

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. 食餌制限下の運動による慢性膵炎と肥満・糖尿病の発症予防効果

WBN/Kob-fatty ラットは慢性膵炎と肥満・糖尿病を併発し、骨格筋の発達不良を来す興味深い実験モデルである。我々はこのモデルラットに食餌制限と運動を併用することで膵外分泌および内分泌機能、糖代謝能力を正常レベルに維持できることを確認している。近年、骨格筋の筋量や代謝機能が種々の代謝性疾患の発症や病態の改善に寄与していることが報告されていることから、この予防効果に対する骨格筋の役割について検討した。

生後6週齢のWBN/Kob-fatty 雄性ラットを肥満群、食餌制限群、食餌制限+運動負荷群の3群に分けた。対照群には近縁の非肥満 WBN/Kob 雄性ラットを用いた。食餌制限は肥満群の約30%制限給餌、運動負荷は加負荷式自発的走運動とし、介入期間は6週間とした。

結果として、対照群に比べて肥満群では有意に筋重量が低下した。食餌制限と運動の併用は筋重量低下を軽減したが、食事制限単独では筋重量のさらなる低下が認められた。肥満群では GLUT4, ヘキソキナーゼ II, PGC-1 α , リン酸化 FoxO3a, COX-IV, HSP などのタンパク質発現量が低下し、オートファジー関連タンパク質 LC3AB-II, p62 の発現量が増加した。食餌制限と運動の併用は概ねこれらのタンパク質発現の変化を軽減したが、食事制限単独の介入効果は総じて僅かであった。

以上の結果から、筋量保持、正常ミトコンドリアの増加による代謝亢進、血糖の取り込みとリン酸化、シャペロン分子の増加が病態の慢性膵炎と肥満・糖尿病の発症予防に関与し、PGC-1 α による FoxO シグナルの抑制が一端として寄与していると考えられた。

II. 筋微細構造変化からみた遠心性収縮 (ECC) 訓練の安全性

ECCは、筋が伸張されながら収縮する様式である。

興味深いことに高強度 ECC 訓練では筋を損傷し、低～中強度では筋を強化・肥大させるという。我々は X 線回折法を用い、中等度 ECC 訓練がミオシン層線強度を顕著に低下させ、筋サルコメアの分子レベルでの結晶構造の明らかな劣化を起こすことを確認した。そこで次に、低強度 ECC 訓練が筋の結晶構造に与える効果を評価した。

8週齢の F344 雄ラットに麻酔下に血流供給を維持したまま神経を電気刺激して足底筋を収縮させた。刺激頻度を変えることで収縮強度を調節し、300 ミリ秒の持続的収縮を、以下の条件で3秒に1回の間隔で10回誘発した：等尺性収縮（刺激頻度 100Hz）、低強度 ECC（刺激頻度 50Hz）、中強度 ECC（刺激頻度 75Hz）。また、総収縮負荷の影響を評価するために、低強度 ECC を30回連続で誘発する低強度・高容量 ECC 条件を設けた。

力-時間積分 ($N \cdot s/cm^2$) として評価された総収縮負荷は、低強度 ECC < 等尺性収縮 = 中強度 ECC < 低強度・高容量 ECC の順であった。収縮負荷の1時間後に評価した等尺性最大張力は、等尺性収縮 = 低強度 ECC < 低強度・高容量 ECC < 中強度 ECC の順であった。ミオシン層線強度は、中強度 ECC ではほとんど観察されなかったが、等尺性収縮、低強度 ECC、および低強度・高容量 ECC では収縮負荷を与えない対照群と同等の強度で認められた。

ミオシン層線強度の減弱が敏感に反映するサルコメアの結晶性の劣化は、発生する力の大きさに大きく依存し、総収縮負荷にはよらない。したがって、リハビリテーションにおいては、低強度負荷であれば ECC 訓練であっても、微細損傷を招くことなく筋力を増強する期待が持てることが示唆された。

