

## 廃用性筋萎縮を抑制する患部外トレーニングの可能性を探る研究

武政 徹<sup>1</sup>、野口実穂<sup>1</sup>、大坂謙介<sup>2</sup>

### Study on the possibility for preventing skeletal muscle atrophy by the opposite side training

TAKEMASA Tohru<sup>1</sup>, NOGUCHI Miho<sup>1</sup>, OHSAKA Kensuke<sup>2</sup>

#### 【背景】

怪我や病気、加齢など様々な要因により骨格筋の活動量は減少し、その結果、萎縮してしまうことが一般的に知られている。萎縮筋では、筋量が減少することにより筋力が低下したり、筋線維が遅筋タイプから速筋タイプへ移行したり、疲労しやすくなるといった現象が見られ、それによって日常生活に支障をきたし、アスリートではパフォーマンスの低下が起こる。

本研究の中心テーマである「筋萎縮と運動によるその回復・予防」に関して、先行研究ではラットの後肢懸垂中に再接地をさせることで萎縮を防ぐことができたという結果が報告されている<sup>(1)</sup>。しかしラットの後肢懸垂とは違って、怪我をした部位を動かすことはヒトでは困難であるため、ギプス固定をしているような患部には適用できない。一方、怪我をしていない部位は自由に動かすことができる。患部外の運動によって筋肥大に関わるシグナルカスケードを活性化し、筋肥大を引き起こす物質が血液循環で体中に行き渡れば、患部でも萎縮の抑制、もしくは肥大の効果が期待できるかもしれない。そこで本研究では、ヒトへの応用を考えた「萎縮条件下での萎縮を防ぐトレーニング実験」が過去に行われていないことを考慮して、「患部外トレーニングによって萎縮は防げる」という仮説を立て、検討を行った。

David J. Glassの報告<sup>(2)</sup>によると、骨格筋の萎縮には様々な因子が関わっているが、タンパク質の分解に関与するユビキチンリガーゼである Muscle Atrophy F-box (MAFbx) /atrogen1 と Muscle Ring Finger 1 (MuRF1) は、骨格筋萎縮のマーカーになり得るといわれている。また骨格筋肥大のメカニズムについてはいくつかの経路が提唱されているが、Insulin-like Growth Factor (IGF) -1 の下流にある Akt がリン酸化されると、リン酸化 Akt (p-Akt) は蛋白質合成に関するターゲット、mammalian target of rapamycin (mTOR) を刺激し、リン酸化する。リン酸化された mTOR (p-mTOR) はさらに下流にある因子に作用し、骨格筋の肥大・再生を促進する。また Foxo という因子は萎縮と肥大の経路をクロストークしており、Akt がリン酸化によって活性化すると、Foxo もリン酸化されて核移行が起きなくなる。核移行が起らなくなることで、MAFbx を介した蛋白質の分解反応は抑制される。以上に説明した萎縮と肥大の経路を図に示した (Fig.1)。

#### 【方法】

Wister 系ラット (9 週齢, オス) を用いた実験は、無作為に選んだ片方の後肢の坐骨神経を切断し、前脛骨筋に張力がかからないよう足関節を背屈した状態でテーピングにより固定し、萎縮モデ

<sup>1</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻

<sup>2</sup> 筑波大学体育専門学群

<sup>1</sup> Doctoral Program in Physical Education, Health and Sport Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

