

2009. 10

特集号



(題字：相良祐輔学長)

# 国立大学法人 高知大学学報

## 高知大学学位授与記録第三十五号

総務課広報室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第15条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

# 高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲医博第 97 号	半田 武巳	Anti-Alzheimer's Drug, Donepezil, Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Mice (抗アルツハイマー病薬, ドネペジル, は慢性心不全マウスの長期生存率を劇的に改善させる)	1
甲医博第 98 号	品原 正幸	Plasma adiponectin levels are increased despite insulin resistance in corticotropin-releasing hormone transgenic mice, an animal model of Cushing syndrome (クッシング症候群モデルマウスでは、インスリン抵抗性が存在するにもかかわらず、血中アディポネクチンは高値を示す)	6
甲医博第 99 号	竹林 秀晃	Interaction interference between the arm and the leg: The division of attention through the regulation of muscle force (上下肢間相互妨害作用 筋力調節における注意の分割)	11

氏名(本籍)	半田 武巳(岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第97号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成21年7月31日
学位論文題目	Anti-Alzheimer's Drug, Donepezil, Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Mice (抗アルツハイマー病薬, ドネペジル, は慢性心不全マウスの長期生存率を劇的に改善させる)
発表誌名	Journal of Cardiac Failure (in press)

審査委員	主査	教授	横山	正尚
	副査	教授	杉浦	哲朗
	副査	教授	土居	義典

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 半田 武巳

## 論文題目

Anti-Alzheimer's Drug, Donepezil, Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Mice

(抗アルツハイマー病薬, ドネペジル, は慢性心不全マウスの長期生存率を劇的に改善させる)

(論文要旨)

我々はこれまでラット慢性心不全モデルを対象とし、慢性迷走神経刺激を介したアセチルコリン誘導が劇的に生存率を改善させる事を報告してきた。アセチルコリンの有する心筋保護効果は心拍数減少効果と無関係な作用である事を *in-vitro*, *in-vivo* の実験系で確認し報告している。しかし、臨床応用を考慮した場合、迷走神経刺激は侵襲的な手法であり安全性に不明な点も存在している。そこで、臨床的に使用されている薬剤を用いた治療方法を確立するために、容量負荷心不全マウスモデルを対象とし、アルツハイマー病治療薬として現在使用されているドネペジル (コリンエステラーゼ阻害薬) 慢性経口投与による心筋リモデリング及び生存率改善に及ぼす影響を検討した。

実験モデルとして腹部大動脈一下大静脈シャントによるマウス容量負荷心不全モデルを作製した。実験モデルでの心不全進行自然歴を確認するために、術後 4 週間目にモデルを無作為に抽出し、覚醒時心拍数血圧測定、麻酔下 *in-situ* 左心室圧測定、*ex-vivo* ランゲンドルフ灌流心による左室圧-容量曲線作成を行い心不全の進行を評価した。無作為サンプルで心不全の進行を確認した後に、治療群、無治療群を無作為に分類し、治療群には 5 mg/kg/day のドネペジル経口投与を開始した。治療 4 週間後 (術後 8 週間) をエンドポイントとし、心不全改善の評価項目として覚醒時心拍数血圧測定、麻酔下 *in-situ* 左心室圧測定、*ex-vivo* ランゲンドルフ灌流心による左室圧-容量曲線の作成を行い、RT-PCR 法を用いて心筋内脳性利尿ペプチド(BNP)mRNA 発現量を定量化した。また、細胞生存シグナルとして心筋内 pAkt, VEGF 蛋白発現量を Western blot 法で定量化した。生存率は治療開始後 50 日をエンドポイントとした。

