

研 究 室

体 力 医 学 研 究 室

教 授：安保 雅博 リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、高次脳機能
講 師：山内 秀樹 応用生理・生化学

教育・研究概要

I. 筋萎縮に対する運動の介入に関する研究

動物やヒトにおいて、TGF- β ファミリーに属する myostatin が体内にない場合、骨格筋が著しく肥大することが知られている。その機序の詳細については十分明らかにされてはいないものの、myostatin は筋形成・筋肥大抑制因子と考えられている。PPAR γ Coactivator 1 (PGC1) α は type I への筋線維タイプ移行やミトコンドリアバイオジェネシスによる酸化系代謝能力の向上を引き起こし、筋持久力を高めることが知られている。ラット尾部懸垂モデルを用い、非荷重により myostatin の発現増加と PGC1 α の発現低下が生じ、運動の介入はこれらの発現変化を軽減するという仮説を立て、検証した。

成熟 F344 系雌ラットを対照群、尾部懸垂群、尾部懸垂+抵抗運動群に群分けした。尾部懸垂は3週間とした。抵抗運動は1回10分間で4時間ごとに1日3回負荷した。運動時には体重の50~70%相当の錘をラットの尾部に装着した。被検筋はヒラメ筋と内側腓腹筋とし、筋重量、ミオシン重鎖分子種組成、myostatin と PGC-1 α の蛋白質発現量を測定した。

結果として、3週間の非荷重によりヒラメ筋では47%、内側腓腹筋では31%の萎縮がみられた。また、いずれの筋においても、非荷重により type I から type IIb 方向へのミオシン重鎖分子種組成の変化が観察された。このような速筋化を伴う筋萎縮は抵抗運動の介入により軽減された。非荷重に伴う myostatin の発現増加、PGC1 の発現低下が両筋において観察された。抵抗運動はこれらの発現変化を抑制した。以上の結果から、速筋化を伴う筋萎縮とそれに対する抵抗運動の軽減には myostatin や PGC-1 α 蛋白質発現の変化が関与していると結論された。

II. 骨粗鬆症に対する運動の介入に関する研究

閉経後は加齢性骨量低下に加えてエストロゲンの

分泌低下により、急速に骨量が低下する。骨芽細胞上などに発現するタンパク質 receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) は骨吸収を担う破骨細胞の形成を支持する。RANKL は破骨細胞上に発現する RANK と結合することで破骨細胞の形成や成熟に関与し、この RANKL-RANK 経路は破骨細胞の成熟に必須である。習慣的な運動は閉経後の骨量維持に効果的であることはよく知られている。しかし、閉経後の運動が RANKL-RANK 経路に及ぼす影響を検討した研究はなされていない。そこで、本研究では閉経モデルラットにおける自発運動が骨代謝、特に RANKL に与える影響を検討した。24週齢の F344 雌ラットを①偽手術対照群、②卵巣摘出 (OVX) 群、③OVX+低強度運動群、④OVX+高強度運動群に分けた。③と④群のみ加負荷式回転車輪付きの飼育ケージ内で飼育した。飼育期間は3カ月とした。分析項目は脛骨の形態計測 (pQCT)、抽出骨髄中のアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性、酒石酸耐性酸性フォスファターゼ (TRAP) 活性、RANKL タンパク質発現量とした。

結果として、OVX により骨幹部皮質骨の骨密度は低下したが、自発運動により抑制された。OVX により ALP と TRAP 活性の上昇を認めたことから、高代謝回転による骨量低下と推察された。OVX により上昇した TRAP 活性は自発運動により抑制された。また、RANKL の発現変化についても OVX による発現増加と運動による発現低下を認めた。以上の運動効果は低強度に比べ高強度条件で高い傾向が認められた。閉経後の習慣的な運動は破骨細胞の形成支持能の低下を介して、骨吸収を抑制し、骨量を維持する可能性が示唆された。

