

論文の内容の要旨

論文題目

高強度トレーニングを中心とする骨格筋エネルギー代謝の適応
Skeletal muscle metabolic adaptations to high-intensity exercise training

氏名 星野 太佑

筋の代謝的な機能の改善を目的とした運動トレーニングが、スポーツの競技力向上や健康増進のために行われてきた。これまで、低強度の運動を 30-60 分間程度続ける持続的トレーニングについての研究が多くなされていて、持続的トレーニングは筋のミトコンドリアを増やして酸化能力を増加させることが明らかとなっている。一方で、実際のスポーツの現場では、30 秒-1 分間程度の高強度運動を休息を入れて繰り返す高強度トレーニングも多く行われている。以前は高強度運動中の酸素を必要としないエネルギー供給能力をトレーニングで高めることが重要視されていたが、近年では、高強度運動中のミトコンドリアによる有酸素的なエネルギー供給に対するトレーニング効果も重要であることが示唆されている。しかし、高強度トレーニングがミトコンドリアを中心としたエネルギー代謝に与える影響についての検討は少ない。そこで、本研究の目的は、高強度トレーニングがミトコンドリアを中心としたエネルギー代謝に与える影響を検討することである。

これまで先行研究で行われてきた高強度トレーニングは、休息時間の短い (1-4 分) インターバルトレーニングであることが多い。しかし、実際の競技スポーツの現場では、短時間の高強度運動を長い休息時間 (15-20 分間) を入れて繰り返す「レペティショントレーニング」が広く行われている。長い休息時間の高強度トレーニングの効果を検討することは、実際のスポーツの現場で役立つ研究であると考えられる (第 2 章)。

これまでの高強度トレーニングは、糖の代謝を中心に検討されてきたといえる。しかし、高強度トレーニングでミトコンドリアが増加すると報告されていることを考えると、高強

度のインターバルトレーニングは脂肪酸代謝も含めたより広い視点で検討する必要がある。また、持久的トレーニングがミトコンドリアの機能を改善したという報告はあるが、高強度トレーニングがミトコンドリアの機能にどのような影響を与えるのかはわかっていない。高強度トレーニングの研究でもミトコンドリアあたりの脂肪酸酸化量、ピルビン酸酸化量を検討することで、高強度トレーニングのミトコンドリアへの機能の変化を明らかにすることが期待できる (第3章)。

スプリント種目や重量挙げの選手などは、筋の速筋線維の割合や解糖系酵素活性が高いことが明らかとなっている。これまで筋が遅筋線維に移行したことによる骨格筋のエネルギー代謝の変化は検討されているが、速筋線維に移行したことによるエネルギー代謝の変化についてあまりわかっていない。ここで、 β -2 adrenergic agonist であるクレンプテロールの摂取は、筋の速筋線維の割合や解糖系酵素活性を増加させる。クレンプテロールの摂取によるエネルギー代謝への影響を検討することは、速筋線維の割合が増加したとき、ミトコンドリアを中心としたエネルギー代謝がどのように変化するのか理解を深めることができるとともに、クレンプテロールの摂取による身体への影響を調べることもできる有益な研究である (第4章)。

また、第3章、第4章では、ミトコンドリアの増殖を制御していると考えられている核タンパク質である Proliferator-activated receptor γ co-activators 1 α (PGC-1 α)および Receptor interacting protein 140 (RIP140)タンパク質量を測定し、それぞれがミトコンドリアの制御にどのように関わっているのか検討した。

第2章では、ICR マウスに高強度レペティショントレーニング(毎分 45-53m の速度で1分間のトレッドミル走を19分間の休息を入れて4回)を週3回3週間行わせ、3週間回転ケージによる自由運動を行わせたマウスと比較検討した。

高強度レペティショントレーニングは、骨格筋ミトコンドリアの量の指標となる TCA 回路の酵素 citrate synthase (CS)活性と乳酸を筋に取り込む働きをしている monocarboxylate transporter (MCT)1 タンパク質量を増加させた。反対に回転ケージ運動はそれらを増加させなかった。このことは、トレーニングによる短期間の筋の適応には、強度の高さが重要であることを示している。また、3週間後、高強度運動テストを行わせたところ、筋中乳酸濃度、筋グリコーゲン濃度の結果から、高強度レペティショントレーニング群は、回転ケージ群に比べて運動中に糖の利用が亢進されていた可能性が示唆された。これらの結果から、高強度レペティショントレーニングは、骨格筋のミトコンドリアを増加させることと、運動中に乳酸をエネルギー基質として利用する能力を増加させることが明らかとなった。

第3章では、Sprague-Dawley (SD)ラットに週5回4週間高強度インターバルトレーニング (毎分 30-55m で1分間のトレッドミル走を2分間の休息を入れて10回)を行わせた。whole muscle (骨格筋)のトランスポータータンパク質量と酵素活性を測定することで骨格

