

氏 名	小 河 繁 彦
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 60 号
学位授与の日付	平成 11 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	生活習慣病の発症と骨格筋の組織化学的特性との関連性

(主査)

論文調査委員 教授 田口 貞善 教授 家森 幸男 助教授 小田 伸午

論 文 内 容 の 要 旨

骨格筋収縮が身体運動の原動力になるが、この骨格筋は代謝特性や形態的特性の両面において可塑性を有し、運動や微小重力、低圧性低酸素、寒冷暴露など環境の変化によって大きく影響を受ける。一方、疾患などによって不動や運動量の減少をとまると、筋が萎縮し、その機能が低下する。さらに近年、生活習慣病である高血圧や糖尿病、肥満により骨格筋の形態や代謝特性が特異的に変容することが報告されている。しかしながら、生活習慣病の発症メカニズムの解明において骨格筋の代謝特性や形態的特性との関係は十分明らかにされていない。そこで、本学位論文申請者は、生活習慣病と骨格筋の生理学的特性との連関 (linkage) を明らかにできれば、骨格筋の代謝特性に変化を及ぼす運動が疾患を改善させる有力な手掛りになるであろうということに着目し、研究を進めている。

本論文の第一章と第二章では、高血圧やインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) を有する疾患モデルラットの骨格筋の組織化学的・生化学的特性について分析を行った。その結果、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) 及び Goto-kakizaki ラット (GK ラット) の各筋線維タイプにおいて、単一筋線維の酸化系酵素活性が正常ラットと比較して低値を示すことを明らかにした。これは、心臓循環系疾患により惹起された末梢での酸素供給能の低下に起因していることを示し、運動などによる筋血流量の増加、末梢循環系の正常化がこれら疾患改善の有力な働きであることを明らかにした。さらに、SHRSP 及び GK ラット骨格筋における筋線維組成比率の変化、筋横断面積の減少、および酸化系酵素活性の低下は、抗重力筋のヒラメ筋において認められたが、長指伸筋では観察されず、筋酸化能の依存度が大きい筋において特異的に変化がみられることを見いだしている。

第三章では、循環系に異常を持つモデル動物 (SHR) に、更に微小重力環境の影響を負荷して、骨格筋へのメカニカルストレスを減少させた場合の影響を観察した。その結果、循環系の異常、正常に関係なく、微小重力は高血圧自然発症ラット (SHR) 及び正常ラット (Wistar) の骨格筋の形態に変化を生じさせることを明らかにしている。微小重力環境により高血圧ラットの骨格筋の組織化学的特性は、正常ラットと同様な変化を示したことから、骨格筋の組織化学的特性の変化は、末梢循環異常に比べて筋の活動量 (筋活動量に伴う筋血流量) の変化による影響の方が大きいことを確認した。

第四章では、高血圧自体が骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化に関連するののか、それとも高血圧により惹起した筋血流の低下が骨格筋の生理学的特性に影響を与えるのかについて SHRSP ラットにアンジオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害剤であるカプトプリルを投与し、血圧を調節し、その骨格筋の組織化学的・生化学的特性について分析を行った。しかしながら、ACE 阻害剤投与により高血圧ラットの血圧を短期的に正常に近い値に維持することでは骨格筋の筋線維組成比率や酵素活性値が変化しないことを明らかにした。ACE 阻害剤投与による末梢循環動態の改善は、主に腎臓、脳血流においてであり、筋血流の増加に作用することは少なく、高血圧よりも筋血流量の減少が、高血圧患者や SHR ラットでは骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化に関連している可能性を示した。

第五章では、スタニング (stunning) を有するラットを作成、心筋梗塞/再灌流後の急性期 (再灌流後1週間) と慢性期 (再灌流後4週間) での骨格筋の生化学的・組織化学的特性を調べ、中枢と末梢の関連性、特に循環系と骨格筋との関連について考察している。心筋梗塞直後において、単一筋線維の萎縮が観察された。これは、先行研究で示唆されている活動量低下によるものではなく、心機能の低下に伴う末梢血流の減少が原因と考えられる。また心機能の回復過程においては、心筋梗塞群の骨格筋の代謝能に変化が認められることから、明らかに中枢循環系と骨格筋の代謝系が関連していることを確認した。

以上、本論文は、生活習慣病が骨格筋の組織化学的及び生化学的特性を変化させ、中枢、末梢循環系と骨格筋の代謝系が結びついていることを明らかにした。すなわち、骨格筋の組織化学的特性の変容が循環系の異常、特に血流量の減少に起因していると結論した。さらに、不活動は、循環系異常よりも形態に大きな影響を与え、さらに活動量の低下に伴う筋血流の低下も起こっており、骨格筋の代謝特性に及ぼす影響は大きいことを見いだしている。高血圧などの心臓循環系疾患の影響よりも運動刺激の有無が最も骨格筋の生理学的特性を変容させる第一因子になり得ることが明らかとなった。生活習慣病患者においても、筋量や筋血流量を増加させる様式の運動を行うことによって、末梢での循環異常を改善させ、疾患の主因に本質的な変化を起こさせることができる可能性を示し、最後の結論では、結果の要約と今後の研究課題を論じている。

