

論文の和文概要

氏名 角 公一郎

(博士論文の題目)

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

(博士論文の概要)

本研究では二次性サルコペニア対策としてのレジスタンス運動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(RE)、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、我々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検討が好適であると考えられたものの、評価に適切な慢性炎症モデルラットがないといった課題があった。

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)の構築を目的として、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)の投与用量の最適化を試みた。その結果、既報より低用量である $5\mu\text{g}$ 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。また、当CIラットに急性REを課した場合、炎症性サイトカインの増加に関連した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。これらの結果は、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を示唆した。

第3章では当研究の仮説立証のための第一段階として、複数回のREトレーニングおよび抗炎症食品摂取によるCIラットの筋萎縮に対する影響を検討した。抗炎症食としては、AIN-93Gに準拠した対照食の脂質源およびたんぱく質源の50%をそれぞれ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)高含有魚油および乳清たんぱく質の一つである α -ラクトアルブミン(αLa)に置換した飼料を用いた。

また当検討に当たっては、RE運動形式による影響の違いを検証するため、ISO

形式の RE トレーニング実験に加えて、伸張性 (ECC)、等尺性 (ISO)、短縮性 (CON) 収縮を組み合わせた、Stretch-Shortening Cycle (SSC) 形式の RE トレーニング実験を実施した。

これらの実験の結果、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、IL-1 β 、IL-6、TNF α などの循環炎症性サイトカイン濃度の減少傾向を認めた。また、循環炎症性サイトカイン濃度と骨格筋量の高い負相関関係を認めた。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のみが消失した。これらの結果は、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を示した。

慢性炎症時の RE は骨格筋の維持だけでなく、他臓器の機能不全など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、引き継ぐように増加する抗炎症性サイトカイン IL-10 循環量の増加が関与している可能性が示唆された。

総合すると、本研究により RE または RE と抗炎症食品摂取の組み合わせが、二次性サルコペニアおよび二次性サルコペニアによる予後不良改善に有効である可能性を示すことができた。更に、ISO 形式の RE には骨格筋の損傷が小さいこと、抗炎症食品と組み合わせても筋肥大効果が減弱しにくいというメリットがあること、ECC を含む SSC 形式の RE は RE 自体に全身性の抗炎症作用を期待できるメリットがある反面、抗炎症食との組み合わせで筋肥大効果が減弱するデメリットがあるといった RE 形式の違いが明らかになった。ただし、COX 阻害以外を主因とする抗炎症食品と RE との組み合わせ効果は不明であり、より効果的な二次性サルコペニア対策戦略を構築するために研究の深耕が必要である。