

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教授：竹森 重 筋生理学, 体力医学  
講師：山内 秀樹 体力医学

### 教育・研究概要

#### I. 高齢期における萎縮筋の再荷重による筋量回復の遅延

非荷重により萎縮した筋は再荷重で筋量や最大張力を回復するが、高齢期ではその回復が遅延する。この高齢期における回復遅延は非荷重による萎縮が単に激しいことだけで説明がつかぬのだろうか。そこで、骨格筋の非荷重萎縮に対する再荷重と抵抗運動の回復効果に年齢が与える影響とその理由とを調べた。若齢期と高齢期の F344 系雌ラットを再荷重前対照群、再荷重後対照群、非再荷重群、再荷重群、再荷重運動群に群分けした。非荷重とその後の再荷重期間はともに 3 週間とした。再荷重運動群は抵抗運動を 1 日 1 回 30 分間、週 6 日の頻度で負荷した。また、高齢期ラットには再荷重運動群に週 3 日負荷群も設定した。被検筋は速筋の足底筋とした。高齢期では若齢期に比べて、非荷重に伴う生理学的横断面積、最大筋力の低下は確かに顕著だった。これらの非荷重による低下は、若齢期では今回の再荷重で対照レベルまで回復したが、高齢期では対照レベルまでは回復しなかった。非荷重による Nedd4 と Beclin1 のタンパク質発現量増加が高齢期においてのみ観察されたが、再荷重後には対照レベルまで戻った。リン酸化 Akt 発現量は非荷重によって低下したが、高齢期では若齢期に比べて再荷重による発現量回復がよくなかった。高齢期での抵抗運動は運動実施頻度に関わらず、再荷重後の最大筋力の回復を促進したが、抵抗運動のリン酸化 Akt への影響は明らかでなかった。非荷重による萎縮からの回復が年齢によって遅延するのは、顕著さの違いよりも、Akt を介するシグナリングが関わる代謝の違いによるものであり、この代謝の違いは再荷重期間に抵抗運動を行ってもなお取り戻すことができないものようである。

#### II. 有酸素運動はまとめてやるよりこまめに分けた方が筋・骨格系に良い

忙しい現代人が限られた時間を割いて運動しようとするとき、どのようにしたらより効果的になるかには深い関心が集まっている。そこで、週あたり同じだけの運動をする場合、まとめて運動するのと小分けにして運動するのとでは、骨格筋代謝能力や骨量に対してどちらがより良い効果を持つかを調べた。6 週齢の F344 系雄ラット 20 匹を対照 (C) 群、週 3 日運動 (T3) 群、週 6 日運動 (T6) 群に分けた。運動は傾斜 0 度、分速 30m の強制走行運動とし、1 回の運動時間と運動頻度は T3 群 60 分、週 3 日、T6 群は 30 分、週 6 日で 6 週間継続した。C 群は両運動群の体重と一致するように制限給餌した。結果として、いずれの運動においても足底筋重量の増加、脂肪重量と血中総コレステロールの低下は同程度であったが、血中中性脂肪の低下はこまめな運動においてのみ低下した。足底筋のグルコーストランスポーター、チトクローム c オキシゲナーゼ IV、リン酸化 AMPK $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$  のタンパク質発現量はいずれもこまめな運動で増加が顕著であった。脛骨近位骨幹端部の海綿骨密度、骨梁体積比、最小断面二次モーメント、断面二次極モーメントの増加はいずれの運動でも同程度増加した。しかし、全骨密度はこまめな運動で増加が顕著であった。以上の結果から、週あたりの運動量が同じ場合、骨格筋代謝能力の改善や骨梁増加作用に対しては、こまめに運動を実施した方が効果的なものがあることが示された。この代謝能力の改善効果に AMPK-PGC 経路の活性化の違いが関与していると推察された。

#### III. 骨格筋損傷後のタンパク質分解系の変化に対する事前の単回温熱刺激の影響

温熱刺激は筋損傷後の再生を促進させることが知られているが、損傷後のタンパク質分解系への影響は知られていない。そこで温熱刺激と筋損傷後の早期におけるオートファジーやユビキチンリガーゼ系の変化を調べた。成熟雌ラットを対照群と損傷群に分け、一側後肢に温熱刺激 (42 度の温浴 30 分間) を与えた。翌日、損傷群には両側の前脛骨筋に塩酸ブピバカインを注入し、筋損傷を誘発した。筋損傷 1, 3, 6 日後に両側の被検筋を摘出し、関連タンパク質の発現量をウェスタンブロッティングにより定量した。LC3-II は対照に比べて、筋損傷 1 日後