III. 肥満に対する運動の介入に関する研究

小型の脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは、インスリン抵抗性を改善することから、メタボリックシンドロームの早期予防手段として肥満の改善が重要視されている。運動療法では、食事療法と比較して体重減少に伴う血中アディポネクチン濃度の上昇効果が弱いとする報告が多くみられるが、その機序には不明な点が多く残されている。そこで、体重減少速度 (同一体重までの体重減少期間) の違いが脂肪組織の形態学的変化と血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響について検討を行った。

過食性肥満モデルの OLETF ラット（♂，サンプリング時に 19 週齢，12 匹）を対象に，回転ケージを用いた自発走運動を 2 週間に渡って毎日行う群（EX2w），4 週間に渡って 2 日に 1 回程度の運動を行う群（EX4w）および対照群（Cont）を設け，全ての群において摂餌・飲水は自由摂取とした。脂肪組織の形態学的変化は，摘出した組織をパラフィン包埋した後，ミクロトームを用いて薄切標本を作製し，HE 染色して脂肪細胞サイズの計測を行った。血中のアディポネクチン濃度は，市販の ELISA キットを用いて測定した。

その結果，CON 群と比較して両運動群の体重は有意に減少し（CON: 530 ± 39 ，EX-2w: 453 ± 12 ，EX-4w: 449 ± 26 g，mean \pm SD，両群とも CON と比較して $p < 0.01$ ），腹部の総脂肪重量（副睾丸周囲脂肪＋後腹膜脂肪＋腸管膜脂肪＋大網周囲脂肪＋腹部皮下脂肪）も有意に減少した（CON: 73.9 ± 11.6 ，EX-2w: 42.7 ± 1.7 ，EX-4w: 40.7 ± 15.2 g，両群間とも $p < 0.01$ ）。また，両運動療法は Cont 群と比較して脂肪細胞を小型化させたが，その程度は EX2w 群よりも EX4w 群で強い傾向が観察された。血中のアディポネクチン濃度は両運動療法によって有意に減少したが，EX4w 群の血中アディポネクチン濃度は EX2w と比較して高値に維持された。

以上のことから，血中アディポネクチン濃度を高値に保つという観点からは，短い期間で急速に体重を減少させる運動プログラムよりも，長い期間でゆっくりと体重を減少させる運動プログラムの方が好ましい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，2 年生の地域成人・高齢者保健活動の講義，体力測定の実際を担当した。また，第三看護専門学校体育実技，教育キャンプ，医学科 3 年生研究室配属を担当した。医学科 1 年生の学生アドバイザーを担当し，学生指導・教育に成果を得た。本年度の研究業績は，学会発表 4 題のみで原著論文が 0 編と残念な結果となった。

研 究 業 績

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹，安保雅博. 抵抗運動の介入は筋萎縮に伴う myostatin の発現増大を抑制する. 第 45 回日本リハビリテーション医学会. 横浜，6 月. [Jpn J Rehabil Med 2008 ; 45(Suppl.) : S222]
- 2) 山内秀樹，刈谷文彦(国際武道大学)，安保雅博. 非

荷重に伴う骨格筋 myostatin と PGC1 蛋白質の発現変化に対する抵抗運動の影響. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府，9 月. [体力科学 2008 ; 57(6) : 685]

- 3) 山内秀樹，安保雅博，木村真規¹⁾，柴崎敏昭¹⁾(慶応大学). 閉経モデルラットにおける習慣的な運動は RANKL 発現を抑制し，骨量低下を軽減する. 第 125 回成医学会. 東京，10 月. [慈恵医大誌 2008 ; 123(6) : 321]
- 4) 木村真規¹⁾，篠崎智一¹⁾，山内秀樹，鈴木政登，柴崎敏昭¹⁾(慶応大学). 運動療法時の体重減少速度の違いが脂肪組織と血中アディポネクチンに及ぼす影響. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府，9 月. [体力科学 2008 ; 57(6) : 744]