

(続紙 1)

京都大学	博士（ 人間・環境学 ）	氏名	松本亜希子
論文題目	Skeletal muscle fiber characteristics and plasticity to hyperbaric oxygen （骨格筋線維の特性と高気圧酸素に対する適応）		
（論文内容の要旨） 骨格筋は体の50%を占めており、健康や体力の維持・増進に重要な役割を果たしている。骨格筋の特性は、運動能力や病気の発症と深く関係している。大きな力を発揮できる骨格筋は筋量が多く、持続的な能力に優れた骨格筋は有酸素的な代謝能力が高い。また、生活習慣病である2型糖尿病では、高血糖になるほど骨格筋の有酸素的な代謝能力が劣る。 骨格筋は、異なる代謝特性を有する数種類の筋線維（I線維、IIA線維、IIB線維、IIC線維）から構成されている（どのようなタイプの筋線維から構成されているのかを示す指標として「筋線維タイプ構成比」が使用されている）。筋線維タイプ構成比は、骨格筋の種類や部位によって異なり、筋線維タイプ構成比の違いが運動能力や病気の発症と深く関係すると考えられている。しかしながら、筋線維タイプ構成比を骨格筋の種類や部位の違いから詳細に検討した先行研究は認められない。さらに、筋線維の特性を変化させて、運動能力を向上させたり、病気の発症を遅らせたり、病気を効果的に改善させる方法を検討した報告は少ない。 本論文では、ラットの前肢と後肢の骨格筋を用いて、骨格筋の種類や部位の違いによる筋線維タイプ構成比を比較すること（第1章）、高気圧・高濃度酸素への曝露によって、骨格筋とそれを神経支配する神経細胞の特性がどのように変化するのかを検討すること（第2章）、さらに、2型糖尿病を発症するラットを高気圧・高濃度酸素へ曝露することによって、骨格筋の特性がどのように変化するのかを検討すること（第3章）を目的としている。 第1章では、ラットの前肢筋（上腕二頭筋と上腕三頭筋）と後肢筋（ヒラメ筋と足底筋）を用いて、骨格筋の種類及び部位（深層部と表層部）別に筋線維タイプ構成比を比較した。その結果、上腕二頭筋と上腕三頭筋では、ヒラメ筋や足底筋と比較して、筋線維のサイズが大きく、有酸素的な代謝能力に劣る筋線維の割合が高いことが明らかになった。特に上腕二頭筋と上腕三頭筋の表層部は、有酸素的な代謝能力に劣るIIB線維だけで構成されていた。無重力の環境に滞在したり、病気やケガで寝たきりになると、骨格筋の萎縮が前肢筋（上肢筋）よりも後肢筋（下肢筋）で顕著に生じることが先行研究で報告されている。本研究の結果から、後肢筋（下肢筋）が萎縮しやすいのは、有酸素的な代謝能力に優れた筋線維を多く含んでいることによると結論した。 第2章では、ラットに「自発走運動」、「高気圧・高濃度酸素への曝露」、または「自発走運動＋高気圧・高濃度酸素への曝露」を行わせて、ヒラメ筋、足底筋、それらの骨格筋を神経支配する脊髄の神経細胞の特性の変化について検討した。その結果、「高気圧・高濃度酸素への曝露」と「自発走運動＋高気圧・高濃度酸素への曝露」によって、			

骨格筋とそれらの骨格筋を神経支配する神経細胞で有酸素的な代謝能力が増大することが明らかになった。さらに、「自発走運動＋高気圧・高濃度酸素への曝露」を行わせたラットでは、「自発走運動」だけを行わせたラットよりも走運動量が多くなる結果を示した。したがって、神経・筋で認められた有酸素的な代謝能力の増大は、運動による適応ではなく、高気圧・高濃度酸素への曝露により引き起こされたものであり、高気圧・高濃度酸素への曝露によって神経・筋での有酸素的な代謝能力が向上して、その結果、走運動量が増大したと結論した。

第3章では、2型糖尿病を発症するGoto-Kakizaki (GK) ラットを用いて、高気圧・高濃度酸素への曝露による足底筋の特性の変化と血糖との関係について検討した。発育初期のGKラットは正常な血糖を示し、骨格筋の性質には特異性が認められなかった。しかしながら、生後発育に伴って血糖が上昇して、骨格筋では有酸素的な代謝能力に優れた筋線維（I線維、IIA線維）が減少した。一方、高気圧・高濃度酸素に曝露したGKラットでは、筋線維（I線維、IIA線維）の減少と血糖の上昇が抑制された。したがって、高気圧・高濃度酸素への曝露が有酸素的な代謝能力を向上させ、その結果、発育に伴うI線維とIIA線維の減少と血糖の上昇が抑制されたと結論した。

