

氏名	リ 李	サイ 西	カ 華
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)		
学位記番号	人博第128号		
学位授与の日付	平成13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	Alterations in Histochemical and Biochemical Properties of Cardiac and Skeletal Muscles to Endurance Exercise Following Myocardial Infarction in Rats (持久性運動に対する心筋梗塞ラットの心筋および骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化)		
論文調査委員	(主査) 教授 田口貞善 教授 森谷敏夫 助教授 小田伸午 講師 野原隆司		

### 論文内容の要旨

本論文は、ラットの左冠状動脈を外科的に結紮し、その後、再灌流を施した気絶心筋 (stunned myocardium) を有する心筋梗塞モデル動物を作成し、3～4週間経過後の回復期における持久性運動トレーニングが、心筋および骨格筋の生化学的・組織化学的特性に及ぼす影響を解析したものである。

第1章は、心不全患者または、心筋梗塞モデルラットに運動トレーニングを負荷し、心筋や骨格筋の構造や循環、エネルギー代謝に及ぼす影響を概観し、心筋梗塞疾患の治療としての運動療法の科学的根拠を明らかにしようとしている。

第2章では、本研究における冠状動脈結紮、再灌流による心筋梗塞モデル動物の作成方法、pinhole SPECT (single photon emission computed tomography) imaging による梗塞部位の特定法、心機能の測定方法を開発し、さらに骨格筋の生化学的・組織化学的解析法を記述している。特に、pinhole SPECT 法は、小動物の心筋梗塞を有する循環動態を非侵襲的に観察できることを可能にし、運動負荷効果の経時的解析を可能にした。

第3章では、心筋梗塞発症後の回復期における運動トレーニングが心筋の形態および機能に及ぼす影響を分析した。心筋梗塞発症により、左心室駆出率の低下が認められたが、持久性運動トレーニングによって、左心室駆出率の改善がみられなかった。また、梗塞部 (前壁) の生存心筋線維横断面積は、非梗塞部位 (後壁) に比べ、有意に増加することを認めたが、運動トレーニングによる影響は認められなかった。このことは、持久性運動トレーニングが、梗塞部の生存心筋線維を肥大させる圧負荷の増大や昇圧系ホルモンの上昇を引き起こすことのないことを示唆している。さらに、梗塞部位の間隙面積比率は、非梗塞部位に比べ有意に高いことを示したが、持久性運動トレーニングによって、梗塞部位の間隙面積比率に有意な変化が認められなかった。また、心筋代謝では、梗塞によって3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ (HAD) 活性が低く、 $\alpha$ -グリセロリン酸脱水素酵素 ( $\alpha$ -GPD) 活性が高いことから、 $\beta$ 酸化能が低下し、解糖系代謝が亢進していることを示唆し、代謝供給における解糖系の代償的適応と結論づけている。一方、持久性運動トレーニングによる梗塞部位の  $\alpha$ -GPD/HAD 活性の比率は、非運動トレーニング時に比べて増加し、梗塞部の機能回復には、解糖系代謝が代償的な役割をはたすことを示唆した。

第4章では、心筋梗塞に対する持久性運動トレーニングが、脂肪酸代謝に及ぼす影響を明らかにしている。心筋梗塞により、上腕二頭筋およびヒラメ筋の HAD 活性の亢進および血清遊離脂肪酸濃度の増加が認められたことから、骨格筋の  $\beta$ 酸化能が向上したことを指摘している。一方、持久性運動トレーニングを負荷すると、心筋梗塞ラットでは、血清遊離脂肪酸濃度が低下することから、骨格筋の脂肪酸の  $\beta$ 酸化能をさらに高め、遊離脂肪酸濃度の低下を引き起こし、心筋のエネルギー代謝改善に關与するものと推論している。

第5章では、心筋梗塞ラットに対する持久性運動の効果をも骨格筋の筋線維組成比率、単一筋線維タイプ別横断面積およびコハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性の変化から解析した。心筋梗塞により、長指伸筋では fast-twitch glycolytic (FG) タイ

ブの筋線維の比率が増加し、fast-twitch oxidative glycolytic (FOG) 線維比率が減少することを認めたが、持久性運動トレーニングでは、逆にFG 線維比率が減少し、FOG 線維比率が増加することから、筋線維にreshiftが生ずる可能性を示し、筋線維組成の変化によって筋代謝適応を達成していることを明らかにした。また、持久性運動トレーニングによりFOG 線維の横断面積およびSDH 活性の有意な増加が認められ、末梢での形態および機能の改善が示唆された。

第6章では、本研究で得られた知見を総括している。心筋梗塞後の治療として、虚血発作の再発防止、不整脈のコントロールおよび心不全憎悪の抑制という運動療法の効果について検討し、末梢の骨格筋の代謝系の変化が、運動耐容能を向上し、この運動効果が動脈硬化を促進するサイトカインを修飾し、心機能の回復に大きく寄与すると結んでいる。

## 論文審査の結果の要旨

近年、我国では三大死因の一つに心疾患が挙げられ、特に狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患が急増している。この発症の背景には、食事の欧米化や運動不足に起因することが指摘され、直接には動脈硬化と血栓が大きく原因するとされる。また、最近の10年では、心疾患患者の治療として、運動療法が重要な位置を占めてきている。申請者はこの点に着目し、心筋梗塞モデル・ラットを作成し、運動療法の心筋および骨格筋の生化学的・組織化学的特性に及ぼす影響を解析している。

