

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 宝田雄大

骨格筋は、力学的環境に敏速に反応し、多様な適応を示す。その最も顕著な例は、運動・トレーニングによる労作性肥大と、不活動や除負荷による廃用性萎縮である。これらの適応には、メカニカルストレス、内分泌系、神経系などの要因が複合的に関与するものと考えられるが、その正確なメカニズムは十分には明らかにされていない。経験的には、これらの要因の中でメカニカルストレスが主要なはたらきをなすものとされ、筋肥大のためのトレーニング処方では、等張力性最大筋力 (1RM) の70%以上という高い負荷強度が一般に用いられている。一方、こうした強いメカニカルストレス自体が、虚弱者や高齢者へのトレーニングの適用を妨げる要因にもなってきた。

本論文は、筋の収縮・弛緩にともない、筋内圧の変化に同期して筋内局所循環の一時的な停滞（虚血）と再活性化（再灌流）が起こることに着目し、外的に筋循環をコントロールすることによって、強いメカニカルストレスを伴わずに労作性筋肥大を引き起こすことが可能であることを示した。さらに、労作性筋肥大が、単にメカニカルストレスに対する局所的適応ではなく、内分泌系や中枢神経系の活性化を含む統合された生体適応であることを示唆した。研究の具体的内容は以下のようにまとめられる。

まず、ヒト肘屈筋を対象とし、上腕基部を加圧して筋血流を制限した状態でトレーニング刺激を与えた場合の短期的および長期的効果が調べられた。ドップラーエコー血流計を用いた測定から、100 mmHg の加圧下で低強度 (40%1RM) のトレーニング刺激を与えた場合にのみ、顕著な筋血流の阻害が起こり、またこのとき筋内に著しい乳酸の蓄積が認められた。そこで、同様の条件下 (~110 mmHg の加圧、強度30~50%1RM) で3セット×週2回×4ヵ月のトレーニングを高齢女性に負荷したところ、筋断面積 (MRIによる)、筋力 (等速性筋力計による) のいずれにおいても20%を超える増大が起こった。同一強度、同一容量で筋血流を制限しないトレーニングはほとんど効果を示さなかったことから、これらの効果の主要因は筋血流の制限であることが示唆された。

次に、筋血流制限下でのトレーニングが筋肥大と筋力増強にもたらす著しい効果のメカニズムについての知見を得るため、青年男性の膝伸筋を対象とし、大腿基部を200 mmHg で加圧し、20% 1RM という極低強度のトレーニング刺激を負荷した場合の神経・筋活動と血中ホルモン濃度の変化が調べられた。その結果、筋血流を制限した場合にのみ、筋電図積分値 (iEMG) の著しい増大、および血中ノルアドレナリン、成長ホルモン (GH) 濃度の増加が観察された。特に血中 GH は安静時の場合の約290倍にまで一過的に増加した。これらの変化は、血中乳酸濃度の増加と時間的によく対応することから、筋内代謝産物のクリアランスが阻害されることにより、神経・筋活動が上昇するとともに、代謝物受容反射を介して交感神経と視床下部一下垂体軸が強く刺激されることが示唆された。また、こうした血流制限下、極低強度 (~20%1RM) のトレーニングの長期的効果も調べられ、筋肥大と筋力増大を実際に引き起こすことが確かめられた。

さらに、メカニカルストレスを完全に排除した条件で、筋血流を制限することが筋に対して trophic な効果を及ぼすかが調べられた。前十字じん帯再建手術後の患者を対象とし、ギプス固定した患側の大腿基部を平均 200 mmHg で加圧/除圧する刺激（虚血/再灌流刺激）を、術後3日から14日にか

けて1日2回与えた。その結果、加圧/除圧刺激を与えない群では、膝伸筋で約20%の筋断面積の低下が起こったのに対し、加圧/除圧刺激を与えた群では、これが約8%にまで低減され、筋循環に一時的な変動を与えること自体が効果的に廃用性筋萎縮を低減することが示された。

一方、局所循環を外的にコントロールすることは、血栓の生成などの危険を伴うため、安易に行うことができない。そこで、上述に準じた筋内環境を正常血流下で達成し得るようなトレーニングプログラムを開発することも重要な課題となる。そこで、代謝産物の筋内蓄積が起こりやすくなるように、セット間休息時間をきわめて短くしたプログラムの効果が調べられた。中年女性の膝伸筋を対象とし、低強度（～55% 1RM）、セット間の休息時間が30秒のトレーニングを負荷したところ、10週間で約10%の筋肥大、約14%の筋力増加が認められた。これは、通常のセット間休息時間で行う高強度のトレーニングの効果に匹敵するものであり、セット間休息時間をコントロールすることが、大きな効果を得る上でキーファクターとなることが示唆された。

本論文の内容は、次の2点できわめて意義深いと考えられる：

- 1) 筋血流を適度に制限することにより、低負荷強度の運動のもとでも著しい労作性筋肥大と筋力増加を引き起こすことが可能なこと、また筋血流の制限のみによってギブス固定による筋萎縮を効果的に低減できることを示したこと。こうした方法は、虚弱者や高齢者のためのトレーニング、リハビリテーション、宇宙飛行士のための運動処方など、多方面に応用可能であり、人類の健康と福祉に今後大きく寄与する可能性がある。
- 2) 労作性筋肥大が、循環系、内分泌系、中枢神経系を含む、生体システム全体としての統合された適応であり、特に、循環系がトレーニング刺激から筋肥大に至るシグナル伝達系の一部を担っていることを示したこと。この点については、ヒトを対象とした実験という制約から、詳細なメカニズムにまでは言及できていないが、動物や培養細胞系を用いたさらなる研究への糸口を与えるものと評価できる。

なお、本論文の主要部はすでに、*J. Appl. Physiol.*をはじめ、国際的に高く評価されている雑誌に5編にわたって発表されている。これらの論文はすべて複数名の共著であるが、論文提出者が主体となって研究を遂行したものと判断される。

よって、本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。