

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	原水 聡史
論文題目	Verification of the senescence-accelerated mouse as a model of aging-related physical performance decline and beneficial effects of catechins on physical performance (老化に伴う運動機能低下モデルとしての老化促進マウスの有用性、及びカテキンの運動機能維持作用)		
(論文内容の要旨) 高齢化社会において、運動器の障害により要介護になるリスクが高いロコモティブシンドロームという概念が提唱されている。高齢時における筋萎縮は、転倒・骨折の危険性を高めるだけでなく、エネルギー代謝の低下も引き起こし、肥満やインスリン感受性の低下に伴う糖尿病、高血圧といった生活習慣病等の危険性も増す。加齢に伴い低下する筋量や筋力、運動機能を維持することは、ロコモティブシンドローム・メタボリックシンドロームの双方の予防に重要である。 緑茶はエピガロカテキンガレート、エピカテキン、ガロカテキンガレート、エピガロカテキン、ガロカテキンといったカテキン類を多く含んでいる。カテキン類は抗酸化作用や抗癌作用、抗菌作用、抗動脈硬化作用、抗肥満作用といった様々な作用を有しており、カテキンが加齢時における筋機能や運動機能、エネルギー代謝の維持に有効であることが推察される。 本論文は種々の老化徴候を早期より特徴的に示す老化促進モデルマウス senescence-accelerated prone mouse 1 (SAMP1)を用いて、筋機能、身体機能、エネルギー代謝の老化に伴う変化を検討し、老化に伴う運動機能やエネルギー代謝低下モデルとしてのSAMP1の有用性を検討すること、更にSAMP1において、カテキン摂取が筋機能や身体機能、エネルギー代謝に及ぼす影響を検討することを目的としたものであり、その主な内容は以下のとおりである。 1. SAMP1の老化に伴う持久力やエネルギー代謝変化を検討した。SAMP1及び対照マウスであるsenescence-accelerated resistant mouse 1 (SAMR1)の走行持久力の経時的変化をトレッドミルにて評価した結果、老化に伴う限界走行時間の低下がSAMP1において顕著に認められた。更に安静時のエネルギー代謝を呼気分析により検討した結果、SAMP1において酸素消費量及び脂質燃焼量の経時的な低下が顕著に認められた。老化に伴う腓腹筋や大腿四頭筋重量の低下、腓腹筋における脂肪酸酸化活性の低下や脂肪酸酸化関連分子の遺伝子発現の低下がSAMP1において顕著に認められたことから、筋肉量の減少及び脂質代謝の低下がSAMP1の持久力やエネルギー代謝の低下に関与していると考えられた。以上の結果から、SAMP1は老化に伴う運動機能やエネルギー代謝の低下モデルとして有用であることが示唆された。 2. カテキン摂取と定期的な走行運動の併用がSAMP1の運動機能やエネルギー代			

謝に及ぼす影響を検討した。飼育実験開始8週間後にはSAMP1の老化が促進し、SAMR1と比較して運動による限界走行時間の有意な低下が認められたが、カテキン摂取と運動の併用によりSAMP1における限界走行時間の低下は有意に抑制された。同時に、SAMP1の老化に伴う酸素消費量の低下及び筋肉での脂肪酸酸化活性、脂肪酸酸化関連分子遺伝子発現の低下も、カテキン摂取と運動の併用により有意に抑制された。カテキンと運動の併用は老化に伴う脂肪酸酸化活性の低下を抑制し、これが持久運動能力の維持に寄与することが示唆された。

3. SAMP1を用いて、老化が運動後の筋疲労に及ぼす影響、及び筋疲労にカテキンの継続摂取（8週間）が及ぼす影響を検討した。非運動時のSAMP1の筋力はSAMR1に対して有意に低く、ダウンヒル運動直後に顕著な筋力低下が認められた。SAMP1における運動直後の筋力低下はカテキン摂取により有意に抑制された。またSAMP1における運動直後の筋肉において酸化ストレスマーカーであるmalondialdehydeの蓄積、Ca²⁺-ATPase活性の低下がカテキン摂取により有意に抑制された。カテキン摂取により運動直後の酸化ストレスが軽減され、筋収縮能が維持されることで運動に伴う筋疲労が軽減されることが示唆された。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文は老化促進モデルマウスSAMP1を用いて、老化に伴う運動機能やエネルギー代謝低下モデルとしてのSAMP1の有用性を示すとともに、SAMP1において、カテキンの摂取が老化に伴う筋機能や身体機能、エネルギー代謝の低下、ならびに運動に伴う筋疲労を抑制することを明らかにしたものである。成果として評価すべき点は以下のとおりである。

1. 老化促進モデルマウス SAMP1 において長期間の飼育による老化に伴い顕著に限界走行時間や酸素消費量の低下が認められたことから、運動機能やエネルギー代謝の老化モデルとして有用であることが示唆された。
2. カテキン摂取と定期的な運動の併用により、SAMP1 における老化に伴う持久力や酸素消費量、脂肪酸酸化活性の低下が有意に抑制され、カテキンは老化に伴う運動機能の低下を抑制する作用を有することが示唆された。
3. SAMP1 はダウンヒル運動直後に顕著な筋力低下、筋肉における酸化ストレスの蓄積、Ca²⁺-ATPase 活性の低下を示したが、カテキン摂取によりこれらは抑制されたことから、カテキンは運動に伴う筋疲労を軽減する作用を有することが示唆された。

以上のように、本論文は、老化促進モデルマウスSAMP1が老化に伴う運動機能やエネルギー代謝低下モデルとして有用であることを示すとともに、カテキンの投与が老化による運動機能やエネルギー代謝の低下を抑制し、また運動直後の酸化ストレスによる筋疲労を軽減することを明らかにしたものであり、栄養化学、食品生理機能学、酵素化学、農産製造学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成26年8月21日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)