心不全治療群(n=20)では無治療群(n=20)と比較して、有意差を持って左室拡張末期圧(EDP)の低下 ( $14.9 \pm 0.8$  vs  $10.2 \pm 1.6$  mmHg,  $p < 0.05$ )、左室収縮性 ( $dp/dt_{max, Ees}$ ) の維持 ( $4506 \pm 997$  vs  $5961 \pm 562$  mmHg/s,  $0.96 \pm 0.09$  vs  $1.47 \pm 0.05$  mmHg/ $\mu$ L,  $p < 0.05$ )、心不全マーカーである BNPmRNA 発現量の減少 ( $0.56 \pm 0.08$  vs  $0.37 \pm 0.06$  a.u.,  $p < 0.05$ ) という結果が得られた。また、治療群での両心室重量は有意差を持って低値 ( $6.07 \pm 0.78$  vs  $5.64 \pm 0.68$  mg/g,  $p < 0.05$ )であり、エンドポイントでの生存率も劇的に改善されていた (54% versus 81%,  $P < 0.05$ )。心筋内 pAkt, VEGF 蛋白量も同様に治療群で有意差を持って増加していた (pAkt/Akt;  $0.08$  vs  $0.41$ ,  $p < 0.05$ ; VEGF;  $12868$  vs  $23207$  a.u.,  $p < 0.05$ )。

血行動態的な解析、BNPmRNA 定量化及び生存率解析により、経口ドネペジル投与によるアセチルコリンを介した心不全改善効果が観察された。臨床的な心不全治療として心拍数減少効果による心筋酸

酸素消費量減少を目的とした $\beta$ ブロッカー投与が一般に行われているが、今回のドネペジル投与量は Sham 群マウスに対して心拍数減少効果を出現させない量である事を確認している。この結果よりドネペジル投与による心不全改善効果は、迷走神経刺激と同様に一般に予想される心拍数減少効果とは無関係であると考えられた。作用機序仮説としては、アセチルコリンを介した心筋内 PI3K/Akt/VEGF, 細胞生存シグナル系の活性化が考えられた。我々の報告した in-vitro, 及び慢性迷走神経刺激モデルによる実験系でも同様の結果が得られている。我々はアルツハイマー病患者での心事故発生率はドネペジル投与群で有意に減少したという後ろ向き試験結果を報告しているが、この臨床研究結果を補強する動物モデルによる実験結果であると考えている。今回の結果により、経口ドネペジル投与により誘導されたアセチルコリンは心筋ポンプ失調及び心筋リモデリングの進行を抑制し、心不全での生存率を改善させる事が分かった。新たな心不全治療法として確立するために、今後は作用機序のより詳細な解析と前向き臨床研究計画の作成が必要であると考えている。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	半 田 武 巳
審 査 委 員	主 査 氏 名	横 山 正 尚 <span style="float: right;">印</span>
	副 査 氏 名	杉 浦 哲 朗 <span style="float: right;">印</span>
	副 査 氏 名	土 居 義 典 <span style="float: right;">印</span>

題 目     Anti-Alzheimer's Drug, Donepezil, Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Mice  
             (抗アルツハイマー病薬, ドネペジル, は慢性心不全マウスの長期生存率を劇的に改善させる)

著 者     Takemi Handa, Rajesh G Katare, Yoshihiko Kakinuma, Mikihiko Arikawa, Motonori Ando, Shiro Sasaguri, Fumiyasu Yamasaki, Takayuki Sato

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ ),     年 月  
             Journal of Cardiac Failure (in press)

### 要 旨

申請者のグループは、これまでラット慢性心不全モデルを対象とし、慢性迷走神経刺激を介したアセチルコリン誘導が生存率を改善させる事を報告してきた。アセチルコリンの有する心筋保護効果は心拍数減少効果と無関係な作用である事も報告している。しかし、迷走神経刺激は侵襲的な手法であり安全性に不明な点も存在している。そこで、臨床的に使用されている薬剤を用いた治療方法を確立するために、容量負荷心不全マウスモデルを対象とし、アルツハイマー病治療薬として現在使用されているドネペジル(コリンエステラーゼ阻害薬)慢性経口投与による心筋リモデリング及び生存率改善に及ぼす影響を検討した。

