

(続紙 1)

京都大学	博士（人間・環境学）	氏名	竹村 藍
論文題目	Effects of exposure to mild hyperbaric oxygen on metabolism-related diseases in animal models (軽度高気圧酸素への曝露が代謝関連疾患モデル動物に対して及ぼす影響)		
(論文内容の要旨)			
近年、メタボリックシンドロームや2型糖尿病などの生活習慣病の罹患者数が急増している。本学位申請論文では、実験動物を使用して軽度高気圧酸素（1266-1317 hPa、35-40%酸素）への曝露が代謝に関係するそれらの疾患に及ぼす影響を検討している。 第1章では、高気圧酸素治療と軽度高気圧酸素への曝露の比較を行い、軽度高気圧酸素に関する先行研究をまとめ、本研究の目的を示している。医療行為として使用されている高気圧酸素治療（2026-3039 hPa、100%酸素）では、気圧外傷や活性酸素の過剰発生などの副作用の生じる可能性が高い。一方、本研究で使用した軽度高気圧酸素では、それらの副作用の可能性を低くして、血中酸素濃度や末梢血流を効果的に増大できることを説明している。その後、軽度高気圧酸素を使用した先行研究をまとめ、まだ効果が明らかにされていないメタボリックシンドローム（第2章）、糖尿病による神経細胞の変性（第3章）、大腸炎症（第4章）、骨格筋の萎縮（第5章）に対して、動物実験から軽度高気圧酸素への曝露による予防・改善効果について研究したことを説明している。 第2章では、成長にともないメタボリックシンドロームを発症するラットを用いて、メタボリックシンドロームによって生じる骨格筋での酸化能力の低下を軽度高気圧酸素への曝露で抑制できるかどうかを検討している。メタボリックシンドロームを発症する生後5週齢のラットを普通環境（1013 hPa、20.9%酸素）で飼育する群と軽度高気圧酸素に曝露する群に分けて11週間にわたって飼育した。軽度高気圧酸素に曝露する群を1日1回、3時間にわたって1266 hPa、36%酸素の環境に曝露した。その結果、軽度高気圧酸素に曝露した群では、メタボリックシンドロームによって生じる骨格筋での酸化能力の低下、さらに血糖の上昇が抑制された。これらのことから、メタボリックシンドロームで生じる骨格筋での酸化能力の低下や血糖の上昇を軽度高気圧酸素への曝露による代謝改善によって抑制できたと結論している。 第3章では、成長にともない糖尿病を発症するラットを用いて、糖尿病によって生じる脊髄運動ニューロンの特性の変化を明らかにして、さらに軽度高気圧酸素への曝露による脊髄運動ニューロンへの影響を検討している。生後8週齢の糖尿病ラットを普通環境で飼育する群と軽度高気圧酸素に曝露する群に分けて10週間にわたって飼育した。軽度高気圧酸素に曝露する群を1日1回、3時間にわたって1266 hPa、36%酸素の環境に曝露した。その結果、糖尿病を発症することによって遅筋線維を神経支配する脊髄運動ニューロンの酸化能力が低下して血糖が上昇した。一方、軽度高気圧酸素に曝露した群では、脊髄運動ニューロンの酸化能力の低下と血糖の上昇が抑制された。これらのことから、糖尿病で生じる脊髄運動ニューロンでの酸化能力の低下と血糖の上昇を軽度高気圧酸素への曝露による代謝改善によって抑制できたと結論している。 第4章では、大腸炎症モデルラットを用いて、軽度高気圧酸素への曝露によって大腸炎症を抑制できるかどうかを検討している。生後5週齢のラットに大腸起炎物質であるデキストラン硫酸ナトリウムを1週間にわたって投与して、大腸炎症モデルラットを作製した。その後、軽度高気圧酸素に曝露する群を1日1回、3時間にわたって1317 hPa、			

40%酸素の環境に1週間または2週間にわたって曝露した。その結果、2週間にわたる軽度高気圧酸素への曝露によって大腸炎症で生じる下痢が改善された。一方、曝露した期間に関係なく大腸炎症に対しては効果が認められなかった。したがって、大腸炎症の進行を抑制・改善するには、2週間にわたる軽度高気圧酸素への曝露では期間が短すぎたと結論している。

第5章では、軽度高気圧酸素への曝露が骨格筋の萎縮や酸化能力の低下を抑制できるかどうかを検討している。生後8週齢のラットに2週間にわたって後肢懸垂（尾を吊り上げることで後肢に負荷を加えなくする）を施して骨格筋を萎縮させて、さらに酸化能力を低下させた。軽度高気圧酸素に曝露する群を後肢懸垂の前後どちらかで、または前後両方で1日1回、3時間にわたって1266 hPa、36%酸素の環境に2週間曝露した。その結果、後肢懸垂の前または後に軽度高気圧酸素に曝露することでは骨格筋の萎縮や酸化能力の低下を抑制することはできなかった。一方、後肢懸垂の前後両方で軽度高気圧酸素に曝露することで骨格筋の萎縮と酸化能力の低下を抑制できた。これらのことから、後肢懸垂の前後両方で軽度高気圧酸素に曝露することで生じた代謝改善によって、骨格筋の萎縮や酸化能力の低下を抑制できたと結論している。

