

氏名・本籍	三浦 康平 (和歌山県)
学位の種類	博士 (生命システム科学)
学位記番号	博甲 第56号
学位授与の日付	令和3年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)
学位論文題目	下肢自転車運動時における上腕動脈シェアストレスの調節機序の解明とその応用
学位論文審査委員	主査 教授 福場 良之 副査 教授 北台 靖彦 教授 原田 俊英 教授 谷本 昌太

学位論文の要旨

運動による抗動脈硬化作用は主に基礎疾患の改善を介した二次的効果によるものと考えられていたが、近年、血管への直接的効果の存在が認識されるようになってきた。動脈血管への恩恵的效果とは、運動時、運動肢への血流増加に伴って、血管壁へのシェアストレス (SS : shear stress) の増加とその様相 (1心拍動周期中にみられる順向と逆向のSSから構成) の変容が血管内皮細胞への刺激となつて、その機能が改善することである。さらに、この直接的効果は運動肢内に限定されたものではなく、非運動肢内の血管にまで及ぶ。しかし、非運動肢内の血管へ抗動脈硬化作用が波及する機序については、運動肢と同様なSSの関与が想定されているが、その詳細な機序は必ずしも十分に解明されていない。そこで本研究では、下肢自転車運動中、非運動肢である上腕動脈 (BA : brachial artery) のSS (BA-SS) の調節機序の解明を試み、またその結果に基づいて応用的な検討を行った。

第1章では、以下のような、研究目的へ至る背景について述べる。まず、動脈硬化の一般的な病因論について概括し、血管内皮機能障害のメカニズムと、現在、各種領域で頻用されている血管内皮機能の評価法 (FMD : flow-mediated dilation) の考え方とその実際について述べた。次に、運動時の循環器系機能、特に非運動肢へのSS応答に関する先行研究の内容をまとめた。さらに、本研究と密接に関連する、下肢運動中のBA-SSの様相とその規定要因に関する先行研究をまとめた。その結果、血管内皮機能を正常に保持あるいは改善させるためには、順向SSの増加と逆向SSの減少・消失が重要であると考えられる。下肢動的運動を継続すると、非運動肢である上肢内のBA-SSは増加していく。この増加には、体温調節系の一つである熱放散反応による皮膚血流の増加が関与している可能性が高い。この点に関して、Simmonsらは、BAの血液の流れ込み先である肘から先の皮膚血流が、BA-SSへ強く関与することを報告した。皮膚は有毛部と無毛部の2つの異なる血流調節機構を有する領域があり、BAの下流域には有毛部 (前腕部と手背部) と無毛部 (手掌部) が混在する。彼らの研究では、下肢自転車運動時のBA-SS応答に対して、どちらの皮膚領域がより大きく関与しているのかは明らかにできていない。そこで本研究は、この点を明らかにすることで、下肢自転車運動時におけるBA-SS応答の調

節機序についての新たな知見を得ることを第一の目的とした。さらにその結果に基づいて、抗動脈硬化作用を高める方法につながる実学的な知見を得ることを第二の目的とした。

第2章では、先述したSimmonsらの研究で残された課題を明らかにするために、下肢自転車運動中に、彼らと同様な肘から先の有毛部と無毛部の両皮膚領域への冷却刺激だけでなく、無毛部のみへ刺激を行う条件を加えることで、下肢自転車運動中のBA-SS応答に対する下流の皮膚血流調節の影響を、有毛部と無毛部に分けて検討した。さらに温熱刺激についても同様なプロトコルを行い、その影響を併せて検討した。両皮膚領域への寒冷刺激では、BA-SS応答は順向SSの減少、逆向SSの増加がみられ、同時に有毛部の前腕部皮膚血管コンダクタンス（VC：vascular conductance）と無毛部の手掌部皮膚VCがそれぞれ低下した。一方、無毛部のみへの刺激では、BA-SS応答に有意な変化はなかった。両皮膚領域への温熱刺激では、冷却刺激とほぼ逆な応答がみられたが、無毛部のみへの刺激では有意な変化はなかった。これらの結果から、下肢自転車運動中、非運動肢のBA-SS応答には、主に有毛部の皮膚血流調節が関与していることを明らかにした。

第3章では、前章での結果を踏まえ、下肢自転車運動時、肘から先の有毛部皮膚領域に冷却あるいは温熱刺激を行い、皮膚血流を人為的に増減させると、上流のBAの血管内皮機能（FMDによる評価）にどのような影響が及ぶかを検討した。冷却刺激を伴った運動では、運動単独の場合と比較して、BA-SS応答には順向SSの減少、逆向SSの増加がみられ、BAの血管内皮機能は低下した。一方、温熱刺激を伴った運動では、冷却刺激とは逆のBA-SS応答が起こり、BAの血管内皮機能は上昇傾向を示した。さらに、運動中におけるBA-SS応答の様相である順向SSや逆向SSと、運動後の血管内皮機能の変化の間には、想定されたような関連性が認められた。これらの結果から、下肢自転車運動中にBA-SSを調節する有毛部皮膚領域へ温冷刺激を加えると、BAの血管内皮機能に急性の付加的な効果が惹起されることを明らかにした。

第4章では、本研究の総括と今後の展望を述べる。本研究は、下肢自転車運動中、非運動肢であるBA-SS応答に対する下流の皮膚VCの影響を、神経支配の異なる有毛部と無毛部の領域に分けて検討した初めての研究である。その成果として、下肢自転車運動時におけるBA-SS応答には、血管の拡張と収縮の両作動性を有する有毛部皮膚領域での血流調節が大きく関与していることを立証した。また、下肢自転車運動中に前腕部へ温熱刺激を行い、皮膚血流を人為的に増加させることで、非運動肢であるBAの血管内皮機能のさらなる上昇が望める可能性を明示した。したがって、運動能力が低く、身体への負担が大きいことから強い負荷を課すことが困難な対象者（例えば心不全患者）には、効果が低いとされる低強度の運動であっても前腕部へ温熱刺激を加えることで、中心循環に大きな影響を与えることなく、非運動肢への有益な抗動脈硬化作用が得られる可能性があると考えられる。