

氏名(本籍)	石倉恵介(神奈川県)			
学位の種類	博士(体育科学)			
学位記番号	博乙第2547号			
学位授与年月日	平成23年5月31日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	長時間持久性運動パフォーマンスにタウリン投与が及ぼす影響			
主査	筑波大学教授	学術博士	西平賀昭	
副査	筑波大学准教授	医学博士	大森肇	
副査	筑波大学准教授	博士(学術)	麻見直美	
副査	筑波大学教授	医学博士	川上康	

論文の内容の要旨

本論文では、タウリンの運動パフォーマンス、特に長時間持久性運動パフォーマンスに及ぼす影響のメカニズムの一端を明らかにするために、パフォーマンス低下を引き起こす長時間持久性運動時の疲労の代謝的要因の一つである血糖低下に着目し、タウリン投与による血糖低下抑制効果とそのメカニズムの一つの可能性を論じている。

運動時の疲労はパフォーマンスの低下を引き起こす。Newsholme and Blomstrand (1996) によれば疲労の代謝的要因は5つある。それは、1) クレアチンリン酸の枯渇、2) 筋中陽イオンの蓄積(代謝性アシドーシス)、3) 筋グリコーゲンの枯渇、4) 血糖の低下、5) 血漿遊離トリプトファン/BCAA比の上昇である。運動が長時間に渡る場合には、疲労の要因は上述の3)、4)、5)に絞ってよいだろう。その長時間持久性運動時の疲労を軽減する栄養戦略として、運動前、運動中の糖質の摂取は血糖の低下を防ぎ、筋グリコーゲンの減少を遅らせることによって疲労を遅延させ、ひいては持久性パフォーマンスを改善することができる(Coyle and Mountain, 1992)。この糖質の摂取は、血漿遊離トリプトファン/BCAA比の上昇を抑制することも報告されている(Meeusen *et al.*, 2006)。この様に運動時の疲労原因を抑制し、パフォーマンス向上を狙ったサプリメントは多く、中でもアミノ酸サプリメント報告は数多い。

多くの栄養ドリンクに含まれるタウリンは、日本国外においてはサプリメントとしても利用されている。このタウリンは、哺乳動物の中樞神経組織や心臓、骨格筋など多くの組織に存在する含硫アミノ酸の最終代謝物であり高濃度である。タウリンは多様な生理作用の他に、病態時の糖・脂質代謝へ影響を及ぼし、糖尿病動物にタウリンを投与すると、血糖の低下、インスリン感受性の改善などの報告がある。

これまで、タウリン投与によって、ラット走行時間の延長などによる長時間持久性運動パフォーマンス向上の報告(Yatabe *et al.*, 2003; Miyazaki *et al.*, 2004; Dawson *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2004)があるものの、そのメカニズムについては、抗酸化作用によるものであり、上述のような疲労の原因について検討していない。タウリン投与による長時間持久性運動時パフォーマンスの増強を上述の疲労の5つの要因で検討した研究はほとんどない。唯一、久保田と早乙女(1974)はマウスを用いてタウリン投与による長時間運動後の低血糖の抑制を示したが、メカニズムについては言及していない。

そこで本研究において、長時間持久性運動時のパフォーマンスにタウリン投与が影響を及ぼす要因として、疲労の原因の一つである長時間持久性運動時の血糖値の低下抑制にタウリン投与がどのように関与するのかを、三つの課題を設定し検討している。

【研究課題 1】 長時間運動時の血糖低下に及ぼすタウリン投与の影響（IV章）

【研究課題 2】 タウリン投与と長時間持久性運動が骨格筋および肝臓におけるアミノ酸濃度変化に及ぼす影響（V章）

【研究課題 3】 アミノ酸代謝ならびに糖代謝に関する骨格筋遺伝子発現に及ぼすタウリン投与の影響（VI章）

本論文の第 I 章は緒言であり、研究の背景、目的、そして意義を記述した。これまでタウリンの様々な生理作用が報告されているが、第 II 章において、タウリンの代謝と生体内分布、筋収縮とタウリン、エネルギー代謝に及ぼすタウリンの作用、様々な病態に対するタウリンの作用、タウリンの運動パフォーマンスへの影響に分けて整理し、レビューを通じて明らかになった問題点から課題設定に至る経緯を記述した。第 III 章では、本研究で取り上げる 3 つの主要課題について概説している。

第 IV 章では、長時間持久性運動時の血糖低下はパフォーマンスの低下を引き起こすため、長時間持久性運動時の血糖低下に及ぼすタウリン投与の影響について非鍛錬者を用いてヒトで検討している。すなわち、持久性トレーニングを行っていない男子大学生 16 名に単盲検法を用いて、タウリン条件（6g/日、7日間）と非投与条件の 2 条件を同一被験者に、順番をランダムに 50% VO₂max の負荷にて 120 分間の自転車漕ぎ運動を行わせた。呼吸交換比、主観的運動強度の他、血液パラメーターとして、血糖、タウリン、遊離脂肪酸、アドレナリン、ノルアドレナリン、インスリン、グルカゴン、乳酸、BCAA を測定し代謝内分泌応答を検討している。その結果、非投与条件において長時間持久性運動に伴う血糖の有意な低下が認められたが、タウリン投与条件においてはこれが抑制された。さらに、120 分運動の最終局面において、非投与条件に比べタウリン投与条件において RPE の低下傾向を示した。また呼吸交換比においては、運動後半である運動開始 75 分から運動終了までの呼吸交換比曲線下面積もタウリン投与条件において有意に高値を示した。さらに血清遊離脂肪酸は、両条件間で有意な差を認めなかったことから、タウリン投与が長時間持久性運動時の血糖低下を抑制した要因は脂質代謝の亢進ではなく糖質の利用が維持されたことによることが推察されている。本研究課題において、被験者に一夜絶食を負荷していることから、肝臓におけるグリコーゲン枯渇していたと考えられ、タウリンによる血糖維持作用は肝グリコーゲンへの作用ではなく、糖新生の亢進か骨格筋への糖の取り込みの抑制が推察されている。

