

氏名	櫻井 智野 風
学位(専攻分野の名称)	博士(運動生理学)
学位記番号	乙第 884 号
学位授与の日付	平成 25 年 7 月 20 日
学位論文題目	筋活動による骨格筋損傷とその治癒過程における一酸化窒素の関与
論文審査委員	主査 教授・博士(医学) 樫村 修生 教授・医学博士 田中 越郎 博士(教育学) 川上 泰雄*

論文内容の要旨

筋活動時においては、伸張性収縮の繰り返しにより骨格筋損傷が生じるが、その詳細なメカニズムや回復・治癒過程に関する知見は未だ乏しい。近年、一酸化窒素(NO)と組織の炎症との関連性が報告されている。その役割は酸化ストレスを増大させる一方で、その殺菌力により炎症を縮小するという善悪両面の作用を持つことが知られている。骨格筋損傷の炎症と治癒にNOが関与していることが考えられるが、その詳細は不明である。そこで本研究では動物モデルを用い、筋活動に伴い筋組織中におけるNOの発生と、損傷・治癒との関連を明らかにすることを目的とし、5つの研究を遂行した。

1. メカニカルな筋損傷モデルにおけるNO生成

ラビットの脚部に機械的な伸張性筋損傷モデルを作成した。筋損傷作成後数日遅れて組織内に増加するNOは誘導性NO合成酵素(inducible Nitric oxide synthase:iNOS)由来であり、損傷後4時間および2日後に二峰性の上昇を示すことを見出した。メカニカルな伸張性筋損傷後に引き起こされるNO生成は、筋組織の中に存在するiNOSによって損傷受傷とはタイムラグを置いて発生することが示唆された。

2. 一過性の走運動刺激によるNO生成

機械的に損傷を作成したモデルと実際の筋運動におけるNO生成の差異を調べるために、短時間の急性高強度ランニングを負荷したラットの下肢骨格筋を観察した。NO生成およびiNOS mRNA発現は、走運動3時間後にピークを迎えることを明らかにした。走運動において、筋活動とNO生成には機械的に作成したメカニカルな損傷モデル同様にタイムラグが生じていることが

示唆された。

3. 過重力負荷による筋損傷とNO生成

普段の筋運動と異なるメカニカルストレスである過重力が、骨格筋に及ぼす影響について検討した。短時間の過重力環境に暴露された下肢筋内には機械的損傷モデルと同レベルのNO生成やインターロイキン等の損傷様物質が発生するが、組織学的な損傷を確認することはできなかった。短時間の過重力環境による筋内NO生成は1G環境下の筋損傷とは異なることが示唆された。

4. 筋損傷治癒とNO生成との関連

機械的に作成したメカニカルな筋損傷モデルでは、タンパク分解を促進するプロテアーゼであるCalpainや筋損傷部位の再構築に働く酵素であるMyo-Dが、筋内NO生成と同様に損傷3日以降に上昇した。薬理的にNO生成をブロックすることで、この現象が消滅し治癒が遅れることも明らかになり、損傷後のNO生成がトリガーとなり筋再生が促進されることが示唆された。

5. 筋損傷治癒と遅発性筋痛の関連

機械的に作成したメカニカルな筋損傷モデルにおいて、筋内における発痛物質やその受容体の変化を調べた。筋損傷治癒時における発痛関連タンパクや遺伝子の発現は、NO生成がピークとなる損傷3日以降に上昇することが明らかになった。NOが発痛物質や情報伝達における受容体の発現調節を行うことにより、遅発性筋痛の発生に関与している可能性が示唆された。

これらの検討により、伸張性収縮モデル、高強度走運動、過重力負荷といった筋活動により骨格筋損傷が発生すると、数日のタイムラグを置いてNO生成が増大し、

* 早稲田大学教授(早稲田大学スポーツ科学学術院教授, 運動生理学・バイオメカニクス)

損傷治癒や筋痛の発生に関与することが明らかになった。

審査報告概要

筋活動により骨格筋内では炎症とタンパクの崩壊にともなう損傷を生じ、その後その炎症、損傷および筋痛は治癒に向かうことが知られている。また、筋活動時には骨格筋内の一酸化窒素の生成が増大することも報告されている。本研究では、筋活動により生じる骨格筋の損傷と治癒に対する一酸化窒素の果たす役割について明らかにした論文である。その結果、骨格筋に負荷される筋活動として考えられる高強度走運動、過重力負荷およびメカニカルな伸張性筋収縮モデルを用いた場合、骨格筋損傷が発生し、その後タイムラグで一酸化窒素の生成が増

大し、それが損傷治癒や筋痛の発生に関与していることが明らかになった。また、メカニカルな伸張性収縮による筋損傷モデルにおいて、筋損傷と治癒過程では筋内の発痛物質や情報伝達における受容体の発現調節を行うことが、遅発性筋痛の発生に関与している可能性が示唆された。本研究は、筋活動にともなう損傷から治癒に至る生理的メカニズムについて、一酸化窒素の生成増大が深く関与するという新知見が得られた。

よって、審査員一同は博士（運動生理学）の学位を授与する価値があると判断した。