

氏 名 せん げ ひろ ゆき
千 家 弘 行
学位(専攻分野) 博士 (人間・環境学)
学位記番号 人 博 第 176 号
学位授与の日付 平成 15 年 3 月 24 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 骨格筋・心筋ミトコンドリアの形態的適応
——運動・低酸素・カルシウム摂取制御からの観察——

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

様々な環境に対するミトコンドリア形態の可塑性は、生体機能の適応能を反映するとされている。本学位申請論文は、電子顕微鏡学的手法を用いて、持久的運動負荷、低酸素曝露、カルシウム摂取制御に対する骨格筋・心筋ミトコンドリア形態の可塑性の解明を試みた研究である。

第 1 章では、持久的運動による骨格筋ミトコンドリアの形態変化の過程を電子顕微鏡観察から解析した。その結果、持久運動によるミトコンドリアの融合・分裂過程は、1) 球状から長楕円、帯状への伸長、2) 隣接するミトコンドリアとの融合による巨大なミトコンドリアの形成、3) 巨大なミトコンドリアの分裂、という過程からなることを明らかにした。また、ミトコンドリアの形態変化は、筋線維の特定の部位においてミトコンドリアの伸長・融合が同一方向に観察され、部位特異性があることを初めて示した。

第 2 章では、低圧性低酸素環境に長期に適応したラットの骨格筋および心筋ミトコンドリアの形態適応過程を解析し、低酸素に対するミトコンドリア形態の可塑性をエネルギー代謝から考察した。その結果、骨格筋ミトコンドリアの形態的变化は、ミトコンドリア容量密度 (MVD) を増大し、毛細血管からの酸素拡散距離を短縮し、酸素供給能を高め、代謝を亢進することを示唆した。一方、心筋ミトコンドリアは、逆に、そのサイズを小さくし、ミトコンドリア総量を増加させることにより低酸素環境に適応することを明らかにした。さらに、心筋では、低酸素により脂肪滴容量密度は変化しないが、骨格筋ミトコンドリアでは、脂肪滴容量密度が増加し、効率的なエネルギー基質である脂肪を利用するためにミトコンドリアは、脂肪滴を取り囲むように形態を変化させることを認めた。

第 3 章では、若齢期ラットを用いて、カルシウム欠乏および過剰下で持久運動を課し、ヒラメ筋ミトコンドリアの形態的適応への食餌性カルシウムの影響を分析した。その結果、運動群だけにおいてカルシウム欠乏による MVD の低下、カルシウム過剰補充による MVD の増加が起こることを明らかにした。カルシウム欠乏および過剰は、血清カルシウム濃度を変化させなかったが、カルシウム欠乏は、大腿骨強度を有意に低下させた。したがって、骨吸収を促進する副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌が亢進し、PTH によるミトコンドリア呼吸の阻害の結果、MVD が低下することを示唆した。

第 4 章では、第 3 章で見られた食餌性カルシウムの骨格筋ミトコンドリア形態への影響を加齢の観点から検討した。その結果、老齢期では、ヒラメ筋の MVD は、カルシウム欠乏群に運動を負荷すると、低下し、カルシウム過剰群では、逆に増加した。また、速筋である長指伸筋には、運動負荷に関わらずカルシウム欠乏の影響は観察されなかった。したがって、カルシウム摂取量の骨格筋ミトコンドリアへの影響は、骨格筋の収縮特性が関与することが示唆された。カルシウム代謝が低下している老齢期において、非運動状態でのカルシウムの過剰摂取は、骨強度の強化をもたらさないばかりか、骨格筋酸化能を低下させることが明らかとなった。また、若齢期と老齢期の比較において、食餌性カルシウムの骨格筋ミトコンドリア容量への影響は、運動群で強く認められたことから、食餌性カルシウムの影響は、生体のカルシウム代謝水準に依存すると結論付けている。

第5章では、カルシウム欠乏の影響を受けやすい離乳期ラットを用い、骨格筋 MVD への副甲状腺ホルモン (PTH) の関与を検討した。その結果、ヒラメ筋の MVD は、カルシウム欠乏により減少を認めた。一方、PTH 濃度の上昇はわずかであり、この結果は、PTH の半減期が20分と比較的に速いことにありと推論している。また、若齢および老齢期では、カルシウム過剰はヒラメ筋 MVD を増加させたが、幼若期では、MVD は変化しなかった。一方、長指伸筋 (速筋型) の MVD は、高値を示す傾向が認められ、カルシウム過剰に対する骨格筋ミトコンドリアの反応に、骨格筋の代謝・収縮特性による差異が存在することが示唆された。

第6章では、心筋梗塞モデルラットを作成し、持久走運動を実施し、心筋ミトコンドリアへの影響を観察した。その結果、前壁部の梗塞周辺組織では、MVD が増加し、梗塞周辺組織の酸化能が亢進したことにより、ミトコンドリア形態の変化から心筋代謝の代償的向上が大きく関与することを示唆した。高齢化する社会で増加の一途をたどる心筋梗塞患者に対する運動療法の有効性を実験的に示唆している。

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、骨格筋・心筋ミトコンドリアの形態変化を運動、低酸素の単独因子で解析しているのに対して、本論文は、持久運動、カルシウム摂取量制御、加齢、低酸素環境、虚血などの種々環境変化に対するミトコンドリア形態の適応を複合的に解析し、また、独自の研究の総括をしている。