第6章では、第2章から第5章までの研究結果をまとめて総合的に考察を行っている。軽度高気圧酸素への曝露が代謝の改善・向上を引き起こし、メタボリックシンドローム（第2章）、糖尿病による神経細胞の変性（第3章）、大腸炎症で生じる下痢（第4章）、骨格筋の萎縮や酸化能力の低下（第5章）などの代謝に関係する疾患や退行的な変化の抑制・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)

近年、運動不足、過食・偏食、喫煙、ストレスなどによりメタボリックシンドロームや2型糖尿病の罹患者が急増している。本学位申請論文は、効果的に血中酸素（特に血漿に溶け込む溶存酸素）や末梢血流を増大できる軽度高気圧酸素（1266-1317 hPa、35-40%酸素）を使用して、軽度高気圧酸素への曝露が代謝に関係する疾患に及ぼす効果を検討している。軽度高気圧酸素への曝露は、医療行為としての高気圧酸素治療（2026-3039 hPa、100%酸素）とは異なり、気圧外傷、活性酸素の過剰発生、酸素中毒などの副作用の生じる可能性の低いことが先行研究から明らかにされている。軽度高気圧酸素を使用した予防・改善効果については明らかにされていない疾病が多く、本学位申請論文には、それらの疾病に対する軽度高気圧酸素への曝露による効果についての重要な研究成果が含まれている。

本学位申請論文は、メタボリックシンドローム（第2章）、糖尿病による脊髄運動ニューロンの変性（第3章）、大腸炎症（第4章）、骨格筋の萎縮や酸化能力の低下（第5章）を軽度高気圧酸素への曝露によって予防・改善できるかどうかを検討している。第2章の研究課題であるメタボリックシンドロームでは、内臓脂肪が蓄積することによって糖や脂質の代謝に異常が生じている。本研究では、軽度高気圧酸素への曝露によって、糖代謝に重要な役割を持つ骨格筋で酸化能力が改善されることを明らかにした。さらにメタボリックシンドロームで生じる血糖、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）、血圧の上昇が軽度高気圧酸素への曝露によって抑制されることを明らかにした。本研究から、軽度高気圧酸素への曝露によってメタボリックシンドロームを抑制できる重要な研究成果が得られた。本研究の成果は、Journal of Atherosclerosis and Thrombosis（24巻、26-38頁、2017年）に掲載されている。

第3章の研究課題である糖尿病では、インスリンの作用や糖代謝に異常が生じている。軽度高気圧酸素への曝露によって、糖尿病で低下した骨格筋の酸化能力が改善することが先行研究から明らかにされている。本研究では、軽度高気圧酸素への曝露によって、骨格筋を神経支配する脊髄運動ニューロンにおいても糖尿病で低下した酸化能力が改善されることを明らかにした。さらに糖尿病による血糖やヘモグロビンA1cの上昇が抑制されて、高血糖が予防・改善されることを明らかにした。糖尿病での脊髄運動ニューロンの特性に着目した研究はこれまでに行われておらず、糖尿病を有するラットの脊髄運動ニューロンの酸化能力の低下を軽度高気圧酸素への曝露によって抑制できたところに本研究の独創性が認められる。本研究の成果は、Neurochemical Research（41巻、2336-2344頁、2016年）に掲載されている。

第4章の研究課題である大腸炎症では、大腸の粘膜に炎症が生じることで下痢、血便、腹痛などが生じている。自発的な走運動によって実験動物の大腸炎症が改善することが先行研究から明らかにされている。本研究では、軽度高気圧酸素への曝露によって、大腸炎症モデルラットの下痢は改善されたが、大腸炎症に対する効果は認められなかった。したがって、2週間の軽度高気圧酸素への曝露は、大腸炎症を改善するには期間が短かったと推察している。しかしながら、軽度高気圧酸素への曝露によって大腸炎症による下痢を改善できたところに本研究の独創性が認められる。

第5章の研究課題である骨格筋の萎縮や酸化能力の低下は、骨格筋の活動量の低下によって引き起こされる。軽度高気圧酸素への曝露は、自由な姿勢で行うことができるために身体への負担が少なく、運動の実施が困難な人でも使用できるという利点がある。軽度高気圧酸素への曝露によって、骨格筋の萎縮や酸化能力の低下が抑制され、筋萎縮の予防・改善に有効であることを明らかにした。軽度高気圧酸素への曝露によって骨格筋の萎縮や酸化能力の低下を抑制できたところに本研究の独創性が認め

られる。本研究の成果は、Physiological Reports (5巻、e13353, 2017年) に掲載されている。

以上のように、本学位申請論文は、軽度高気圧酸素への曝露がメタボリックシンドローム、糖尿病による神経細胞の変性、大腸炎症による下痢、骨格筋の萎縮や酸化能力の低下の予防・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、人を使用した臨床研究に対しての基礎データを提供するものとなる。

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な知見を提供しているところも評価に値する。

よって、本論文は博士（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30年12月26日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。なお、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て、出版刊行上の支障がなくなるまでは当該論文の全文に代えてその内容を要約したものを公表することを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降