<sup>2</sup> School of Health and Physical Education, University of Tsukuba

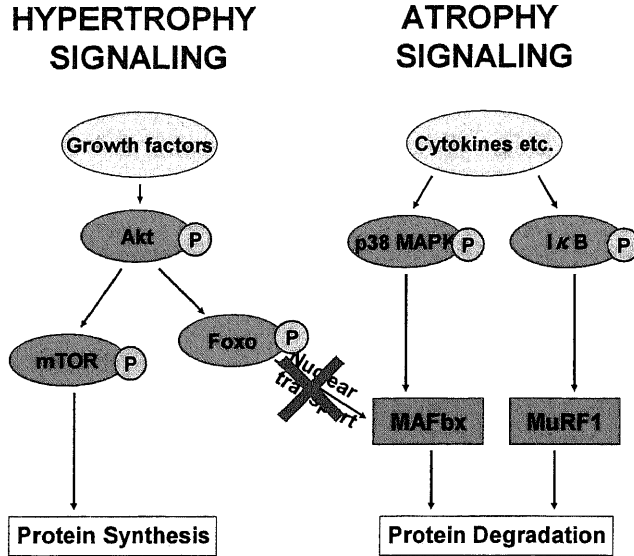
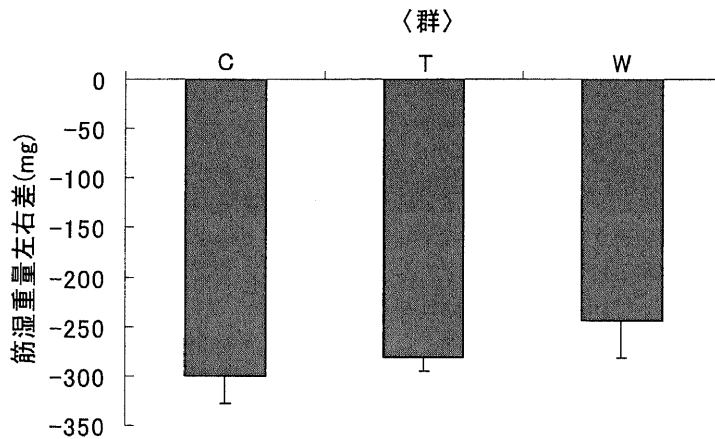


Fig.1 筋肥大・筋萎縮の主要なシグナル伝達経路

Fig.2 一連の実験後における、TAの萎縮の程度（患部脚－健常脚）  
C：コントロール群，T：トレッドミル群，W：ランニングホイール群 平均値±標準誤差

ルとした。このような処置をしたラット17匹を無作為に3群に分け、それぞれコントロール群 (n=7)、トレッドミル群 (n=5)、ランニングホイール群 (n=5)とした。トレッドミル群とランニングホイール群をそれぞれの運動様式で運動させる群とし、13日間の走運動を行った。13日間の走運動後、両脚から前脛骨筋を摘出し、その筋湿重量の測定を行った。またウエスタンブロット法により筋肥大のマーカーとなるmTORのリン酸化レベルを、RT Real Time PCR法により筋萎縮の

マーカーとなるMAFbxのmRNAの発現量を調べ、比較検討した。

### 【結果】

前脛骨筋において、健常脚と患部脚の筋湿重量を比較した萎縮量（患部脚－健常脚＝左右差）では、コントロール群＞トレッドミル群＞ランニングホイール群の順で差が小さくなる傾向が見られた (Fig.2)。

ウエスタンブロットの結果、健常側のリン酸化

の割合を100とした場合、患部側のリン酸化mTORの割合がそれぞれ、コントロール群 $59.8 \pm 11.0\%$ 、トレッドミル群 $77.6 \pm 13.4\%$ 、ランニングホイール群 $89.6 \pm 12.9\%$ と、有意差はないもののコントロール群に比べて運動群で割合が高くなる傾向が見られた (Fig.3)。

また RT Real Time PCR の結果、MAFbx の mRNA の発現量はコントロール群と運動群の間に有意差が見られ、発現量が明らかに減少した (Fig.4)。

**【考 察】**

前脛骨筋の筋湿重量に着目すると、コントロール群>トレッドミル群>ランニングホイール群の

順で左右の筋湿重量差が小さくなっており、萎縮が抑制されている傾向がみられた。筋肥大の際にはmTORのリン酸化が起きるといわれているが、本実験で運動群においてmTORのリン酸化がより多く起こっている傾向が観察された。今回の実験では肥大は起きていないが、mTORがリン酸化しており、このことを考えると骨格筋肥大のときと類似の経路が活性化し、骨格筋量を維持しようとする働きがあったのかもしれない。

一日当たりの走行距離を比較すると、ランニングホイール群 (平均 1700m) >トレッドミル群 (1125m) >コントロール群となっている。前述した前脛骨筋の筋湿重量左右差においてトレッドミル群よりもランニングホイール群の方が萎縮量が