に低値傾向を示し、3、6日後で高値を示した。Nedd4は対照に比べて、筋損傷1日後に低値を示し、3日後に回復し、6日後に高値を示した。MAFbx, MuRF1は筋損傷1日後に低値を示し、その後、6日後にかけて対照レベルに戻った。これらの発現量変化に対する事前の温熱刺激の影響はみられなかった。以上の結果から、筋損傷後早期におけるオートファジーやユビキチンリガーゼ系の経日変化は異なること、また、事前の単回温熱刺激はこれらのタンパク質分解系には影響しないことが考えられた。

#### IV. 運動習慣と食餌制限が慢性膵炎肥満ラット (WBN/Kob Fatty rat) の膵内外分泌機能に及ぼす影響

膵炎の治療では運動は禁忌とされる。脂質代謝異常を伴う慢性膵炎の予防に対する運動療法の是非を解明するため、6週齢のWBN/Kob Fatty ratを飽食の肥満群、69%摂餌の食餌制限群、70%摂餌と平均1,700m/日の自発走の運動群と、飽食の同系非肥満ラットの統制群に4群別し、食餌制限と運動を6週間介入した。体重の増加は食餌制限、食餌制限下の運動群で同程度に抑制された。中性脂肪、遊離脂肪酸、アミラーゼ活性、血糖値の増加は食餌制限では抑制されなかった。食餌制限、食餌制限下の運動はともに膵重量、膵組織蛋白含量の低下を抑制し、また、肥満群で観察された内外分泌部が入り乱れた異常形態を改善した。さらに、とくに食餌制限下の運動では正常な球形のラ島が保たれており、B細胞内顆粒の蓄積、細胞小器官の構造、腺房細胞の粗面小胞体の密度や酵素原顆粒の蓄積が維持されていた。以上の結果より、肥満を伴う慢性膵炎では膵内外分泌機能が低下するが、運動習慣は糖・脂質代謝能力を高め、膵内外分泌細胞の構造を改善することから、膵炎の予防治療に運動が禁忌であることを見直せる可能性が示唆された。

#### V. 食餌制限下の習慣的運動による肝脂肪蓄積改善効果と脂肪組織との関連

運動や食餌制限により脂肪細胞の形態や機能は変化する。脂肪組織と肝臓の臓器間相互作用が肝脂肪蓄積の進行に影響することが報告されているが、その詳細は不明な点が多い。そこで肥満・肝脂肪蓄積の予防のために運動や食餌制限を実施した際の脂肪組織の形態的・機能的変化を調べた。6週齢の雄性Zucker lean ラットおよびZucker Fatty (ZF) ラットを用いた。ZFラットは、自由摂取群、自由摂取群の摂餌量の30%減の制限給餌群、自発走運動を

実施させながら制限給餌群と体重が一致するように制限給餌した制限給餌運動群に分けた。6週間の介入後に血液、肝、脂肪組織を採取した。制限給餌と制限給餌下の運動により体重の増加が抑制された。制限給餌のみでは肝脂肪蓄積と脂肪細胞の肥大化が生じたが、制限給餌下の運動の介入では肝脂肪蓄積と脂肪細胞の肥大化が抑制された。血中のレプチンと遊離脂肪酸濃度、肝FAT/CD36と白色脂肪組織ATGLのタンパク質発現量は、自由摂取に比べて制限給餌で高値を示したが、制限給餌下の運動では逆に低値を示した。つまり、脂肪細胞の肥大化や肝脂肪蓄積を抑制する上で、食餌制限と運動を併用することの重要性が再確認された。また、脂肪組織の形態的・機能的変化と肝脂肪蓄積の改善は相互に関連している可能性が示唆された。

#### 「点検・評価」

教育活動として、看護学科1年生の体育実技と講義、また、第三看護専門学校体育実技(教育キャンプを含む)を担当した。研究成果は海外欧文誌原著論文1編、国内欧文誌総説1編、国内学会発表9演題、国際学会発表3演題であった。病態モデル動物を用いた食餌制限と運動習慣の組み合わせによる健康・体力に関する研究は、和洋女子大学との共同研究であり、一定の成果を得ている。今後も発展させていきたい。また、当研究室の研究テーマである骨格筋の萎縮や運動に対する適応の研究では、ウェスタンブロットリングを主たる手法として、タンパク質発現量変化からその機序の解明に取り組んでいる。発育期の習慣的運動の効果と同時に、高齢期での廃用性筋萎縮と運動のその進行抑制効果に関する検討も行った。少子高齢化社会において、健全な発育発達と健康長寿の達成をキーワードとして、基礎研究を充実させていきたいと考えている。

その他、日本体力医学会理事(竹森 重, 山内秀樹)として学会運営に貢献し、日本体力医学会編集委員(竹森 重, 山内秀樹)として、和文誌「体力科学」、英文誌「Journal of Physical Fitness and Sports Medicine」の編集に貢献した。また、日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会実行委員長(山内秀樹)、講師(竹森 重, 神経・筋担当)、日本体力医学会将来構想検討委員(山内秀樹)としても学会に貢献した。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

1) Kimura M<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup>Univ of Queensland), Iida M<sup>1)</sup>,

Yamauchi H, Suzuki M, Shibasaki T<sup>1)</sup>, Saito Y<sup>1)</sup>, Saito H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Astaxanthin supplementation effects on adipocyte size and lipid profile in OLETF rats with hyperphagia and visceral fat accumulation. *J Funct Foods* 2014; 11: 114-20.