III. ポリアミンの効果

1. 心筋細胞

ポリアミンは核酸等に作用して細胞増殖を促す一方で、膜興奮現象に関与する生理的に重要なイオンチャネルに対する修飾作用を併せもつ。運動負荷に誘発されたラット肥大心でポリアミン濃度が上昇することが報告されているが、このときに心筋細胞の興奮やカルシウム動態がどのように影響されるかは解明されていない。そこで、ポリアミン濃度の上昇が心筋細胞の興奮活動に与える影響を若齢および新生仔ラットから調整した心筋細胞で調べた。興奮活動は心室細胞に蛍光カルシウム指示薬および蛍光膜

電位指示薬を導入することにより評価した。

ポリアミンは新生仔ラットから調整した幼若心筋細胞の自発拍動に随伴するカルシウムトランジェントの頻度を抑制した。またポリアミンは若齢ラットから調整した非拍動性心筋細胞の細胞内カルシウム濃度を増加させたが、このときに膜電位変化は観察されなかった。以上の結果から、ポリアミンが拍動性幼若心筋細胞と非拍動性心筋細胞の異なるチャンネルに作用して細胞内カルシウム動態を変調していることが示唆された。今後は、それぞれの心筋細胞でのポリアミンの作用の分子機序を明らかにする実験を積み重ねていくことで、ポリアミンが運動性心肥大で不整脈を惹き起こす原因に関与している可能性について、明らかにしたい。

2. 骨格筋

骨格筋においてポリアミン濃度の制御は筋肥大や萎縮と関係しているが、その詳細な機序は不明である。我々はまず、筋芽細胞 C2C12 細胞系の増殖や分化に対するポリアミンの影響を調べた。ポリアミン添加によって C2C12 細胞の融合が促進され、形態的に大きい、多核の筋管細胞が増加した。他方、ポリアミンは筋芽細胞の増殖には影響しなかった。さらに in vivo での実験系で C57BL6 マウスを用い、坐骨神経の一部を傷害し、これによって脱神経された支配筋の萎縮に対するポリアミンの効果を検討した。脱神経による筋萎縮にはポリアミンの影響はみられなかったが、脱神経による健側の代償性肥大をポリアミンは促進した。現段階では、ポリアミンが筋芽細胞増殖よりもむしろ筋分化を管理することで重要な役割を演ずるかもしれないと考えているが、今後 in vivo 実験での検討を継続していきたい。

「点検・評価」

1. 教育活動

看護学科1年生の体育実技と講義、第三看護専門学校体育実技（教育キャンプを含む）、医学科2年生「自然と生命の理：選択実習（骨格筋の収縮機能評価）」を担当した。

2. 研究活動

成果は国内学会発表9演題であった。病態モデル動物を用いた食餌制限と運動の併用による研究は、和洋女子大学との共同研究であり成果を挙げている。殊に適度な運動が肺炎の発症を予防できるという結果は興味深い。また、肥満・糖尿病の予防においても、骨格筋の筋量や代謝機能の維持が重要であることをタンパク質発現の変化から示せた。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

の研究においては、遠心性収縮訓練による筋機能と筋微細構造の変化を検討した。安全性と効用の面からみて、低強度遠心性収縮訓練のリハビリテーションへの有用性を報告した。ポリアミンの新規な生理的役割を心筋や骨格筋において確立しようとしている。