実験モデルとして腹部大動脈一下大静脈シャントによるマウス容量負荷心不全モデルを作製した。術後4週間目にモデルを無作為に抽出し、覚醒時心拍数血圧測定、麻酔下 in-situ 左心室圧測定、ex-vivo ランゲンドルフ灌流心による左室圧-容量曲線作成を行い心不全の進行を確認した。治療群、無治療群を無作為に分類し、治療群には 5 mg/kg/day のドネペジル経口投与を開始した。治療4週間後(術後8週間)をエンドポイントとし、心不全改善の評価項目として覚醒時心拍数血圧測定、麻酔下 in-situ 左心室圧測定、ex-vivo ランゲンドルフ灌流心による左室圧-容量曲線の作成を行い、RT-PCR法を用いて心筋内脳性利尿ペプチド(BNP)mRNA発現量を定量化した。また、細胞生存シグナルとして心筋内 pAkt, VEGF 蛋白発現量を Western blot 法で定量化した。生存率は治療開始後50日をエンドポイントとした。

心不全治療群(n=20)では無治療群(n=20)と比較して、有意差を持って左室拡張末期圧(EDP)の低下 ( $p<0.05$ )、左室収縮性 ( $dp/dt_{max}$ , Ees) の維持 ( $p<0.05$ )、心不全マーカーである BNP mRNA 発現量の減少 ( $p<0.05$ ) という結果が得られた。また、治療群での両心室重量は有意差を持って低値

( $p < 0.05$ )であり、エンドポイントでの生存率も改善されていた (54% versus 81%,  $P < 0.05$ )。心筋内 pAkt, VEGF 蛋白量も同様に治療群で有意差を持って増加していた ( $p < 0.05$ )。

血行動態的な解析、BNP mRNA 定量化及び生存率解析により、経口ドネペジル投与による心不全改善効果が観察された。今回のドネペジル投与量は Sham 群マウスに対して心拍数減少効果を出現させない量である事を確認している。この結果よりドネペジル投与による心不全改善効果は、迷走神経刺激と同様に一般に予想される心拍数減少効果とは無関係であると考えられた。作用機序仮説としては、アセチルコリンを介した心筋内 PI3K/Akt/VEGF 細胞生存シグナル系の活性化が考えられた。申請者らの報告した in-vitro, 及び慢性迷走神経刺激モデルによる実験系でも同様の結果が得られている。アルツハイマー病患者での心事故発生率はドネペジル投与群で有意に減少したという後ろ向き試験結果を報告しているが、この臨床研究結果を補強する動物モデルによる実験結果であると考えている。今回の結果により、経口ドネペジル投与により誘導されたアセチルコリンは心筋ポンプ失調及び心筋リモデリングの進行を抑制し、心不全での生存率を改善させる事が分かった。新たな心不全治療法として確立するために、今後は作用機序のより詳細な解析と前向き臨床研究計画の作成が必要であると考えている。

#### 審査の状況

審査員からは以下のような質問や議論がなされた。

1. 心不全モデルの心拍数が減少している機序は？ 一般的に慢性心不全では心拍数は増加すると思われるが、このモデルで何故、慢性期に心拍数が減少するのか？
2. 投与量は適切か？ 人に比べてマウスでは非常に多量投与が為されているが、これは適切か？
3. 他のコリンエステラーゼ阻害薬の心機能改善のデータは無いのか？
4. ドネペジルの作用機序に関して、今後の研究課題として何か考えているか？
5. ドネペジルの中枢作用は考えられないか？
6. ドネペジルのアルツハイマー病への治療効果の主作用は？
7. ラットではなく、マウスを用いたランゲンドルフというあえて困難な手技を選んだ理由は？
8. 心不全の改善指標として、ANP と BNP を測定しているが他のマーカーは調べていないのか？
9. グループから出ている過去の臨床報告に対する詳しい内容に関しての質問。

これらの質問に対して、申請者は概ね適切な回答をした。さらに、今後の展開に関しても予備のスライドで新しいデータを紹介し、研究の発展性を示した。また、発表態度、スライド内容も優れていた。以上より、審査員一同、研究成果は参考論文として提出された他の論文と共に、学位論文の研究内容として十分なものであると判断した。

氏名(本籍)	品原 正幸 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第98号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成21年7月31日
学位論文題目	Plasma adiponectin levels are increased despite insulin resistance in corticotropin-releasing hormone transgenic mice, an animal model of Cushing syndrome (クッシング症候群モデルマウスでは、インスリン抵抗性が存在するにもかかわらず、血中アディポネクチンは高値を示す)
発表誌名	Endocrine Journal (in press)
	<b>審査委員</b> 主査 教授 高尾 俊弘 副査 教授 梶 秀人 副査 教授 横山 彰仁

