

# 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. 非荷重ラットヒラメ筋におけるオートファジーと抵抗運動効果の加齢差

高齢ラットでは非荷重により type I 線維特異的に筋原線維網の崩壊、封入体形成、異常ミトコンドリアの蓄積が生じるが、これらの変化は非荷重期間に筋へ抵抗負荷を加えると消失するし、若齢ラットでは軽微である。そこで、この抵抗運動の効果と加齢差がなぜ生じるのかを type I 線維で構成されるヒラメ筋を用いて調べた。3 週間の非荷重は筋原線維タンパク濃度の低下を伴う萎縮を引き起こしたが、若齢（4 ヶ月齢）よりも高齢（2 年）でより顕著であった。若齢、高齢ラットともに、非荷重によりユビキチン化タンパク質の増加とともに筋特異的ユビキチンリガーゼ Fbx32 が増加した。オートファジーマーカータンパク質 LC3-II、ミトコンドリア生合成および筋肥大のシグナル伝達経路を活性化する重要なタンパク質であるミトコンドリアカルシウムユニポーター（MCU）は、若齢ラットでは非荷重により増加したが、高齢ラットでは減少した。MCU と同様の役割を果たしている PGC1 は若齢ラットよりも高齢ラットで減少が著明であった。抵抗運動は若齢、高齢いずれのラットでも萎縮を軽減したが、LC3-II、MCU、PGC1 の発現レベルは若齢では対照レベルまでに改善したが、高齢では対照レベルまでの改善はみられなかった。つまり、非荷重や抵抗運動によるオートファジーや筋原性適応変化は加齢によって大きく異なっており、これらが type I 線維特異的な変性や抵抗運動の効果の加齢差を生じさせていると考えられた。

#### II. 脆弱骨格筋に対する伸張性収縮の影響

我々は損傷を抑制しながらタンパク質合成を誘導する最適な伸張性収縮条件を確立するために、収縮能力、タンパク質シグナル、筋内微細構造に対する遠心性収縮の効果を調べている。臨床でのリハビリテーションは脆弱な筋に対して実施することから、短時間（72 時間）の尾部懸垂によって異化が促進

された脆弱筋に対する伸張性収縮の影響を検討した。麻酔下、血流供給維持の状態、50Hz の刺激頻度で最大上神経刺激によりラット足底筋に -10% 至適長から至適長までの筋伸張を刺激開始と同時に 0.3s 実施した。この低強度伸張性収縮を 3 秒ごとに 30 回負荷した。一連の伸張性収縮セッション後の筋を X 線回折と電気泳動により分析したところとくに変化はみられなかったが、40Hz 刺激による不完全収縮張力の低下は脆弱筋で有意に大きかった。つまり、健常筋に比べて脆弱筋では、伸張性収縮による興奮収縮連関の機能低下が生じやすいと考えられた。また、一般的なりハビリテーションとしての伸張性収縮負荷は低強度であれば、安全性が確保されうと思われる。

#### III. X 線回折によって明らかにされた外眼筋の構造に及ぼす BDM の影響

外眼筋は遅い持続的収縮から速い瞬間的な収縮まで多様な収縮様式を有する。外眼筋のその特徴的な機能を実現するための構造基盤を得るため X 線回折実験を行った。外眼筋の除膜筋線維は 0.05/nm のミオシン層線のサンプリングピークを示さなかったことから、外眼筋線維は他の筋線維と比較してよりゆらぎの大きいミオシン頭部をもつ可能性を示唆した。そこで外眼筋のミオシン頭部のこの大きさをゆらぎが ATP 加水分解中間の違いによるのか否かを解明するために、ミオシン頭部をゆらぎの大きな中間体から安定な中間体にシフトさせることが知られている BDM の効果を検討した。雄ウサギから調整した速筋型、遅筋型、外眼筋の除膜筋線維の X 線回折像を比較したところ、外眼筋では BDM 添加後もミオシン層線の 0.05/nm サンプリングピークは現れなかったため、0.05/nm サンプリングピークの欠如はゆらぎの大きなミオシン中間体が多いことによるものではないことが示唆された。予想外に、BDM 添加は外眼筋の 0.04/nm 強度を高めた。これは、外眼筋線維のミオシンヘッドがスーパー格子構造ではなく単純格子構造を有する可能性を示唆した。

#### IV. 肥満を伴う慢性膵炎・糖尿病モデルラットヒラメ筋に対する食餌制限と習慣的運動の効果

WBN/Kob-Fatty (WKF) ラットはレプチン受容体を欠損し、肥満を伴う慢性膵炎および糖尿病を発症する。これまでに膵臓の超微細構造と代謝特性

の解析において、食餌制限下の習慣的な運動が睪外分泌および内分泌機能不全を改善し、睪炎や糖尿病の発症を予防することを示してきた。この睪臓機能に対する運動効果は骨格筋の適応を介して発現することが論議されている。そこで、食事制限下の運動習慣が骨格筋の形態・代謝特性に及ぼす影響を及ぼし、慢性睪炎や糖尿病の発症に寄与しているかを検討した。食餌制限と習慣的な運動の併用は骨格筋のミトコンドリアの膨化や脂質蓄積を改善し、有酸素性代謝能力とグルコース取り込み能力を高めた。食餌制限単独ではみられなかったこれらの骨格筋適応が全身性のインスリン抵抗性の改善に関与し、肥満を伴う慢性睪炎および糖尿病の発症を予防するために貢献したと考えられる。以上の結果は肥満を伴う糖尿病の予防における習慣的な運動の重要性を示唆している。

