

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 神田 淳

長時間の運動は身体、特に骨格筋の代謝に大きな影響をもたらす。筋中のエネルギー源であるグリコーゲン枯渇し、骨格筋タンパク質合成の制御は大きく変化する。枯渇した筋グリコーゲンを回復させるには、炭水化物のみを摂取するよりも、炭水化物とタンパク質を組み合わせることで摂取することが、より効果的であることが報告されている。また、運動によって骨格筋タンパク質合成が増加する一方、分解も同時に増加することが知られている。しかし、運動後にタンパク質を摂取した場合、運動により高まった骨格筋タンパク質合成はさらに増加する一方で、分解は抑制され、筋タンパク質合成が分解を大きく上回った状態となることが報告されている。それらの作用メカニズムとして、分岐鎖アミノ酸、特にロイシンの関与が考えられている。申請者らは摂取するタンパク質のロイシン含量のみが重要なのではなく、摂取するタンパク質の分子形態も重要であると仮説を立て、研究を進めてきており、これまでにホエイペプチドの特徴的な生理機能の一端を明らかにした。しかし、ホエイペプチドの生理機能及び作用メカニズムにはいまだ不明な点が多い。本論文はホエイペプチドの新たな生理機能を探索すること及び作用メカニズムを明らかにすることを目的として行われたもので、五章からなる。

第一章の序論に続き、第二章では、マウスに、運動と組み合わせるホエイペプチドを長期的に摂取させた場合の筋グリコーゲン量を、ホエイペプチドと同組成のアミノ酸混合物摂取と比較検討した。その結果、ホエイペプチドの長期摂取によりアミノ酸混合物摂取と比較して有意に筋グリコーゲン量が増加することが明らかになった。また、マウスの運動パフォーマンスを測定した結果、ホエイペプチド群は最も高い運動パフォーマンスを示し、運動パフォーマンスと筋グリコーゲン量の間には正の相関関係が認められた。さらに、ホエイペプチドの筋グリコーゲン増加作用のメカニズムを明らかにするため、グリコーゲン合成に関与する酵素の解析を進めた結果、ホエイペプチドはグリコーゲン合成酵素の活性化を介して筋グリコーゲンを増加させる可能性が示唆された。

第三章では、運動後のホエイペプチド摂取が骨格筋タンパク質合成に与える影響を同組成のアミノ酸混合物と比較検討した。ラットを用いて水泳運動後にホエイペプチドまたは同組成のアミノ酸混合物を投与し、骨格筋合成速度を調べた。その結果、ホエイペプチドの摂取によりアミノ酸摂取と比較して骨格筋合成速度が有意に増加することが明らかになった。また、骨格筋合成に関与する mTOR シグナルに関するタンパク質のリン酸化量を測定した結果、mTOR、4E-BP1、S6K1 のリン酸化量がホエイペプチド摂取により亢進することが明らかとなった。すなわち、ホエイペプチドは同組成のアミノ酸混合物よりも効果的に mTOR シグナリングを活性化し、骨格筋タンパク質合成を促進する可能性を示した。

第四章では、ホエイペプチドの作用メカニズムの詳細をさらに明らかにする目的で、ホ

エイペプチドの摂取が遺伝子発現に与える影響を、アミノ酸摂取をコントロールとして、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に比較解析した。その結果、ERK1/2 及び HIF-1 α 標的遺伝子群の発現がペプチド摂取とアミノ酸摂取の二群間で変動することを見出した。さらにタンパク質レベルの解析においても、ペプチド摂取によって ERK1/2 及び HIF-1 α が活性化していることを見出し、ホエイペプチドの生理機能の発現において、骨格筋における ERK1/2 及び HIF-1 α の活性化が関与している可能性が示唆された。続く第五章の総合討論では、第二章から第四章までを総括し、今後の課題と展望を述べている。

以上、本論文で得られた成果は、摂取するタンパク質の分子形態の違いが引き起こす異なる生理機能について新たな知見をもたらしたのみならず、その作用メカニズムの詳細を明らかにしたものである。今後は、運動後に摂取するタンパク質源として、どのような種類のタンパク質、ペプチドまたはアミノ酸が最も効果的であるのかを明らかにすることを通じて、現在の超高齢化社会において課題となっているサルコペニア（加齢に伴う筋量の減少、筋機能の低下）を防ぎうる食品の開発につながることを期待され、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。