本論文では、ラットの異なる骨格筋（前肢の上腕二頭筋と上腕三頭筋、後肢のヒラメ筋と足底筋）の異なる部位（深層部と表層部）を比較して、前肢の上腕二頭筋と上腕三頭筋（特にそれぞれの骨格筋の表層部）が有酸素的な代謝能力に劣るIIB線維から構成されていることを明らかにした。その結果から、骨格筋の種類や部位による筋線維タイプ構成比の違いが筋萎縮の程度に差異を生じさせる要因になることを推察した。また、高気圧・高濃度酸素への曝露により神経・筋の有酸素的な代謝能力が増大して、その結果、運動能力を向上させることができることを明らかにした。さらに、糖尿病を発症するラットを高気圧・高濃度酸素に曝露したところ、有酸素的な代謝能力に優れた筋線維の減少を抑制でき、血糖の上昇を抑えることができた。これらの結果は、高気圧・高濃度酸素への曝露が運動能力を向上させたり、病気の発症を遅らせることに有用であることを示している。

(論文審査の結果の要旨)

骨格筋は、健康や体力の維持・増進に重要な役割を果たしている。また、糖尿病や高血圧など生活習慣病を発症すると骨格筋の特性が変化することから、骨格筋の特性と病気の発症との間には密接な関係が認められる。運動や投薬によって骨格筋の萎縮や有酸素的な代謝能力の低下を予防・改善できる。しかしながら、運動は、体（特に心臓や血管）に大きな負担を加えることになり、高齢者や身体障害者では運動を継続することが難しい。また、薬の使用は、副作用が心配され、医師からの処方が必要になる。運動や投薬とは異なる新たな方法の開発が望まれる。

本論文では、ラットの骨格筋を用いて、骨格筋の種類（前肢と後肢の骨格筋）や部位（深層部と表層部）の違いによる筋線維タイプ構成比（どのようなタイプの筋線維から構成されているのかを示す指標として「筋線維タイプ構成比」が使用されている）を比較すること（第1章）、高気圧・高濃度酸素への曝露によって、骨格筋とそれを神経支配する神経細胞の特性がどのように変化するかを検討すること（第2章）、糖尿病を発症するラットを高気圧・高濃度酸素へ曝露することによって、骨格筋の特性がどのように変化するかを検討すること（第3章）を目的としている。

第1章では、前肢の骨格筋（上腕二頭筋と上腕三頭筋）は、後肢の骨格筋（ヒラメ筋と足底筋）と比較して、筋線維のサイズが大きく、有酸素的な代謝能力に劣る筋線維が多いことを明らかにした。特に上腕二頭筋と上腕三頭筋の表層部は、有酸素的な代謝能力に劣るIIB線維だけで構成されていることを明らかにした。これは、後肢の骨格筋は重力に抗して持続的に活動する筋であり、一方、前肢の骨格筋は瞬発的に大きな力を発揮する筋であることを意味している。無重力の環境に滞在したり、病気やケガで寝たきりになると、骨格筋の萎縮が前肢筋（上肢筋）よりも後肢筋（下肢筋）で顕著に生じることが報告されている。本研究の結果から、後肢筋（下肢筋）が萎縮しやすいのは、有酸素的な代謝能力に優れた筋線維を多く含んでいることによると結論した。これらの研究成果は、Journal of Physiological Sciences（第57巻，第5号，311-316頁）に掲載されている。

高気圧・高濃度酸素への曝露は、溶存酸素量と血流量の増大を引き起こし、有酸素的な代謝を向上させる。先行研究から1.25気圧、酸素濃度36%の高気圧・高濃度酸素の環境が有酸素的な代謝を向上させるために有効であることが明らかにされている。第2章では、高気圧・高濃度酸素への曝露によって骨格筋とそれを神経支配する神経細胞で有酸素的な代謝能力が向上して、自発的な走運動量が増大することを明らかにした。高気圧・高濃度酸素への曝露は、運動とは異なって体に負担を加える必要がないことから高齢者や身体障害者でも使用でき、薬のように副作用の心配がないことから臨床研究、及び実用化への期待が高まる。これらの研究成果は、Developmental Neuroscience（第29巻，第6号，452-459頁）に掲載されている。

第3章では、2型糖尿病を発症するラットを高気圧・高濃度酸素に曝露すると、足底筋で有酸素的な代謝能力に優れた筋線維（I線維、IIA線維）の減少が抑制されることを明らかにした。また、高気圧・高濃度酸素に曝露した2型糖尿病ラットでは、血

糖の上昇が抑制された。これは、高気圧・高濃度酸素が2型糖尿病の発症を遅延させたり、改善するのに有効であることを示している。これらの研究成果は、Journal of Physiological Sciences（第57巻，第2号，133-136頁）に掲載されている。

第1章から第3章の研究に共通した課題としては、1．骨格筋の組織化学的な分析だけにとどまっているので、酸化系及び解糖系の酵素活性など生化学的な分析を加えること、2．骨格筋を構成する筋繊維の特性の変化に関係する糖や脂質の代謝関連遺伝子（peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) や PPAR γ coactivator-1 α など）の検索を行うことが挙げられる。また、実験動物を高気圧・高濃度酸素に曝露する時間や頻度を工夫することによって、さらに詳細な解析が行えると考えられる。

本研究で得られた成果は、骨格筋の適応能力や可塑性に関する基礎的なデータを含んでおり、重要な知見を提示していると思われる。また、実験動物を用いた研究であるが、本研究の成果からヒトを用いた臨床研究へと発展する可能性が高い。

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23年1月20日、論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降