

論文審査の結果の要旨

論文提出者 氏名 高木 領

高強度の運動や慣れない運動が筋に微細な損傷を引き起こすことは古くから知られ、収縮誘発性損傷と呼ばれる。特に筋の伸張性収縮（収縮張力を発揮しながら伸張される収縮様式）を伴う運動は損傷を生じさせやすい。収縮誘発性損傷は、筋力をはじめとするさまざまな筋機能の低下を伴い、その回復には2週間から1ヶ月程度を要する。したがって、その回復過程を助長する手段を探ることは、スポーツ現場においてのみならず、一般人の健康づくりや高齢者のサルコペニア（加齢性筋減弱症）予防などの観点からも有用と考えられる。一方、損傷を引き起こす運動を行った後、さらに同様の運動を行った場合には損傷の程度が著しく低減することが知られており、「繰り返し効果」（repeated bout effect）と呼ばれる。繰り返し効果は、最初の運動（損傷）から数日～数ヶ月にわたって持続するとされているが、そのメカニズムについては不明の点が多い。本論文は、この繰り返し効果に着目し、その細胞レベルでのメカニズムを明らかにするとともに、収縮誘発性損傷後に適度の筋運動を行った場合の効果について調べ、損傷からの回復を助長する上での運動の有用性について論考したものである。

本論文は全6章で構成され、第1章は「背景」、第2章は「研究目的及び研究課題」、第3章は「一度損傷した骨格筋の引き続く損傷に対する応答」、第4章は「一度損傷した骨格筋のレジスタンス運動に対する同化応答」、第5章は「総合論議」、第6章は「総括」となっている。

第3章では、実験1～3の3種の実験について述べている。実験1では、本論文全般で使用する、収縮誘発性筋損傷の動物モデルを独自に確立した。ラット用レジスタンストレーニング装置を用い、腓腹筋を対象として収縮誘発性損傷を引き起こす伸張性収縮条件を決定し、損傷4週間に同じ運動刺激による損傷が低減されるという「繰り返し効果」が発現することを確認した。さらに、1回目の刺激による損傷および繰り返し効果の発現は、タイプIIb速筋線維の多い筋の浅層部付近に局在することが判明した。実験2では、繰り返し効果の発現に関連する因子について調べている。収縮誘発性損傷から4週間後（2回目の刺激前と同時期）には、速筋線維から遅筋線維方向に向かうタイプ移行（タイプIIbからIIx、およびIIaに向かう移行）、熱ショックタンパク質（HSP72）の発現、細胞外マトリクスにおけるコラーゲン（I型）の増加などが見られたが、筋の浅層部に特異的なものはコラーゲンの増加のみであった。さらに、伸張に対する受動的張力の増加も認められた。これらの結果から、1回目の損傷刺激によるコラーゲン量の増加が、後続の損傷刺激に対する耐性をもたらす可能性が示された。コラーゲン量の増加を伴う細胞外マ

トリクスの力学的変化は、筋伸張時の筋線維細胞膜上の力学的ストレスを軽減し、細胞内イオン環境の恒常性を強化する可能性がある。特に、伸張刺激は伸張活性化 Ca^{2+} チャンネルを介した Ca^{2+} の細胞内への流入を引き起こし、 Ca^{2+} 依存性タンパク質分解酵素であるカルパインの活性化などをもたらすと考えられている。そこで実験 3 では、繰り返し効果を示す筋 (2 回目の損傷刺激後) と示さない筋 (1 回目の損傷刺激後) の間で、損傷刺激後のカルパイン (カルパイン 1 および 3) 活性、総カルパイン量、カルパインの活性化に伴って起こるカルパイン自己分解などを比較した。その結果、総カルパイン量は変わらず、カルパイン自己分解量は繰り返し効果を示す筋で低値を示した。また、細部膜上の力学的ストレスを反映すると考えられている JNK のリン酸化も同様に繰り返し効果を示す筋で低値を示した。これらの結果は、細胞外マトリクスの増強により細胞膜への力学的ストレスが低減し、伸張に伴う Ca^{2+} の細胞内への流入が減少することを示唆している。

実験 1 ~ 3 の結果は、収縮誘発性損傷後の筋では、損傷に対する耐性が向上しているものの、運動刺激全般に対する筋の感受性も低下している可能性を示している。そこで第 4 章では、損傷後 1 ヶ月の筋と、未損傷の筋に同一のレジスタンストレーニング刺激を与え、タンパク質合成 (SUnSET 法)、mTOR シグナル伝達系の活性化などを比較した (実験 4)。その結果、予想に反し損傷後の筋において、タンパク質合成、p70S6K および rpS6 のリン酸化が増加しており、レジスタンストレーニングによるタンパク質翻訳過程の活性化がむしろ増強されることが示唆された。

第 5 章の「総合論議」および第 6 章の「総括」では、実験 1 ~ 4 の結果をまとめ、収縮誘発性筋損傷は損傷部位特異的に結合組織を増強し、筋線維細胞膜への力学的ストレスの軽減、細胞内への Ca^{2+} 流入の抑制を介して損傷への耐性を高める一方、レジスタンス運動に対するタンパク質同化反応においては、筋の感受性を上昇させる効果をもつと結論づけている。また、実験 4 の結果は、筋損傷からの回復を助長する手段としての運動の有用性を示唆するものの、そのメカニズムは不明であり、今後の課題であるとしている。

論文審査の過程では、それぞれの実験ごとに良質のデータが得られているものの、論文全体として、「繰り返し効果のメカニズムの解明」を目指しているのか、「損傷からの回復を早めるための運動処方の開発」を目指しているのかが曖昧である、細胞外マトリクスの変化に関して、コラーゲン (I 型) の増加のみでなく、他の因子も含めた細胞外マトリクス構造の「再構築」という観点でより詳細に調べたほうがよい、などの点が指摘された。一方、収縮誘発性損傷の動物モデル系を独自に開発し、筋損傷部位あるいは損傷筋線維に特異的に起こる変化を詳細に報告した点は新規性が高く、関連分野における研究の発展に貢献するものであり、論文全体として十分に博士論文に値するものであるとの結論に至った。

したがって、本審査委員会は本論文を博士 (学術) の学位を授与するにふさわしいものと認定する。