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 品原 正幸

## 論文題目

Plasma adiponectin levels are increased despite insulin resistance in corticotropin-releasing hormone transgenic mice, an animal model of Cushing syndrome

(クッシング症候群モデルマウスでは、インスリン抵抗性が存在するにもかかわらず、血中アディポネクチンは高値を示す)

(論文要旨)

【目的】クッシング症候群や副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）内服者など、血中グルココルチコイドが過剰な状態ではインスリン抵抗性、耐糖能障害が生じるが、その分子機序については明らかにされていない。一方、アディポネクチンは近年発見された脂肪組織から分泌される分子（アディポカイン）であるが、インスリン感受性を改善する作用を有し、肥満やインスリン抵抗性が存在すると血中アディポネクチン濃度は低下することが知られている。今回我々は、グルココルチコイド過剰の際に生じるインスリン抵抗性発症にアディポネクチンが関与するか否かを明らかにするために、クッシング症候群モデルである Corticotropin-releasing hormone (CRH) 過剰発現マウスを用いた検討を行った。

【方法】雄性の CRH 過剰発現マウス (CRH-Tg) および野生型マウス (WT) を用いて以下の検討を行った。組織でのアディポネクチン (AdN) mRNA はリアルタイム PCR、蛋白レベルはウエスタンブロットにて定量。血中 AdN、コルチコステロン (CORT)、インスリン濃度は ELISA または RIA キットにて測定した。

(実験 1) 10 週齢の WT および CRH-Tg に対して糖負荷試験 (2g/kg)、およびインスリン負荷試験 (0.7unit/kg) を行い、経時的に血糖値を測定、評価した。

(実験 2) 6 または 14 週齢の WT および CRH-Tg の体重、脂肪重量を測定。脂肪組織における AdN mRNA、蛋白レベルを定量。血中 AdN、CORT、インスリン濃度をそれぞれ測定した。

(実験 3) 12 週齢の WT および CRH-Tg を用いて両側副腎摘除または偽手術を行い、実験 2 同様の因子を解析した。

【結果】CRH-Tg では血中コルチコステロン濃度が著明に高値 (WT  $13.5 \pm 2.7$ , CRH-Tg  $175.3 \pm 36.5$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) であり、また肥満 (脂肪量増加)、耐糖能異常、インスリン抵抗性などのクッシング徴候が認められた。CRH-Tg の脂肪組織におけるアディポネクチン (AdN) mRNA、蛋白量は WT と比較すると有意な減少が認められたが、血中 AdN 濃度は CRH-Tg において (組織とは逆に) 有意な増加が認められた (WT  $19.7 \pm 2.5$ , CRH-Tg  $32.4 \pm 3.1$   $\mu$ g/ml,  $p < 0.05$ )。CRH-Tg に副腎摘除 (ADX) を行うと、血中コルチコステロン濃度

の低下に伴って上記のクッシング徴候の改善・消失が認められ、血中 AdN 濃度は有意な減少が見られた (WT/sham  $9.4 \pm 0.5$ , CRH-Tg/sham  $15.7 \pm 2.0$ , CRH-Tg/ADX  $8.5 \pm 0.4 \mu$  g/ml)。

【考察】これまでの脂肪細胞を用いた *in vitro* での検討では、グルココルチコイドはアディポネクチン (AdN) mRNA 発現量を減少させるとの報告があり、この点については我々の CRH-Tg 脂肪組織でも同様の結果が得られた。また健常人にグルココルチコイドを投与した検討やクッシング症候群患者を対象とした検討では、明らかな血中 AdN の変化が認められなかったとの報告がある。今回の我々の検討により、生体においてはグルココルチコイド過剰状態で血中 AdN が増加することが初めて明らかとなった。すなわちグルココルチコイド過剰により生ずるインスリン抵抗性の発症に AdN の関与は少ないことが示された。グルココルチコイド過剰下で脂肪組織 AdN 発現量は低下しているにもかかわらず、血中 AdN が逆に増加する機序は不明であるが、(1) グルココルチコイドが血中 AdN 蛋白の分解を阻害する可能性や、(2) グルココルチコイドにより (骨格筋、肝臓などで) AdN 抵抗性が生じる可能性などが考えられる。これらについては今後の検討課題としたい。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名
	品 原 正 幸
審 査 委 員	主 査 氏 名    高 尾 俊 弘 
	副 査 氏 名    椛    秀 人    印
	副 査 氏 名    横 山 彰 仁    印

