**高分子ミセル型抗酸化剤による消化管への局在化は運動パフォーマンスを大幅に延長する**

○鳥海拓都1，大森肇2,3, 長崎幸夫1,4

1筑波大院数理　2筑波大　3上武大ビジ情　4東京大院理学

【緒言】　運動は健康に良いと考えられているが、過度や不慣れな運動はかえって健康を害し、運動能力の低下を引き起こす。ミトコンドリアでのエネルギー産生や筋肉、血管の収縮により産出される活性酸素種 (ROS)は、運動強度や運動時間の増加に伴い大量に産出される。過剰量に産出されたROSは、生体組織を変性させ、機能障害を誘発するため、健康や運動能力を阻害する。近年、運動による消化器から筋肉への血液の分配変化が、消化管に虚血再灌流様状態を誘起し、ROSの過剰産生を惹起するため、運動が消化管に障害を引き起こす事が報告されている（運動誘発性胃腸症候群、EIGS）。ROSによる機能障害を低減するために、抗酸化剤が用いられるものの、一般的な抗酸化剤は低分子であるがために、非特異的かつ速やかな拡散や代謝され、十分な抗酸化作用を発揮できず、むしろ正常細胞内のエネルギー産生に必要なROSを除去してしまい、効果よりも副作用が上回りかねない問題点がある。そこで、高い抗酸化能を有する両親媒性高分子をミセル化し、高分子ミセル型抗酸化剤 (RNPO)を開発した（図１）。RNPOは、その生体適合性と数十ナノメートルの大きさにより、副作用を低減し、さらに経口投与で消化管に特異的に滞留することが特徴である。本研究では、RNPOによる消化管のROS除去がEIGSと運動能力に与える影響を検証した。

【実験方法】　生体適合性を有するポリエチレングリコール (PEG)と抗酸化能を持つ2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (TEMPO)が結合した疎水性セグメントからなる両親媒性高分子 (PEG-*b*-PMOT)を水中にてミセル化することでRNPOを作製した。C57BL/6Jマウス (11週齢、雄)に低分子抗酸化剤である4-ヒドロキシTEMPO (TEMPOL)、RNPOをそれぞれ経口投与し、トレッドミルを用いた高強度走行を行い、走行不能に至るまでの走行時間 (オールアウトタイム、AOT)から運動能力を評価した。比較対照として水を投与した群 (Ctrl)を用いた。また、メカニズムを明らかにするために80分走行した各群を用意し、消化管などの臓器を評価した。比較対照として非運動群を用いた。

【実験結果と考察】　オールアウト走行試験より、TEMPOL群は、投与量の増加に伴いCtrl群と比較して、AOTが短縮する傾向を示した。一方、RNPO群は、投与量依存的にAOTを有意に延長した。80分走行後のCtrl群は、小腸のROSによる変性と損傷が確認された。TEMPOL群もCtrl群と同様の結果を示したのに対し、RNPO群は、運動に伴うROSによる損傷を有意に抑制した。消化管の損傷は、腸間膜の透過性を向上させる（腸管壁浸漏）ことが知られており、Ctrl群とTEMPOL群は、腸管壁浸漏の指標であり、ROSを誘発するリポ多糖 (LPS)の血漿濃度が有意に増加した。一方、RNPO群は、血中LPS濃度の上昇を抑制し、その濃度は、非運動群とほぼ同等であった。また、RNPOは、消化管特異的に滞留するのにも関わらず、運動による赤血球数の減少や肝臓、骨格筋、腎臓の損傷から保護することが確認された。これらの結果から、高強度走行は、消化管の損傷と腸管壁浸漏を誘発し、血液を介したLPSなどの拡散から、赤血球や骨格筋などの末梢組織に損傷を与え、運動能力を阻害するのに対し、RNPOは消化管のROSを副作用なく除去することで、消化管を保護し、LPSなどの毒素の拡散を抑制することにより、全身の保護から運動能力を大幅に向上したと考察した。

**Localization of polymeric micellar antioxidants to the gastrointestinal tract significantly prolongs exercise performance**

Takuto Toriumi1, Hajime Ohmori2,3, Yukio Nagasaki1,4

1Department of Materials Science, Faculty of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8573, Japan 2University of Tsukuba, 3Faculty of Business and Information Sciences, Jobu University. 4School of Science, The University of Tokyo

Tel: +81-29-853-1002 (Ext. 8288), E-mail: XXXX@YYYYY.ac.jp

**テンプレート**

**タイトル、タイトル、タイトル、タイトル、タイトル、タイトル、タイトル、**

**1****DDS大学　2DDS2大学　3DDS3大学**

**○****DDS太郎1，DDS次郎2,3, DDS花子1,4**

本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、本文、・・・・・・

**※要旨見本を参考に作成してください**



|  |
| --- |
| **Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title Title title title**Taro DDS1, Jiro DDS2, Hanako DDS3 Affiliation, Tex, Fax, email **※要旨見本を参考に作成してください** |