

論文審査の結果の要旨

論文提出者 氏名 竹垣 淳也

筋量の増大や筋力増強を目的とするレジスタンス運動において十分な効果を得るためには、負荷強度、運動の容量、運動の実施頻度という3つのパラメータを適切に設定する必要がある。これまでヒトを対象とした研究や、トレーニング現場における経験論に基づき、最大強度の80%程度の強度、8回程度の反復を3セット、1週間当たり2~3回の頻度がそれぞれ標準的とされているが、これらは必ずしも最適の数値というわけではない。特に、運動の実施頻度については、1週間当たり1回~3回の頻度間での効果の違いについて一致した見解が得られていない。また、経験的に実施頻度を上げすぎると「オーバートレーニング」に陥り効果が上がらないとされるが、短期間の間に効果を上げるためにどの程度まで頻度を高めてもよいか(どの程度まで回復時間を短縮してよいか)についてはほとんどエビデンスがない。本論文は、レジスタンストレーニングの動物モデルを用い、セッション間の回復時間の違いが、筋量、筋力、筋内のタンパク質合成および分解活性に及ぼす影響を明らかにし、回復時間の過度な短縮が筋タンパク質合成を抑制し、タンパク質分解を高めることを始めて示したものである。

本論文は序論、4章からなる本論および結語で構成され、第1章は「研究の背景」、第2章は「セッション間の回復時間の違いが長期的なレジスタンストレーニング効果に与える影響」、第3章は「セッション間の回復時間の違いが短期的なレジスタンストレーニング効果に与える影響」、第4章は総括論議となっている。実験はすべて、所属する研究室で開発し使用してきたレジスタンストレーニングの動物モデルを用いて行った。このモデルは、ラットまたはマウスを麻酔下で専用のトレーニングマシンに固定し、対象とする筋を電気刺激することによってトレーニング刺激を負荷するものである。

第2章では、ラット腓腹筋を対象とし、トレーニングセッションを72時間毎に行う群、24時間毎に行う群、8時間毎に行う群に分け、それぞれの群で18回のトレーニングセッションを実施した。その結果、トレーニングセッション中に発揮される最大筋力は72時間群、24時間群ではセッション回数とともに増大したが、8時間群では逆に減少した。トレーニング期間終了後の筋湿重量および筋線維横断面積は72時間群、24時間群では対照側(対肢の同名筋)に対して有意に増大したが、8時間群では増大が認められなかった。したがって、セッション間の回復時間が不足すると、長期効果としての筋肥大が生じないこと、徐々に筋力発揮が低下することにより、運動の強度と容量を維持できなくなることが明らかとなった。また、筋タンパク質合成の活性化

に関わる mTORC1 シグナル伝達系の活性はすべての群で上昇し、8 時間群で最も高値を示した。一方、ユビキチンリガーゼ (Atrogin-1、MuRF-1) mRNA 発現量は 8 時間群でのみ増加し、オートファジー関連因子である LC3-I、LC3-II の発現量は 24 時間群と 8 時間群で増加したが 8 時間群の方で有意に増加率が高かった。これらの結果から、回復時間が不足すると、タンパク質合成を促すシグナル伝達系は活性化するが、同時にタンパク質分解も活性化されるために筋肥大効果が低減することが示唆された。

この実験では、タンパク質合成の指標として mTORC1 シグナル伝達系について調べたが、最近の研究から、mTORC1 シグナル伝達系の活性が必ずしもタンパク質合成を反映しない場合があることが示されている。また、長期のトレーニング期間中に、8 時間群では運動の強度と量を維持できなくなってしまうため、その影響を受けない短期的な応答について調べる必要がある。そこで第 3 章では、マウス腓腹筋を対象とし、第 2 章と同様のトレーニングセッションを 72 時間毎、24 時間毎、8 時間毎に行う群に分け、3 回のセッションから 6 時間後の筋サンプルにつき SUnSET 法を用いてタンパク質合成を測定した。その結果、72 時間群、24 時間群ではタンパク質合成の活性化が見られたが、8 時間群では有意な活性化は見られなかった。一方、mTORC1 シグナル伝達系の活性化は、第 2 章の結果と同様に回復時間の短縮とともに増加し 8 時間群で最大値となった。またリボソーム量の指標としての rRNA 量はすべての群で同様に増加した。これらは、回復時間が不足すると mTORC1 シグナル伝達系は強く活性化するものの、その後には何らかの抑制が起こることによりタンパク質合成の活性化に至らないことを示唆する。また、タンパク質分解系では、ユビキチン・プロテアソーム系の活性が回復時間の短縮とともに上昇するが、オートファジー系については急性効果として全ての群でむしろ抑制されることが分かった。

第 4 章ではこれらの結果を総括し、セッション間の回復時間を適度に短縮することはトレーニング効果の早期化に役立つものの、回復時間の過度な短縮は筋肥大および筋力増強効果を減弱し、そのメカニズムとして筋タンパク質合成の抑制と筋タンパク質分解の亢進が関与する可能性がある」と結論づけている。さらに、シグナル伝達系からタンパク質合成に至る過程を抑制する仕組みとして酸化ストレスの増大、タンパク質分解系を活性化する仕組みとして炎症反応の亢進の可能性について考察を加えている。

論文審査の過程では、実際のレジスタンストレーニングのプロトコルに比べ、8 時間、24 時間という回復時間の設定がやや非現実的であること、同一セッション数での比較のみではなく、同一期間で比較する実験が欲しいことなどが指摘された。しかし、セッション間の回復時間の影響を、筋量や筋力のみならず、タンパク質合成系、分解系とそれらのシグナル伝達系に至るまで網羅的に調べたことは新規性が高く、十分に博士論文に値するものであるとの結論に至った。

したがって、本審査委員会は本論文を博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。