

氏名	はし 橋 もと たけ し 志
学位の種類	博 士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 218 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	人 間 ・ 環 境 学 研 究 科 人 間 ・ 環 境 学 専 攻
学位論文題目	「心筋・骨格筋の形態と代謝・収縮特性との協関」 ～ミオシン重鎖アイソフォーム解析から～
論文調査委員	(主 査) 教授 田 口 貞 善 教授 津 田 謹 輔 教授 森 谷 敏 夫 助教授 小 田 伸 午

論 文 内 容 の 要 旨

生体は種々の環境ストレスに対して、遺伝子から、組織、器官レベルにおいて、形態・機能を変容させながら適応反応を示す。特に、生命維持のためにエネルギーや酸素を供給する心臓や運動を生起する骨格筋は大きな変容を求められるものと考えられる。したがって、これらの器官や組織の形態や生理学的特性を明らかにすることは適応科学の基本的課題であると思われる。しかしながら、種々の環境に対して、心臓の心筋や、また骨格筋の形態や生理学的特性（代謝特性及び収縮特性）について不明な点が多く、また心臓と骨格筋の協関のメカニズムについても未だ明らかにされていない。

そこで、本論文は心筋および骨格筋の環境の変化に対する形態および代謝特性と収縮特性を反映するミオシン重鎖(MHC)アイソフォーム発現様式との関係を明らかにすることを主課題として研究を進めることとした。手法として、ラットを対象として心筋及び骨格筋の形態や代謝動態をできる限り大きく変化させるために、外的・内的環境因子に低酸素刺激(全身の酸素供給制限)、模擬無重力や腱の切断(身体活動量制限)、虚血心(冠状動脈血流制限)および運動を用い、心筋及び骨格筋のMHCアイソフォーム発現様式の応答を解析した。

まず、模擬無重力環境や不活動性条件を設定し、骨格筋の形態、収縮特性の変容を分析した。骨格筋の不活動量に応じた速筋と遅筋の形態的特性ならびに収縮特性の応答の差異を明らかにした。また、ラット骨格筋萎縮の程度に相応して筋線維タイプ(MHC発現比率)が速筋タイプへ移行することを認め、形態的特性と収縮特性との関連を明らかにした。

さらに、ラットを低酸素環境に暴露した場合、ヒラメ筋において、遅筋型MHCアイソフォームから速筋型MHCアイソフォームへの移行が確認され、その原因は低酸素刺激によって筋活動量が低下し、自律神経活動の活性化が生じたことであるということを示唆した。また、代謝量を高める運動負荷は、収縮効率の良い、遅筋タイプのMHCアイソフォームへの発現移行を惹起することを認めた。

一方、心筋では、長期低酸素環境暴露下で出産、生育により、左・右心室肥大、酸化系代謝能の顕著な低下を招来した。しかし、エネルギー変換効率のよいMHC- β の発現比率が顕著に高まり、心筋エネルギー需要の増加を代償する適応を示した。すなわち、心筋では特に筋のエネルギー需要の増減に対して、エネルギー変換効率を左右するMHCアイソフォームの発現応答によって、筋細胞の生命活動が維持できるよう、収縮特性を制御していることが示唆された。なお、本研究では、MHCアイソフォーム発現に影響するcAMPの変化は確認されず、機械的負荷や低酸素の影響が強いことを明らかにした。

これらの知見から、心筋、骨格筋に共通して、MHCアイソフォーム発現は、筋の仕事量と関係し、仕事量の増大や代謝的エネルギー供給の低下に応じて、エネルギー変換効率に優れたMHC- β アイソフォームの発現が高まることを示し、細胞生存に有益な協関適応の存在を認めた。

一方、虚血性心疾患モデルラットに対して、運動によって骨格筋に刺激を加えると、心筋の糖および乳酸輸送タンパク質の増加を認め、エネルギー基質を有効利用する代謝的機能が高まることを見いだした。このように、運動によりエネルギー