#### V. 食餌制限と習慣的な運動の併用が過食性肥満ラットの脂肪肝発症を抑制する

食餌制限のみに頼った体重コントロールは脂質代謝を破綻させ、脂肪肝を悪化させる可能性を報告してきた。肝脂肪酸結合タンパク (FABP1) は肝細胞内に取り込まれた脂肪酸のオルガネラ間の輸送を媒介することで脂肪酸処理を調節するが、食餌制限による FABP1 の動態は不明な点が多い。そこで、遺伝的に過食を生じる雄性 Zucker Fatty ラットを用いて、食餌制限および食餌制限と運動併用時の FABP1 の動態を調べた。介入無しでは血清遊離脂肪酸と肝 FAT/CD36 の増加、肝 FABP1 の減少を伴いながら脂肪肝が発症した。食餌制限単独の介入では肝 FAT/CD36 の増加と肝 FABP1 の減少が顕著で脂肪肝はさらに悪化した。しかし、運動の併用では血清遊離脂肪酸と肝 FAT/CD36 の増加、肝 FABP1 の減少が抑制され、脂肪肝も改善した。肝中性脂肪量は FABP1 発現量と負の相関関係を示した。以上の結果から、FABP1 は脂肪肝の発症や病態の進行を制御する役割を担っていると考えられた。

#### 〔点検・評価〕

##### 1. 教育活動

医学科 2 年生のコース基礎医学 I のユニット「自然と生命の理」、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

成果は国際学会発表 1 演題、国内学会発表 4 演題で総説、原著論文は 0 であった。当該年度において、

1) 高齢期の type I 線維特異的な非荷重性変性とオートファジーの関連、2) 伸張性収縮による至適トレーニング条件の模索、3) X 線回折法による超微細構造観察からの外眼筋の特徴検索、4) 肥満を伴う慢性睪炎、糖尿病の発症に対する食餌制限と運動の併用効果、5) 過食性肥満による脂肪肝発症に対する食餌制限と運動の併用効果に関する 5 テーマを検討した。今後の課題として、1) では type I 線維特異的に生じる原因を究明する、2) では非荷重期間によって脆弱性にバリエーションをつけて検討する。3) では外眼筋サンプル数を増やして筋線維タイプごとの比較を加える、4)、5) では研究が完結しているため論文投稿する、ことである。

#### 3. 社会的活動

日本体力医学会理事 (竹森) 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、日本体力医学会全国地方会実行委員 (竹森, 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。日本生理学会編集委員 (竹森) として「Journal of Physiological Sciences」の編集に貢献した。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) Shiroya Y, Yamauchi H, Kurosaka Y, Minato K, Takemori S. (Oral) Effects of chronic exercise combined with dietary restriction on the ultrastructure and metabolism of soleus muscle in WBN/kob-fatty rats. ECSS (European College of Sports Science) Prague 2019. Prague, July.
- 2) Yamauchi H, Takemori S. (Poster) Age-related difference in autophagic adaptation and the effect of resistance exercise in rat soleus muscle atrophied with unloading. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1): S145]
- 3) Yamaguchi M, Kurihara T, Nakahara N, Ohno T, Yamauchi H, Hirano K, Yamazawa T, Takemori S. (Poster) Effect of BDM on the structure of extraocular muscle revealed by x-ray diffraction. 第 74 回日本体力医学会大会. つくば, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2019; 8(6): 280]
- 4) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on un-loaded skeletal muscle. 第 74 回日本体力医学会大会. つくば, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2019;

8(6) : 287]

- 5) Kurosaka Y, Minato K, Yamauchi H, Machida S, Naito H. (Poster) Reduction of hepatic fatty acid binding protein 1 expression by dietary restriction alone in hyperphagic fatty liver rats can be prevented by exercise. 第74回日本体力医学会大会. つくば, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2019; 8(6) : 315]

## 宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 循環生理・病態学  
講師：暮地本宙己 宇宙航空医学, 生理学, 顕微解剖学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

2019年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース医学総論Ⅰのユニット「医療総論演習」, コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学実習）」, 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」, コース臨床医学Ⅱのユニット「予防医学」

看護学科：解剖生理学Ⅲ

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. 若年発症型拡張型心筋症モデルマウスの表現型解析並びに治療法の開発

若年発症型拡張型心筋症は予後不良であることが知られており、治療法はなく、心臓移植が唯一の治療法となっている。しかし、若年発症型拡張型心筋症の病態は明確ではなかった。そこで、トロポニンTに変異を有し、拡張型心筋症を発症するモデルマウスの若年期の病態を検討し、生後直後という極めて早い段階から拡張型心筋症の病態を示すことを明らかにした。現在、この結果を投稿中である。さらに、変異型トロポニンを正常型トロポニンに置き換えるというコンセプトのもと、トロポニンTに変異を有する拡張型心筋症モデルマウスに対する遺伝子治療法の開発に向けた研究も開始した。

##### 2. サルコリピンが筋萎縮に及ぼす影響

尾部懸垂や坐骨神経除去により筋萎縮を誘導すると筋細胞内のCa<sup>2+</sup>動態を負に制御するサルコリピンの発現が増加する。この細胞内Ca<sup>2+</sup>動態と筋萎縮との関係を明らかにするため、サルコリピンKOマウスの坐骨神経を切除し、筋萎縮を誘導した際の遺伝子発現の変化を坐骨神経切除した野生型マウスと比較・検討した。その結果、サルコリピンKOマウスにおける筋萎縮の程度が若干ではあるが軽減されていた。現在、この原因を分子生物学的に検討している。

##### 3. マウス胃組織への微小重力環境の影響の検討 宇宙における消化管生理の変化は十分に解明され