

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

フリガナ 氏名 (姓、名)	ホリエ ナオキ 堀居 直希		授与番号 甲 1476 号
学位の種類	博士 (スポーツ健康科学)	授与年月日	2021 年 3 月 31 日
学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項該当者 [学位規則第 4 条第 1 項]		
博士論文の題名	レジスタンス運動による 2 型糖尿病改善に関わる筋内の性ステロイドホルモンの新たな役割の解明		
審査委員	(主査) 家光 素行 (立命館大学スポーツ健康科学部 教授)	田畑 泉 (立命館大学スポーツ健康科学部 教授)	
	橋本 健志 (立命館大学スポーツ健康科学部 教授)	藤井 宣晴 (東京都立大学人間健康科学研究科 ヘルスプロモーションサイエンス学域 教授)	
論文内容の要旨	<p>2 型糖尿病では肥満を呈するとともに筋量・筋機能の低下、筋の糖利用の低下が糖尿病の病態の進展に影響する。そのため、糖尿病の予防・改善には筋量・筋機能を増大させるレジスタンス運動が効果的である。しかしながら、これらの機序については不明な点が多く、本研究では、レジスタンス運動による 2 型糖尿病改善の機序を明らかにするために、筋内の性ステロイドホルモンの分泌が関与するか否か検討した論文である。</p> <p>本論文は、6 章で構成されており、第 1 章では、緒言に糖尿病における社会的課題、運動療法の必要性、運動効果のエビデンス、効果機序としての性ステロイドホルモンの関与の可能性について先行研究を丁寧に検討し、第 2 章にて本研究の目的と意義が提示されている。</p> <p>第 3 章では、研究課題 I として、2 型糖尿病モデルラットの慢性的なレジスタンス運動による筋肥大および糖取り込みに、性ステロイドホルモンであるジヒドロテストステロン (DHT) が関与しているかについて検討した。慢性的なレジスタンス運動により、筋肥大および糖取り込みの改善効果が認められたが、オスモティックミニポンプ法を用いて DHT 合成酵素の阻害剤を慢性的に投与した結果、その効果が抑制され、運動効果に性ステロイドホルモンが関与している可能性を示した。</p> <p>第 4 章では、研究課題 II として、2 型糖尿病モデルラットの一過性レジスタンス運動による筋肥大および糖取り込みに関わるシグナル伝達経路の調節に、性ステロイドホルモンが関与するかについて検討した。一過性レジスタンス運動による筋肥大および糖取り込みに関わるシグナル伝達経路の活性が、DHT 合成酵素の阻害剤により減弱し、性ステロイドホルモンが、これらのシグナル伝達経路の調節に関与している可能性を示した。</p> <p>第 5 章、6 章での総合討論および結論を含め、本研究により、糖尿病の慢性的なレジスタンス運動による筋肥大および糖取り込みの改善効果の機序に、性ステロイドホルモンである DHT が関与している可能性が示唆された。</p>		

論文審査の結果の要旨	<p>本論文では、レジスタンス運動による2型糖尿病改善の機序を明らかにするために、筋内で合成される性ステロイドホルモンの1つであるジヒドロテストステロン（DHT）に着目した。研究課題Ⅰでは2型糖尿病モデルラットの慢性的なレジスタンス運動による筋肥大および糖取り込みに性ステロイドホルモンが関与していることを明らかにした。さらに、研究課題Ⅱにおいて、一過性のレジスタンス運動による性ステロイドホルモンの分泌増大が、2型糖尿病モデルラットの骨格筋の筋タンパク合成である mTOR シグナル伝達経路や糖取り込みに関与する Akt-GLUT4 シグナル伝達経路の活性調節に関与することについて、DHT の合成酵素である 5alpha-reductase の阻害剤を投与するといった薬理的な手法を用いて明らかにした。これらの結果から、総合討論にて、レジスタンス運動による骨格筋の性ステロイドホルモンの分泌増大が、筋タンパク合成や糖取り込みに関与するシグナル伝達経路の調節を介して、筋量の低下やインスリン感受性の低下を改善させる機序に関与することを明らかにした。2型糖尿病では筋量・筋機能の低下が認められ、筋の糖利用の低下・インスリン感受性の低下が糖尿病の病態の進展に影響するため、2型糖尿病改善にレジスタンス運動が効果的であり、これまでの疫学研究でもその効果は明確であった。一方、レジスタンス運動による糖尿病に対する効果機序については不明な点が多く、本論文では、レジスタンス運動による2型糖尿病改善の機序に、筋内で合成される性ステロイドホルモンが関与することを新たに示した極めて新規性の高い研究である。</p> <p>本論文を構成する2つの研究課題に関わり、それらの内容は2編の原著論文（筆頭著者）として、英文誌2編に掲載（PLoS One、FASEB J）されている。各課題については薬理的な阻害剤を使用し、現象だけでなく、その作用機序を解明する丁寧な実験デザインに基づく検討が行われており、今後の研究展開・実践的応用として、糖尿病患者に対して科学的エビデンスに基づく運動療法を提供するための基盤となりうる研究であると考えられる。</p> <p>本論文の論旨は明確であり、スポーツ健康科学分野において高い学術的意義を有するものと判断できた。</p> <p>以上、公聴会と論文審査の議論により、審査委員会は本論文が本研究科の博士学位論文審査基準を満たしており、博士学位を授与するに相応しい水準に達しているという判断で一致した。</p>
試験または学力確認の結果の要旨	<p>本論文の公聴会は2021年1月19日（火）15時00分～16時00分まで、オンライン会議システム（ZOOM）にて実施した。公聴会において、学位申請者は、出席者の質問に対して、適切な回答と説明を行った。また、16時00分～16時30分まで、オンライン会議システム（ZOOM）にて主査・副査の4名による非公開の口頭試問を実施した。審査委員から本研究に関する質疑応答や予備審査会において指摘した事項について修正した内容の質疑応答が行われた。学位申請者は、審査委員に対して丁寧に回答や説明を行い、学位論文が適切に加筆、修正されていることを確認した。さらに、今後の展望（ヒトへの応用研究や分子機序の解明）に関する質問に対しても、具体的な計画についての回答がなされた。</p> <p>また、主査および副査は、公聴会及び口頭試問の質疑応答を通して博士学位に相応しい能力を有することを確認した。したがって、本学学位規程第18条第1項に基づいて、博士（スポーツ健康科学 立命館大学）の学位を授与することが適当であると判断する。</p>