

老化に伴う骨格筋萎縮の機序とその抑制策としての 運動の有用性に関する研究

(研究課題番号 09558002)

平成9年度～平成11年度科学研究費補助金(基盤研究B)
研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 勝 田 茂
(筑波大学体育科学系教授)

I はしがき

超高齢化社会へと突き進んでいる我が国において、高齢者の存在は大変重要な問題となってきた。高齢者となってからも生き甲斐をもって生活できるかどうかという高齢者自身の問題だけでなく、高齢者にかかる医療費や、労働力といった社会全体への影響力もすでに無視できない問題である。そのような問題から、高齢者の自立を支援する団体、設備、器具の開発等がなされてきているが、一番の解決法は、高齢者が介護を必要としない（自立した）程度の体力的基盤を長い間持ち続けることであろう。加齢に伴う身体臓器の機能低下は生物学的事象として避けられない問題である。しかしながら、高齢者を対象とした多くの研究は規則的な運動が、体力の衰えを抑制することを証明している。

身体活動の基盤である骨格筋に目を向けると、加齢とともに筋線維数の減少、筋線維横断面積、特に速筋線維の横断面積の減少、速筋線維の割合の低下、そして支配運動神経の数の減少が生じる。そして高齢者であっても筋力トレーニングにより筋肥大が生じることが報告されている。このような状況の中、そもそも加齢に伴う骨格筋の萎縮がどのような機序で生じるのかについては、不明な点が多く、したがって、トレーニングの効果も現象を捉えるのみに留まっているとあってよい。そこで、本研究は骨格筋の萎縮のメカニズムを明らかにすべく、遺伝子解析といったミクロな視点からヒトのトレーニング実験を含むマクロな視点まで、多角的なアプローチを試みた。本研究も含め他の多くの加齢に関する研究成果を基に、今後は加齢に伴う筋機能低下のメカニズムの詳細が次々と明らかになると思われる。そして、どのような運動を行えば筋の老化現象を抑制・遅延させることが出来るのか、豊かで実りある人生を最後までまっとうするための手助けとなる知見が得られていくことを切に願っている。

研究組織

研究代表者：勝田 茂（筑波大学体育科学系教授）
研究分担者：林 純一（筑波大学生物科学系助教授）
研究分担者：石原昭彦（京都大学総合人間学部教授）
研究分担者：久野譜也（筑波大学体育科学系講師）
研究分担者：高橋英幸（日本体育・学校健康センター）

研究経費

平成9年度	6,800 千円
平成10年度	2,800 千円
平成11年度	3,600 千円
計	13,200 千円

研究発表

1. 学会誌等

D. Takai, K. Inoue, Y. Goto, I. Nonaka, and J. Hayashi. (1997) The interorganellar interaction between distinct human mitochondria with deletion mutant mtDNA from a patient with mitochondrial disease and with HeLa mtDNA. *J. Biol. Chem.* 272:6028-6033.

K. Isobe, S. Kishino, K. Inoue, D. Takai, H. Hirawake, K. Kita, S. Miyabayashi, and J. Hayashi. (1997) Identification of inheritance modes of mitochondrial diseases by introduction of pure nuclei from mtDNA-less HeLa cells to patient-derived fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 272:12606-12610.

K. Inoue, S. Ito, D. Takai, A. Soejima, H. Shisa, J. LePecq, E. Segal-Bendirdjian, Y. Kagawa and J. Hayashi. (1997) Isolation of mtDNA-less mouse cell lines and their application for trapping mouse synaptosomal mtDNA with deletion mutations. *J. Biol. Chem.* 272:15510-15515.

N. Kubota, J. Hayashi, T. Inada, and Y. Iwamura. (1997) Induction of a particular deletion in mitochondrial DNA by X rays depends on the inherent radiosensitivity of the cells. *Radiat. Res.* 148:395-398.

K. Inoue, D. Takai, H. Hosaka, S. Ito, H. Shitara, K. Isobe, J. LePecq, E. Segal-Bendirdjian, and J. Hayashi. (1997) Isolation and characterization of mitochondrial DNA-less lines from various mammalian cell lines by application of an anticancer drug, ditercalinium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239:257-260.

H. Shitara, J. Hayashi, S. Takahama, H. Kaneda, and H. Yonekawa. (1998) Maternal inheritance of mouse mtDNA in interspecific hybrids: segregation of the leaked paternal mtDNA followed by the prevention of subsequent paternal leakage. *Genetics* 148:851-857.

K. Isobe, S. Ito, H. Hosaka, Y. Iwamura, H. K., Y. Kagawa, and J. Hayashi. (1998) Nuclear-recessive mutations of factors involved in mitochondrial translation are responsible for age-related respiration deficiency of human skin fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 273:4601-4606.

N. Nakamichi, D. Rhoads, J. Hayashi, Y. Kagawa, T. Matsumura. (1998) Localization and sequence analyses of mitochondrial regulatory region RNAs in several mammalian species. *J. Biochem.* 123:392-398.