供給能が高まった結果、心筋MHC- α 発現の増加を誘発し、心収縮機能が改善することを明らかにした。また、ACE阻害剤と運動を併用した場合、虚血心筋細胞の脂質代謝の改善および細胞間の相補的適応を招来し、正常な細胞におけるMHC- α 発現比率の増加によって心機能の改善がもたらされることを示唆した。運動は、心臓と骨格筋の間の生理的環境を統合し、一単位としての生命活動を高めることが示唆された。

このように、心筋・骨格筋のMHCアイソフォーム発現は、筋細胞の生存を目的として筋のエネルギー需要を規定し、収縮機能を維持する協同適応を示したが、運動は単独で生体にとって肯定的な組織適応を誘発する因子であることを認めた。特に、運動は、筋の代謝動態を活発にし、形態や収縮特性を含めた筋の機能特性を、活動的な方向へと誘導し得るものであることが強く示唆された。

以上のように、本論文は、種々の環境ストレスに対して、筋は形態と代謝動態を変容するが、その際のエネルギーの需要と供給のバランスを保つために、MHCアイソフォーム発現が調整適応していることを初めて明らかにした。

論文審査の結果の要旨

生体は新しい環境に対して、生存を容易にするために器官、組織そして一単位として適応を示す。本学位論文申請者は種々の環境に対する生理学的適応のメカニズムを解析するために、心筋・骨格筋の形態的適応やその収縮特性、代謝特性の変容を課題に取り組んでいる。本研究は実験動物（ラット）を対象に、低酸素刺激（全身的酸素供給制限）、模擬無重力や腱切断（身体活動量制限）、虚血心（冠状動脈血流制限）および運動条件を用いて、生体応答の拡大を意図して、その内的・外的環境刺激強度を高め、心筋・骨格筋の形態・代謝適応と収縮特性を反映するミオシン重鎖（MHC）アイソフォーム発現様式から解析しようとしている点が独創的であり、また心筋と骨格筋の生理学的協同適応を明らかにしようとして試みていることは評価できる。

第1章では、抗重力筋であるヒラメ筋、その協働筋、またそれらの拮抗筋を腱切断処置し、さらに後肢懸垂する方法によって筋の動的収縮を完全に制御する条件に置き、筋の萎縮に対するMHCアイソフォーム発現の変化を検討している。その結果、模擬無重力に対して、抗重力筋であるヒラメ筋の萎縮は顕著に生じ、さらに動的収縮抑制が付加されると一層の筋萎縮を惹起し、また収縮特性の違う筋によって萎縮度の違いがあることを認めている。一方、ヒラメ筋の仕事量とMHCアイソフォーム発現は関連性が高く、動的収縮の制御に相応して速筋タイプが増加する方向に移行することを明らかにした。逆に、運動量を持続的に負荷するとエネルギー変換効率に優れた遅筋タイプのMHCアイソフォーム発現比率が高まることを認め、これは新しい知見として評価できる。

第2章の実験1では、低酸素環境（高地2,000m相当）で交配し、生まれ、16週までの長期間、生育したラットの心筋・骨格筋について検討している。その結果、長期低酸素環境暴露によって心筋は左・右心室ともに肥大を示すが、右心室で特に顕著であることを示した。また、肥大の程度に応じて酸化系酵素活性が顕著に低下することを認め、その代償作用としてエネルギー変換効率のよいMHC- β タイプへの移行を示すことを明らかにした。この変化は、筋細胞としての生命維持の観点から、非常に合目的な適応現象であると示唆している。このMHC- β アイソフォームへのタイプ移行は新しい知見であり、心筋の機能低下に対する代謝的代償適応として大変興味があり、高く評価できる。

