

氏 名	やま さき さき や 山 崎 先 也
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 110 号
学位授与の日付	平成 13 年 1 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	筋活動における骨・筋代謝の連関

論文調査委員	(主 査) 教授 田 口 貞 善	教授 津 田 謹 輔	助教授 小 田 伸 午
--------	---------------------	------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、ヒトおよび実験動物を対象にして、筋活動における骨格筋の生化学的・組織化学的特性と骨代謝を測定し、栄養、内分泌系異常、加齢などの異なる条件下での筋活動における骨・筋代謝の連関を明らかにしようとしたものである。

第 1 章では、食事制限と高強度の身体運動トレーニングを継続し、運動性無月経になった若年の新体操選手を対象に骨代謝動態を明らかにしている。同年齢の対照群と比較して、除脂肪体重に差異はみられなかったが、体脂肪率が有意に低く、生化学的骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン排泄量の高値と骨形成マーカーである血清インタクトオステオカルシン濃度の低値がみられ、その結果、骨量が減少することを明らかにしている。さらに尿中デオキシピリジノリン排泄量の亢進は、血清カルシウム濃度の低下による、二次的な副甲状腺ホルモンの増加が関与していることを示唆した。

第 2 章では、ラット老齢期における食餌性カルシウムの補足時、または欠乏時の骨代謝および骨量に及ぼす影響を測定した。食餌性カルシウムの補足だけでは骨量増加はみられなかったが、食餌性カルシウムの補足時に運動トレーニングを負荷すると、骨モデリングが活性化し、骨量の増加がみられた。一方、食餌性カルシウムの欠乏時に運動トレーニングを負荷すると尿中デオキシピリジノリン排泄量の亢進と骨形成マーカーである血清アルカリフォスファターゼ活性の低下が観察され、骨代謝のアンカップリングが生じ、骨塩量の減少を招くことを明らかにした。さらに、食餌性カルシウム補足時には、抗重力筋であるヒラメ筋重量と下肢骨強度との間に高い相関関係が認められ、強筋収縮活動による機械的刺激が骨量を保持し、骨・筋代謝の連関が裏付けされた。しかし、食餌性カルシウムが欠乏している場合では、両者の関係が弱まることが示された。したがって、内分泌系が正常に機能し、また食餌性カルシウム摂取が補足されている場合、筋活動による力学的負荷が骨代謝を高め、骨量を増加させると結論づけられる。一方、カルシウム欠乏や内分泌系異常が原因で、副甲状腺ホルモンの増加を生じている場合、筋活動の増加は一層骨量を減少させ、骨粗鬆症を招来すると推測される。

第 3 章では、筋活動を減少させ、食餌性カルシウムを補足または、欠乏させた場合の筋の代謝特性を明らかにしている。骨粗鬆症ラットでもある高血圧自然発症ラットを宇宙環境に滞在（無重力環境）させ、重力負荷を除いた場合の筋代謝を観察している。その結果、カルシウム摂取量の違いに関わらず、地上対照群に比べ、抗重力筋であるヒラメ筋の萎縮が顕著にみられ、その支配的な構成線維である遅筋線維（SO 線維）の横断面積が大きく減少することを認めている。また、ヒラメ筋の SO 線維が占める割合が減少し、速筋線維である FOG 線維および SO 線維と FOG 線維の中間筋線維である INT 線維が増加することを認めた。さらに、筋線維タイプを決定する構成タンパク質であるミオシン重鎖（MHC）アイソフォームの発現を解析した結果、type I MHC と type IIa MHC アイソフォームが占める割合が減少し、地上で発現のあまりみられない type IIx MHC アイソフォームが出現することを明らかにし、筋収縮特性の変容が骨代謝にどのように関わるかの問題提起をした。また、模擬無重力曝露実験においては、骨格筋が萎縮するにつれ、骨カルシウム含有量が減少していることを明らかにしており、骨・筋代謝の連関を強く示唆したことを述べている。

第 4 章では、若齢期および老齢期ラットに対し、重粒子線の単一照射を実施した結果、無重力環境に比べ、重粒子線照射

は骨・筋代謝の連関に対する影響が少ないことを明らかにしている。

第5章では、加齢と筋活動量の減少および増加による骨代謝動態を解析している。ラット若齢期では筋活動の増加により筋蛋白の合成が亢進することにより、筋の肥大が進み、これに伴って骨形成が促進されることを明らかにし、発育期における筋代謝の亢進が骨形成を促進すると示唆している。また、筋活動の減少により筋タンパクの分解が促進すると骨吸収が亢進することから、骨・筋代謝の連関は、抑制的・促進的相互作用である可能性を示した。しかし、ラット老齢期では、骨・筋代謝の連関が若齢期に比べ、比較的に少ないことを認めている。

第6章では、都市圏に居住する市民で、疾患が原因で身体活動量が低下している患者を対象に、筋活動量と骨量を明らかにする方法を用い、糖尿病患者の筋活動量と骨量の関係を解析した。その結果、筋活動量の減少が糖尿病の予後不良を招き、骨量の減少を導く可能性があることを指摘した。また、骨粗鬆症の発症率が高くみられる85歳以上の男性を対象に、生活習慣病と骨粗鬆症との関連を解析した結果、高齢者では骨粗鬆症の発症は加齢因子の影響が強く、疾患等による続発性骨粗鬆症との関連が少ないことを認めている。

