

## 審査の結果の要旨

論文提出者氏名 吉田祐子

近年乳酸は糖分解の過程で一時的にできる酸化基質と解釈するのが妥当であることが明らかになってきている。こうした乳酸の代謝に際しては、細胞膜通過が必須である。ここで乳酸の細胞膜通過に関しては、単純拡散ではなく、輸送担体を介していることが明らかになってきており、1994年に乳酸の輸送担体が初めてクローニングされた。乳酸輸送担体はモノカルボン酸輸送担体 (Monocarboxylate transporter ; MCT) と呼ばれる。MCTには現在までに14種類のアイソフォームがあると報告されているが、特にMCT1とMCT4が骨格筋に多く含まれ、前者は骨格筋を中心とする乳酸の取り込みと酸化に、後者は骨格筋からの乳酸の放出に関係が深いことが考えられている。ただし異なるトレーニング強度やトレーニング期間によって、MCTの観点から乳酸の代謝の適応が異なることを比較検討した研究は今までにない。そこで本論文では、トレーニングによるMCTタンパク質量の変化とまたそれによる血中乳酸濃度の変化との関係を解明することを目的とし、特にトレーニング形態及び期間の違いに注目して検討を行った。

本論文では第2章から第4章で、実験結果について述べている。第2章では回転ケージ自由運動を用いて、運動量の違いがMCT1及びMCT4に及ぼす影響について検討した。5週齢のICRマウスに、自発的に走運動ができる回転ケージ自由運動を、それぞれ1、3、6週間行わせた。その結果高強度運動直後の血中乳酸濃度と運動量との間に、有意な負の相関関係が認められた。また、運動量とMCT1の間には、トレーニング期間によって異なる関係が認められた。自由運動1週間ではMCT1と総運動量との間に負の相関が認められ、逆に3週間では有意な正の相関が認められた。また6週間では、コントロール群と比較してMCT1タンパク質量が有意に増加するものの、運動量との間には相関は認められなかった。これらのことから、自発的な運動によりトレーニング初期にはMCT1が低下し、その後次第に運動量によって増加していくことが明らかになった。この増加が高強度運動直後の血中乳酸濃度がより低下することにも関係していることが明らかとなった。

第3章では異なるトレーニング強度やトレーニング期間が、MCT1及びMCT4に及ぼす影響について比較検討を行った。マウスに自由運動トレーニング、または中強度の持久的トレーニング (25 m/min×60 min)、または高強度のスプリントトレーニング (50 m/min×10 sec×5 セット) を、それぞれ1、3、6週間行わせた。その結果、高強度運動直後の血中乳酸濃度は全てのトレーニング期間で、トレーニング群はコントロール群と比べて低い傾向にあった。持久的トレーニング群におけるMCT1は、トレーニング1週目から増加傾向にあり、トレーニング3、6週間ではコントロール群と比べて有意に増加した。スプリントトレーニング群では、トレーニング3週間でMCT1及びMCT4が共にコントロール群と比べて有意な増加を示した。一方グルコース輸送担体(GLUT4)はトレーニング1週から、

持久的トレーニング群と自由運動群で有意な増加が認められた。そこで持久的トレーニングでは MCT1 が増え、スプリントトレーニングでは MCT1 と MCT4 が増えることが明らかとなった。またそれぞれのトレーニング形態により MCT 等にトレーニング効果が現れる時期が異なることが示唆された。血中乳酸濃度はトレーニング 1 週間からトレーニング効果が現れる一方で、MCT の適応には 3 週間以上の期間を必要とすることが示唆された。

第 4 章では回転ケージ自由運動による MCT や乳酸以外の因子の変化に注目した。まず MCT1 が自由運動により増加している状況では、ミトコンドリアの MCT1 及びチトクローム c 酸化酵素 (Cytochrome oxidase; COx) タンパク質量、クエン酸合成酵素 (Citrate Synthase; CS) 活性も増加していることが明らかとなった。そこで筋細胞全体で求めたトレーニングによる MCT1 の増加は、ミトコンドリア MCT1 の増加にもよっていることが示された。そこで MCT1 の増加が乳酸の酸化増と関係が深いことが示唆された。

また自由運動時にカフェインを摂取させて検討すると、自由運動における MCT1 タンパク量の増加が抑えられ、運動量と MCT1 との有意な関係が認められなくなり、MCT4 タンパク量は運動量との間に有意な負の相関が認められた。このことから、自由運動時のカフェイン摂取条件により、運動量と MCT との関係が異なることがわかった。このことはカフェイン摂取による糖代謝と脂質代謝の変化が影響を与えていることが考えられる。

第 5 章ではこれらを受けて総合論議し、トレーニング形態やトレーニング期間の違いによって MCT1 及び MCT4 の増加の程度が異なることをまとめた。MCT1 の増加にはトレーニング時の運動量が密接な関係を示し、MCT4 の増加にはトレーニング強度が重要であることが示された。ミトコンドリアに MCT1 があり、トレーニングで増加することから、乳酸をミトコンドリアに取り込み、エネルギー基質として乳酸を効果的に利用できることの重要性が考えられる。一方 MCT の増加には糖代謝の活性化が関係していることが考えられた。本研究より MCT のトレーニングによる変化の様相が明らかとなり、これによって乳酸が運動時に代謝され、運動時のエネルギー供給に非常に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上のように本論文では、MCT とトレーニングの観点から乳酸の代謝を検討し、多くの新しい知見を得て、また乳酸の捉え方に新たな視点を導入している。そこで審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいと認定する。