

【審査結果の要旨】

本研究は、マウスを用いた生体レベルの実験系により、高強度運動によって生じる酸化ストレスが骨格筋エネルギー代謝および腸管バリアにおよぼす影響を検討したものである。

第1章では、研究全体の背景と目的について述べている。運動の強度に依存し、骨格筋および腸管において活性酸素種の生成が高まり、酸化ストレスが生じることを論じている。骨格筋細胞のミトコンドリアでは、電子伝達系におけるエネルギー代謝の過程で活性酸素種の生成が増加することを述べ、その上でミトコンドリア内のエネルギー代謝を担う酵素タンパク質が、活性酸素種による酸化の標的になり得ることを指摘している。また小腸の上皮細胞においても、運動時の血流変化に伴う虚血・再灌流により、活性酸素種の生成が高まることを述べ、バリア機能を担うタイトジャンクションタンパク質が酸化損傷を受ける可能性を指摘している。これらを踏まえ、高強度運動により活性酸素種が生じる骨格筋および腸管に着目し、それらの機能におよぼす酸化ストレスの影響を検討することを目的としている。

第2章では、高強度持久性運動を負荷したマウスの骨格筋を用いて、エネルギー代謝能におよぼす酸化ストレスの影響を検討している。ミトコンドリアにおいて、脂質過酸化物に由来する酸化修飾タンパク質が運動により増量することを観察し、特に標的となるタンパク質としてクエン酸回路酵素 Malate dehydrogenase (MDH) 2を見出している。また試験管内の実験により、MDH2は脂質過酸化物との反応により不活性化することから、MDH2の酸化修飾が好氣的代謝反応の活性を弱めることを示唆している。結果を踏まえ、高強度運動により生じるMDH2の酸化修飾が骨格筋エネルギー代謝能を減弱することを考察している。

第3章では、高強度持久性運動を負荷したマウスを用いて、腸管バリアにおよぼす酸化ストレスの影響を検討している。運動後に、腸管透過性が亢進するとともに、タイトジャンクションタンパク質 Claudin-1量が減少することを示し、バリア機能が低下することを明らかにしている。さらに、脂質過酸化物に由来する酸化修飾タンパク質が増量すること、活性酸素生成酵素阻害剤の投与により腸管透過性の亢進が抑制されることを示している。結果を踏まえ、高強度運動による腸管バリア機能の低下に酸化ストレスが関与することを考察している。

第4章では、第2章および第3章の研究から得られた知見をまとめ、酸化ストレスが骨格筋ミトコンドリアのエネルギー代謝能および腸管バリア機能を低下させることを結論づけるとともに、研究の限界および発展について述べている。

以上、本論文は高強度運動により生じる酸化ストレスが生体のタンパク質を酸化し、それらが関わる生理機能を低下させることを明らかにした。運動能力を高めるためには、高強度の運動を継続的に行い、エネルギー代謝能をはじめとする生理機能の適応を獲得する必要がある。この時、運動に伴って生じた酸化ストレスが、身体活動を担う骨格筋、ならびに物質吸収の取捨選択を担う腸管の機能を損なうことが明らかとなり、酸化ストレスを制御することの重要性を示した本研究の意義は大きい。酸化ストレスが運動による適応効果を弱める一因になることを踏まえ、食事

および運動方法への応用を可能とする知見を含んでいる。以上より、本論文は博士学位論文の要件を十分に満たすものと評価できる。

6 最終試験の結果の要旨

博士学位論文発表会は、令和6年2月16日（金）午前10時30分より、稲盛記念会館101教室において公開で開催された。口頭発表後に質疑応答を行い、実験手法および結果の妥当性、機序に関する考察、実用的価値、今後の発展など多岐にわたる質問に対して概ね適切に回答した。以上を踏まえ、最終試験の結果として、審査委員全員一致で合格と判断した。

以 上