

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教授：宮野 佐年      リハ医学全般  
講師：山内 秀樹      運動生理学

### 研究概要

#### I. 抵抗運動の筋萎縮軽減効果

筋量変化時には筋線維内の Akt-mTOR 経路の活性化の程度や筋核数に変化することが知られている。このような背景から、非荷重期間における抵抗運動の介入による筋萎縮軽減効果の機序を Akt-mTOR の活性化と筋核数の変化から検討した。

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。被検筋は腓腹筋とし、筋湿重量、タイプ別筋線維横断面積、Akt とその下流に位置する p70<sup>s6k</sup> の発現パターンを観察した。さらに、ジストロフィン陽性細胞膜の内部に存在する筋核数をタイプ別に測定した。また、筋横断面積と筋核数の比率（筋核 1 個の細胞質支配領域）を算出した。

抵抗運動は非荷重による筋重量の低下を 49%、筋線維サイズの低下を 33~86% 軽減した。筋線維の萎縮軽減効果をタイプ別に比較すると、深層部における type IIa 線維 (86%) と type IIx 線維 (74%) で顕著であり、表層部の type IIb 線維 (33%) で最も効果が低かった。Akt と p70<sup>s6k</sup> のリン酸化タンパク質発現量を検討したところ、抵抗運動群は他の 2 群に比べ発現量が高かった。リン酸化 Akt の発現パターンを免疫組織化学的に観察したところ、細胞質だけでなく筋核内においてもリン酸化 Akt の陽性反応が観察された。抵抗運動群のリン酸化 Akt の発現はタイプにより異なり、他のタイプに比べ萎縮軽減効果の低い type IIb 線維で発現が弱かった。

筋線維 1 本あたりの筋核数や筋核の支配領域は尾部懸垂によりすべてのタイプで減少したが、抵抗運動により軽減された。筋線維サイズは筋核数や筋核の支配領域と正相関した。

結論として、抵抗運動は Akt の活性化を介して、その下流の筋タンパク質合成経路を活性化すること、また、筋核数の低下を軽減することにより筋萎

縮を軽減していると考えられた。

#### II. アディポネクチンに対するホルモン作用

アディポネクチンは、脂肪細胞から特異的に分泌されるアディポサイトカインの一種で、インスリン抵抗性や動脈硬化を改善する作用が報告されている。運動療法や過度な食事療法による体重減少ではアディポネクチンの血中濃度は増加しなかったとする報告がみられ、アディポネクチンの分泌調節機序には不明な点が多く残されている。我々の先行研究では、血中のアディポネクチン濃度および脂肪組織中のアディポネクチン遺伝子発現は、食事制限が厳しいほど低値を示し、その要因のひとつとして内因性のコルチコステロン作用の可能性が示唆されている。

そこで、両側の副腎摘出およびグルココルチコイド受容体拮抗薬 (RU486) の投与時に急激な食事制限を実施し、体内のアディポネクチン動態に及ぼす内因性コルチコステロンの影響について検討を行った。その結果、両側の副腎摘出および RU486 の投与とも、食事制限時の血中のアディポネクチン濃度および脂肪組織中のアディポネクチン遺伝子発現を増加させる作用を示さなかった。以上の結果から、急激な食事制限時のアディポネクチン動態に対して内因性のコルチコステロンが影響を及ぼす可能性を明らかにすることは出来なかった。

次に、運動療法時の血中アディポネクチン濃度と他の内因性液性因子の関係について検討するために、ラットに対して回転ケージを用いた自発的走運動を実施し、同じ体重までの食事療法と比較した。その結果、血中アディポネクチン濃度は食事療法によって上昇したが、運動療法ではその傾向はみられなかった。このとき、血中のアディポネクチン濃度とテストステロン濃度に有意な負の相関が認められたことから、運動療法時には内因性のテストステロン作用によって脂肪組織からのアディポネクチン分泌が抑制される可能性が示唆された。

#### III. 運動療法による減量機序

肥満改善を目的として種々の介入が試みられているが、体重減少後には過度の摂食亢進と体重の回復 (リバウンド) 現象が観察され、長期間に渡って肥満を克服できる者は少ない。我々の過食性肥満モデル OLETF ラットを用いた先行研究において、摂食行

動を惹起する視床下部弓状核 (ARC) のニューロペプチド Y (NPY) 遺伝子発現が食事療法で増加し、運動療法では減少する傾向を観察した。そこで、運動量が多く、餌蓄え行動によって摂食欲が評価可能な Golden Syrian Hamster を用いた検討を行った。