第7章では、本研究で得られた知見を総括し、その意義と残された問題点、今後の展望が述べられている。従来の研究が、筋活動と筋代謝、筋活動と骨代謝の関係を解析しているのに対して、本論文は、内分泌系ホルモン、カルシウム摂取量、無重力曝露、代謝性疾患、加齢など種々の生体内外の環境変化における筋活動と骨・筋代謝の連関に焦点をおいて解析した点で独自性がある。

論文審査の結果の要旨

骨粗鬆症の予防のため若年期の最大骨量を高め、加齢による骨量の減少を抑制するには、骨代謝に影響を及ぼす筋活動が重要であるとされている。本学位申請論文は、ヒトおよび実験動物を対象にして、栄養、内分泌系ホルモン、加齢といった異なる条件下での筋活動における骨格筋の生化学的・組織化学的特性と骨代謝を測定し、骨と筋代謝の連関を明らかにしようとした研究である。

第1章では、食事制限と高強度の身体運動トレーニングを継続し、運動性無月経になった若年の競技選手では、同年齢の対照群と比較して、除脂肪体重に差異はないが、体脂肪率が有意に低く、血清カルシウム濃度の低下、生化学的骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン排泄量が増加し、骨形成マーカーである血清インタクトオステオカルシン濃度が低下すること、骨量が減少していることを認めている。若年期の運動性無月経によるエストロゲン分泌低下時の激運動による骨量低下を示したことは高く評価できる。さらに、この研究結果は、運動量に対しての食事制限と高強度の身体運動トレーニングの場合、閉経期女性に比べ、一層の骨量の減少が生じていることが示唆され、予防医学的観点からも評価される。

第2章では、老齢期ラットに食餌性カルシウムを補足させ、運動トレーニングを負荷すると、筋量と骨強度がともに増加することを認めている。逆に食餌性カルシウムを欠乏させると、骨吸収が亢進するにともない、骨形成が抑制され、骨量が減少することを明らかにしている。食餌性カルシウムを欠乏させると、骨強度と筋量とは必ずしも密接な関係になく、単独の筋活動量の増加による機械的ストレスだけでは骨強度を高めることはできないことを示した。老齢期においてはカルシウム摂取量の違いが、骨強度を決定する最小有効ストレインの閾値に強く作用することを示唆した点で評価される。

第3章では、ラットを模擬無重力下で、筋活動量を減少させ、筋萎縮を生じさせた場合、骨カルシウム含有量の著明な減少を認め、筋活動の増加時だけでなく、減少時においても筋代謝と骨代謝の連関を確認したことは高く評価できる。また、高血圧自然発症のモデル動物であり、骨粗鬆症のモデル動物、SHRラットを用いて、宇宙滞在を行わせると、食餌性カルシウム摂取量の違いに関わらず、筋の選択的萎縮がみられ、その収縮タンパク質のミオシン重鎖（MHC）アイソフォーム解析から type I MHC および type IIa MHC アイソフォームが減少し、type IIx MHC アイソフォームの発現がみられることから、無重力による筋収縮特性の変容の可能性をはじめ明らかにした。

第4章では、加齢による筋・骨代謝に対する重粒子線の単一照射の影響を観察している。若齢期および老齢期ラットに対し、骨格筋への重粒子線の単一照射をはじめて実施している。その結果、ヒラメ筋線維の横断面積が変化しないことから、筋萎縮が生じないこと、および大腿骨強度の低下がみられないことから、相対的に低い照射線量では急性の骨・筋代謝への影響が現れないことを示したが、長期的な影響については将来の課題である。

第5章では、加齢と筋活動量の増減による骨・筋の代謝動態を解析している。ラット若齢期では筋活動の増加により筋タンパクの合成が亢進し、筋の肥大が生じ、これにともなって骨形成が促進することを明らかにしている。一方、筋タンパクの分解が亢進すると骨吸収が進むことから、骨・筋代謝の連関が若齢期では老齢期に比べて、抑制的・促進的相互作用である可能性を示し、若齢期における骨・筋代謝の促進とその連関の重要性を示唆したことは新たな知見と評価できる。

第6章では、都市圏に居住する市民を対象として、質問紙法による疫学調査から、糖尿病患者の筋活動量と骨量の関係を解析した結果、筋活動量の減少が糖尿病の予後不良を招き、さらに骨量を減少へと導く可能性があることを指摘している。

以上の様に、本論文は、内分泌系異常、栄養、無重力曝露、代謝性疾患、加齢など種々の生体内外の環境変化と筋活動を刺激条件として、未解決であった骨・筋代謝の連関を解析したもので高く評価できる。本論文は筋活動における生体諸機能の結びつきを様々な環境条件下で解析したものであり、人間・環境学研究科自然・人間共生基礎論の主旨に沿った論文であると言える。

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12年11月30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。