S. Ito, K. Inoue, N. Yanagisawa, M. Kaneko, and J. Hayashi. (1998) Long-term postmortem

survival of mitochondrial genomes in mouse synaptosomes and their rescue in a mitochondrial DNA-less mouse cell line *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 247:432-435.

T. Hayakawa, M. Noda, K. Yasuda, H. Yorifuji, S. Taniguchi, I. Miwa, H. Sakura, Y. Terauchi, J. Hayashi, G. W. G. Sharp, Y. Kanazawa, Y. Akanuma, Y. Yazaki, and T. Kadowaki (1998) Ethidium bromide-induced inhibition of mitochondrial gene transcription suppresses glucose-stimulated insulin release in the mouse pancreatic b-cell line, bHC9. *J. Biol. Chem.* 273:20300-20307.

Takehiro Yasukawa, Tsutomu Suzuki, Takuya Ueda, Jun-ichi Hayashi, Sigeo Ohta, and Kimitsuna Watanabe. (1998) Stability of mitochondrial tRNA molecules with pathogenic point mutations. *Nucleic Acids Symposium Series* 39:257-258.

Y. Sakai, Y. Iwamura, J. Hayashi, N. Yamamoto, N. Ohkoshi, and H. Nagata. (1999) Acute exercise causes mitochondrial DNA deletion in rat skeletal muscle. *Muscle Nerv* 22:258-261.

S. Ito, S. Ohta, K. Nishimaki, Y. Kagawa, R. Soma, S. Kuno, Y. Komatsuzaki, H. Mizusawa, and J. Hayashi. (1999) Functional integrity of mitochondrial genomes in human platelets and autopsied brain tissues from aged patients with Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:2099-2103.

D. Takai, K. Isobe, and J. Hayashi. (1999) Transcomplementation between different types of respiration-deficient mitochondria with different pathogenic mutant mitochondrial DNAs. *J. Biol. Chem.* 274:11199-11202

R. Matsuoka, M. Furutani, J. Hayashi, K. Isobe, K. Akimoto, T. Shibata, S. Imamura, M. Tatsuguchi, Y. Furutani, A. Takao, S. Ohnishi, H. Kasanuki, and K. Momma. (1999) A mitochondrial DNA mutation co-segregates with the pathophysiological U wave. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:228-233.

M. Yamaoka, K. Isobe, H. Shitara, H. Yonekawa, S. Miyabayashi, and J. Hayashi. (2000) Complete repopulation of mouse mitochondrial DNA-less cells with rat mitochondrial DNA restores mitochondrial translation but not mitochondrial respiratory function. *Genetics*, in press.

磯部ことよ、林 純一 (1999) 特集：ミトコンドリア DNA 変異と疾患ミトコンドリア呼吸機能異常の体細胞遺伝学. *細胞*, 31:183-186.

副島 亜紀、林 純一 (1998) インスリン分泌におけるミトコンドリア DNA の役割. *分子糖尿病学の進歩 -基礎から臨床まで-* (矢崎義雄 監修、金原出版) pp24-32

C. Hirofuji, A. Ishihara, R. R. Roy, K. Itoh, M. Itoh, V. R. Edgerton, and S. Katsuta. SDH activity and cell size of tibialis anterior motoneurons and muscle fibers in SAMP6. NeuroReport, in press.

2. 口頭発表

石原昭彦, 伊藤一生, 伊藤稔, 沖花裕行, 鈴木英樹, 広藤千代子, 辻本尚也, 勝田 茂. SAMP6 における骨格筋線維と脊髄運動ニューロンの萎縮・減少過程. 第 15 回老化モデルマウス研究協議会, pp.23-24, 1999.

久野譜也, 金俊東, 塩崎知美, 佐々木心哉, 狩野豊, 石津政雄, 岡田守彦, 勝田茂 : 加齢に伴う股関節大腰筋の萎縮度の検討 —大洋村の健康づくりプロジェクト— (2) 第 52 回日本体力医学会大会, 1997 年 9 月 (大阪) .

大石芳江, 塩崎知美, 狩野豊, 坂戸英樹, 佐々木心哉, 勝田茂, 岡田守彦, 久野譜也 : 加齢に伴う大腿部の筋量の変化及びその性差. 第 52 回日本体力医学会大会, 1997 年 9 月 (大阪) .

塩崎知美, 狩野豊, 渡辺重行, 鯨坂隆一, 石津政雄, 勝田茂, 岡田守彦, 久野譜也 : 高齢者における筋酸素利用の特性 —大洋村の健康づくりプロジェクト (6) — 第 52 回日本体力医学会大会, 1997 年 9 月 (大阪) .

秋間広, 狩野豊, 榎本好孝, 石津政雄, 勝田茂, 岡田守彦, 久野譜也 : 高齢者の筋力および動作スピードに関する横断的研究 —大洋村の健康づくりプロジェクト (4) — 第 52 回日本体力医学会大会, 1997 年 9 月 (大阪) .