その結果、Hamster の摂餌量および餌蓄え行動は運動開始と共に減少し、それに伴う体重および内臓脂肪重量の有意な減少が観察された。血中レプチン濃度は運動によって著減したが、ARC のレプチン受容体 (Ob-Rb) 遺伝子発現に変化は認められなかった。レプチンが負に制御する ARC の NPY 遺伝子発現は有意に減少したことから、運動時における摂食行動の抑制機序は ARC の Ob-Rb と NPY 遺伝子発現との間に存在する可能性が示唆された。

#### IV. 運動後の LPS 投与による TNF- $\alpha$ 低応答性と運動強度との関係

運動強度の違いが運動後の免疫機能におよぼす影響について、運動後の lipopolysaccharide (LPS) 投与に対する血漿 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  とストレスホルモンの動態から検討した。低強度 (10 m/分) と高強度 (26 m/分) の 2 条件で 15% 傾斜、30 分間のトレッドミル走を負荷した。運動終了直後に LPS (1 mg/kg) を静注した。安静、運動終了直後および LPS 投与 1 時間後に採血し、血中乳酸、血漿 TNF- $\alpha$ 、カテコールアミンおよびコルチコステロン濃度を測定した。高強度運動では、コルチコステロン濃度は安静および低強度運動と比較して有意な変化はみられなかったが、ノルアドレナリンとドーパミン濃度は有意に高く、LPS 投与 1 時間後の TNF- $\alpha$  濃度は有意に低かった。以上のことから、高強度運動によるカテコールアミンの増加が運動後の LPS 投与による TNF- $\alpha$  応答に関与している可能性が示唆された。

#### 「点検・評価」

教育活動として、看護学科の体育実技と講義、第三看護専門学校の体育実技、教育キャンプ、医学科研究室配属を担当した。また、医学科 1 年生学生生活アドバイザーを担当した。本年度の研究業績は論文発表 4 編、国内学会発表 10 題 (シンポジウムを含む)、国際学会発表 3 題であった。今後も学内外における共同研究を推進し、多くの論文発表ができるよう努力したいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, Sakuma M, Urashima M. Facilitated beam-walking recovery during acute phase by kynurenic acid treatment in a rat model of photochemically induced thrombosis causing focal cerebral ischemia. *Neurosignals* 2007; 15: 102-10.
- 2) Takata K, Yamauchi H, Tatsuno H, Hashimoto K, Abo M. Is the ipsilateral cortex surrounding the lesion or the non-injured contralateral cortex important for motor recovery in rats with photochemically induced cortical lesions? *Eur Neurol* 2006; 56: 106-12.
- 3) Kimura M<sup>1)</sup>, Shinozaki T<sup>1)</sup>, Tateishi N<sup>1)</sup>, Yoda E<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Suzuki M, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). Adiponectin is regulated differently by chronic exercise than by weight-matched food restriction in hyperphagic and obese OLETF rats. *Life Sci* 2006; 79: 2105-11.
- 4) 山内秀樹. 廃用性筋萎縮とリハビリテーション. *リハ医* 2007; 44: 158-63.

### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年. 閉経後骨粗鬆症に対する運動効果の強度依存性. 第 43 回日本リハビリテーション医学会. 東京, 6 月. [*リハ医* 2006; 43: S342]
- 2) 山内秀樹. (シンポジウム) 廃用性筋萎縮とリハビリテーション. 第 43 回日本リハビリテーション医学会. 東京, 6 月. [*リハ医* 2006; 43: S104]
- 3) Yamauchi H, Miyano S, Kimura M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). Effect of resistance exercise on changes in myonuclear number and fiber size in rat gastrocnemius muscle following hindlimb-unloading. 11th Annual Congress of the European College of sports Science. Lausanne, July.
- 4) 山内秀樹, 宮野佐年, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>共立薬科大学). 筋萎縮に対する抵抗運動の抑制効果と Akt の活性化. 第 61 回日本体力医学会. 神戸, 9 月. [*体力科学* 2006; 55: 612]
- 5) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>共立薬科大学). 筋線維の大きさに対する筋核数と筋核支配領域の関わり. 第 123 回成医会総会. 東京, 10 月. [*慈恵医大誌* 2006; 121: 280]
- 6) 山内秀樹, 辻本尚弥 (久留米大), 益子詔次 (宇都宮

大), 宮野佐年, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 抵抗運動は後肢懸垂ラットの筋骨格系機能の低下を軽減する. 第 84 回日本生理学会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57: S188]