第 V 章では、タウリン投与と長時間持久性運動が骨格筋および肝臓におけるアミノ酸濃度変化に及ぼす影響について検討した。アミノ酸はそれ自体がエネルギー源としても利用され、糖新生の基質にもなる。また、アミノ酸の投与は運動中のグリコーゲン節約や他のアミノ酸濃度へ影響するとの報告もある。そこで、研究課題 1 でタウリンの糖新生亢進の可能性が推察されたことから、血糖調節系の一つとしてタウリン投与が骨格筋や肝臓のアミノ酸濃度動態へ影響しているという仮説を立てた。被験動物としてラットを用いて、非投与/安静、タウリン/安静、非投与/運動、タウリン/運動の 4 群に分けた。タウリンは 3% 水溶液を作成し自由摂取とした。研究課題 1 同様に肝グリコーゲンの影響を除くために一夜絶食をさせた後に、運動負荷として、21.7 m/min の速度で疲労困憊まで走行させた。その結果、タウリン投与によって、組織タウリン濃度が上昇し、一夜絶食後においてもタウリン投与群の方が、疲労困憊に至るまでの走行時間が延長した。さらに、骨格筋特異的にタウリン濃度の上昇に反してスレオニン・セリン・グリシン濃度が減少した。これらのアミノ酸の減少は疲労困憊運動の影響を受けなかった。また、これらのアミノ酸の肝臓における濃度は、疲労困憊までの運動後に投与群、非投与群共に減少を示した。アミノ酸の分類方法は、必須/非必須、極性、側鎖の構造、そして糖原生/ケト原生などがあるが、本研究でタウリン投与によって骨格筋において減少したスレオニン、セリン、グリシンは共通して、糖原生アミノ酸のピルビン酸を前駆体とするカテゴリーに属

した。一過性のタウリン投与は、血漿、心筋、動脈、静脈の組織アミノ酸濃度を変化させたとの報告がある (Korang *et al.*, 1996) もの、タウリンの慢性投与によって、骨格筋や肝臓におけるアミノ酸濃度を検討したものは見当たらない。タウリン投与によって、骨格筋特異的にスレオニン・セリン・グリシン濃度が減少したことは、本博士論文で得られた最も著明な新知見である。これら三つのアミノ酸のみでは、筋タンパク合成に用いられることはなく、骨格筋内で代謝された可能性が推察されている。

第VI章では、これら減少したアミノ酸の骨格筋におけるアミノ酸代謝ならびに骨格筋における糖代謝に及ぼすタウリン投与の影響について網羅的に遺伝子解析を行い検討した。ラットをタウリン投与、非投与の2群に分け、研究課題2において、走行時間と腓腹筋内側頭白色部が高い相関を認めたことから、この部位を被検筋として用いて、DNAマイクロアレイ法によって遺伝子発現を網羅的に解析した。この結果、骨格筋スレオニン・セリン・グリシン代謝酵素の遺伝子発現において変化を認めなかったことから、これらのアミノ酸は骨格筋で代謝されたのではなく、筋から放出されたことが示唆された。また、骨格筋糖代謝酵素等の遺伝子発現にも変化が認められなかったことから、研究課題1で認められたタウリンの血糖維持作用は、糖新生の亢進であることが示唆されている。

第VII章は、本論文の討論部であり、本研究で得られた結果と先行研究と対比させながら長時間持久性パフォーマンスに及ぼすタウリン投与の影響を考察し、今後の課題および本研究の限界について述べている。

第VIII章は、本論文の結論部であり、検討した3つの課題に関する研究成果について整理している。これらの知見から、長時間持久性運動時のパフォーマンスに及ぼすタウリン投与の影響の一つ要因として、タウリンによる長時間持久性運動時の血糖値の低下抑制が挙げられる。これはタウリン投与によって、骨格筋特異的に糖新生時にピルビン酸を前駆体とするスレオニン・セリン・グリシン濃度が低下し、これらは、骨格筋では代謝されずに放出され、肝にて糖新生を亢進させたことによって長時間持久性運動時の血糖低下を抑制したと結論付けている。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、タウリンの長時間持久性運動パフォーマンスに及ぼす影響のメカニズムの一端を明らかにするために、運動時の疲労の代謝的要因の一つである血糖低下に着目し、タウリン投与による血糖低下抑制効果とそのメカニズムについて論じたものである。その結果、タウリン投与によって、骨格筋特異的に糖新生時にピルビン酸を前駆体とするスレオニン・セリン・グリシン濃度が低下することを明らかにした。これは本論文で得られた最も著明な新知見と言える。これらのアミノ酸は、骨格筋では代謝されずに放出され、肝にて糖新生を亢進させたことによって長時間持久性運動時の血糖低下を抑制したと結論付けられた。専門委員からはタウリンがどのような機序で骨格筋のスレオニン・セリン・グリシン濃度を低下させるのかという点を明らかにしていくことが今後の発展的課題として提示されたが、本論文が総じてオリジナリティーのある優れた研究であることが高く評価された。

平成23年3月31日、博士(体育科学)学位論文審査委員会において審査委員全員出席のもとに最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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