

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（保健学）	氏名	難波 春地
学位授与の条件	学位規則第4条第①、2項該当		
論文題目 Effects of L-arginine on impaired blood fluidity after high-intensity exercise: An <i>in vitro</i> evaluation (L-アルギニンが高強度の運動により悪化した血液流動性に及ぼす影響： <i>in vitro</i> の検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	浦川 将	印
審査委員	教授	桐本 光	
審査委員	准教授	宮崎 充功	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>運動は健康促進のために重要であるが、激しい運動は急性心筋梗塞のリスクを増加させる。激しい運動により血液流動性が損なわれることが、血栓症の発症に関与している可能性がある。血管外への水分移動、循環血球数の増加、発汗による脱水によってヘマトクリット値が増加し、運動後の血液流動性が損なわれると報告されている。また、微小循環モデルを用いた過去の研究においても、高強度の運動により血液流動性が悪化することが報告されている。血小板や白血球などの血球細胞の関与により血液流動性が悪化したと考えられたが、詳細な機序は不明であった。</p> <p>一方、運動によって悪化した血液流動性を改善した報告はなく、本研究では、L-アルギニンが運動後の血液流動性を改善できるかに着目した。L-アルギニンは一酸化窒素（NO）合成酵素によりL-シトルリンとNOに変換され、NOには血小板凝集や白血球接着を抑制する作用があることが報告されている。しかし、L-アルギニンが運動後の血液流動性に及ぼす影響は明らかでない。</p> <p>本研究の目的は、高強度の運動により血液流動性が悪化する機序を <i>in vitro</i> で検討することである。また、L-アルギニンが運動により悪化した血液流動性を改善できるかを検討する。</p> <p>健常成人男性10名（年齢：24.3 ± 2.1 歳）を対象とし、事前に実施した運動負荷試験により得られた最高酸素摂取量の70%の強度（159.0 ± 17.0 W）で15分間の自転車エルゴメーター運動を行った。血液は運動前と運動直後に肘正中皮静脈から採取した。血液流動性の評価には、Microchannel array flow analyzer (MC-FAN) を使用し、血液100 μLが微小流路通過に要する時間（血液通過時間）を測定した。同時に、血小板や白血球による流路の閉塞率（流路閉塞率）、流路に接着した白血球数（接着白血球数）を測定した。L-アルギニンが運動後の血液流動性に与える影響を検討するため、運動後の血液へL-アルギニンを添加し、30分後に血液流動性を評価した。L-アルギニンの作用にL-アルギニンから合成されるNOが関与していることを評価する</p>			

ため、NO 合成酵素阻害薬を添加した血液検体も使用した。また、L-アルギニンが消費されたことを示すため、L-アルギニン添加直後と添加 30 分後の血液検体の血漿 L-アルギニン濃度を測定した。運動が赤血球に与える影響を検討するため、赤血球と生理食塩水を 1:1 の割合で混和させた赤血球浮遊液を作製し、MC-FAN を使用して運動前後の赤血球浮遊液通過時間を測定した。

運動後に各血球数およびヘマトクリット値が有意に増加した（すべて、 $p < 0.001$ ）。血液通過時間、流路閉塞率、接着白血球数は運動により有意に増加したが（すべて、 $p < 0.001$ ）、L-アルギニンの添加により濃度に依存して有意に減少した。これら L-アルギニン添加による流動性への効果は、NO 合成酵素阻害薬の添加により阻害された。L-アルギニン添加 30 分後の血液検体の血漿 L-アルギニン濃度は、添加直後と比較して有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。赤血球浮遊液通過時間は運動により変化しなかった。

本研究より、高強度の運動後に流路閉塞率および接着白血球数が増加したことから、血小板の凝集や白血球の接着が運動による血液通過時間の増加に関与していたことが示唆された。一方、赤血球浮遊液通過時間が運動後に変化しなかったことから、運動による血液通過時間の増加には、赤血球の関与は少ないことが示唆された。また、本研究は運動後に悪化した血液流動性を L-アルギニンで改善できることを初めて明らかにした。L-アルギニンの添加により、運動後の血液通過時間、流路閉塞率、接着白血球数が減少し、NO 合成酵素阻害薬は、L-アルギニンの作用を阻害した。これらの結果から、L-アルギニンが NO の合成を介して運動後の血液流動性を改善したことが示唆された。

以上の結果から、本論文は、高強度の運動による血液流動性の悪化に、血小板凝集や白血球接着が関与すること、および L-アルギニンが NO の合成を介して運動により悪化した血液流動性を改善できることを明らかにした。このことは、運動によって引き起こされる血栓形成の病態の解明、およびその発症リスクを減少させる新たな戦略の構築に有益な示唆を与え、保健学領域の発展に資する研究として高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（保健学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。