第1章では、運動トレーニングが心疾患患者または心筋梗塞ラットの心筋や骨格筋の構造や循環、エネルギー代謝に及ぼす影響に関する先行研究を概観し、心筋梗塞疾患の治療としての運動療法の科学的根拠を明らかにし、研究目的の位置づけをしている。

第2章では、本研究に用いた心筋梗塞ラットの作成法を開発した。特に、左冠状動脈を結紮し、心筋に梗塞を生じさせた後、再灌流による心筋梗塞モデルを作成し、pinhole SPECT (single photon emission computed tomography) imaging法で梗塞部位を特定し、梗塞容量を測定し、梗塞の程度を非侵襲的に観察することを可能にし、心機能との関係を解析できるようにしたこと、さらに小動物の心筋梗塞を有する循環動態が非侵襲的に観察され、運動負荷効果の経時的解析を可能にしたことは高く評価できる (J. Nucl. Cardiol. 2001, 8:472~481)。

第3章では、心筋梗塞発症後の回復期における運動トレーニングが心筋の形態および機能に及ぼす影響について分析している。心筋梗塞発症により、左心室駆出率の低下を認めたが、持久性運動トレーニングによって、左心室駆出率の改善がみられなかった。また梗塞部(前壁)の生存心筋線維横断面積は、非梗塞部位(後壁)に比べ、有意に増加するが、運動トレーニングによる影響がないことを確認した。さらに、梗塞部位の間隙面積比率は、非梗塞部位に比べ有意に高いが、持久性運動トレーニングによって、その比率に変化のないことを観察した。これらの知見は、持久性運動トレーニングが梗塞部の生存心筋線維を肥大させ、圧負荷の増大や昇圧系ホルモンの上昇を引き起こさないことを示唆するもので、価値ある業績と評価できる。また、心筋代謝では、梗塞によって3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ (HAD) 活性が低く、 $\alpha$ -グリセロリン酸脱水素酵素 ( $\alpha$ -GPD) 活性が高いことから、 $\beta$ 酸化能が低下し、解糖系代謝が亢進していることを示唆し、代謝供給における解糖系の代償的適応と結論している。一方、持久性運動トレーニングにより梗塞部位の $\alpha$ -GPD/HAD 活性の比率は、非運動トレーニング時に比べて増加し、梗塞部の機能回復には、解糖系代謝が代償的に役割をはたすと示唆している。梗塞に対するこれらの心筋の代償的適応の見解は運動療法の負荷内容を決定する上で意義があると考えられる。

第4章では、心筋梗塞の脂肪酸代謝に及ぼす影響を検討し、上腕二頭筋およびヒラメ筋のHAD 活性の亢進および血清遊離脂肪酸濃度の増加を認め、これらの結果から骨格筋の $\beta$ 酸化能が向上したことを認めている。一方、持久性運動トレーニングを負荷すると、心筋梗塞ラットでは、骨格筋の脂肪酸の $\beta$ 酸化能をさらに高め、遊離脂肪酸濃度の低下を引き起こし、心筋の代謝改善に関与するものと推論している。この知見は心不全のエネルギー学的憎悪の抑制を示唆する運動療法の有用性を示すものであり、価値あるものと考えられる (Jpn. Circ. J., 2001, 65:550~555)。

第5章では、心筋梗塞ラットに対する持久性運動の効果をも骨格筋の筋線維組成比率、単一筋線維タイプ別横断面積およびコハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性の変化から解析した。心筋梗塞により、長指伸筋ではfast-twitch glycolytic (FG) タイプの筋線維の比率の増加、fast-twitch oxidative glycolytic (FOG) 線維比率の減少を認めたが、持久性運動トレーニングにより逆にFG 線維比率が減少し、FOG 線維比率が増加することから、筋線維にreshiftが生ずる可能性を示した。筋線維

組成の変化によって筋代謝適応を達成しているとの知見は、末梢での形態および機能の改善が心臓リハビリテーションの大きな役割を担っていることを示唆しており、重要な貢献とみなせる。

第6章では、本研究で得られた知見を総括している。心筋梗塞後の治療として、運動療法が虚血発作の再発防止、不整脈のコントロール、心不全憎悪の抑制に効果があり、末梢の骨格筋の代謝系の変化が、大きく運動耐容能を向上し、この運動効果が動脈硬化を促進するサイトカインを修飾し、心機能の回復に大きく寄与することが考えられると結んでいる。

このように、本論文は今後ますます増加すると考えられる心疾患患者の治療を運動療法の観点から分析している。まず心筋梗塞ラットを作成し、その梗塞程度を pinhole SPECT 法によって非侵襲的に測定し、運動負荷トレーニングの心筋・骨格筋の組織化学的・生化学的特性に及ぼす影響を明らかにし、新たに運動療法の有用性を示したもので高く評価出来る。本研究科人間・環境学専攻自然・人間共生基礎論講座の研究目的に添った論文と言える。

よって、本論文は、博士（人間・環境学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成13年2月13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。