

氏名(本籍)	みやざきひろみ 宮崎裕美(愛知県)		
学位の種類	博士(体育科学)		
学位記番号	博甲第2696号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	体育科学研究科		
学位論文題目	Free Radicals Production in Response to Exercise (運動によるフリーラジカル産生)		
主査	筑波大学教授	農学博士	鈴木正成
副査	筑波大学教授	医学博士	松田光生
副査	筑波大学教授	教育学博士	芳賀脩光
副査	筑波大学助教授	医学博士	徳山薫平
副査	筑波大学講師	博士(医学)	竹田一則

## 論文の内容の要旨

運動は酸素消費量の増大、血流の増加などの代謝的ストレス、あるいは炎症反応を伴う伸張性筋収縮などの機械的ストレスにより、活性酸素・フリーラジカルの産生を抗進させる。これらが過剰に産生されると、脂質の過酸化やタンパク質酸化、膜障害、血管透過性抗進など組織の傷害を引き起こすが、生体には活性酸素を除去する抗酸化防御機構が備わっている。また、免疫細胞である好中球や単球由来のマクロファージが産生する活性酸素の過剰な放出は組織傷害の進展に関与している。しかし、免疫細胞は生体防御において重要な役割を担っており、運動により産生される免疫細胞由来の活性酸素が、実際、組織傷害性に関与しているか否かについて、明らかにされていない。本研究では、(1)長時間運動によるフリーラジカル産生、(2)骨格筋の機械的損傷とその後のフリーラジカル産生、(3)疲労困憊運動後のフリーラジカル産生と持久性トレーニングの適応、以上の3つの研究課題について検討することを目的とした。それらの結果は以下の通りである。

### 研究課題1 Metabolic stress after exhaustive exercise and free radicals production

長時間運動によるフリーラジカル産生と組織傷害性について代謝的ストレスの面から検討するために、有酸素的代謝の貢献が多い心臓を被験組織とし、長時間運動後のフリーラジカルによる損傷について抗酸化防御機構と併せて検討した。その結果、心臓でのフリーラジカルによる損傷として、運動後に脂質の過酸化が増大しており、このことは、運動により心臓の有酸素的代謝が抗進する過程においてフリーラジカル産生の増大が考えられる。また、抗酸化防御機構の低下していたことから、フリーラジカルの産生と除去のバランスが崩れ、脂質過酸化の増大につながったと考えられる。

### 研究課題2 Mechanical injury after running exercise and free radicals production

筋損傷を起こし、炎症反応を伴う機械的ストレスとフリーラジカルによる損傷について検討するために、成人男性7名を対象とし、最大酸素摂取量の50%強度で45分間、トレッドミルを用いて2種類のランニング運動(ダウンヒル走および水平走)を行った。炎症反応にかかわる好中球由来活性酸素( $O_2^-$ )産生能と筋損傷、損傷部位への好中球浸潤の指標である可溶性接着分子の変化を観察した。その結果、より強い炎症反応を示したダウン

ヒル走では、 $O_2^-$ 産生能が長時間（運動72時間後）上昇したままであった。また可溶性接着分子も増大していたことから、活性化した好中球が損傷部位に湿潤している可能性が考えられる。さらに、筋損傷の程度が大きいほどその後の $O_2^-$ 産生能も高くなっていることが示唆された。好中球 $O_2^-$ 産生に作用しているNADPHオキシターゼ（gp91<sup>phox</sup> および p22<sup>phox</sup>）のmRNA発現は、ダウンヒル走と水平走に違いがなかったことから、 $O_2^-$ 産生能の上昇は細胞内因子の変化が関与しているか、あるいは好中球の刺激応答性の亢進がかかわっているのかもしれない。いずれにしても、機械的ストレスの大きい運動により好中球 $O_2^-$ 産生能が上昇していたことは、その後一連の炎症反応として組織修復に対しても作用する可能性が明らかとなった。

### 研究課題3 Free radicals damage with exercise and adaptation to endurance training

これまでの研究課題から、一過性運動によりフリーラジカル産生の増大が示唆され、循環好中球は血液中においても $O_2^-$ を放出する。フリーラジカル産生と組織傷害性に対する一過性疲労困憊運動および持続性トレーニングによる適応について検討するために、男子学生9名を対象とし、好中球 $O_2^-$ 産生能と赤血球膜の酸化傷害、および抗酸化酵素活性を測定した。持続性トレーニングは80%HRmax強度のランニングを60分/日、5日/週、12週間行った。その結果、トレーニングにかかわらず好中球 $O_2^-$ 産生能は一過性運動により増大したが、その上昇率は持続性トレーニングにより軽減することができた。さらにトレーニングは一過性運動後に増大する赤血球膜の傷害、特に脂質過酸化の増大を軽減し、 $O_2^-$ 産生能と正の相関を示した。このことは、細胞内および細胞外での抗酸化防御機構の改善や $O_2^-$ 産生の軽減が、持続性トレーニングに対する生体適応として起こっていることが示唆された。

以上より、一過性運動後にはフリーラジカルによる損傷が亢進し、それは抗酸化防御機構とのバランスの崩壊に因ることを明らかにした。一方、一連の炎症反応にかかわるフリーラジカル産生の亢進は、組織損傷だけでなく組織修復にも関与し、生体適応として作用する可能性を合わせ持つことを明らかにした。また、一過性運動の繰り返しである持続性トレーニングは、運動による活性酸素産生の軽減と抗酸化能の向上といった、適応反応を示した。従って、持続性トレーニング中、過度のストレスが加わり活性酸素が過剰に産生されているにもかかわらず、長期の生体適応反応として運動後の組織損傷を軽減できることが示唆された。このことから、運動によるフリーラジカル産生は、一時的に組織損傷を起こしているが、生体適応に対しても関与していることが明らかとなった。

## 審査の結果の要旨

本研究は、運動中に発生するフリーラジカルによって生体膜脂質・たん白質分子が酸化的ダメージを受けることが、運動に伴う体組織損傷の生化学的背景にあることについて、フリーラジカルの発生源として筋肉などの体組織ばかりでなく、血中成分である好中球が主要な立場をもっていること、その好中球は運動終了後かなり経過した時点で筋肉組織において、損傷した組織の修復に働く可能性を示す証拠を示したことなどに、オリジナリティーがあると評価された。

よって、著者は博士（体育科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。