

氏名(本籍)	増 ^{ます} 田 ^だ 和 ^{かず} 実 ^み (富山県)		
学位の種類	博士(体育科学)		
学位記番号	博甲第2,187号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	活動刺激による骨格筋のミオグロビン濃度の変化		
主査	筑波大学教授	医学博士	勝田 茂
副査	筑波大学教授	医学博士	浅野 勝己
副査	筑波大学助教授	学術博士	西平 賀昭
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	一谷 幸雄

論文の内容の要旨

1. 目的

筋組織での酸素運搬能力は筋の有酸素的代謝能力を規定する要因である。酸素運搬は多岐にわたるメカニズムによって制御されており、その中でミオグロビン(Mb)は筋細胞内での酸素の貯蔵、促通拡散、細胞内の酸素均等化などの役割を担っていると考えられている。しかしながら、今日においても生体内でのMbの働きが明らかになっておらず、Mbの役割については推測の域を脱していない。ただし、Mbの機能レベルはその濃度に関係していることが考えられるため、Mb濃度を知ることはMbに介在される筋内の酸素流量を知るための間接的な指標となると思われる。骨格筋は活動刺激に応じて様々に適応を生じさせるが、骨格筋内のMb濃度の変化については十分に解明されていない。

そこで本研究では、異なる性質の活動刺激が骨格筋のMb濃度に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

2. 研究課題

本研究では上述の目的を達成するために、以下の研究課題を設定した。

【研究課題1】ヒトの骨格筋Mb濃度のレベルと有酸素的作業能力および筋の有酸素的代謝能力との関連性および持久性トレーニングの影響

ヒトの骨格筋Mb濃度と有酸素的作業能力や筋の酸化能力との関連性について横断的に検討し(実験1)、その関連性が持久性トレーニングによって生じるのかについて検討する(実験2)。さらに、持久性トレーニングプロトコルの違いがMb濃度の変化に与える影響について検討する(実験3)。

【研究課題2】高強度(高負荷)の活動刺激が骨格筋のMb濃度に及ぼす影響

筋肥大をもたらすような活動刺激に対してMb濃度はどのように変化するのかを明らかにする(実験4)。また、筋肥大の過程におけるMb濃度の変化をラットの骨格筋を用いて検討する(実験5)。

【研究課題3】活動量の減少が骨格筋のMb濃度に及ぼす影響

活動刺激が減少した場合のMb濃度の変化を、張力負荷の減少と神経活動の減少の2つの側面(動物実験モデル)から検討する(実験6)。

3. 方法および結果

【実験1】ヒトの骨格筋のミオグロビン濃度と有酸素的代謝能力との関係

—トレーニング状態の影響—

本実験は骨格筋のMb濃度と有酸素的作業能力、あるいはミトコンドリアの酸化能力との関係を明らかにすることを目的として、異なる競技レベルあるいは一般成人を対象にして骨格筋のMb濃度と最大酸素摂取量 ($VO_2\max$)、ミトコンドリアの酵素活性 (クエン酸合成酵素活性: CS活性) について分析を行った。

その結果、持久性競技選手のMb濃度は、運動習慣のない一般成人のものよりも高値であり、さらにMb濃度と $VO_2\max$ 、およびCS活性との間に有意な正の相関関係が認められた。これらのことにより、ヒトの骨格筋においてもMb濃度は、有酸素的代謝能力を支える要因の1つである可能性が示唆された。

【実験2】持久性トレーニングによる骨格筋ミオグロビン濃度の変化

本実験では、実験1の結果が後天的 (トレーニング) に生じるのか否かを明らかにするために、一般成人男性を対象に持久性トレーニングを行い、Mb濃度が上昇するののかについて検討した。持久性トレーニングは $VO_2\max$ の70%に相当する負荷で自転車運動を1時間行うものであった。トレーニング頻度は毎週3.5回、期間は8週間とした。さらに、低圧環境下 (2500m) でトレーニングする群を設け、低圧環境がMb濃度を上昇させる因子となりうるののかについても検討した。

持久性トレーニング終了後、CS活性と毛細血管数 (C/F ratio) は有意に増加したものの、Mb濃度は変化しなかった。さらに、いずれの測定項目の変化率に対してもトレーニング環境の違いは影響しなかった。以上のことから、70% $VO_2\max$ 強度の持久性トレーニングでは、全身的な有酸素性作業能力が向上するものの、Mb濃度は上昇しにくいことが明らかとなった。さらに、2500m相当の低圧環境はMbのみならず、測定項目のいずれに対しても変化を引き起こすほどの低酸素刺激ではなかったことが示唆された。

【実験3】持久性トレーニングによるラットの骨格筋ミオグロビン濃度の変化

—強度・時間・期間の影響—

本実験では、持久性のトレーニングの条件 (強度・時間・期間) がラット下肢筋のMb濃度の変化に与える影響を明らかにすることを目的とした。トレーニングは4週齢の雄性ラットを用いて12週間 (予備トレーニング3週間+本トレーニング9週間) のランニングトレーニングを行った。運動強度は $20\sim 40\text{m}\cdot\text{min}^{-1}$ 、運動時間は $30\sim 120\text{min}$ 、トレーニング期間は本トレーニング開始後1, 3, 9週間後とした。

トレーニングの結果、ヒラメ筋、腓腹筋深層部、足底筋において、強度と時間に対して依存的にMb濃度が上昇した。また、Mb濃度はCS活性と比較して最大適応を得るためのトレーニング期間が長くなる傾向にあった。以上のことから、Mbの最大適応を得るためには走運動の強度をより高く、時間と期間をより長く設定する必要があることが明らかとなった。

