

氏 名	青木 祐樹
学 位 の 種 類	博士（学術）
学 位 記 番 号	博甲第 9 5 2 9 号
学位授与年月	令和2年3月25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	紅茶由来高分子ポリフェノール分画が骨格筋にもたらす生理作用
主 査	筑波大学教授 理学博士、博士（医学） 武政徹
副 査	筑波大学准教授 博士（学術） 麻見直美
副 査	筑波大学助教 博士（学術） 藤井直人
副 査	筑波大学教授 博士（体育科学） 前田清司
副 査	筑波大学特命教授 理学博士 沼田治

論文の内容の要旨

青木祐樹氏の博士学位論文は、骨格筋の荷重負荷時における紅茶由来高分子ポリフェノールが持つ筋肥大促進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。

骨格筋の機能や量を増加させる上で、トレーニングだけではなく摂取する栄養も考慮することは非常に有益である。トレーニングに合わせて栄養を摂取、補填することで、パフォーマンスやトレーニング効果の向上に貢献できると考えられる。筑波大学生命環境系・沼田治研究室では、紅茶由来高分子ポリフェノールに着目し、紅茶から水と80%エタノールのみでこの成分を抽出した“E80”という分画が作成されていた。さらに、E80は培養細胞で筋肥大抑制遺伝子であるミオスタチンの転写活性を抑制することが見いだされた。この事実から、高分子ポリフェノール分画 E80 が骨格筋の量に大きな影響を与える可能性が考えられた。そこで著者は予備検討として、ミオスタチンの活性化が起こる除神経という筋萎縮系モデル実験において、E80 が除神経による廃用性筋萎縮を抑制し、ミオスタチン活性も抑制するか、マウスで検討を行った。結果として、E80 の投与により筋萎縮の抑制は出来ず、ミオスタチン活性の抑制効果も確認されなかった。しかし、炎症性サイトカインの一つである IL6 が、E80 の投与により顕著に抑制されていたことを確認した。先行研究の IL6 ノックアウトマウスを使った研究では、代償性過負荷という筋肥大系モデル実験において筋肥大が促進することが報告されていた。そこで著者は、E80 は IL6 の抑制を介して代償性過負荷による筋肥大を促進するのではないかと考え、二つ目の予備検討として、代償性過負荷による筋肥大にもたらす E80 の効果の検討をマウスで行った。著者はこの実験で E80 の投与で代償性過負荷による筋肥大が促進されること、代表的な筋肥大シグナルである mTOR シグナルが活性化されることを確認した。以上の結果から、E80 は筋量の増加促進効果を有することが示唆された為、著者は次のような研究課題を設定した。

研究課題 1：代償性過負荷による筋肥大に与える E80 の効果を検討する

研究課題 2：後肢懸垂による筋萎縮及び後肢懸垂による筋萎縮からの回復に与える E80 の効果を検討する

著者は研究課題 1 で、協働筋を切除することで起こる代償性筋肥大に与える E80 の効果を、マウスを用いて確認した。E80 の投与を行った群で、4 日、7 日間の代償性過負荷による足底筋筋湿重量の増加が、コントロール群と比べて有意に大きかったことを確認した。同様に E80 を投与した群で 4 日、7 日、14 日間の代償性過負荷による足底筋筋線維横断面積増加が、コントロール群と比べて有意に大きかったことを確認した。筋線維横断面積の分布を観察すると、E80 の投与を行った群の分布が太い筋線維方向にシフトし、太い線維の割合が多いことを確認した。また、代償性過負荷 4 日後において、代表的な筋肥大シグナルである mTOR シグナルのうち、Akt、S6K、S6 のリン酸化レベルが、E80 を投与した群で有意に上昇していることを確認した。これらの事実から、著者は E80 の投与が代償性過負荷による筋肥大を早期に促進し、mTOR シグナルの活性化を促していたことを確認した。

著者は研究課題 2 で、マウスの後肢を吊り上げる後肢懸垂による廃用性筋萎縮及びその後の再接地(再負荷)による筋量回復に与える E80 の効果を検討した。2 週間の後肢懸垂によりヒラメ筋湿重量は大きく減少したが、E80 の投与により萎縮抑制効果は確認できなかった。しかし、後肢懸垂によるヒラメ筋の萎縮からの筋量回復過程において、E80 の投与を行った群は、5 日、10 日間の再接地によるヒラメ筋の筋量回復を早期に促進することを確認した。同様に、E80 の投与を行った群は、5 日、10 日間の再接地によるヒラメ筋の筋線維横断面積回復を早期に促進することを確認した。筋線維横断面積の分布を観察すると、E80 の投与を行った群の分布が太い筋線維方向にシフトし、より太い線維の割合が多いことを確認した。また、5 日間再接地した群において、コントロール群と比較し E80 を投与した群で代表的な筋肥大シグナルである mTOR シグナルの活性化を確認した。これらの事実から著者は、E80 の投与は後肢懸垂による筋萎縮は抑制できなかったが、後肢懸垂からの再負荷による筋量回復を早期に促進し、mTOR シグナルの活性化を促していたことを確認した。

審査の結果の要旨

(批評)

本博士論文は、紅茶由来高分子ポリフェノールを含む分画が、荷重負荷時の骨格筋内における筋肥大系の分子シグナルを活性化し、実際に肥大促進効果があることを見いだしたものである。お茶由来のポリフェノールに関する先行研究で、筋量の増減に影響を与える報告はほとんどなく、特に高分子ポリフェノール分画に着目した研究は皆無であった。設定した二つの研究課題を実行することで、著者は紅茶由来高分子ポリフェノール分画が持つ筋量コントロールへの有用性について示唆し、審査委員から「ヒトへの応用も期待できる発展性のある研究である」という高い評価を得た。

令和 2 年 1 月 9 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(学術)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。