題 目    Plasma adiponectin levels are increased despite insulin resistance in corticotropin-releasing hormone transgenic mice, an animal model of Cushing syndrome  
 (クッシング症候群モデルマウスでは、インスリン抵抗性が存在するにもかかわらず、血中アディポネクチンは高値を示す)

著 者    Masayuki Shinahara, Mitsuru Nishiyama, Yasumasa Iwasaki, Shuichi Nakayama, Toru Noguchi, Machiko Kambayashi, Yasushi Okada, Masayuki Tsuda, Mary P Stenzel-Poore, Kozo Hashimoto, Yoshio Terada

発表誌名、巻(号)、ページ(    ~    ),    年    月  
 Endocrine Journal (in press)

### 要 旨

【目的】クッシング症候群や副腎皮質ステロイド(グルココルチコイド)内服者など、血中グルココルチコイドが過剰な状態ではインスリン抵抗性、耐糖能障害が生じるが、その分子機序については明らかにされていない。一方、アディポネクチンは近年発見された脂肪組織から分泌される分子(アディポカイン)であるが、インスリン感受性を改善する作用を有し、肥満やインスリン抵抗性が存在すると血中アディポネクチン濃度は低下することが知られている。今回申請者らは、グルココルチコイド過剰の際に生じるインスリン抵抗性発症にアディポネクチンが関与するか否かを明らかにするために、クッシング症候群モデルである Corticotropin-releasing hormone (CRH) 過剰発現マウスを用いた検討を行った。

【方法】雄性の CRH 過剰発現マウス (CRH-Tg) および野生型マウス (WT) を用いて以下の検討を行った。組織でのアディポネクチン (AdN) mRNA はリアルタイム PCR、蛋白レベルはウエスタンブロットにて定量した。血中 AdN、コルチコステロン (CORT)、インス

リン濃度は ELISA または RIA キットにて測定した。

(実験 1) 10 週齢の WT および CRH-Tg に対して糖負荷試験 (2g/kg)、およびインスリン負荷試験 (0.7unit/kg) を行い、経時的に血糖値を測定、評価した。

(実験 2) 6 または 14 週齢の WT および CRH-Tg の体重、脂肪重量を測定。脂肪組織における AdN mRNA、蛋白レベルを定量。血中 AdN、CORT、インスリン濃度をそれぞれ測定した。

(実験 3) 12 週齢の WT および CRH-Tg を用いて両側副腎摘除または偽手術を行い、実験 2 同様の因子を解析した。

【結果】 CRH-Tg では血中コルチコステロン濃度が著明に高値であり、また肥満 (脂肪量増加)、耐糖能異常、インスリン抵抗性などのクッシング徴候が認められた。CRH-Tg の脂肪組織におけるアディポネクチン (AdN) mRNA、蛋白量は WT と比較すると有意な減少が認められたが、血中 AdN 濃度は CRH-Tg において組織とは逆に有意な増加が認められた。CRH-Tg に副腎摘除 (ADX) を行うと、血中コルチコステロン濃度の低下に伴って上記のクッシング徴候の改善・消失が認められ、血中 AdN 濃度は有意な減少が見られた。

以上より、生体においてはグルココルチコイド過剰状態で血中 AdN が増加することが初めて明らかとなった。すなわちグルココルチコイド過剰により生ずるインスリン抵抗性の発症に AdN の関与は少ないことが示された。グルココルチコイド過剰下で脂肪組織 AdN 発現量は低下しているにもかかわらず、血中 AdN が逆に増加する機序としてはグルココルチコイドが血中 AdN 蛋白の分解を阻害する可能性や、グルココルチコイドにより骨格筋、肝臓などで AdN 抵抗性が生じる可能性などが考えられた。

