

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 高田真吾

### 学 位 論 文 題 名

Study on determination of regulatory factor of the exercise capacity and development of new exercise training/therapy based on the mitochondrial function

(ミトコンドリア機能を基盤とした運動能力の調節因子の解明と  
新規運動トレーニング・運動療法の確立に関する研究)

【背景・目的】ヒトや動物における生命活動の唯一のエネルギー源であるアデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate : ATP) は、主に酸素を利用してミトコンドリアにて生成される。特に、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での ATP 産生の役割は大きい。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で運動能力が低下する。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、ヒトが日常生活を営む根幹となる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正に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。さらに、病態におけるミトコンドリア機能不全に伴う運動能力低下が薬物療法によって改善できるかどうかは不明である。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、新規運動トレーニングの開発やそのトレーニング効果獲得の機序の解明および運動能力の基盤にある骨格筋ミトコンドリア機能を調節する因子の解明であった。さらに、慢性疾患におけるミトコンドリア機能障害に付随する運動能力低下が改善しうる薬物療法を開発することも目的とした。

【方法・結果】本研究は3つの臨床および基礎研究から構成された。第1章として、1) 血流制限を併用した新規レジスタンス運動が合理的にトレーニング効果を獲得できるか、2) そのトレーニング効果獲得が骨格筋内代謝的負荷 (クレアチンリン酸 (phosphatecreatine : PCr) や pH の低下) の亢進と関連するか、3) 有酸素性運動能力が骨格筋内代謝的負荷の程度に影響するかどうか検証を行った。その結果、血流制限下レジスタンストレーニングは筋横断面積および筋力を有意に増加させた。また、リン磁気共鳴分光法によって測定した血流制限下レジスタンス運動中の骨格筋内代謝的負荷の程度がトレーニング後の筋肥大・筋力増加と密接に関連した。一方、有酸素

性運動能力が高い被験者ほど、自然血流下での運動中の PCr の低下が有意に小さく、血流制限下レジスタンス運動中の PCr の低下が有意に大きかった。さらに、血流制限下レジスタンス運動中の骨格筋内代謝的負荷の程度は有酸素性運動能力と有意な相関関係があった。したがって、血流制限下レジスタンス運動中の骨格筋内代謝的負荷の亢進はトレーニング後の筋肥大および筋力増加と密接に関連することから、トレーニング効果を予測できることが示唆された。また、ミトコンドリア機能を基盤とする有酸素性能力が高いほどトレーニング効果を増大させることが示唆された。

近年、このミトコンドリア機能を基盤とした有酸素性運動能力を調節しうるシグナルとして、脳由来神経栄養因子 (BDNF) とその受容体 (TrkB 受容体) が注目されている。BDNF-TrkB シグナルの活性化は脂肪酸代謝を亢進す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に関与していることが考えられた。第 2 章では、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 BDNF-TrkB シグナルの役割に関して検討が行われた。その結果、TrkB 受容体アゴニストである 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF) を投与したマウスは、運動トレーニングを行ったマウスと同様に、TrkB のリン酸化の増加に一致して、骨格筋ミトコンドリア機能および脂肪酸代謝が増加し、それに付随して運動能力が増加した。同様に、リコンビナントヒューマン BDNF を投与したマウスでも運動能力が有意に増加した。一方、骨格筋培養細胞を用い、カフェインにて骨格筋収縮を誘導すると BDNF-TrkB シグナルは活性化された。また、骨格筋培養細胞への BDNF もしくは 7,8-DHF の添加は直接的に TrkB のリン酸化を増加し、脂肪酸代謝およびミトコンドリアバイオジェネシス関連タンパクの発現を増加させた。一方、これらの増加は抗 TrkB 受容体抗体の投与によって抑制された。したがって、BDNF-TrkB シグナルは、運動トレーニング効果の強力な調節因子であり、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を制御することが示唆された。

一方、運動能力およびミトコンドリア機能は慢性的な病態で低下することは既存の事実である。そこで、第 3 章では、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薬物療法の効果を検討した。その結果、糖尿病モデルマウスではレニン・アンジオテンシン系が活性化し、それに伴い運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能を低下させた。この骨格筋ミトコンドリア機能および運動能力の低下はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与により部分的に改善した。また、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す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、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は酸化ストレスを減少させた。したがって、レニン・アンジオテンシン系の抑制剤は、糖尿病モデルマウスにおける運動能力低下および骨格筋ミトコンドリア機能障害を改善させた。さらに、その骨格筋障害には、酸化ストレスが深く関与していた。

**【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 BDNF-TrkB シグナル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、BDNF-TrkB シグナル-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。