論文審査の結果の要旨

高等生物のエネルギー供給機構は、ミトコンドリアの形態的および機能的発達によってもたらされてきたと言っても過言ではない。また、様々な環境に対するミトコンドリア形態の可塑性は、生体機能の適応能を反映すると考えられている。本学位申請論文は、持久的運動負荷、低酸素曝露、カルシウム摂取制御に対する骨格筋・心筋ミトコンドリアの形態および代謝に関する可塑性を電子顕微鏡学的手法を用いて解明を試みた研究である。

第1章では、持久的運動による骨格筋ミトコンドリアの形態変化の過程を電子顕微鏡観察から解析した。その手法は、従来の手法ではなく、持久運動によるミトコンドリア容量の増加過程を、ミトコンドリアの融合・分裂過程に注目している点がユニークであり、また、ミトコンドリアの形態反応は、筋線維の特定の部位においてミトコンドリアの伸長・融合が同一方向に起こる部位特異性があることを初めて示し、新しい観点からの骨格筋ミトコンドリアの形態変化の解析を試みている点が評価できる。

第2章では、低圧性低酸素環境に長期に適応したラットの骨格筋および心筋ミトコンドリアの形態適応過程を解析し、低酸素に対するミトコンドリア形態の可塑性をエネルギー代謝から考察している。その結果、骨格筋ミトコンドリアは容量密度 (MVD) の増大による酸素供給能を高める適応過程を示し、一方、心筋ミトコンドリアは、逆に、サイズを小さくし、ミトコンドリア総量を増加させることにより低酸素環境に適応することを明らかにした。さらに、心筋では、低酸素により脂肪滴は変化しないが、骨格筋ミトコンドリアでは、脂肪滴容量密度が増加し、効率的なエネルギー基質である脂肪を利用するためにミトコンドリアは、脂肪滴を取り囲むように形態を変化させることを認めた。これらの結果は、エネルギー代謝基質の優位性により低酸素環境に対するミトコンドリアの形態の適応が異なることを示した新しい知見であり、評価される。

第3章では、若齢期ラットを用いて、ヒラメ筋ミトコンドリアの形態的適応への食餌性カルシウムの影響を分析している。その結果、運動群だけにおいてカルシウム欠乏による MVD の低下、カルシウム過剰補充による MVD の増加が起こることを明らかにした。また、この食餌性カルシウムの影響は、副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌によるミトコンドリア呼吸の阻害が関係することを示唆した。これまでの先行研究は、カルシウム摂取量と骨の関係を解析したもので、本研究の結果は、食餌性カルシウムは骨代謝に影響するだけでなく、骨格筋酸化能にも影響し、その機能的連関が存在することを明らかにした点は、極めて貴重な知見である。

第4章では、食餌性カルシウムの骨格筋ミトコンドリア形態への影響を加齢の観点から分析した。その結果、老齢期では、運動群では若齢期と同様に食餌性カルシウム摂取量とヒラメ筋の MVD に比例関係が存在することを示した。一方、非運動状態でのカルシウムの過剰摂取は、若齢期と異なり骨格筋ミトコンドリア容量を低下させることを明らかとした。さらに、若齢期と老齢期の比較において、食餌性カルシウムの骨格筋ミトコンドリア容量への影響は、運動群で強く認められたこと

から、食餌性カルシウムの影響は、生体のカルシウム代謝水準に依存すると結論付け、骨格筋ミトコンドリア機能の向上に運動とカルシウムの重要性を示した。

第5章では、成長期であり、カルシウム代謝が高水準である離乳期ラット（非運動）を用い、食餌性カルシウムのミトコンドリア形態への影響とPTH濃度の関係を検討している。ヒラメ筋のMVDは、カルシウム欠乏により減少し、カルシウム過剰は、変化しなかったことより、カルシウムの過剰摂取は、それ自体では、骨格筋ミトコンドリア形態には影響せず、運動が重要であることが成長期でも確認された。一方、長指伸筋（速筋型）のMVDは、高値を示す傾向が認められ、カルシウム過剰に対する骨格筋ミトコンドリアの反応には、骨格筋の代謝・収縮特性による差異が存在することを示唆した。また、カルシウム摂取量によるPTH濃度への影響はわずかであり、これはPTHの半減期が比較的速いことによると示唆した。

第6章では、心筋梗塞モデルラットを作成し、持久走運動を実施し、心筋ミトコンドリアへの影響を解析している。前壁部の梗塞周辺組織においてMVDの増加を認めた。このミトコンドリア形態の変化から梗塞周辺組織の酸化能の亢進することにより心筋代謝の代償的向上が大きく関与することを明らかにした。今日、高齢化社会において今後も増加の一途をたどる心筋梗塞患者に対する運動療法の有効性を実験的にミトコンドリア形態変化から示唆した点は、重要な知見であり、高く評価できる。以上のように本論文は、骨格筋・心筋ミトコンドリアの形態的適応過程を持久運動負荷、低酸素環境、カルシウム摂取制御、加齢など生体内外の様々な環境変化から解析し、細胞エネルギー代謝の新しい解明を試みた評価の高い論文であり、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あるものと認める。また、平成15年1月24日、論文内容とそれに関連した事項についても試問を行った結果、合格と認めた。