

## 【プロジェクト研究1】

## 発育期の骨格筋に対する至適運動に関する研究

春日 規 克

(代表 愛知教育大学)

本プロジェクトは研究会「筋肉の会」が中心となり企画された。筋肉の会では、動物実験を通して骨格筋の運動生理学的メカニズムを探ろうとする者たちの情報交換と十分な討論の場が得られるよう心がけている。その会でのまとまりの中から、10名の構成員によりプロジェクト研究に参加させていただいた。研究を3つのテーマ「成長期の筋の特性と運動の影響」「不活動の影響」「過負荷の影響」に分け、それぞれの得意分野から研究を進めた。実験動物ラットから筋を取り出し、様々な処理をしながら分析研究を進めて行くわけだが、たとえば顕微鏡下で覗く筋細胞のその先には、子供の健全な発育を探ろうと言う立場があり、決して動物実験にだけで終わるプロジェクト研究にしないよう心がけた。しかし、動物実験はよりメカニズムを詳細に調べることに有利な手法である一方、分析には多大な時間を要するため数多くの分析を行うことは困難である。また、運動や発育の効果を明らかにするため、より極端な負荷や条件を設定せざるを得ない。このため、ヒトの発達に直接参考となる症例や実例的なデータを提供することは困難であることに、プロジェクト研究をまとめていく段階で気づかされた。

そこで本研究発表会での我々の役割は、至適運動を考える上での基本となる正確な証拠を数多く提示することであると考えた。以下に3つのテーマごとにその発表内容をまとめる。

1. 成長期の筋の特性と運動の影響 石原昭彦(京都大学) 杉浦崇夫(山口大学) 山下勝正(聖マリアンナ医科大学) 下村吉治(名古屋工業大学)

発育期の運動時エネルギー代謝に対する分岐アミノ酸(BCAA)投与の影響をラットによる実験から調べた結果、BCAA添加食の摂取によりBCAA代謝は促進した。また、急性運動により疲労困憊させた場合でも、骨格筋と肝臓のグリコーゲン量および血糖は高い値を示した。BCAA

の過剰摂取は、BCAA代謝を促進することによって運動中の骨格筋と肝臓のグリコーゲンを節約する効果を持ち、その効果にはグルコース代謝を調節する pyruvate dehydrogenase (PDH) の活性の低下が関係することが示唆された。

遅筋線維と速筋線維のクロスブリッジにおける力学的性質の差異について検討したところ、両筋線維では弱い結合状態から強い結合状態への遷移時間や硬直状態での硬さに違いがあることが明らかになり、クロスブリッジの分子機構が両筋線維間で異なることが示唆された。また、筋の長軸方向への弾性にも両筋線維で違いが認められ、これは筋弾性タンパクの差異によると考えられた。これらの結果より、発育に伴い筋線維組成が変化の際に力発生器官としての性質や組織としての筋の物理的性質が大きく変化することを示めされ、発育期における適切な運動負荷は質・量ともに柔軟な対応が必要であると考えられた。

発育に伴うラットヒラメ筋の筋線維におけるミオシン重鎖アイソフォーム(MHC)の発現パターンを検討したところ、MHC dev を発現する筋線維の割合が減少して、MHC I を発現する筋線維の割合が増大した。また、発育期に4週間にわたり漸増的な負荷を加えて自発的な走運動を行わせたところ、すべてのタイプの筋線維で有意な肥大が認められた。ヒラメ筋を神経支配する運動ニューロンについては、発育または運動による細胞体サイズおよび酸化系酵素活性の変化は認められなかった。なお、単一筋線維を用いたMHCの分析からは、発育期における筋線維のタイプ移行は筋の近位端で起こりやすいことも明らかになった。

2. 不活動の影響 竹倉宏明(鹿屋体育大学) 辻本尚弥(久留米大学) 山内秀樹(東京慈恵会医科大学)

発育期にある児童、生徒の運動不足は単なる体

力低下だけでなく、運動習慣を身につけさせるといった生涯学習の面からも問題を引き起こす。我々は、運動不足、すなわち不活動のモデルとして、除神経、関節固定、身体懸垂を用いて、骨格筋の構造や機能に対する影響を調べた。