本論文は、グルココルチコイド過剰状態において AdN 抵抗性が関与する新たなインスリン抵抗性のメカニズムの可能性を示したものといえ、本研究の発展により今後肥満等によるインスリン抵抗性の機序解明とそれらの治療に繋がる可能性がある。よって、本論文は、高知大学博士 (医学) に値すると判断した。

氏名(本籍)	竹林 秀晃 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第99号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成21年7月31日
学位論文題目	Interaction interference between the arm and the leg: The division of attention through the regulation of muscle force (上下肢間相互妨害作用 筋力調節における注意の分割)
発表誌名	Human Movement Science (in press)

審査委員	主査	教授	椛	秀人
	副査	教授	加藤	邦夫
	副査	教授	谷	俊一

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 竹林 秀晃

論文題目 **Interaction interference between the arm and the leg :  
The division of attention through the regulation of muscle force**  
(上下肢間相互妨害作用 筋力調節における注意の分割)

(論文要旨)

両側の腕や脚を同時に使用した場合、一側の腕や脚を単独に使用した場合と比較して筋力低下や反応時間の遅延などが認められる。この現象は、両側性機能低下 (bilateral deficit) として報告されている。bilateral deficit のメカニズムは、いくつか提唱されているが、その一つに注意の分散の関与が考えられている。この注意の分散に着目すれば、bilateral deficit の現象は、両側の四肢だけでなく、上下肢同時運動においても認められる可能性がある。本研究の目的は、上下肢同時運動において bilateral deficit と同様の現象が認められるのか、また上肢筋力調節への注意の分散により下肢筋力への影響が認められるのかを検討することである。

対象は、健常男性 6 名 (22.0±2.6 歳) である。測定肢位は、椅坐位にて上肢は肘関節 90 度屈曲位での肘屈曲等尺性運動、下肢は左膝関節 90 度屈曲での膝伸展等尺性運動とした。測定課題は、①上肢・下肢各々の単独最大運動課題、②上下肢同時最大運動課題、③一側上肢の筋力調節 (最大筋力の 25%・50%・75%) と同時に左膝伸展の最大筋力発揮を行う運動課題とした。上下肢同時運動課題では、左上肢・左下肢パターン (同側性) と右上肢・左下肢パターン (対側性) で行った。左膝伸展筋力は、Hand Held Dynamometer (アニメ社製) にて計測した。なお、注意の方向性を統一するために筋力調節は、一定水準 (目標値±10%以内) で保持することを絶対条件とした。

パラメータは、各運動課題時の左膝伸展筋力値と上下肢同時運動課題における Bilateral Index (〔両側同時筋力値/単独筋力値〕×100]-100) を算出した。統計学的分析は、Friedman test と多重比較法 (Bonferroni type), Wilcoxon test を用いて検討した。

結果は、上下肢共に単独運動よりも上下肢同時運動において有意に筋力が低下した ( $p<0.05$ )。このことから、上下肢同時運動においても bilateral deficit と同様の現象が認められた。さらに、Bilateral Index は、上肢よりも下肢の方がより低値を示した ( $p<0.05$ )。これは、過去の bilateral deficit の報告において、両下肢同時運動の Bilateral Index が低値を示しているのと共通している。また、上肢の筋力調節レベルが低い 25% での左膝伸展最大筋力が有意に低下した ( $p<0.05$ )。同側性・対側性パターンでは、同側性パターンで低下する傾向にあるものの有意差は認められなかった。

今回の実験は、筋力調節に注意を向けさせ、その筋力調節量を変化させることで提唱されているメカニズムの一つである注意の分散を操作したものである。本研究の課題は、上肢は筋力調節、下肢は最大筋力発揮という上下肢の筋出力レベルが異なる二つの task を同時に処理する必要があり、

