

論文審査の結果の要旨

田村優樹

ミトコンドリアは近年、持久力のみでなく健康や長寿の鍵因子としても注目されている。近年温熱刺激を与えることで培養細胞のミトコンドリアが増加する、という報告がされた。温熱刺激が持続的トレーニングと同様に骨格筋ミトコンドリアを増やすのであれば、効率的なトレーニングや、またトレーニングに代わる方法として有効である可能性がある。しかし実際に生体で温熱刺激を与えるとミトコンドリア量や機能が変化するのか、またそうであるとしたら、そのメカニズムは何かという点は明らかにはなっていない。そこで本論文は生体で温熱刺激がミトコンドリアに与える影響について、持続的トレーニングや除神経による筋萎縮条件で検討することを目的とした。

まずマウスに温熱刺激を与える方法を検討した。先行研究では麻酔した条件で温熱刺激を与えている場合が多いが、麻酔は体温調節機能や骨格筋を弛緩させることから、麻酔させない条件が望ましい。また熱中症になるような高温は望ましくない。そこで 40 度に保てる温熱チャンバーを制作した。それにマウスを入れて熱を与え、しかも熱中症にならず、行動量も増加しないことを確認した。

続いて持続的トレーニング(25 m/min、30 分)の直後、またはトレーニングなしに温熱チャンバー内に 30 分間入れ温熱刺激を与えることを 3 週間行い、温熱刺激の影響を検討した。その結果トレーニング、温熱刺激それぞれで骨格筋ミトコンドリア酵素の最大活性やタンパク質量が増加し、ミトコンドリア量が増加していることが示唆された。さらに持続的トレーニングの直後に温熱刺激を与えると、それぞれ単独の刺激よりもさらにミトコンドリアの適応が増大した。またこの適応は筋線維タイプには関係なく、速筋線維優位の筋でも遅筋線維優位の筋でも起こっていた。さらにこの温熱刺激による持続的トレーニング効果を増強するメカニズムについて、単回の運動と温熱刺激後に検討した。持続的トレーニングによるミトコンドリアへの効果に関係するとされているシグナル経路の中で、AMP キナーゼの活性は予想に反して温熱刺激で低下していた。一方 p38MAP キナーゼと mTORC1 は温熱刺激で活性化していた。したがって温熱刺激は骨格筋ミトコンドリアを適応を起こす刺激で、この適応には p38MAPK と mTOR の経路が活性化されることが関係していることが示唆された。

次に不活動状態の様にミトコンドリアが減るような条件で、温熱刺激がミトコンドリアの減少を防ぐ効果が得られるかどうかについて、除神経による脱神経支配モデルを用いて検討した。マウスの座骨神経を切除し 10 日間 1 回 30 分の温熱刺激を与えた。

その結果温熱刺激は除神経による骨格筋萎縮を、程度は大きくはないが有意に抑制した。同様にミトコンドリア酵素タンパク質量や最大酵素活性の低下が温熱刺激によって有意に抑制された。続いてこのような温熱刺激の効果が起きたメカニズムについても検討した。その結果ミトコンドリア合成に関係するとして近年注目されているPGC-1 α のタンパク質量については、温熱刺激による影響を受けなかった。次にミトコンドリア分解に関係する因子、特にミトコンドリア選択的オートファジーに関する因子について検討した。分解すべきミトコンドリアに目印をつける働きをもつ酵素と考えられる Parkin や、目印をつけられたミトコンドリアと考えられるユビキチン化したミトコンドリアが除神経で増加していた。そしてこれらの増加を温熱刺激が抑制していた。またミトコンドリアが分解される過程であるオートファゴソームについても検討し、オートファゴソームの伸長については温熱刺激が抑制している可能性が高いことが示唆された。そこで筋が萎縮しミトコンドリア量が低下する除神経状態において、温熱刺激は筋萎縮とミトコンドリア量の低下を抑制すること、それがミトコンドリアの分解を抑制する働きによっていることが示された。

以上のように本論文では生体に与えた温熱刺激が、持久的トレーニングによるミトコンドリア量を増やす効果をさらに高め、また除神経の様にミトコンドリアが減少する状態でも、ミトコンドリアの減少を抑制することを、それらの分子メカニズムを含めて明らかにしており、科学的知見として興味深いだけでなく、一般社会への応用性も高く価値があると考えられる。そこで審査委員満場一致で本論文が博士(学術)を与えるにふさわしいと判断した。