不活動に伴い骨格筋細胞の構造には乱れが生ずる。運動神経は機能的に保持されており、外的内的に強い力学的ストレスが加わることがない関節固定や身体懸垂の場合にも、筋細胞の構造破壊が進行する。骨格筋細胞の構造様式を維持するためには、「収縮する」、「動く」ということが重要であるということを示唆する結果であった。

不活動は興奮収縮連関の機能も低下させる。興奮収縮連関の機能はT管や筋小胞体などの筋細胞内膜系と、筋細胞内膜系に局在するCa<sup>2+</sup>チャンネルにより制御された生理機能である。筋細胞内膜系は筋線維内で非常に規則正しく配列しているが、不活動に伴い配列が乱れ、トライアドの極めて特徴的な異常構造が出現する。

不活動に伴って骨格筋の重量は顕著に低下する。また、関節固定や除神経では収縮、弛緩時間は遅延傾向にあるのに対して、身体懸垂では収縮時間が短縮した。収縮機能を直接担っている収縮蛋白質では、不活動によりtype IIB線維の増加傾向がみられ、骨格筋の部位によって筋線維タイプの変化の様相に差が生じることも確認された。筋線維タイプの変化は、ミオシン重鎖の比率の変化に依存すると考えられる。身体懸垂によって、従来の骨格筋線維とは全く異なるミオシン構成を有する筋線維が出現し、その分子レベルでの適応変化は非常に複雑であることも考えられた。

報告してきた実験モデルの結果は、極めて特殊な環境に骨格筋細胞を暴露するもので「発育期の運動不足」という実体を完全に反映しているとは言い難い。そこで今回、より実体に即した新たなモデルとして、飼育面積を極端に狭くして試験的に飼育を行った。活動量は顕著に減少したが、この環境下でのラットの骨格筋においては顕著な構造、機能的変化は観察されず、さらなる検討が必要であった。

### 3. 過負荷の影響 上 勝也(大阪体育大学) 的場秀樹(徳島大学) 春日規克(愛知教育大学)

過負荷運動により引き起こされる筋損傷のモデ

ルとして、伸張性筋収縮と筋挫傷を用い、形態特性、収縮特性、糖代謝および遺伝子発現を観察してきた。筋が損傷されると互いに密接に影響を及ぼす3つのシステムが同時に活性化されると考えられた。

最初の1つは筋線維の壊死を誘導するシステムである。筋挫傷の場合は筋線維形質膜や筋小胞体の破壊が起こり、筋線維には蛋白分解酵素が活性化され、またマクロファージによる貪食作用が高まり壊死へと続く。損傷筋線維の出現は結局、張力低下を導き神経筋接合部での運動神経の解離や運動終板における刺激伝達系にも影響を及ぼすことが明らかとなった。

壊死した筋線維の再生が2つめのシステムである。筋線維の損傷は増殖因子やサイトカインの産生・分泌を促し、サテライト細胞の活性化、増殖、分化を制御することにより壊死筋線維を再生させる。しかし、この過程で神経支配様式の改変に起因する同筋線維グルーピングや肥大能力の持たない極細筋線維の出現も認められた。

3つめは壊死を防御する細胞保護作用、あるいは生存維持機構が活性化されるシステムである。伸張性筋収縮による損傷部は同一筋線維内でも一部であり、その他の部分は構造的に正常であることを明らかにした。また損傷筋の糖代謝機能が維持されており、生存線維における糖代謝機能の増強が考えられた。さらに、生存維持因子として機能しているSTAT3やAktの活性化は生存線維に認められ、その後にはMyoDやmyogeninのmRNA発現も観察され、筋蛋白の合成増加を誘導する可能性が考えられた。従って、生存線維には筋線維の壊死により引き起こされる筋機能低下を防ぐために、代償性機能向上や肥大が出現する可能性が示唆された。

最後に、「筋機能の向上」や「筋肥大」には筋損傷を誘発する刺激が重要であるという意見がある。今回の成果にはこれを支持する結果も見られるが、筋線維タイプの異常配列であるグルーピングや極細筋線維の出現などネガティブな結果も存在し、筋損傷を引き起こす過激な運動は筋の発達にいい影響を及ぼさないことも示唆された。今後さらなる検討が望まれる。