- 7) Kimura M<sup>1)</sup>, Yoda E<sup>1)</sup>, Shinozaki T<sup>1)</sup>, Kadoriku H<sup>1)</sup>, Shibasaki Y<sup>1)</sup>, Tateishi N<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Suzuki M, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). (JSPFSM exchange symposium) Adipose tissue as an endocrine organ: effects of exercise and dietary therapy. 11th Annual Congress of the European College of sports Science. Lausanne, July.
- 8) 木村真規<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 依田絵美<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). Golden Syrian Hamster の摂食行動および餌蓄え行動に及ぼす運動の影響と視床下部弓状核におけるニューロペプチド Y 遺伝子発現の変化. 第 61 回日本体力医学会. 神戸, 9月. [体力科学 2006; 55: 591]
- 9) 木村真規<sup>1)</sup>, 依田絵美<sup>1)</sup>, 加藤 悠<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 細山田真<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 食事療法時のアディポネクチン動態に及ぼす副腎摘出および RU486 投与の影響. 第 27 回日本肥満学. 神戸, 10月.
- 10) 木村真規<sup>1)</sup>, 加藤 悠<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 脂肪組織からのアディポネクチン分泌に及ぼす内因性コルチコステロンおよびテストステロンの影響に関する検討. 第 123 回医会総会. 東京, 10月.
- 11) 木村真規<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 細山田真<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). Golden Syrian Hamster の摂食行動および餌蓄え行動に及ぼす運動の影響と視床下部弓状核におけるニューロペプチド Y 遺伝子発現の変化. 第 84 回日本生理学会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57: S186]
- 12) Mikami T<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Ohta S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Medical School). Heat exposure elevates muscular heat shock protein 70 and suppresses exercise-induced skeletal muscle damage in mice. 11th Annual Congress of the European College of sports Science. Lausanne, July.
- 13) 北村裕美<sup>1)</sup>, 湊久美子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>和洋女子大学), 木村真規(<sup>1</sup>共立薬科大学), 山内秀樹, 矢野博己(川崎医療福祉大学). 運動強度の違いが LPS 投与による TNF- $\alpha$  応答におよぼす影響. 第 61 回日本体力医学会. 神戸, 9月. [体力科学 2006; 55: 672]

## 宇宙航空医学研究室

教授: 栗原 敏 筋生理学, 環境生理学  
 助教授: 須藤 正道 航空・宇宙医学, 重力生理学, 情報科学  
 講師: 豊島 裕子 神経内科・ストレス科学

### 研究概要

#### I. 重力変化が体液分布に与える影響に関する研究

航空機を利用し, パラボリックフライトによる微小重力環境での研究が行われているが, 微小重力環境を作るためのパラボリックフライトは急上昇による高重力, その後の微小重力, 機首を立て直すための高重力と数分の間に重力が激しく変化する。このような重力が変化する環境で体液分布はどのように変化するか, また 20 秒ほどの微小重力時には垂直方向の重力が 0 G 近くになるため, 通常では感じられない前後方向, 左右方向の重力の変動も大きく影響するようになる。

体液分布の測定は, インピーダンスプレチスモを用い, 胸部, 腹部, 大腿部, 下腿部の 4 部位のインピーダンス値と重力値をパラボリックフライト中連続して記録した。被験者の体位は日を変えて, 座位, 立位, 臥位で測定した。立位に関しては, 直立した状態で足背を固定した状態と, 微小重力時に自由に浮遊した状態で測定した。座位に関しては膝を曲げて足を下ろした状態の通常の椅子に座った状態と, 膝を伸ばして座った状態で測定した。また臥位では仰臥位と腹臥位で測定し, さらに機首に対し頭を前にした場合と足を前にした場合を測定し, 微小重力での頭足方向(機体の前後方向)にかかる重力の影響も検討した。

その結果, 重力変化による体液の移動は立位での変化が一番大きく, 1.8 G の加重力時の体液は胸部では減少し, 腹部, 大腿部では増加した。また, 微小重力では胸部では増加し, 腹部, 大腿部, 下腿部では減少した。従って, 加重力下では上半身から下半身へ, 微小重力下では下半身から上半身へ体液は移動し, 頭足方向へかかる重力に対応した体液の移動が観察された。

足を下ろしての座位では, 立位ほど顕著な変化ではなかったがほぼ同様の変化が観察された。足を伸ばした状態では体液の移動はほとんど観察されなかった。

臥位では, 微小重力で胸部の減少, 腹部の増加と立位, 座位と反対の変化を観察した。これは臥位の