

氏名(本籍)	たか はし ひで ゆき 高橋英幸(栃木県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,553号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	MRIおよび ³¹ P MRSを用いたヒト骨格筋特性の評価 —運動負荷に対する骨格筋応答の非侵襲的解析—
主査	筑波大学教授 医学博士 林 浩一郎
副査	筑波大学教授 薬学博士 下 條 信 弘
副査	筑波大学教授 医学博士 中 山 凱 夫
副査	筑波大学教授 医学博士 能 勢 忠 男
副査	筑波大学助教授 医学博士 目 崎 登

論 文 の 要 旨

(目的)

スポーツ医学的見地から、ヒト骨格筋の組織化学的および代謝的特性を評価する上での核磁気共鳴法(NMR)の有用性を検討するため以下の6種の研究を行った。

実験①, 安静時のリン酸化合物含有量と緩和時間, および筋線維組成との関係を調べる。

実験②, MRIによるエキセントリック運動後のヒト骨格筋応答を評価する。

実験③, NMR装置内における大腿四頭筋の漸増負荷運動装置の開発とエネルギー代謝測定におけるその有用性を調べる。

実験④, 運動中の筋エネルギー代謝動態による有酸素的能力を評価する。

実験⑤, 運動後回復中の筋エネルギー代謝による有酸素的能力の評価を非鍛練者と長距離走者の比較により行う。

実験⑥, 骨格筋特性と運動後回復中の筋エネルギー代謝動態との間の関係を調べる。

(対象と方法)

実験①, 18歳から28歳の健康人を用い針生検法で外側広筋から標本を得てMyosinATPase染色を行った。その後2週間以内に針生検部から近位2cmのところではサーフェイスコイルにより³¹PMRSの測定およびボディコイルによる同部位の横緩和時間の測定を行った。また得られたスペクトルからクレアチンリン酸(PCr), 無機リン酸(Pi), β -ATP, 細胞内pHを算出した。

実験②, 健康青年男性6名を対象に立位から片脚で腰掛ける方法で大腿四頭筋にエキセントリックな収縮を300回行わせた。運動前と後0, 7, 15, 20, 30, 60分, 12, 24, 36, 48, 72, 168時間に横緩和時間と四頭筋横断面積とを測定した。また同時に血漿クレアチンキナーゼ活性も調べた。

実験③, 健康成人男性5名を用い, NMR装置内で特別に作成した錘付き膝屈伸装置により大腿四頭筋に漸増する負荷を掛け運動が続けられなくなるまで行わせた。³¹PMRSの測定は運動時は各負荷の後半30秒間に, 回復中は最初の5分間連続的に, その後5分間1分毎に行った。また血中乳酸濃度を測定した。

実験④, 健康成人男性11名を実験③と同様の負荷を加えつつ³¹PMRSを測定し, 一部には同時に酸素摂取量の測定も行った。また最大酸素摂取量を自転車エルゴメーターを用いて測定した。

実験⑤, 5名の長距離走者と7名の非鍛練者において, 実験③と同様の膝屈伸装置により漸増負荷のもとに運動させ, 連続的にスペクトルをモニターしてPiのピークがPCrの1/2, PCrよりやや低い時, PCrを越えた時, 疲労困憊した時の4点で運動を停止させた。その時のPCr再合成時定数(t_c), PCr/(PCr+Pi), サイトゾルのADP, 最大酸素摂取量の計測を行った。

実験⑥, 健康成人男性10名を用い外側広筋から針生検で4つの筋標本を得, MyosinATP染色, AmylasePAS染色を行い更に毛細血管密度を調べた。またクエン酸合成酵素(CS)活性の測定を行った。生検後実験⑤と同様に負荷運動を行わせ³¹PMRSを測定した。

(結果と考察)