一方、骨格筋のMHCアイソフォーム発現も解析しており、一つの生体内における心筋と骨格筋の機能的変容が、両者を統合する適応機構下で達成されることを示唆した。その結果、心筋は後負荷に伴う極度の肥大によって、MHC- β アイソフォーム発現の増加という適応をもたらす。このことが身体活動量の減少を導き、骨格筋MHCアイソフォーム発現に影響し、さらに心筋のMHCアイソフォーム発現に連関し、中枢循環系と骨格筋の収縮・代謝特性の協同の存在を示唆した。

実験2では、低酸素環境で減少する細胞内cAMP濃度がMHC- β 発現比率の増大をもたらさないことを認め、MHC- β アイソフォーム発現には機械的負荷や低酸素因子がより影響することを認めた。

実験3では、MHC- β 発現に対する低酸素刺激因子の影響を抽出するため、短期間の低酸素暴露を行い、肥大した右心室と肥大を生じなかった左心室のMHC- β 発現比率を分析している。その結果、左・右心室筋でMHC- β 発現比率の増加を認めたが、cAMP濃度および酸化系酵素活性は変化を示さず、低酸素環境で誘発される心筋MHC- β 発現比率の増加に、低

酸素刺激に特異的で、cAMPに関与しないメカニズムの可能性を示唆している。この点について一層の研究が望まれる。

第3章では、低酸素環境下での持久性運動トレーニングの心筋・骨格筋MHCアイソフォーム発現への影響を検討している。運動は筋のエネルギー需要を規定し、収縮機能を維持するために心筋および骨格筋MHCアイソフォーム発現の相互の調整が生じたと示唆され、その持久性の向上は低酸素負荷より、運動刺激によるところが大きいことを認めている。

第4章では、外科的に心臓の循環制限（左冠動脈虚血、前壁部梗塞）を作り、その後運動トレーニングを長期にわたり施行し、心筋の代謝的適応を分析している。

実験1では、心筋梗塞ラットにおいて、酸化系酵素活性は梗塞部で低下し、非梗塞部では変化はなかったが、MHC- β アイソフォーム発現比率は両部位で高まり、増大する仕事量に対して収縮効率を高める適応反応を示した。一方、心筋梗塞処置ラットに運動トレーニングを課すと、非梗塞部で糖輸送タンパク質GLUT4および乳酸輸送タンパク質MCT1の発現量の増加、MHC- α アイソフォーム発現の顕著な増加、および心臓の拍出機能の向上が惹起され、運動トレーニングは、特に正常な代謝特性を示す非梗塞部の乳酸の取込み能ならびにATPase活性を高め、心臓全体の拍出機能の改善をもたらすことを明らかにし、高く評価できる知見である。

実験2では、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）を心筋梗塞モデルラットに投与し、心筋リモデリングを抑制する過程で実験1と同様の運動トレーニングを課し、その効果を初めて検討している。その結果、ACEIの長期的投与は、梗塞部の減退した脂質代謝を顕著に高め、梗塞部、非梗塞部ともに、MHC- α アイソフォーム発現比率の増加を認めている。一方、ACEIの投与に加えて、運動トレーニングを長期的に課した際、非梗塞部の酸化系酵素活性が増加したことから、梗塞部の収縮機能低下を非梗塞部が代償する機序の存在が示唆された。同一心臓内において異なる部位の心筋細胞が互いに機能特性を補い、一つの器官として機能する適応反応を明示しており、運動トレーニングの心機能に対する有益性を強く示唆する知見を得ている。

以上、不活動、低酸素、虚血という心筋・骨格筋の形態・代謝特性を変容させる環境因子に対して、心筋・骨格筋のMHCアイソフォーム発現は筋細胞の生存を目的として筋のエネルギー需要を規定し、収縮機能を維持する協同適応を明らかにしており、高く評価される。さらに、生体機能を高める協同適応が主に運動刺激によって惹起され、その発動の源が心筋や骨格筋に存在することの重要性を本論文は明らかにしており、人間・環境学専攻、自然・人間共生基礎論講座にふさわしい優秀な論文と評価できると判断した。

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16年1月22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。