

論文審査の結果の要旨

論文提出者 氏名 佐々木 一茂

筋収縮の動的特性は、力と速度という2つのパラメーターによって記述することができる。筋収縮の生理学的研究では、in vitro 再構成運動系、単一筋線維、摘出筋、生体内 (in vivo) など、さまざまなレベルで力と速度が測定され、筋収縮の分子機構に関する多くの知見が得られてきている。中でも、無負荷最大短縮速度 (V_0) は、アクチンとミオシンの相互作用速度 (ATPase 活性) と強く相関することから、身体運動をはじめとするマクロな生体運動においても、筋線維組成、筋線維の動員様式、遺伝的な筋の特性、トレーニング効果などの観点から重要な情報を含むと考えられる。しかし、生体 (身体) 内での V_0 は通常、最大努力下 (maximal voluntary contraction) という特定の条件のもとでの力—速度関係から推定される (推定値としての V_{max}) のが普通であり、精度も情報としての有用性も十分とはいえない。本研究は、単一筋線維の V_0 を測定するために Edman (1978) によって考案された「スラックテスト法」 (slack test) という方法を、ヒト生体内での筋収縮に応用し、日常動作やスポーツ動作にとってより重要な「最大下」 (sub-maximal) での筋活動時の V_0 を測定することにより、筋線維の動員様式や、筋収縮のパフォーマンスに及ぼす遺伝的要因などについて調べたものである。

本研究はまず、装置の開発から始まっている。スラックテスト法の原理は以下のようなものである: 等尺性収縮中の筋線維に、きわめて高速度の急速解放 (quick release) を与えると、一時的に筋線維に「たるみ」 (slack) が生じ、張力レベルはゼロになる。筋線維は引き続き活動状態にあるので、このスラックは、 V_0 に相当する速度の短縮によって解消され、張力の再上昇が起こる。さまざまな距離 (ΔL) の急速解放を与え、張力の再上昇までの時間 (Δt) を測って、それぞれ縦軸、横軸にプロットすると直線関係が得られ、その傾き ($\Delta L / \Delta t$) が V_0 を与える。この方法は、単一筋線維の場合のような、慣性の小さな系では比較的容易であるが、ヒト生体内での収縮に適用するためには、大きな慣性質量を瞬時に超高速度にまで加速し、かつ急減速して止める必要が生じる。さらに、停止時には必然的に大きなアーチファクトが生じることになる。これらの問題点を克服するために、本研究では、比較的慣性モーメントの小さな足関節を対象とする、サーボモータによって予め高速回転させた軸に、クラッチを用いて関節回転軸を急接続する、2 連ブレーキによってなめらかに回転を止める、伝達関数を用いたアルゴリズムによりアーチファクト成分を除去する、などの工夫を行い、解析可能なデータを取得することに成功した。

作成したスラックテスト用ダイナモメータを用い、最初の実験では、足関節底屈筋を対象として、筋力発揮レベルが V_0 に及ぼす効果を調べた。これまでの電気生理学的研究から、生体内の随意筋収縮においては、筋力発揮レベルと運動単位の動員パターンには密接な関係があり、筋力の増大とともに、

小さな運動単位(主に遅筋線維を支配)から大きな運動単位(主に速筋線維を支配)への順に動員が追加されてゆくと考えられてきており、これを「サイズの原理」と呼ぶ。スラックテストによる V_0 の測定の結果、筋力発揮レベルを 10%から 60%MVC(MVC、随意最大収縮)にまで段階的に上げると、 V_0 もそれに応じて増加することが判明した。筋線維レベルでの V_0 では、速筋線維と遅筋線維の間に 5~10 倍程度の差があることから、この結果は、筋力発揮レベルの上昇とともに、速筋線維の動員率が增大することを強く示唆している。こうした事象は、スラックテストによつてのみ捉えられるものであり、筋収縮の力学的特性から「サイズの原理」を支持する世界初の研究成果といえる。また、筋力発揮レベル(=筋活動レベル)に依存して V_0 が変化することに基づき、筋活動レベル—力—速度関係(activation – force – velocity relations)を構築した。この関係は、日常動作やスポーツ動作など、最大下の筋活動レベルで行われる動作のバイオメカニクスの解析にきわめて有用と考えられる。

一方、筋を外的に電気刺激した場合には、随意収縮時のような「サイズの原理」が成り立たない可能性が指摘されている。そこで、電気刺激が比較的容易な前頸骨筋(足関節背屈筋)を対象とし、筋の直接電気刺激が V_0 に及ぼす効果を調べた。その結果、随意収縮では筋力発揮レベルの上昇とともに V_0 の増加が見られたのに対し、電気刺激の場合には、 V_0 は刺激強度(=筋力発揮レベル)に依存せず、常に最大値付近でほぼ一定であった。このことから、電気刺激による収縮では、筋線維の動員に特定の順序性がない、随意収縮とは逆に速筋線維から動員される、などの可能性が示された。

上記のように、随意筋運動では筋力発揮レベルと V_0 の関係には全体として有意な正の相関が認められたが、同時に両者の関係には大きな個人差も認められた。このことは、筋力発揮レベルと V_0 の関係が、筋線維組成、筋収縮とその制御にかかわる遺伝子の多型などの先天的要因や、運動・トレーニング歴などの後天的要因の影響を受ける可能性を示す。本研究では、近年スポーツ競技力との関連性が着目されている α -actinin3 遺伝子(*ACTN3*)の多型と V_0 の関係についての pilot 的実験がなされ、強い関連性はなかったと結論づけている。しかし、本研究の手法を用いることにより、神経・筋系の先天的特性や、トレーニング効果などに関する多くの有用な知見が得られるものと期待される。

以上のように本研究は、新たに開発した装置を用い、ヒト生体内での V_0 の実測を可能にした点できわめて独自性が高く、また将来の発展が期待されるものと認められる。こうした点から、本論文の主要部は、*Journal of Physiology* 誌にも高く評価され掲載されるに至っている。

したがって、本審査会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。