

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. 糖尿病ラット骨格筋の筋萎縮とミトコンドリア機能

近年、代謝障害に起因する病態予防と改善に骨格筋の量・機能保持の重要性が指摘されている。WBN/Kob-fatty ラットは肥満・糖尿病・慢性膵炎を発症し、骨格筋の発達不良も来す興味深いモデルである。当該ラットの萎縮筋の特徴と食餌制限下の運動介入効果を調べるために、生後6週齢のWBN/Kob-fatty 雄性ラットを肥満（筋発達不良）群（n=10）、食餌制限群（n=8）、食餌制限+運動負荷群（n=9）に分けた。対照には近縁で非肥満のWBN/Kob 雄性ラット（n=6）を用いた。食餌制限は肥満群の約70%に制限給餌し、運動負荷は加負荷式自発走運動で、いずれも介入期間は6週間とした。対照群に比べて肥満群では有意にヒラメ筋と足底筋の筋重量が低下していたが、食餌制限+運動群で両筋の湿重量低下が軽減し、食餌制限単独では重量低下が増悪した。足底筋では対照群に比べて肥満群で糖取り込みマーカー、ミトコンドリアの品質管理・分裂の各マーカーが低下し、マイトファジーが亢進していた。食餌制限+運動の介入はこれらの低下を抑制し、さらにミトコンドリアの生合成・品質管理・代謝調節・融合の各マーカータンパク質発現量が増加し、マイトファジーが抑制された。ヒラメ筋では、対照群に比べて肥満群でミトコンドリア含量の低下とマイトファジーの亢進がみられたのみで、食餌制限+運動の介入では糖取り込みマーカー、ミトコンドリア含量の増加とマイトファジーの抑制がみられた。結果は食餌制限単独の介入効果は総じて小さく、ミトコンドリアの量・機能保持が骨格筋量や代謝調節に相関し、病態の発症や食餌制限・運動の介入効果に寄与するとする立場を支持した。

II. 遠心性収縮が筋節内微細構造と筋増強シグナルに及ぼす影響

遠心性収縮を筋力増強リハビリテーションに応用

する基礎検討として、ラット足底筋に筋血流維持の条件下で収縮負荷を与え、その後の筋細胞シグナルと筋節内微細構造変化を評価した。収縮負荷条件は3秒毎に10回の等尺性収縮、低、中、高強度の遠心性収縮および30回の低強度遠心性収縮とし、収縮負荷1時間後の摘出筋で細胞内シグナルと筋節内微細構造を評価した。中・高強度遠心性収縮は収縮負荷1時間後の張力低下、X線回折法で評価した筋節内微細構造の劣化が顕著であったが、低強度遠心性収縮は負荷回数にかかわらず、張力低下と筋節内微細構造の劣化は僅かであった。中・高強度遠心性収縮ではタンパク質合成シグナルの活性化と分解シグナルの不活性化が認められたが、低強度遠心性収縮でも同様のシグナル変化が生じていた。低強度遠心性収縮は筋微細構造を維持しながら筋力増強シグナルを有意に増加させることからリハビリテーションへの応用が期待できることが示唆された。

III. 筋MRIのT2緩和時間の変化は神経原性筋萎縮に先行する

神経原性筋萎縮の早期診断と介入には、明らかな筋萎縮に先行する変化を捉える必要がある。筋線維内で筋タンパクと相互作用する水分子が、筋線維の状態変化を鋭敏に反映して変化することを我々は見出していることから、水分子の状態が筋線維の初期変化を早期から反映するのではないかと考えた。そこで除神経モデルラットの筋をMRIでみた時の水分子の経時変化が筋萎縮に先行するかを検討した。Wistar 系雄性ラットの片側坐骨神経を大腿部で一部切除し、他方は坐骨神経の剖出のみ行うSham側とした。動物用MRI装置（Bruker, BioSpec 94/20 USR (9.4T)）を用い、下腿のT2強調画像を経時取得した。画像から筋体積を評価し、T2mapでT2緩和時間を測って筋の水分子の状態変化を検討した。結果として、片側除神経後4日目まではSham側と除神経側の筋体積は同等だったが、7日目以降では除神経側が小さくなり、28日目では6割程度に萎縮した。T2緩和時間は両側とも6時間後をピークに同程度に延長し、約24時間後までに一旦もとのT2緩和時間に戻った。その後3日目頃からT2緩和時間は除神経側で短縮、Sham側で逆に延長の挙動解離の傾向を示した。この解離は明らかな筋体積変化に先行していた。T2緩和時間を観察すれば、神経原性筋萎縮の早期診断・早期介入ができそうだ。

