

# 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. 骨格筋への温熱刺激による Akt の活性化と損傷後の再生促進効果

骨格筋の細胞機能保持や損傷からの再生に温熱刺激の有用性が報告されている。筋損傷前の温熱刺激(42度の温浴30分間)の筋再生促進効果の機序の一端をHSP72,  $\alpha$ B-crystallin, リン酸化Akt, 総Aktの発現量変化から検討した。損傷6日後の再生筋線維の横断面積は温熱刺激側で高かった。筋損傷はHSP72と $\alpha$ B-crystallinの発現量に影響しなかったが、損傷後1, 3日目のAkt活性を増加させた。損傷前の温熱刺激により6日後のHSP72の発現量増加傾向と1, 6日後のAkt活性の増加傾向を認めた。したがって、温熱刺激による筋線維の再生促進効果にはストレスタンパク質の発現増加に加えて、Aktの活性化が関与している可能性が示唆された。

#### II. 非荷重によるラット骨格筋線維の変性と抵抗運動の介入効果

非荷重に伴う筋線維の萎縮や変性と非荷重期間中の抵抗運動の軽減効果を若齢期と高齢期で比較した。非荷重による腓腹筋の萎縮は若齢期に比べて高齢期で顕著であった。抵抗運動の介入は非荷重による筋萎縮を抑制したが、抑制効果に加齢差はみられなかった。非荷重に伴う筋線維の変性は筋の部位により種類や発生頻度に違いがみられた。深層部の筋線維では筋線維内部構造の乱れや封入体の出現を認めた。また、 $\alpha$ -アクチニン、ネブリンなどのタンパク質発現は強陽性ではあるが、筋線維内に部分陰性反応も観察された。これらの筋線維では小径径が顕著であり、MAFbx-1やMuRF-1などのユビキチンリガーゼの発現増大を認めた。表層部ではtubular aggregates様の空胞を持つ筋線維を認めたものの、深層部に比べ変性所見はわずかであった。このような筋線維の変性はいずれの部位においても若齢期に

比べて高齢期で顕著であった。非荷重期間において負荷した抵抗運動はいずれの加齢段階においても筋線維の変性をほとんど抑制した。深層・表層いずれの部位においても、若齢期では非荷重や抵抗運動の介入によるAkt活性の変化はみられなかったが、高齢期では非荷重によるAkt活性の低下と抵抗運動の介入による軽減が認められた。1日30分間の抵抗運動は、高齢期においても筋線維の萎縮や変性を抑制すること、また、高齢期の顕著な萎縮と変性にAkt活性の低下が一因と推察された。

#### III. 筋量調節に対するミオスタチンの影響

骨格筋におけるミオスタチンの発現量は支配神経切除や非荷重による萎縮過程で増加することが報告されている。高齢期では不活動に伴う筋萎縮は顕著に生じること、それ故、防止策の萎縮軽減効果はしばしば低下することが経験的にも実験的にも認められている。このような現象にミオスタチンがいかなる関与を示すかについては明らかでない。

そこで、若年、壮年、老年期に相当する異なる加齢段階において非荷重による筋萎縮と抵抗運動の介入効果を調べ、ミオスタチンの発現変化との関連性について検討した。非荷重による萎縮率とそれに対する抵抗運動の軽減効果に加齢の影響を観察された。若年に比べて壮年、老年期で非荷重に伴う萎縮率が高い傾向はミオスタチン発現量の増加率が高い傾向と一致した。抵抗運動の軽減効果が壮年、老年期に比べて若年期で高い結果は、ミオスタチン発現量の増加抑制と関係していた。ミオスタチンは機械的負荷量の変化に伴う筋量調節に重要な役割を担っていると考えられた。

#### IV. 肥満の予防改善に及ぼす運動療法の効果

運動療法後の血中アディポサイトカイン濃度の変化に関する報告は多くみられるが、体重減少後のリバウンド期における知見は十分ではない。そこで、肥満の予防・改善を目的とした運動療法を実施し、運動療法直後およびリバウンド期における脂肪の組織重量および細胞サイズと血中アディポサイトカイン濃度について観察を行った。過食性に肥満を呈するOLETFラット(15週齢)を対象に、回転ケージを用いた週3~4日の自発走運動を4週間実施し、運動療法直後および終了後2日目のリバウンド期において、脂肪細胞サイズと血中アディポサイトカイ

