

2005年1月11日

人間科学研究科長 殿

水野 正樹氏 博士学位申請論文審査報告書

水野 正樹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受けて審査をしてきましたが、2004年12月18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 水野 正樹

2. 論文題名 Heterogeneities in skeletal muscle perfusion and metabolism and their physiological roles (酸素供給および利用の不均一性とその生理学的役割)

3. 本論文の主旨

骨格筋における酸素供給および酸素利用は、異なる筋群間のみならず同一筋内においても不均一であることが動物実験を中心に報告されている。一方、ヒトを対象とした不均一性に関する研究については、酸素供給や酸素利用の定量に関する方法論的な限界もあって、ほとんどなされていないのが現状である。近年、科学技術の発展に伴って、近赤外分光法（NIRS）や陽電子断層撮影法（PET）等の画像診断装置が導入され、ヒト骨格筋における不均一性の定量が可能になってきた。しかしながら、現時点においても、不均一性に関する研究は不十分なままである。運動時における酸素供給と利用ならびに両者の関連性をより正確に理解するためには、不均一性の定量は不可欠である。同時に、これらを背景として不均一性の持つ生理学的意義に関する知見は見当たらず、依然、記述的な報告に留まっているのが現状である。

そこで本論文では、骨格筋における酸素供給および酸素利用の同一筋内における部位差の評価、ならびに同一筋内における部位差が持つ生理学的意義の検討を目的として、4つの研究課題を遂行した。

4. 本論文の概要

本論文は以下の8章から構成されている。

第1章および第2章では、ヒトの不均一性に関わる生理的機能の測定方法、ヒト骨格筋における血流量や代謝の不均一に関する研究結果、および、不均一に関わるメカニズムとその生理学的な役割、等の従来知見を詳細に記述している。そして、それぞれにおける先行研究の問題点を指摘するとともに、これまでの研究において解明されていない点を浮きぼりにした上で、未解明の問題を含めて4つの研究課題を設定した。

第3章～第6章では、酸素供給および利用に関する同一筋内での部位差の検討、血流量における部位差の成因に関する検討、運動時昇圧応答に及ぼす同一筋内における部位によ

る貢献度の検討、昇圧応答に及ぼす冷却部位の検討、の4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】

研究課題1では、安静時ならびに運動後回復期における酸素供給ならびに酸素利用の同一筋内における部位差を評価する目的で、健常成人を対象として、PETを用いて大腿四頭筋における血流量と酸素摂取量を測定した。その結果、安静時における大腿四頭筋の血流量ならびに酸素摂取量に部位差が認められ、近位部から遠位部にかけて血流量と酸素摂取量はともに有意に低下することが明らかとなった。一方、運動後回復期にはこれらに部位差は認められなかったが、安静時からの変化量において部位差が認められ、活動筋近位部と比較して遠位部の回復が遅いことが示唆された。また、PETを用いて空間的分布を定量することによって、経時的な変化からでは観察することができなかった「運動後回復期においても酸素需要に見合った血流調節がなされている」ことを明らかにした。

【研究課題2】

研究課題2では、研究課題1で認められた安静時血流量の部位差の成因を検討することを目的として、健常成人を対象に、PETにより安静時骨格筋の血液体積（血管構造の指標）と血液通過時間（血流速度の指標）を測定した。その結果、血液体積に部位差は認められなかったが、血液通過時間は近位部から遠位部にかけて有意に遅延していた。このことは、安静時における血流量の部位差が、筋線維組成に起因した血管構造の違いによるものではなく、心臓からの物理的距離に依存した血流速度の遅延によるものであることを示唆している。この結果は、血流量における部位差の成因として、新たな可能性を提示するものである。

【研究課題3】

研究課題3では、研究課題1および2で得られた同一筋内の長軸方向での系統的な部位差に着目し、「運動時の昇圧応答への貢献度が同一筋内で異なる」という仮説を検証するとともに、大腿四頭筋の近位部と遠位部間における部位差の生理学的役割について検討することとした。そこで、健常成人を対象として外側広筋の近位部および遠位部における酸素動態をNIRSで測定する一方で、漸増負荷運動時に観察される血圧および血管収縮反応の非直線的な変化（変移点）の出現ポイントを測定して、全身の昇圧応答との関連性について検討した。その結果、活動筋における酸素動態の変移点は、近位部と遠位部とは異なる運動強度で出現することが明らかとなった。このことは、運動中においても酸素供給と利用のバランスが異なるという「運動時における不均一性」を支持するものである。さらに、外側広筋の遠位部においてのみ、酸素動態の変移点と血圧ならびに下肢の血管収縮作用の変移点との間に高い相関関係が認められ、遠位部の局所的変化と全身性の応答が同期することが明らかとなった。このことから、全身性の昇圧応答に影響する活動筋内情報は、同一筋内においても均一ではないことが推察され、また、それは酸素供給および酸素利用の不均一性と関連すると考えられた。

【研究課題4】

研究課題4では、研究課題3で得られた知見を再検証することを目的に、健常成人を対象として、運動時の昇圧応答を減弱させる局所冷却を用いて、冷却部位の違いが昇圧応答に及ぼす影響について検討した。その結果、近位部冷却試行においては非冷却試行と比較して、心拍数、血圧ならびに血管抵抗の変化に差異は認められなかった。一方、遠位部冷却試行においては、非冷却試行ならびに近位部冷却試行と比較して、運動時の血管抵抗の上昇が有意に抑制された。この結果は、研究課題3で得られた知見を支持するものであり、運動昇圧反射に対する貢献度は、活動筋近位部と比較して遠位部で高いことを示唆している。

第7章および第8章では、研究上の方法論的な限界を明らかにするとともに、各研究課題によって得られた成果を相互に検討し、酸素供給および酸素利用ならびにそれらに関連して生起する昇圧応答に影響を及ぼす、同一筋内の部位差について総括している。その上で、骨格筋線維タイプや筋内圧を直接測定することの必要性、骨格筋における求心性神経系の分布や感受性を同定する必要性、および、トレーニングや加齢に伴って変化する不均一性のメカニズムに関する検討の必要性等について、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、安静時、運動時ならびに運動後回復期における大腿四頭筋の酸素供給ならびに酸素利用は長軸方向に対して不均一であり、近位部から遠位部にかけて系統的な部位差があることを明らかにするとともに、特に、運動時にはこの不均一性に関連して、近位部と比較して遠位部で全身の昇圧応答に対する貢献度が高いことを明らかにしたことである。

以上のように、本論文は、これまで動物では示唆されていたものの、ヒトでは明らかとなっていなかった長軸方向での部位差に関して、PET や NRIS を利用することで、同一筋内でも存在することを明らかにしたという点で意義深い。そして、これらの成果は既に国際的な学術雑誌 (J.Appl.Physiol. , Jap.J.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。これらのことより、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

水野 正樹氏 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 村岡 功

(副査) 早稲田大学教授 教育学博士(東京大) 中村 好男

(副査) 早稲田大学教授 医学博士・工学博士(大阪大)

彼末 一之

(副査) 東京都老人総合研究所主任研究員

工学博士(早稲田大) 木村 裕一