

氏 名	小崎 恵生
学 位 の 種 類	博士（スポーツ医学）
学 位 記 番 号	博甲第 8777 号
学位授与年月	平成 30年 5月 31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	人間総合科学研究科
学位論文題目	中高齢者における定期的な運動の腎保護効果 —尿中 L 型脂肪酸結合蛋白に着目して—

主 査	筑波大学教授	博士（医学）	竹越 一博
副 査	筑波大学教授	博士（体育科学）	前田 清司
副 査	筑波大学准教授		渡部 厚一
副 査	聖マリアンナ医科大学教授	博士（医学）	池森 敦子

論文の内容の要旨

小崎恵生氏の博士学位論文は、腎臓内における血行動態の悪化を反映するバイオマーカーである尿中 L 型脂肪酸結合蛋白（liver-type fatty acid-binding protein; L-FABP）に着目して中高齢者における定期的な運動の腎保護効果を検討したものである。その要旨は以下の通りである。

（目的）

身体不活動や身体能力が慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）の発症や進行に独立して関与することが報告され、身体不活動の是正（定期的な運動）が新たな CKD の発症・進行予防策として大きく期待されている。しかし、これまでに定期的な運動の腎保護効果についての科学的エビデンスは不足している。このことから、定期的な運動の腎保護効果についての科学的なエビデンスの蓄積が求められている。そこで著者は、腎臓内における血行動態の悪化を反映するバイオマーカーである尿中 L-FABP に着目し、「日常の身体活動量が多い中高齢者や身体能力の高い中高齢者では尿中 L-FABP 値が低値を示し、さらに、有酸素性運動トレーニングは尿中 L-FABP 値を低下（腎内血行動態を改善）させ、腎保護的に作用する」という仮説を立て、中高齢者における定期的な運動の腎保護効果を明らかにすることを目的としている。

（方法）

著者は、上記の目的を達成するために4つの研究課題を設定し、それぞれの方法について次のように述べている。まず、研究課題 I では、加齢に伴う尿中 L-FABP 値の変化および尿中 L-FABP 値とその他の腎指標の関連性を中高齢者 169 名と若年者 43 名で横断的に検討した。加えて、尿中 L-FABP 値と中心

血行動態の関連性を中高齢者 249 名で横断的に検討した。次に、研究課題Ⅱでは、身体活動量と尿中 L-FABP 値の関連性を中高齢者 130 名で横断的に検討し、さらに、身体能力（有酸素性運動能力や筋力）と尿中 L-FABP 値の関連性を中高齢者 187 名で横断的に検討した。そして、研究課題Ⅲでは、有酸素性運動トレーニングが尿中 L-FABP 値に及ぼす影響を中高齢者 31 名で検討した。最後に、研究課題Ⅳでは、中高齢期モデル（アルドステロン投与）マウスを用いて、有酸素性運動トレーニングが尿中 L-FABP 値および腎組織障害に及ぼす影響を検討した。

（結果）

著者は、各研究課題の結果について次のように述べている。研究課題Ⅰ：尿中 L-FABP 値は、若年群（ ≥ 45 歳）や中年群（46-64 歳）に比べて高齢群（ ≥ 65 歳）で最も高値を示した。加えて、中高齢者における尿中 L-FABP 値は腎動脈超音波検査から算出される腎内血管抵抗指数を含む様々な腎指標と有意に関連することが示された。さらに、中高齢者の尿中 L-FABP 値は、心筋灌流量の指標である SEVR（subendocardial viability ratio）と独立した負の関連性を示した。研究課題Ⅱ：日常の身体活動量が多い（ ≥ 193 kcal/day）中高齢者では、身体活動量が少ない（ < 193 kcal/day）中高齢者に比べて尿中 L-FABP 値が有意に低値を示した。加えて、中高齢者の有酸素性運動能力（最高酸素摂取量）および筋力（握力）は、尿中 L-FABP 値といずれも有意な負の関連性を示した。研究課題Ⅲ：中高齢者における 12 週間の有酸素性運動トレーニングによって尿中 L-FABP 値が有意に低下することが示された。研究課題Ⅳ：腎内血行動態の悪化を再現した中高齢期 CKD モデルマウスにおける有酸素性運動トレーニングによって、尿中 human L-FABP 値の上昇と腎組織障害（尿細管間質障害、マクロファージ浸潤、尿細管間質線維化）の程度が有意に軽減されることが示された。

（考察）

全ての研究課題を総括し、著者は次のように考察している。身体不活動の是正（定期的な運動）は、CKD の新たな予防戦略の 1 つとして近年大きく注目されている。しかし、定期的な運動が CKD の発症（一次予防）や CKD の進行（二次予防）に及ぼす影響に関する科学的エビデンスは十分に蓄積されていない。そこで、本研究においては、加齢に伴って生じる腎内血行動態の悪化（尿中 L-FABP 値の上昇）に着目し、定期的な運動の腎保護効果を検討した。その結果、中高齢者における定期的な運動は、腎内血行動態を改善（尿中 L-FABP 値を低下）させる可能性が示された。この結果は、中高齢者における CKD の一次予防策として定期的な運動が有効であることを示唆している。加えて、中高齢期 CKD のモデルマウスにおける定期的な運動は、腎内血行動態の改善（尿中 L-FABP 値の低下）と様々な腎組織障害の軽減をもたらし、腎保護的に作用している可能性が示された。この結果は、中高齢期の CKD において、定期的な運動が二次予防策として有効であることを示唆している。したがって、本研究で得られた一連の結果は、中高齢者における CKD の一次予防および二次予防として定期的な運動が有効である可能性を示している。高齢化の進むわが国では、特に、中高齢者における CKD の発症・進行予防策の確立が重要な社会的課題となっている現状を踏まえると、本研究の社会的意義は極めて大きいと考えられる。

審査の結果の要旨

（批評）

本論文は、中高齢者における定期的な運動の腎保護効果を腎臓内における血行動態の悪化を反映するバイオマーカーである尿中 L-FABP に着目して検討し、学術的意義かつ社会的意義の極めて大きい知見を得た。本論文で得られた主な知見は以下の通りである。①加齢に伴い尿中 L-FABP 値は上昇する可能性があること、②日常の身体活動量が多い中高齢者や身体能力の高い中高齢者では尿中 L-FABP 値が低値を示すこと、③中高齢者における有酸素性運動トレーニングが尿中 L-FABP 値を低下させること、④中高齢期 CKD モデルマウスにおける有酸素性運動トレーニングが様々な腎組織障害を軽減すること、を明らかにした。本論文は、論理的に構成されており、学術的意義だけでなく、臨床的にも意義のある結論を導き出した論文として非常に高く評価された。

平成 30 年 3 月 13 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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