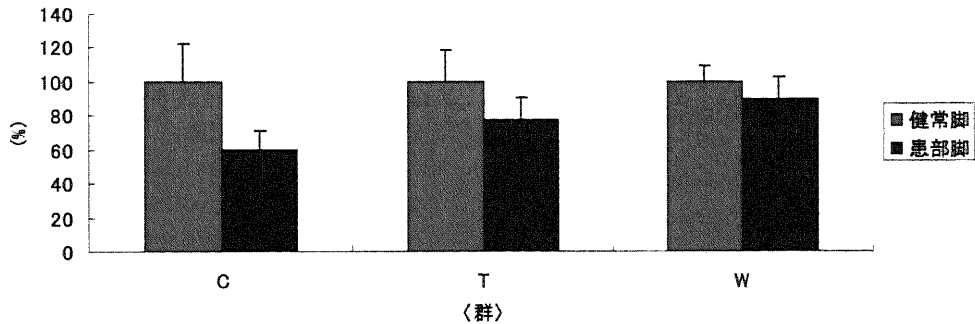


Fig.3 健常側を100としたときの患部側でのmTORのリン酸化の割合  
C: コントロール群, T: トレッドミル群, W: ランニングホイール群 平均値±標準誤差

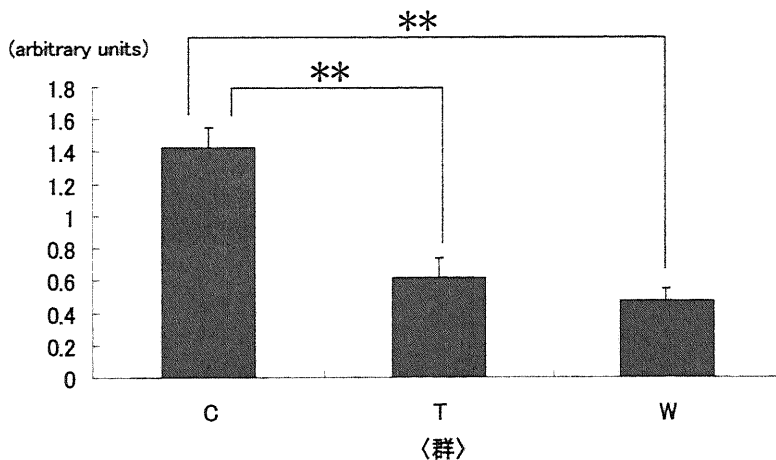


Fig.4 患部側におけるMAFbxのmRNAの発現量  
C: コントロール群, T: トレッドミル群, W: ランニングホイール群  
平均値±標準誤差 \*\*\*: p<0.001 (C群との有意差)

小さかったことや、mTORのリン酸化の割合に関してランニングホイール群が一番高い傾向を示したことを考えると、運動量が多ければ萎縮の度合いもより小さく抑えることができるという可能性が示唆された。

萎縮のマーカーであるMAFbxに関しては、コントロール群と運動群の間に有意差が見られ、運動群において発現量が少なくなっていた。つまり萎縮が抑制されていたということになる。

背景でも述べたように、mTORのリン酸化は上流にあるAktのリン酸化によって引き起こされるが、Aktのリン酸化はmTOR以外にもFoxoという因子を刺激し、これをリン酸化する。Foxoがリン酸化されるとMAFbxの働きは抑制されるため、p-mTORの増加傾向とMAFbxのmRNAの発現量の減少という今回の結果には妥当性があると思われる。

本研究により、患部外トレーニングは廃用性筋萎縮を抑える効果を有する可能性を示唆できた。患部外トレーニングを完成させるためには、今後、様々なトレーニングの組み合わせや、運動とサプリメントの組み合わせなど、工夫を重ね更に検討していく必要があると考えられる。

#### 【参考文献】

1. Mitsunori Miyazaki, Miho Noguchi and Tohru Takemasa: Intermittent Reloading Attenuates Muscle Atrophy through Modulating Akt/mTOR Pathway. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 40: 845-855, 2008.
2. David J. Glass: Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol.*, 37: 1974-1984, 2005.