【実験4】レジスタンストレーニングが骨格筋のミオグロビン濃度に及ぼす影響

本実験では、8週間のレジスタンストレーニング (RT) を一般成人男性に処方し、骨格筋のMb濃度の変化を検討した。また、RTには筋力の改善を重視したものと筋量の獲得を重視したものを設定し、プロトコルの違いがMb濃度に及ぼす影響についても検討した。

RTによって各タイプの筋線維は肥大し、その肥大率にはプロトコルの違いが現れた。また、CSには筋の肥大による希釈効果と考えられる活性値の低下が生じていたが、Mb濃度はRT前後で有意に変化しなかった。これらのことから肥大した筋においてMb濃度が維持されていたことは、RTによってMbの合成が亢進したためと考えられた。

【実験5】代償性筋肥大の過程における骨格筋ミオグロビン濃度の変化

筋肥大が生じる過程におけるMb濃度の変化を明らかにするために、ラットの代償性筋肥大モデルを用いてMb濃度の経時的变化を観察した。9週齢のラットの腓腹筋を外科的に切除し、残った足底筋に過負荷をかけることによって筋肥大を誘発させた。

術後1, 3, 6週間後のMb濃度について検討した結果、筋切除初期には筋の浮腫の影響を受けたと思われる

Mb濃度（筋湿重量当たり）の低下傾向が観察された。しかしながら、それは術後42日目までにはコントロールレベルまで回復した。また、タンパク重量当たりのMb濃度は実験期間を通してコントロールと同様であった。これらのことから、収縮タンパクの合成に並行してMbが合成されていたことが明らかとなった。さらに、筋肥大の過程において、筋内の酸素運搬、貯蔵能力はコントロールレベルに維持されると考えられた。

【実験6】不活動モデルにおける骨格筋ミオグロビン濃度の変化

本実験では、尾部懸垂と脊髄切断による張力負荷および神経筋活動の減少が、ラットの下肢骨格筋のMb濃度に及ぼす影響を観察し、Mbに対する張力負荷と神経活動の重要性を検討した。

尾部懸垂によってヒラメ筋と足底筋の萎縮が生じたにも関わらず、Mb濃度は変化しなかったが、脊髄切断によって、より大きな筋萎縮とMb濃度の低下が認められた。以上のことより、張力負荷の減少のみではMbの分解が促進されないものの、神経活動の減少はMbの分解を加速させる可能性が示唆された。

4. 結論

本研究から得られた新しい知見は、①Mb濃度が全身の有酸素的作業能力、あるいは筋の酸化能力と関わりを持っていること、②適切な設定条件の持久的走トレーニングによってMb濃度は上昇すること、③トレーニングによって肥大した筋においてもMb濃度が維持されていること、④張力負荷の減少に神経筋活動の減少が加わるとMbの分解が加速し、Mb濃度の低下が生じること、である。

これらの知見から、骨格筋内のMb濃度は筋の活動刺激がもたらす、酸素需要、神経筋活動（インパルスの量やパターン）、形態の変化に応じて制御されていると結論づけられる。さらに、これらのことは、Mbがトレーニングによる全身の持久力、あるいはスポーツパフォーマンスや、日常生活の行動体力レベルの改善に貢献する要因の1つである可能性を示唆している。今後、Mbの機能面からの研究が発展し、さらなる知見が生み出されることが望まれる。

審査の結果の要旨

本論文は、筋活動による骨格筋内のMb濃度の変化を明らかにしようとするものである。

著者は、まず、①ヒトの骨格筋のMb濃度が有酸素的作業能力（ $\dot{V}O_2\max$ ）、あるいはミトコンドリアの酸化能力と関連性を持つことを明らかにした。この結果は、ヒトの骨格筋においてもMb濃度は、有酸素的代謝能力を支える要因の1つである可能性を示唆するものであった。また、②トレーニングによって①の結果が生じるのかを検討するため、70% $\dot{V}O_2\max$ 強度の持久性トレーニングを行ったが、Mb濃度は変化しなかった。したがって、70% $\dot{V}O_2\max$ 強度の持久性トレーニングによって向上した有酸素性作業能力はMb濃度の変化によるものでなく、微小循環網やミトコンドリアの酸化能力の亢進によってもたらされている可能性が示唆された。さらに、Mb濃度の変化に対するトレーニング条件の検討の必要性が示唆された。そこで、③持久性トレーニングの条件がMb濃度の変化に与える影響を明らかにするために、様々な条件でラットにトレーニングを処方した。本実験の結果はMbのトレーニング効果を知る基礎的知見として重要である。また、④筋力トレーニングによって筋が肥大し、酸素の拡散領域が拡大する場合には、肥大に見合った分のMbが合成され、筋内のMb濃度が維持されていることが、ヒトのレジスタンストレーニングとラットの代償性筋肥大モデルの実験によって明らかになった。最後に、⑤活動量の減少がMb濃度に及ぼす影響を検討した結果、張力負荷の減少に神経筋活動の減少が加わるとMbの分解が加速し、Mb濃度の低下が生じることが明らかとなった。以上のように、骨格筋のMb濃度は筋の活動刺激がもたらす、酸素需要、形態、神経筋活動（インパルス）の変化に応じて制御されていると結論づけられる。

審査の結果、低酸素化がMbの合成を亢進させる仮説を考察の中で明確に記述すべきであったこと、Mb濃度を捉える際にタンパクの代謝（合成と分解）を検討すべきであったことが指摘された。さらに、Mbに対する発育発

達（加齢）の問題や、濃度に変化する生理的意義、超一流競技選手の場合についての討議が行われた。なお、ヒトのMbに関する知見を提示した本研究の結果は筋の酸素運搬を考える際の重要な知見として高く評価できるものであり、今後の研究の進展に期待したいとのコメントを得た。

よって、著者は博士（体育科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。