

京都大学	博士（人間・環境学）	氏名	永友 文子
論文題目	Effects of Mild Hyperbaric Oxygen on Lifestyle Related Disease in Animal Models (生活習慣病モデル動物における軽度高気圧酸素の影響)		
(論文内容の要旨)			
近年、肥満や高脂血症、高血糖、高血圧を含んだメタボリックシンドロームを発症する人々が急増している。メタボリックシンドロームを放置すると2型糖尿病や高血圧症などの生活習慣病に移行する。生活習慣病は、動脈硬化を伴い生命を危険に陥れる。本学位申請論文では、生活習慣病を予防・改善するための「軽度高気圧酸素」の効果について検討し、その有効性を明らかにした。 第1章では、本論文の研究背景と目的を説明している。先行研究から、糖尿病では、糖の肝臓、脂肪、骨格筋への移動・処理能力が低下していること、さらに、骨格筋では有酸素的な代謝が低下していることをまとめている。また、高血圧症では、活性酸素の増大が交感神経の過緊張を引き起こしていることをまとめている。これらの知見から体内の血流や酸素を増大させることによって有酸素的な代謝を向上すれば、2型糖尿病や高血圧症を予防・改善できると考えた。これらを検証するために、本研究では「軽度高気圧酸素」を使用したことを説明している。すなわち、第1章では、「軽度高気圧酸素」が過剰な活性酸素を発生しない安全な方法であるかどうかを確認すること（第2章での実験）を説明している。さらに、高血圧ラット（第3章での実験）、肥満を伴う糖尿病ラット（第4章での実験）、糖尿病性白内障マウス（第5章での実験）を用いて、「軽度高気圧酸素」によるそれらの疾病の予防・改善効果について実験を行うこと（目的）を説明している。 第2章では、本研究で使用する「軽度高気圧酸素」が過剰な活性酸素を発生しないかどうかを検討した。生後10週齢のラットを14.4%（低酸素）、20.9%（1気圧での酸素濃度）、35.5%（高濃度酸素）、39.8%（高濃度酸素）、62.5%（高濃度酸素）、82.2%（高濃度酸素）の異なる酸素濃度の環境に24時間にわたって滞在させ、酸化ストレス度（活性酸素の発生する程度）を検討した。その結果、39.8%の酸素濃度を超えると酸化ストレス度が増大すること、また、このような変化は、血液中に存在する赤血球が酸化ストレスによって破壊される程度と対応していることを明らかにした。これらの結果から、40%以上の酸素濃度の環境に24時間以上にわたって滞在すると活性酸素の顕著な増大が生じると結論している。本研究の一連の実験（第2章から第5章）で使用した「軽度高気圧酸素」は36%の酸素濃度を使用しており、したがって、これらの実験では過剰な活性酸素の発生を伴わないことを明らかにした。 第3章では、高血圧ラット（spontaneously hypertensive rat）を「軽度高気圧酸素」に滞在させて、その効果を検討した。生後5週齢の高血圧ラットを普通飼育（1気圧、20.9%酸素濃度）と「軽度高気圧酸素」での飼育に分けて8週間にわたって飼育した。1日1回、6時間にわたって1.25気圧、36%の酸素濃度の「軽度高気圧酸素」の環境に滞在させた。その結果、「軽度高気圧酸素」によって発育に伴う収縮期血圧、及び拡張期血圧の上昇が抑制された。さらに、「軽度高気圧酸素」に滞在した高血圧ラットでは、活性酸素の過剰な発生が抑制された。これらのことより、「軽度高気圧酸素」は、高血圧ラットにおける活性酸素の過剰な発生を抑制して、それにより交感神経の過緊張が軽減されて高血圧の発症を抑えることができた結論している。 第4章では、肥満で2型糖尿病を発症するラット（Otsuka Long-Evans Tokushima			