中枢神経系は二つの運動プログラムの処理が必要であるため、相互に干渉しあうことが考えられる。このため、上肢の筋力調節に注意が奪われ下肢の最大筋力が低下したと考えられ、上下肢間の妨害作用と解釈できる。また、上肢の筋力調節における注意の分散は、下肢の最大筋力に影響を及ぼし、筋力調節量に影響を受けることが明らかになった。本研究の結果は、複数体肢の同時運動は、bilateral deficit のみならず、上下肢同時運動でも認められることを明らかにし、筋力調節量の変化は注意の分散に影響を与えることを示唆している。

最後に、本研究の意義は、上下肢同時運動におけるパフォーマンスへの影響の理解を深めることにある。そして、筋力調節量の変化が注意を操作する方法の一つであり、筋力トレーニング等の方法論の一助になると考えている。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	竹 林 秀 晃
審 査 委 員	主 査 氏 名	権 秀 人 
	副 査 氏 名	加 藤 邦 夫 
	副 査 氏 名	谷 俊 一 

題 目     Interaction interference between the arm and the leg: The division  
of attention through the regulation of muscle force  
(上下肢間相互妨害作用 筋力調節における注意の分割)

著 者     Hideaki Takebayashi, Fumio Yagi, Kenzo Miyamoto, Shu Morioka,  
Shoko Miyamoto, Yutaka Takuma, Yoshikazu Inoue, Takao Okabe,  
Koji Takimoto

発表誌名、巻(号)、ページ(    ~    ),    年   月  
Human Movement Science (in press)

### 要 旨

多くの身体運動は左右の四肢の巧みな協調により達成されることから、筋力評価や筋力トレーニングにおいても左右肢間の動きを考慮した視点が必要である。しかしながら、これまでの筋力評価や筋力トレーニングの多くは、徒手筋力検査法や等速運動機器などを用いて、一側を対象として行なわれ、左右肢間の相互作用を十分に考慮したものではなかった。その理由として、複数体肢の運動が筋力や運動スキルにどのような影響を及ぼすのかについては十分には理解されていないことがあげられる。複数体肢の運動が筋力に及ぼす影響については、両側の上肢または下肢を同時に使用した場合、一側の上肢または下肢を単独に使用した場合と比較して筋力低下や反応時間の遅延などが起こることが報告されている。この現象は *bilateral deficit* と呼ばれ、そのメカニズムの一つとして注意の分散が関与するとの考えが提唱されている。この注意の分散に着目すれば、上肢あるいは下肢の両側同時運動で認められた筋力低下は、上下肢同時運動においても認められる可能性がある。

そこで申請者らは、上下肢同時運動により上肢あるいは下肢の筋力の低下が起こ

るのか、また上肢の異なる筋力調節レベルに注意を払わせたときに下肢筋力はどのように影響をうけるのかについて検討を行った。

平均 22 歳の健常男性 6 名を対象とし、上肢には肘屈曲等尺性運動を、下肢には膝伸展等尺性運動を行わせた。具体的には、①上下肢各々の単独肢運動時の最大筋力、②上下肢同時運動時の最大筋力、③一側上肢の筋力を最大筋力の 25%、50%、75% に保つように注意を向けさせると同時に行わせた左膝伸展の最大筋力が計測された。得られた成績を纏めると次のようになる。

- 1) 上下肢共に単独運動よりも上下肢同時運動において筋力が有意に低下した。
- 2) 上下肢同時運動で認められた筋力低下は、上肢よりも下肢に有意に大きく現れた。
- 3) 上肢の筋力調節レベルが低い 25%での左膝伸展最大筋力が有意に低下した。

以上の成績は、上下肢同時運動により上下肢共に筋力が低下することを示すとともに、複数肢の同時運動による筋力低下のメカニズムに注意の分散が関与するという考えを支持している。本研究の成績はまた、筋力調節レベルの変化が注意の分散に影響を与えることを示唆している。言い換えれば、筋力調節レベルを変化させることによって注意を操作することができるということである。上下肢同時運動課題においては、上肢の筋力調節と下肢の最大筋力発揮という二つの異なるタスクを同時に処理することが必要であるため、二つのタスク間で干渉が起こり、下肢の最大筋力が低下したと考察されている。

以上より、申請者らの論文は、運動制御メカニズムの解明のみならず、筋力トレーニング等の方法論の確立にも寄与することが期待される。よって審査員一同は、本論文を高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと認定した。