IV. 骨格筋肥大に対するポリアミンの役割

筋力低下の原因には、加齢に伴う筋減弱を特徴とする病態（サルコペニア）や、神経支配が消失することによる筋萎縮が知られている。しかしこれらの詳細なメカニズムは不明である。一方で納豆などの大豆食品やチーズ等に含まれているポリアミンは生理活性物質で、細胞増殖に関与している。今回、我々はポリアミンの筋肥大に対する効果に期待して検証した。マウスの坐骨神経を片側除去し、その直後からポリアミン投与を開始し、除神経3週間後にCTによる画像撮影を行い、対照群とポリアミン投与群とで下肢の筋肉量を解析した。また、マウス骨格筋幹細胞（C2C12細胞）を用いて、筋芽細胞の増殖、及び多核になる分化過程に対するポリアミンの効果解析した。除神経実験においてポリアミン投与群では、対照群に比べて健足側の筋肉量が有意に増加した。骨格筋幹細胞の実験において、ポリアミン添加は多核になる細胞数、および一つの骨格筋細胞に含まれている核の数をともに有意に増加させた。さらに、興奮収縮連関もポリアミン添加群で増強した。これらの結果は、ポリアミンは骨格筋幹細胞の分化過程を促進して収縮機能を増強し、筋肥大を起こす作用を持つことを示唆する。

V. 培養心筋と心臓に対するポリアミンの効果

細胞増殖因子ポリアミンは膜興奮に重要なイオンチャネルを修飾する作用も持つ。運動誘発性ラット肥大心でポリアミン濃度上昇も報告されているが、ポリアミンの心肥大や不整脈誘発作用は検証されていない。そこで、ポリアミンの心筋興奮活動への影響をラットの培養心筋細胞と個体で調べた。培養細胞の興奮は蛍光色素法で、個体での興奮活動は心電図で調べた。個体での経口投与の長期効果は、ラットを回転車輪により自発走を行わせて心肥大を誘発した群としない群のそれぞれで比較した。長期経口投与後の心形態変化は臓器重量と光学顕微鏡像から評価した。ポリアミンは拍動性培養心筋細胞への直接投与で拍動頻度を抑制し、個体への短期経静脈投与で徐脈を起こした。長期経口投与後の心形態と心電図上への明らかな影響は運動群と非運動群のどちらにおいても認められなかったが、ポリアミンの血中濃度は非運動群のほうが運動群よりも高い値を示した。ポリアミンは心筋細胞に徐脈性変化を起こしたが、長期経口投与では運動負荷の有無によらず心電図波形と心形態に顕著な影響を及ぼさなかった。経口摂取したポリアミンが運動とリンクした巧妙な代謝調節を受けている可能性が示唆された。

「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、医学科2年生のコース基礎医科学Ⅰのユニット「自然と生命の理」選択実習（骨格筋の収縮機能評価）、医学科3年生のコース研究室配属を担当した。

2. 研究活動

成果は国内欧文誌総説1編、海外欧文誌原著1編、国内学会発表6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。脂肪肝の予防と改善に向けた基礎研究成果を蓄積していきたい。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細胞内シグナル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示す成果を得た。その他、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研究を継続している。

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

I. 原著論文

- 1) Kurosaka Y¹⁾, Shiroya Y¹⁾, Yamauchi H, Kitamura H (Univ Marketing Distribution Sci), Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ). Characterization of fat metabolism in the fatty liver caused by a high-fat, low-carbohydrate diet: a study under equal energy conditions. *Biochem Biophys Res Com* 2017; 487(1): 41-6.

II. 総説

- 1) Kurosaka Y¹⁾, Yamauchi H, Takemori S, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ). Protective effects of dietary restriction and physical exercise on intrahepat-

ic fat accumulation. J Phys Fitness Sports Med 2018; 7(1) : 9-14.

III. 学会発表

- 1) Yamauchi H, Zeng R, Kurosaka Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Takemori S. (Poster) Sarcopenia and mitochondrial function in WBN/Kob-Fatty rats. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fitness Sports Med 2017; 6(6) : 431]
- 2) Yamauchi H, Kurosaka Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Takemori S. (Poster) The correlation of mitochondrial metabolic adaptation with calcium uniporter expression in rat skeletal muscle. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : 176]
- 3) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T¹⁾ (¹Jun-tendo Univ), Ohno T. (Oral) Role of polyamines in skeletal muscle hypertrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 428]
- 4) Yamaguchi M, Yamazawa T, Ohkido M, Yamauchi H, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Does polyamine administration affect cardiac structure and function of athletes' heart? 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 445]
- 5) Hirano K, Yamauchi K, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on sarcomere structure and muscle anabolic signals. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 417]
- 6) Nakahara N, Nakahara M, Itaki H, Yamauchi H, Takemori S. (Poster) T2-relaxation change precedes denervation-induced muscle atrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 421]

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

2017年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学系）」、コース研究室配属、コース臨床基礎医学のユニット「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

長期宇宙滞在では骨格筋の萎縮や体性感覚の乱れが生じる。我々は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することを目指している。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、データの解析を行っている。

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响に関する研究

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や遺伝子情報を分析することにより、生体への影響を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。主な理由のひとつに宇宙空間環境では、生体試料を得にくいことである。そこで宇宙における医学生物学的影响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利用し、長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛根の遺伝子解析を進めている。この結果の一部は、PLoS