## II. 総 説

- 1) Udaka J, Fukuda N, Yamauchi H, Marumo K. Clinical definition and diagnostic criteria for sarcopenia. *J Phys Fit Sports Med* 2014; 3(3) : 347-52.

## III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 骨格筋損傷後のタンパク質分解系の変化に対する事前の単回温熱刺激の影響. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月. [*Jpn J Rehabil Med* 2014; 51(Suppl.) : S293]
- 2) Yamauchi H, Nakahara N, Takemori S. Unloading induces higher expression of ubiquitin ligase Nedd4 and autophagy-related proteins in plantaris muscle of aged rats independently of intermittent reloading. 19th Annual Congress of the European College of Sports Science. Amsterdam, July. [Book of Abstracts of the 19th Annual Congress of the European College of Sport Science in Amsterdam 2014; 645]
- 3) 山内秀樹, 竹森 重. 高齢期における萎縮筋の再荷重による筋力回復の遅延. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [*体力科学* 2014; 63(6) : 565]
- 4) 山内秀樹, 竹森 重. 有酸素運動はまとめてやるよりこまめに分けた方が筋・骨格系に良い. 第131回成医学会総会. 東京, 10月. [*慈恵医大誌* 2014; 129(6) : 205-6]
- 5) Yamauchi H, Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ), Takemori S. Site-specific differential effects of nutrition and exercise on rat musculoskeletal system. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S234]
- 6) Shiroya Y<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Kurosaka Y<sup>1)</sup>, Kitamura H (Univ Marketing Distribution Sciences), Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ). Influence of daily exercise and caloric restriction on the morphology of skeletal muscle in obese Zucker rats. 19th Annual Congress of the European College of Sports Science. Amsterdam, July. [Book of Abstracts of the 19th Annual Congress of the European College of Sport Science in Amsterdam 2014; 645]
- 7) Kurosaka Y<sup>1)</sup>, Kitamura H (Univ Marketing Distribution Sciences), Yamauchi H, Shiroya Y<sup>1)</sup>, Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ). Effects of habitual ex-

ercise and diet restriction on the expression of hepatic carnitine : palmitoyl-CoA transferase-1 in Zucker fatty rats. 19th Annual Congress of the European College of Sports Science. Amsterdam, July. [Book of Abstracts of the 19th Annual Congress of the European College of Sport Science in Amsterdam 2014; 645]

- 8) 黒坂裕香<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 代谷陽子<sup>1)</sup>, 金子健彦<sup>1)</sup>, 北村裕美 (流通科学大学), 難波秀行<sup>1)</sup>, 湊久美子<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>和洋女子大学). 運動・食餌制限による肝脂肪蓄積改善効果と脂肪組織との関連. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [*体力科学* 2014; 63(6) : 597]
- 9) 湊久美子<sup>1)</sup>, 代谷陽子<sup>1)</sup>, 黒坂裕香<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>和洋女子大学), 山内秀樹. 運動習慣と食餌制限が慢性膝関節炎満ラット (WBN/Kob Fatty rat) の膝外分泌機能に及ぼす影響. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [*体力科学* 2014; 63(6) : 616]
- 10) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 高木邦彰, 吉岡 忍, 竹森 重, 松藤千弥. ポリアミン蓄積はスポーツ心臓の不整脈の誘因か? -培養細胞とAZ1 ノックアウトマウスでの検討-. 第163回日本体力医学会関東地方会. 東京, 2月. [*体力科学* 2015; 64(3) : 373-4]
- 11) Yamaguchi M, Nakahara N, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Ohno T, Yamauchi H, Suzuki T, Kurihara T, Takemori S. Structural change of myosin head in skeletal muscle fiber without thin filament. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.) : S133]
- 12) 山口真紀, 中原直哉, 大野哲生, 木村雅子, 山内秀樹, 竹森 重. 除アクチン筋線維内でのATP加水分解サイクルに伴うミオシン構造変化. 第3回物構研サイエンスフェスタ 第6回MLFシンポジウム, 第32回PFシンポジウム. つくば, 3月.