3. 社会的活動

日本体力医学会理事（竹森、山内）として学会運営に貢献し、日本体力医学会編集委員（竹森、山内）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、日本体力医学会関東地方会事務局、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）、研修会講師（山口、山内）、日本体力医学会将来構想検討委員（山内）、日本体力医学会渉外委員（山内）としても学会に貢献した。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 曾 叡夫, 湊久美子 (和洋女子大), 竹森 重. 食餌制限と運動の併用による慢性膵炎と肥満・糖尿病の発症予防効果. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2016; 5(6): 440]
- 2) 山内秀樹, 曾 叡夫, 湊久美子 (和洋女子大), 竹森 重. 食餌制限下の運動は骨格筋 FoxO3 シグナルを不活化して糖尿病を予防する (Chronic exercise with diet restriction prevents diabetes via inactivation of FoxO3 signal in skeletal muscle). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.): S109]
- 3) 平野和弘, 中原直哉, 平塚理恵, 山内秀樹, 竹森 重. X線回折法から評価した遠心性収縮負荷後の筋節内微細構造変化. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2016; 5(6): 427]
- 4) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 竹森 重. 心筋細胞のカルシウム応答と膜電位に対するポリアミンの効果. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2016; 5(6): 448]
- 5) 平野和弘, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口真紀, 竹森 重. 骨格筋を強くする遠心性収縮負荷の筋節内検知センサ. 第133回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2016; 131(6): 158]
- 6) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 栗原 貫, 山内秀樹, 竹森 重. 心興奮現象に対するポリアミンの効果 (Effect of polyamine on electrophysiological property of cardiac cells). 日本ポリア

ミン学会第8回年会. 習志野, 1月.

- 7) 平野和宏, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. 低強度の遠心性収縮は反復してもサルコメア構造に分子レベルでほとんど影響を与えない (Repetitive low-intensity eccentric contraction has little effect on sarcomere structure at a molecular level). 2016年度量子ビームサイエンスフェスタ (第8回 MLF シンポジウム・第34回 PF シンポジウム). つくば, 3月.
- 8) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆¹⁾ (¹⁾順天堂大), 大野哲生. 骨格筋に対するポリアミンの効果 (Effects of polyamines on skeletal muscles). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.): S168]
- 9) 平野和弘, 山内秀樹, 中原直哉, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. X線回折法から評価した低遠心性収縮負荷後の筋節内微細構造変化 (Evaluation by X-ray diffraction of minute structural change in the sarcomere due to the mild-intensity eccentric contraction). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.): S169]

宇宙航空医学研究室

教授: 南沢 享 循環生理・病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2016年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科: 機能系実習 (生理学実習), 症候学演習
看護専門学校 (慈恵看護専門学校): 解剖生理学 (講義)

II. 研究概要

1. 長期宇宙滞在飛行士の姿勢制御における帰還後再適応過程の解明

長期宇宙滞在からの帰還後の宇宙飛行士における下肢骨格筋ならびに体性感覚の適応過程を観察し, 宇宙飛行士の帰還後のリハビリテーション法に貢献できるデータを取得している。この研究は, 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) との共同研究として行われており, 長期間国際宇宙ステーションに滞在した宇宙飛行士を対象に, 宇宙滞在前後で1) 下肢拮抗筋の筋活動パターンの比較, 2) 下肢骨格筋の血流量変化, 3) 重心動揺バランス変化, を観察している。すでに5名の飛行士から全データを取得し, 解析中である。それらのデータから, 歩行動作には帰還直後でも顕著な違いは認められないが, 重心動揺バランス時に用いる骨格筋の組み合わせは帰還後数ヶ月経過してもコントロールレベルと異なることが判明している。

2. 長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究

毛髪は, 生体の一部でありヒトの外部環境応答や体内動態を知るためのよい材料である。特に毛根部は, ストレスなどの様々な外部要因に敏感に応答することから, そこから抽出される分子を分析することにより, 生体影響を分子 (遺伝子・タンパク質) レベルで解析することができる。また, 毛幹部では体内含有微量元素の短期および長期変動が記録されていくため, 毛幹の特定位置における含有元素を解析することにより, ある特定時期の生体の状態を知ることができる。宇宙環境では, 様々な要因が身体的・心理的なストレス負荷となることが知られているが, その客観的な判定指標は必ずしも確立されていない。そこで宇宙における医学生物学的影響を判定する手段として, 簡便でサンプルも得やすい毛髪を用いた分析を行っている。長期宇宙滞在宇宙飛行