ン濃度を自由摂取環境で飼育した対照群と比較した。運動療法は体重および脂肪組織重量を有意に減少させた。また、脂肪細胞サイズを小型化させ、血中レプチン濃度を有意に低下させた。運動療法直後とリバウンド期の脂肪の組織重量・細胞サイズに差はみられなかったが、体重および血中レプチン濃度にはリバウンド期において有意な高値が観察され、腹部の脂肪組織重量-血中レプチン濃度の相関直線は上方にシフトした。一方、血中の総および高分子アディポネクチンの濃度は、運動療法直後およびリバウンド期において有意な変化はみられなかった。以上の結果から、リバウンド期における血中レプチン濃度は脂肪の組織重量および細胞サイズとは異なる要因によって影響を受けている可能性が示唆された。

#### V. 肥満の予防改善に及ぼす食事療法の効果

食事療法後の血中アディポサイトカイン濃度の変化について報告されているが、体重減少後のリバウンド期における血中濃度変化に関する知見は十分とはいえない状況である。そこで、肥満改善を目的とした食事療法を実施し、体重減少後およびリバウンド期における脂肪組織の形態学的変化と血中アディポサイトカインの濃度変化について観察を行った。過食性に肥満を呈する OLETF ラット（実験終了時に19週齢）を対象に、4週間の食事療法（対照群の約85%の体重を目標）を実施し、療法直後および療法終了後2日目のリバウンド期において脂肪細胞サイズと血中アディポサイトカイン濃度の比較を行った。その結果、食事療法は脂肪細胞サイズを小型化させ、血中レプチン濃度を有意に低下させた。また、食事療法直後とリバウンド期の脂肪細胞サイズに差は認められなかったが、血中レプチン濃度はリバウンド期において有意な高値が観察された。以上の結果から、リバウンド期における血中レプチン濃度は脂肪細胞サイズとは異なる要因によって影響を受け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。研究活動は国内英文誌原著論文1編、国内学会発表7題であった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kitamura H, Minato K, Kimura M, Yamauchi H, Yano H. Lipopolysaccharide - induced tumor necrosis factor (TNF) -  $\alpha$  production depends on exercise intensity in rats. 体力科学 2009; 58(3): 405-8.

### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 骨格筋への温熱刺激による Akt の活性化と損傷後の再生促進効果. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009; 46 (Suppl.): S182]
- 2) 山内秀樹, 安保雅博. 高齢期の非荷重による骨格筋 Akt 活性の低下と抵抗運動の介入効果. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009; 46 (Suppl.): S182]
- 3) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重によるラット骨格筋繊維の変性と抵抗運動の介入効果. 第17回日本運動生理学会大会. 東京, 7月. [Adv Exer Sport Physiol 2009; 15(2): 72]
- 4) 山内秀樹, 安保雅博. 尾部懸垂によるヒラメ筋の萎縮と myostatin の発現増大に対する抵抗運動の抑制と加齢の影響. 第64回日本体力医学会大会. 新潟, 9月. [体力科学 2009; 58(6): 613]
- 5) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重に伴う骨格筋繊維の変性に及ぼす抵抗運動と加齢の影響. 第126回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2009; 124(6): 273]
- 6) 木村真規<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>慶応大学). 運動療法時が体重減少後のリバウンド期における脂肪細胞サイズと血中アディポサイトカイン濃度に及ぼす影響. 第64回日本体力医学会大会. 新潟, 9月. [体力科学 2009; 58(6): 856]
- 7) 木村真規, 岩田紗弥, 南雲まい, 篠崎智一, 滝上裕一, 山内秀樹, 鈴木政登, 細山田真, 柴崎敏昭. 食事療法が体重減少後のリバウンド期における血中アディポサイトカイン濃度に及ぼす影響. 第30回日本肥満学会. 浜松, 10月. [肥満研 2009; 15 (Suppl.): 246]