論文審査の結果の要旨

近年、高血圧や糖尿病、肥満などの生活習慣病 (life style-related disease) の発症が骨格筋線維の組成やその組織化学的特性と関係することが指摘され、また骨格筋の組織化学的・生理学的特性がその発症に補助的・代償的な作用だけでなく、決定的な影響を与えていると言われている。しかしながら、生活習慣病の発症及びその病態の悪化と骨格筋の生理学的特性との関連性については未だ十分に明らかにされていない。そこで、本学位申請者は、まず、この関連性を解析するため、種々の生活習慣病を遺伝的に有する疾患モデル動物 (ラット) を用いて、骨格筋の組織化学的・生化学的特性を分析し、生活習慣病との関わりを明らかにしようとした。さらに、運動により骨格筋の組織化学的特性が変化することに着目し、生活習慣病の運動療法確立の有益な資料を得る手掛かりとすることを目的とした。申請者が手掛けた研究方法は、病因解析を循環器系、内分泌系自体に求めた従来の方法と異なり、骨格筋との関わりに解析を求めた新しいアプローチであり、その点が方法論においてまず評価できる。

本学位申請論文は、第一章と第二章では、遺伝的に生活習慣病を有する疾患モデルラットである脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) 及び糖尿病ラットであるGoto-kakizaki (GK) ラット (NIDDM) における骨格筋の生化学的・組織化学的特性について解析を行っている。この実験より、両疾患モデルラットの各筋線維タイプにおいて、単一筋線維の酸化系酵素活性が正常ラットと比較して低値を示すという知見を得た。これは、心臓循環系疾患により惹起された末梢での酸素供給能の低下に起因していることが考えられ、運動などによる筋血流量の増加、末梢循環系の正常化がこれら疾患改善に有効な働きとなる可能性を示唆するものである。さらに、高血圧・糖尿病によって引き起こされる骨格筋の筋線維組成比率の変化、筋横断面積の減少及び酸化系酵素活性の低下は、遅筋であるヒラメ筋において認められたが、速筋である長指伸筋では観察されず、筋酸化能の依存度が大きい筋において特異的に組織化学的特性の変化が生じることを示した。高血圧や糖尿病の末梢循環系の悪化は、筋血流量の多い筋において強いことが示唆され、新しい知見として高く評価できる。

微小重力による心臓循環系の動態変化は、高血圧疾患の本質的問題を解決する上で新しい知見を示し、また無重力という骨格筋への“unweighting”な負荷は骨格筋の新しい適応に対して循環器系と筋系の連関 (linkage) を明らかにする手掛かりとなることを示した。そこで第三章では、微小重力のモデルであるSuspension実験を用いて、循環系異常を有するSHRラットの骨格筋の生理学的特性の変化が、正常ラットと比較してどのように異なるかを検討している。その結果、循環系の疾患の有無にかかわらず、模擬微小重力下で高血圧自然発症ラット及び正常ラット骨格筋の組織化学的特性及び骨の特性の変化が認められた。また微小重力環境により高血圧ラットのヒラメ筋の速筋線維の比率や単一筋線維の横断面積、骨強度、カルシウム含有量は、正常ラットと比較して、同程度の変化率を示した。このことより、末梢循環異常よりも筋の活動量 (筋活動量に伴う筋血流量) の変化が、骨格筋や骨に及ぼす影響が大きいことを示した。

第四章では、高血圧自体が骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化に関連するの、それとも高血圧により惹起された

筋血流の低下が骨格筋の生理学的特性に影響を与えるのかについて明らかにすることを目的として実験を行っている。SHRSPラットにアンジオテンシン転換酵素（ACE）阻害剤であるカプトプリルを投与し、その骨格筋の組織化学的・生化学的特性について解析しているが、少なくともACE阻害剤投与により高血圧ラットの血圧を短期的に正常に近い値に維持することで骨格筋の筋線維組成比率や酵素活性値を変化させることが出来ないことを認めた。ACE阻害剤投与による末梢循環動態の改善は、主に腎臓、脳血流においてであり、筋血流の増加は認められないが、高血圧そのものより血圧上昇に伴う筋血流量の減少が、高血圧患者やSHRラットで報告されている骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化を惹起することを明らかにした。

第五章では、スタニング（stunning）を有するラットを作成し、心筋梗塞／再灌流後1週目と4週目での心機能変化に伴う骨格筋の生化学的・組織化学的特性の変化を調べ、中枢と末梢の関連性、特に循環系と骨格筋の連関について調査している。心筋梗塞群の骨格筋の代謝能の変化が心機能の回復過程において認められることから、明らかに中枢循環系と骨格筋の代謝系が結びついていることを確認している。

以上のように申請者の得た研究成果は、生活習慣病の発症メカニズムの解明における骨格筋の代謝特性や形態的特性の重要性を示し、生活習慣病の運動療法を確立する有益な知見を示したものであり、本研究科人間・環境学専攻自然・人間共生基礎論講座にふさわしいすぐれた論文と評価できる。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成11年1月27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。