

審査の結果の要旨

高橋謙也

乳酸は古くから、体内が無酸素状態になることでできる老廃物で、疲労の原因といった見方がよくされてきた。しかしこの数10年で、乳酸は老廃物ではなくエネルギー源であることや、乳酸は疲労の原因というより疲労を対処しようとしてできるもの、といったことが明らかになってきている。そしてさらに近年、乳酸が適応を起こすようなシグナル分子と考えられることが、培養細胞レベルで報告されている。例えば筋培養細胞に乳酸を添加することで、ミトコンドリアが増えるという可能性である。そこで本研究では、マウスに乳酸を投与することで、生体レベルで筋肉のミトコンドリアを中心とする適応が起こるのかについて検討し、シグナル分子としての乳酸の役割を解明することを主目的とした。

まず最初に、マウスに腹腔投与によって乳酸ナトリウム(1mg/g)を与えることを3週間継続した。そして筋肉を分析した結果、足底筋でミトコンドリアのCS活性やCOX活性が高まっていた。したがって乳酸投与だけでも、筋肉のミトコンドリアが増える可能性があることがわかった。次に3週間のトレッドミル走行(20 m/min, 60 分)の直前に乳酸を腹腔投与した。その結果でも、足底筋のCOX活性、ヒラメ筋のCS活性やCOX活性が、トレーニングと乳酸投与を加えることで有意に高まっていた。そこで乳酸はミトコンドリアを増やす要因であり、乳酸のトレーニング前の投与がトレーニング効果を高める可能性が高いことが示された。

次に同様の実験を、サプリメントとしての乳酸投与という観点から、経口投与して行った。マウスのトレーニング(20 m/min, 30 分、4 週間)の30分前に乳酸ナトリウム(5mg/g)を経口投与した。その結果、ヒラメ筋や心筋では乳酸投与によって、ミトコンドリアのCS活性やCOX活性が有意に高まった。しかし足底筋では高まらなかった。そこでトレーニング前の乳酸経口投与は、速筋線維よりも遅筋線維や類似した性質を持つ心筋でより効果を与える可能性が示された。これは経口投与だと腹腔投与と比較して吸収がゆっくりとなることから、血中乳酸濃度の上昇レベルが腹腔投与に比較して小さくなることが関係している可能性が考えられる。

最後にこれまでの研究では筋肉の酵素活性を中心に検討した。ミトコンドリアの酵素活性は、ミトコンドリアの総量を反映する可能性が高い。近年ミトコンドリアの量だけでなく機能も、トレーニング等で変化することが示唆されている。そこでミトコンドリアの機能に関係の深い、単離したミトコンドリアの呼吸機能を測定して、乳酸投与によ

る影響を検討することとした。マウスに乳酸ナトリウム(1mg/g)を4週間腹腔投与して得た筋肉をもちいて、ミトコンドリアを単離した。その結果、ミトコンドリアの呼吸複合体 I と関連した酸素消費速度、複合体 I、I+III、IV の酵素活性が乳酸投与群で有意に高かった。複合体 II に関連した酸素消費速度や酵素活性は、乳酸投与の影響を受けなかった。この結果からは乳酸投与によって、ミトコンドリアの複合体 I に関連した機能が高まったことが示される。複合体 I は乳酸の代謝で高まる NADH の利用に関連しているため、乳酸投与と関係するのは説明が付くことである。このことから、乳酸は筋におけるミトコンドリアの量を増やすだけでなく、NADH の利用に関連したミトコンドリアの呼吸機能を高める可能性が示された。

以上のように、乳酸はミトコンドリアの量の指標である酵素活性と高める因子であることがわかった。さらに乳酸はミトコンドリア機能も高めることが示された。これらの知見は、乳酸のこれまで知られていなかった役割を生体レベルで解明することであり、今後のトレーニング科学にもこのことが大きく貢献することが期待できる。そこで審査委員の満場一致で博士(学術)を与えるにふさわしいと結論した。