筋全体の変化を分析し、抽出したミトコンドリアあたりでピルビン酸酸化量とパルミチン酸酸化量を測定することでミトコンドリアの機能の変化を分析した。

高強度インターバルトレーニング (high-intensity interval training: HIIT)は骨格筋の脂肪酸トランスポーターのタンパク質量と、脂肪酸の β 酸化に関わる β -hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (β -HAD)の活性を増加させた。同様に、骨格筋の糖や乳酸に関わるトランスポーターとピルビン酸の酸化に中心的に関わる pyruvate dehydrogenase E1 α (PDHE1 α)のタンパク質量も増加させた。このことから、HIIT は骨格筋の糖、乳酸、脂肪酸の取り込みとそれらを酸化する能力を高めることが明らかとなった。さらに、このような骨格筋の適応とともに PGC-1 α タンパク質量も増加したが、RIP140 タンパク質量は変化しなかった。

一方で、抽出したミトコンドリアのピルビン酸酸化量や、PDHE1 α と MCT2 (ピルビン酸トランスポーター)タンパク質量に変化はみられなかった。しかし、抽出したミトコンドリアのパルミチン酸酸化量と β -HAD 活性は HIIT によって増加した。これらの結果から、抽出したミトコンドリアでは、糖由来のピルビン酸の酸化能力よりも脂肪酸の酸化能力のほうが、HIIT によって向上することが明らかとなった。

第 4 章では、飲料水にクレンプテロールを混ぜて(30mg/l)、3 週間 SD ラットにクレンプテロールを摂取させ、第 3 章と同様に骨格筋または、抽出したミトコンドリアにわけて分析を行った。

その結果、筋重量は増加し、筋の白色部位の割合が増加した。さらに、Type IIB 線維を形成する myosin heavy chain 2B タンパク質量が増加した。骨格筋では、解糖系酵素である lactate dehydrogenase 活性は増加し、反対に CS 活性が減少した。このことから、筋の速筋線維化に伴って、骨格筋の解糖系能力が増加し、酸化能力が低下したと考えられる。このような骨格筋の酸化能力の低下とともに、PGC-1 α タンパク質量が低下し、反対に RIP140 タンパク質量は増加した。

抽出したミトコンドリアでは、クレンプテロールはパルミチン酸の酸化量を低下させ、同様にミトコンドリアタンパク質量あたりの CS 活性や β -HAD 活性を減少させた。また、抽出したミトコンドリアのピルビン酸酸化量と PDHE1 α タンパク質量は部分的には低下するが、パルミチン酸酸化量と β -HAD 活性ほど低下しなかった。このように、クレンプテロールによる骨格筋の速筋線維タイプへの移行は、ミトコンドリアの量だけでなく機能を阻害することが明らかとなった。ただし、骨格筋では解糖系酵素活性が増加すること、また抽出したミトコンドリアでは、ピルビン酸酸化に関わる機能の低下は小さいことから、糖の代謝はある程度維持されたと考えられた。

これまで、高強度トレーニングは、筋肥大や筋量の増大、パワーや筋力の増加などを目的とされて行われてきた。しかし、1 分間の高強度運動を 4 回 (第 2 章)、または 10 回 (第 3 章)繰り返すだけのトレーニングでも、骨格筋のミトコンドリアを増やすことが明らかと

なった。さらに、高強度インターバルトレーニングは、骨格筋の脂肪酸と糖の取り込み能力を増加させた。これは、脂肪酸や糖を酸化的に利用する能力の改善が必要なスポーツ選手や代謝機能が低下している人たちにとって、高強度トレーニングが、有益なトレーニングになることを示している。加えて、高強度インターバルトレーニングは、抽出したミトコンドリアの脂肪酸の酸化量を増大させた。持久的トレーニングの実験では、長い期間 (12週間以上)がミトコンドリアの機能の改善には必要なことが報告されてきたが、本研究の高強度インターバルトレーニングでは、短期間 (4週間)でミトコンドリアの機能を改善できることが示された。反対に、クレンプテロール摂取による筋の肥大と速筋線維化は、ミトコンドリアの量と機能を低下させた。このことから、急速な解糖系能力の獲得はミトコンドリアを阻害する可能性があることが示唆された。

また、ミトコンドリアを制御している因子として、本研究から、高強度インターバルトレーニングによるミトコンドリアの増加には、PGC-1 α が深く関わっていて、RIP140 の影響は小さい可能性が示唆された。反対に、クレンプテロール摂取によるミトコンドリアの減少には、PGC-1 α の低下と RIP140 の増加の両方が関わっている可能性が示唆された。