニアには単純に加齢を原因として筋萎縮が発生する一次性サルコペニアと疾患や不活動などに起因する骨格筋萎縮である二次性サルコペニアが存在する。本研究は特に二次性サルコペニアを対象として、その対策としてのレジスタンス運動(RE)と抗炎症食品の有用性の検証を目的として、以下に示す検討を実施した。

第1章において、二次性サルコペニアの成因を概説し、レジスタンス運動、および抗炎症食品が対策となりえるとの仮説を立案した。この仮説検証に当たって、角氏の研究グループで構築したラット足関節レジスタンス運動装置での介入が適切であるとの判断がなされたものの、適当な慢性炎症モデルラットが存在しないといった課題を提示した。

そこで、第2章では、REと抗炎症食品の評価に適した新たな慢性炎症性筋萎縮モデルラット(CIラット)の構築を目的とした。様々な全身慢性炎症ラットモデルの中で過去に慢性炎症性貧血モデル作出に使用されていたPeptidoglycan-polysaccharide 10S fraction (PG-PS) 投与モデルに着目した。PG-PS投与モデルでは骨格筋萎縮が全く検討されていないことと過度の関節炎が認められるため運動介入が可能な程度の軽微な炎症誘導が必要であったことなどから、本章ではまずPG-PS投与量の最適化を検討することとした。その結果、既報より低用量である5 μ gラムノース当量/g体重の用量のPG-PS投与により、白血球数の増加、貧血などの慢性炎症症状、および筋萎縮が一貫して誘導されるものの、関節炎症状が小さい新たなCIラットを得ることに成功した。加齢や慢性炎症における骨格筋萎縮においては筋力トレーニングやタンパク質摂取に対する骨格筋タンパク質合成応答性が減弱する「同化抵抗性」が観察されることが指摘されている。そこで当CIラットに急性REを課したところ、炎症性サイトカインの増加に関連した同化シグナルの一つであるAktシグナル伝達の減弱、つまり同化抵抗性が惹起されていることを見出した。以上から、新たに構築したCIラットが、本研究における仮説検証に適していることが示唆された。

第3章では当研究の仮説であるRE運動および抗炎症食品が二次性サルコペニアに対して有効な対策になることを立証するために、複数回のREトレーニングおよび抗炎症食品摂取がCIラットの筋萎縮に与える影響を検討することとした。抗炎症食としては、アメリカ栄養学会基準餌(AIN-93G)に準拠した対照食の脂質源の50%をシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害活性を有することが報告されているエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)高含有魚油に置き換え、タンパク質源の50%を同じ

く抗炎症作用を有する乳清たんぱく質の一つである α -ラクトアルブミンに置換した飼料を用いた。またRE運動形式による影響の違いを検証するため、従来報告のある等尺性 (ISO) 形式のREトレーニング実験に加えて、伸張性、等尺性 (ISO)、短縮性収縮を組み合わせた、Stretch-Shortening Contraction (SSC) 形式のREトレーニング実験を実施した。結果として、CIラットにおいてISO-REトレーニングおよびSSC-REトレーニングを課した側の骨格筋量が非運動側より有意に高値となった。つまり、ISO形式およびSSC形式のREトレーニングは共に、二次性サルコペニア改善に有効であることが示された。また、ISO実験およびSSC実験双方で、CIラットに抗炎症食品を摂取させた場合、インターロイキン (IL) -1 β 、IL-6、腫瘍壊死因子 (TNF) α などの血中炎症性サイトカイン濃度の減少傾向を認めた。これら炎症性サイトカイン濃度は骨格筋量と間に高い負相関関係があることも見出した。これらの結果は、抗炎症食の摂取により二次性サルコペニアを軽減できる可能性を示した。ただし、抗炎症食を摂取させた場合、SSC形式のREトレーニングによる筋肥大効果が消失した。以上から、REトレーニングに抗炎症食品を組み合わせることは二次性サルコペニア対策において有効な戦略となりえるが、RE運動形式による影響の違いなど、より詳細な検討が必要であることが課題として浮き彫りになった。

慢性炎症時のREは骨格筋の維持だけでなく、慢性炎症に伴う他臓器の機能不全を改善する可能性がある。そこで第4章では、肝臓機能に着目してISO、SSC形式のREの作用を比較検討し、二次性サルコペニアの予後不良対策におけるREの影響を検証した。その結果、SSC-REトレーニング実施時はISO-REトレーニング実施時と比較して、CIラットの肝臓機能低下が抑制されることを見出した。このようなREの影響の違いには、SSCに特徴的なトレーニング開始初期のIL-6増加と、その後増加する抗炎症性サイトカインIL-10が重要であることが示唆された。

本研究は二次性サルコペニアの主要な要因である慢性炎症に惹起される骨格筋萎縮のモデルを作製し、レジスタンス運動および抗炎症食が骨格筋萎縮に有効であることを膨大なデータを基に明瞭に示しており学術および臨床応用性の両方において高い価値を有する。さらに骨格筋への介入が肝臓機能の改善につながることを示されており、骨格筋量の維持が他臓器の健全度に影響を与える可能性を示した画期的な論文である。加えて、この博士論文は5報以上の国際生理学誌に掲載された原著論文を基にしたものであり、専門領域においても高い価値が認められている。以上から本博士論文は博士 (体育科学) にふさわしいと判断された。

審査会において角氏から学位論文に関するプレゼンテーションが行われたのち、質疑応答が実施された。SSCトレーニングの負荷量およびREトレーニングプロトコルの設定方法、肝臓機能障害改善のメカニズム、慢性炎症に至る機序、対象動物選定の理由、サルコペニアの成因、ヘプシジンの関与、慢性炎症時の摂餌量や摂取エネルギーなどの多岐にわたる質問がなされたが、いずれの質問にも適切に回答がなされ、角氏が博士 (体育科学) にふさわしい学力・能力を有していることが確認された。

以上、審査の結果、角 公一郎 氏は博士 (体育科学) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。

《最終試験結果》

合格 ・ 不合格

令和4年1月24日