実験①, Type 2線維の割合は25.4~72.7%であった。PCr/ATP, Pi/ATP, (PCr+Pi)/ATP, PCr/Piの範囲はそれぞれ3.51~5.44, 0.38~0.75, 3.89~6.06, 5.89~11.70であった。Type 2線維の割合とPCr/ATP, Pi/ATP, (PCr+Pi)/ATPの間には正の相関があった。従ってType 2線維が多いものほどPCr/ATPおよびPi/ATP, (PCr+Pi)/ATPが高値となることが実証されたが, 筋バイオプシー法と³¹PMRSの組合わせでこのことを直接に示したのは本研究が初めてである。

実験②, 運動前の T_2 値に比べ運動直後は増加しその後減少して運動後7~60分まで運動前と有意な差は見られなかった。12時間以後に再び T_2 値は増加しとくに外側, 内側広筋で割合が大きかった。24~36時間で最大値に達し, 以後漸減して7日前後で旧値に復した。四頭筋横断面積は運動直後増加したがその後すぐに低下する傾向を見せ, 12時間以降 T_2 値と同様再び増加に転じ, 12~24時間で最大となった。運動直後に T_2 値が増加することは既に報告されていたが, T_2 値および横断面積が一度増加した後一旦安静時のレベルまで下がって更に再増加することを示したのは本研究が初めてである。

実験③, 安静時と疲労困憊時の平均値を比較すると, PCr/(PCr+Pi)は0.90から0.16へ, 細胞内pHは7.02から6.44へ, 血中乳酸値は0.9 mmol/lから1.7 mmol/lへと変化した。本実験装置は負荷量と運動頻度を任意に変えることができ, 年齢や性の相違があっても個々に応じた負荷を掛けられる点で筋の運動生理学的研究に極めて有用と思われる。

実験④, すべての被験者でPi/PCrとパワー出力の間に直線的関係があった。Pi/PCrと酸素摂取量は変極点までパワー出力と比例して増加した。本実験により運動の初期の間, 酸素摂取量はPi/PCrに比例して増加すること, パワー出力および最大酸素摂取量あたりのPi/PCrスロープは最大酸素摂取量と相関があることがヒトにおいて初めて実証された。

実験⑤, 運動終了時のPCr/(PCr+Pi)は運動時間, 運動負荷の増加に伴って有意に減少した。疲労困憊型運動では非鍛練者よりも長距離走者の方が減少は軽度であった。またこのときpHは大きく低下したがその程度は長距離走者の方が小さかった。ATPは両群で疲労困憊後有意な低下を示し, ADPは運動強度の増加と共に上昇した。非鍛練者と長距離走者でみられた違いは長距離走者の筋の特徴を表すものと考えた。

実験⑥, 疲労困憊運動ではPCr/(PCr+Pi), pH, 最小pHおよび t_c の平均値はそれぞれ0.21, 6.77, 6.57, 50.7秒であった。 t_c とこれらの間には有意の相関が見られた。またType 1線維の割合と t_c , およびCS活性との間にも有意な正の相関があった。pHの低下を伴う最大運動後の t_c は多数の因子により影響されることが明らかとなったが, t_c も筋の酸化的能力を評価する一つの指標となりうる可能性があることが分かった。また筋エネルギー代謝において筋線維組成が大きく関与していることも明らかとなった。

審 査 の 要 旨

本研究は、先ずMRIおよび³¹P MRSを用いた安静時のヒト骨格筋の組織化学的特性の評価が可能であり、筋線維組成を推定できることを示した。このことはスポーツ選手の種目別適性を判断するのに有用と考えられた。また、運動時においても筋の代謝特性の非侵襲的評価が可能であることを示し、それにより運動後筋痛を来すメカニズムについて考察した。

本研究では新たに開発した膝伸展運動装置を用い運動中および運動後回復中の筋エネルギー代謝を測定し、特に酸化的能力の評価が可能であることが示された。

以上のごとく本研究は多角的見地から多数の実験を組み合わせ、これまで侵襲的な方法によってしか調べることができなかった筋特性を非侵襲的方法により明らかにした。ここに述べられた知見はスポーツ医学の分野において極めて有用な情報を提供するものであるが、さらに著者が開発した手段は今後の骨格筋の生理学的研究に応用可能な重要な手段と考えられた。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。