fatty rat) を「軽度高気圧酸素」に滞在させて、その効果を検討した。1日1回、3時間にわたって1.25気圧、36%の酸素濃度の「軽度高気圧酸素」の環境に滞在させた。その結果、「軽度高気圧酸素」によって発育に伴う血糖の上昇が抑制され、ヘモグロビンA1c（数ヵ月間にわたる血糖の状態を反映する指標）が低値を示し、高インスリン血症が改善された。さらに、「軽度高気圧酸素」によって骨格筋（ヒラメ筋）において有酸素的な代謝能力の優れた筋線維の割合が増加、酸化系酵素活性が増大、糖・脂質代謝に関係する遺伝子（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α ）や骨格筋でのタンパク発現に関する遺伝子（myogenin、myogenic factor 5）の発現の増大・減少が認められた。「軽度高気圧酸素」は有酸素的な代謝を向上させてインスリンの働きを改善、その結果、高血糖を抑制することができたと結論している。

第5章では、糖尿病によって白内障を発症するマウス（藤田保健衛生大学で独自に開発された実験動物）を「軽度高気圧酸素」に滞在させて、その効果を検討した。1日1回、6時間にわたって1.25気圧、36%の酸素濃度の「軽度高気圧酸素」の環境に滞在させた。12週間の「軽度高気圧酸素」への滞在後、16週間にわたって普通の環境（1気圧、20.9%の酸素濃度）に戻して飼育した。その結果、「軽度高気圧酸素」に滞在することによって、活性酸素の過剰な発生が抑制され、糖尿病性白内障で生じる水晶体の白濁が抑制された。また、「軽度高気圧酸素」への滞在後に普通の環境に戻して飼育したところ、活性酸素の過剰な発生と水晶体の白濁の抑制は維持されていた。「軽度高気圧酸素」への滞在による有酸素的な代謝の向上によって、糖尿病で生じる水晶体での過剰なソルビトールの発生が減少し、その結果、水晶体の白濁が抑制されたと結論した。

第6章では、第2章から第5章までの実験結果をまとめて総合考察を行っている。本研究で使用した「軽度高気圧酸素」は活性酸素の過剰な発生を伴わない安全な装置であること（第2章）、「軽度高気圧酸素」は、酸素（特に溶存酸素）と血流を増大させることによって有酸素的な代謝を向上させること、さらに、活性酸素の過剰な発生を抑制することから、高血圧症（第3章）や糖尿病（第4・5章）の抑制・改善に有効であることを説明している。

(論文審査の結果の要旨)

高血圧症や2型糖尿病などの生活習慣病は、運動不足、過食・偏食、喫煙、ストレスなどにより発症・進行する。生活習慣病の予防・改善には、有酸素的な運動が使用されている。しかしながら、高齢者、虚弱者、身体に障がいのある人は、運動を継続することはできない。さらに、運動は、活動している骨格筋への血流・酸素の供給を増大できるが、活動していない筋や内臓などを含めた体全体への供給を行うことはできない。

本学位申請論文は、効果的に全身の血流・酸素を増大できる「軽度高気圧酸素」を使用して、実験動物の高血圧症、2型糖尿病、糖尿病性白内障を予防・改善できるかどうかを検討している。「軽度高気圧酸素」とは1.25気圧、36%の酸素濃度のことであり、この環境に滞在することによって、血流と酸素（特に血漿に溶け込む溶存酸素）を増大させることができ、横になっておとなしくしているだけで有酸素的な代謝の向上を期待できる。「軽度高気圧酸素」による生活習慣病の予防・改善効果について検討した先行研究はこれまでになく、本学位申請論文には独創的な研究成果が含まれている。

