２００７年１月１０日

人間科学研究科長　殿

時澤　健氏　博士学位申請論文審査報告書

時澤　健氏の学位申請論文を下記の審査委員会は、人間科学研究科の委嘱をうけて審査をしてきましたが、２００６年１２月５日に審査を終了しましたので、ここにその結果をご報告します。

記

１．申請者氏名　　時澤　健

２．論文題名　　循環系応答に対する骨格筋からの求心性入力による抑制作用

３．本論文の主旨

身体活動能力を最大限に発揮するためには、循環系応答を亢進させることが重要であるが、一方で、過剰な応答は生体に悪影響を及ぼす。特に、過度の血圧上昇は血管に対して大きな負荷となり、脳や心臓での組織の損傷を招きかねない。これに対して、中心循環および末梢循環からの感覚系を介した入力が、この過剰反応を抑えるシステムとして働くことが知られている。これらの調節系のうち、中心循環をモニターする圧受容器反射の働きについては、精力的に研究が進められている。しかし、末梢循環をモニターする運動昇圧反射については、循環系応答の亢進には関心が寄せられているものの、その抑制作用を検証した研究は少ない。

これまでの研究において、掌握運動後に活動筋への血流を遮断することで、筋代謝受容器の活性を促して筋交感神経活動を亢進させた状況下で、対側において低強度の掌握運動を行うことによって、筋交感神経活動が弱められることが報告されている。しかし、このような末梢からの求心性情報による抑制作用については、これ以上に研究が進んでいないのが実状である。

そこで本論文では、末梢からの求心性入力による循環系応答に及ぼす抑制作用に関して、異なる体肢から求心性入力を引き起こした際に、循環系は加算的にあるいは抑制的に応答するのか否かを検証するとともに、上肢と下肢の組み合わせや感覚受容器の種類がどのように関連しているのを検証した。

４．本論文の概要

本論文は以下の６章から構成されている。

第１章では研究の背景と目的を述べている。第２章の文献考証では、末梢からの循環系調節メカニズムに関連したヒトにおける基礎的研究ならびに動物を用いた研究を網羅し、これまでの知見を詳細に記述し

ている。そして、先行研究における問題点および未だ解明されていない点を浮きぼりにしたうえで、三つの研究課題を設定している。

第３章～第５章では、【研究課題１】下腿の筋機械受容器の活性化が前腕筋虚血中の循環系応答に及ぼす影響、【研究課題２】下腿の筋代謝受容器の活性化が前腕筋虚血中の循環系応答に及ぼす影響、【研究課題３】下腿の血管機械受容器の活性化が前腕筋虚血中の循環系応答に及ぼす影響、の三つの研究課題について、詳細に記述している。以下にその概要を示す。

【研究課題１】

先行研究における実験モデルでは、右前腕で運動後筋虚血を施した状況下で、対側の左前腕において筋機械受容器からの入力を加えるというものであった。これに対して、研究課題１では、右前腕で運動後筋虚血を施した状況下で、右下腿における筋機械受容器からの入力を加えることで、異なる体肢からの入力が循環系応答に対して抑制作用を引き起こすのか否か、また上肢と下肢の組み合わせでも抑制作用は引き起こされるのかについて検証した。そこで７名の健常成人男性を対象として、掌握運動と運動後筋虚血を行う対照試行と、掌握運動と運動後筋虚血中に下腿伸展を行う実験試行を行わせ比較した。その結果、前腕の筋代謝受容器からの入力の活性化によって起こる非活動肢の血管コンダクタンスの減少が、下腿の筋機械受容器からの入力の活性化によって消失することを明らかにした。

【研究課題２】

下腿における筋機械受容器の活性化と同様に、筋代謝受容器の活性化によっても抑制的応答が引き起こされるかどうかは不明であった。そこで研究課題２では、下腿における筋代謝受容器からの入力を引き起こしたときの応答を検証し、異なる感覚受容器からの入力が抑制的応答に如何なる影響を及ぼすかを明らかにすることとした。そのため８名の健常成人男性を対象として、前腕における筋虚血による筋代謝受容器からの入力と、下腿における筋虚血による筋代謝受容器からの入力を、それぞれ求心性入力として引き起こした。その結果、前腕の筋代謝受容器からの入力の活性化によって起こる非活動肢の血管コンダクタンスの減少が、下腿の筋代謝受容器からの入力の活性化によって消失することを示し、下腿における筋機械受容器からの入力の場合と同様に、抑制的応答を引き起こすことを明らかにした。

【研究課題３】

近年、末梢血液量の増加に伴って骨格筋内の静脈の伸展を感知する“血管機械受容器”が、骨格筋内の三番目の感覚受容器として注目されている。そこで研究課題３では、下腿からの求心性入力としてこの血管機械受容器の活性化を引き起こした際に、循環系応答において抑制作用が引き起こされるか否かを検証することを目的とした。そのた

め７名の健常成人男性を対象として、前腕の掌握運動と運動後筋虚血による対照試行と、同時に下腿の静脈阻血を組み合わせた実験試行を行わせ、血管機械受容器からの求心性入力の影響を検討した。その結果、研究課題１・２と同様に、前腕の筋代謝受容器からの入力の活性化によって起こる非活動肢の血管コンダクタンスの減少が、下腿の血管機械受容器からの入力の活性化によって消失することを明らかにした。

第６章では、各研究課題によって得られた成果を相互に検討するとともに、抑制作用のメカニズムおよび感覚受容器の種類との関連について考察している。そのうえで、抑制作用をコントロールするメカニズムの解明、高齢者および心疾患患者を対象とした検討、さらには、運動条件以外の循環系応答亢進時にも末梢からの求心性入力が抑制作用として働くか否かの検討など、今後さらに検討すべき課題について言及している。

５．本論文の評価

本論文における主な知見は、複数の体肢から求心性入力が引き起こされると、非活動筋における血管収縮の亢進に対して、抑制的に作用することを明らかにした点である。同時に、求心性入力を引き起こす末梢への刺激の種類には関係なく、どの感覚受容器からの情報も抑制作用を有する求心性入力であることを明らかにした。これらの抑制作用は、中心循環からの調節と同様に、過度の応答から生体を防御するという点で、重要な役割を担っていると考えられる。本論文では、この抑制作用がどのようなメカニズムによってもたらされるのかを明らかにするものではなかったが、これらの知見の中には世界で初めて得られたものも含まれている。そして、これらの成果は既に国際的な学術雑誌（J.Appl.Physiol., Eur.J.Appl.Physiol.）に掲載され、関連する分野の研究者からも極めて高い評価を得ている。

以上のことより、本論文は博士（人間科学）の学位論文として相応しいものであると判断された。

以上

時澤 健氏 博士学位申請論文審査委員会審査員

（主査）早稲田大学教授 博士（医学）東京医科大学 村岡 功

（副査）早稲田大学教授 医学博士・工学博士（大阪大学）

彼末 一之

（副査）早稲田大学教授 医学博士（聖マリアンナ医科大学）

坂本 静男

（副査）早稲田大学教授 教育学博士（東京大学） 中村 好男