本学位申請論文は、最初に「軽度高気圧酸素」の問題点を検討して（第2章）、その後高血圧症（第3章）、2型糖尿病（第4章）、糖尿病性白内障（第5章）を予防・改善できるかどうかを明らかにしている。「軽度高気圧酸素」の問題点とは、活性酸素の過剰な発生のことである。臨床で治療用に使用されている「高気圧酸素療法」は、2-3気圧、100%の酸素（純酸素）を使用している。「高気圧酸素療法」では、高山病・潜水病、熱傷・凍傷、ガス壊疽、神経障害、突発性難聴などを治療できるが、多量の酸素を体内に発生・蓄積するために、発作・痙攣などの神経傷害、活性酸素の過剰発生による白内障や近視、気圧外傷（鼓膜損傷、歯痛、胸浮腫）など多くの副作用が生じる場合がある。第2章では、実験動物を異なる酸素濃度の環境に滞在させて、40%以上の酸素濃度の環境に12時間にわたって滞在すると活性酸素の過剰な発生が生じることを明らかにした。本研究で使用した「軽度高気圧酸素」は36%の酸素濃度を使用しているので、活性酸素の過剰な発生が認められないことが明らかになった。本研究の成果は、Oxidative Medicine and Cellular Longevity (doi:10.1155/2012/381763, 2011) に掲載されている。

先行研究では、活性酸素の過剰発生による交感神経の過緊張が高血圧の原因として考えられている。「軽度高気圧酸素」は有酸素的な代謝を向上できるので、活性酸素の過剰な発生を抑制して高血圧症を予防・改善できると考えた（第3章）。「軽度高気圧酸素」は、仮説通りに活性酸素の過剰な発生を抑止して高血圧症を抑制した。「軽度高気圧酸素」によって、収縮期血圧、及び拡張期血圧ともに抑制されており、したがって、「軽度高気圧酸素」が高血圧の予防・改善に有効であることを示した。本研究では、「軽度高気圧酸素」によって活性酸素の過剰な発生を抑制できたところに独創性が認められる。本研究の成果は、Clinical and Experimental Hypertension (3巻、193-197頁、2010年) に掲載されている。

先行研究によって、糖尿病では糖の肝臓、脂肪、骨格筋への移動・処理能力が低下していること、さらに、骨格筋では有酸素的な代謝が低下していることが明らかにされている。「軽度高気圧酸素」では有酸素的な代謝を向上できるので、骨格筋での糖代謝の機能が改善して、血糖を下げることができると考えた（第4章）。「軽度高気圧酸素」は、仮説通りに骨格筋において有酸素的な代謝能力の優れた筋線維の割合を増加、酸化系酵素活性を増大、糖・脂質代謝に関係する遺伝

子や骨格筋のタンパク発現に関する遺伝子の変化（増減）を引き起こした。さらに、「軽度高気圧酸素」によって高インスリン血症が改善され、その結果、高血糖を予防・改善できた。「軽度高気圧酸素」によって血流・酸素が増大して有酸素的な代謝を向上できたところに本研究の独創性が認められる。

糖尿病の合併症に白内障がある。糖尿病性白内障は、ポリオール経路においてソルビトールが過剰蓄積することによって水晶体が変性したタンパクで濁る病気である。これは、高血糖が持続することによりソルビトールの発生在分解より亢進することで生じる。「軽度高気圧酸素」によって有酸素的な代謝を向上させて、ソルビトールの過剰発生を抑制することで白内障を予防・軽減できると考えた（第5章）。「軽度高気圧酸素」は、仮説通りに糖尿病によって生じる水晶体の過剰なソルビトールの発生を抑制して水晶体の白濁を軽減した。「軽度高気圧酸素」は、2型糖尿病と合併症である白内障の予防・軽減に有効であることを明らかにした。本研究の成果は、Journal of Diabetes（3巻、301-308頁、2011年）に掲載されている。

以上のように、本学位申請論文では一連の研究を通して「軽度高気圧酸素」が高血圧症や糖尿病など生活習慣病の予防・改善に有効であることを明らかにした。これらの研究成果は、人を使用した今後の臨床研究に対して基礎データを提供している。実験動物を使用した研究であるが、価値が高い成果が得られたと結論される。

以上の通り、本学位申請論文の研究成果は国際学術雑誌に掲載されており、その独創性と学術的価値は高く評価できる。また、臨床研究へと発展する可能性を有する基礎的知見を提供しているところも評価に値する。したがって、本学位申請論文は、共生人間学専攻 認知・行動科学講座に相応しい内容を備えており、博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成25年1月10日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、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