金俊東, 大石芳江, 足立和隆, 石津政雄, 相馬りか, 勝田茂, 岡田守彦 : 股関節構成筋群断面積と歩行動作との関係に及ぼす加齢の影響. 第 112 回日本体力医学会関東地方大会, 1998 年 3 月 (神奈川・東海大) .

S. Kuno, S. Kim, T. Shiozaki, Y. Ohishi, H. Akima, M. Ishizu, M. Miyamaru, M. Okada S. Katsuta : Changes in muscle of hip joint muscle with aging. 45th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine. June 3 – 6. 1998. Orlando, Florida, U.S.A.

S. Katsuta, Y. Ohishi, T. Shiozaki, H. Akima, M. Ishizu, M. Miyamaru, M. Okada and S. Katsuta : Changes in extensor and flexor muscle of thigh with aging. 45th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine. June 3 – 6. 1998. Orlando, Florida, U.S.A.

T. Shiozaki, Y. Kuno, S. Watanabe, R. Ajisaka, M. Ishizu, S. Katsuta, M. Okada and S. Kuno :

Characteristics on muscle oxygenation in elderly men using near infrared spectroscopy. 45th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine. June 3 – 6, 1998. Orlando, Florida, U.S.A.

S. Kuno, T. Shiozaki, H. Murakami, T. Nishijima, M. Ishizu, M. Okada and S. Katsuta : Effect of life on muscle atrophy with aging. 3rd annual congress of the European College of Sport Science. June 15 – 18, 1998. Manchester, England.

S. Sasaki, S. Katsuta, H. Murakami, R. Soma, D. Takai, J. Hayashi, Y. Iwamura and S. Kuno : Effect of endurance training on accumulation of aging-associated mitochondrial DNA deletion in old rats. 3rd annual congress of the European College of Sport Science. June 15 – 18, 1998. Manchester, England.

久野譜也, 佐々木心哉, 増田和実, 村上晴香, 下條仁士, 岩村幸雄, 岡田守彦, 勝田茂 : 持久的トレーニングがヒト骨格筋ミトコンドリア DNA の突然変異の蓄積に及ぼす影響. 第 53 回日本体力医学会大会, 1998 年 9 月 (神奈川県・横浜市) .

塩崎知美, 村上晴香, 渡辺重行, 鯨坂隆一, 石津政雄, 岡田守彦, 久野譜也, 勝田茂 : 近赤外分光法による高齢者の筋酸素動態の検討—第 2 報—. 第 53 回日本体力医学会大会, 1998 年 9 月 (神奈川県・横浜市) .

佐々木心哉, 久野譜也, 岩村幸雄, 岡田守彦, 勝田茂 : 高齢期より開始した持久的トレーニングは加齢に伴うミトコンドリア DNA の突然変異の蓄積を抑制できるか? 第 53 回日本体力医学会大会, 1998 年 9 月 1998 年 9 月 (神奈川県・横浜市) .

相馬りか, 村上晴香, 杉田正明, 勝田茂, 岡田守彦, 久野譜也 : 有酸素性作業能力とミトコンドリア酵素活性の関連 —ミトコンドリア DNA に注目して—. 第 53 回日本体力医学会大会, 1998 年 9 月 (神奈川県・横浜市) .

金俊東, 久野譜也, 村上晴香, 坂戸英樹, 石津政雄, 岡田守彦, 勝田茂 : 加齢に伴う大腿部の異なる部位における筋量の変化について. 第 14 回日本バイオメカニクス学会, 1998 年 9 月 (山梨・甲府) .

II 研究の概要

本研究の目的は、加齢に伴う骨格筋の萎縮の機序を明らかにするために、動物を用いて遺伝子レベルから、ヒトを対象として骨格筋の形態的变化まで広範囲に観察することである。さらに、加齢に伴う筋機能の低下に対して運動がどの程度有効であるのか、もし有効であるとしたら、萎縮とそれに関係した変化に対してどのような機序でその効果をもたらされるのかを明らかにすることを第2の目的とした。

実験動物を用いた研究では、まず老化促進マウス (SAMP6) とそのコントロール (SAMR) を用いて、老化に伴う脊髄運動ニューロンの細胞体サイズと細胞数を検討した。その結果、生後 50 週齢までは上腕二頭筋、足底筋を支配する運動ニューロンの細胞体サイズおよび細胞数は SAMP6 と SAMR で違いが見られなかったが、生後 60 週齢の SAMP6 では運動ニューロンの細胞体サイズおよび細胞数の減少が認められた。さらにラットを用いてミトコンドリア DNA を分析した結果では、老齢ラットの骨格筋においてミトコンドリア DNA の突然変異の蓄積を検出した。また、運動により、ミトコンドリア DNA に欠損が生じるが、この欠損はすぐに元に戻ることが明らかとなった。

ヒトを対象とした研究では、20-80 歳代までの被験者を対象に男性 82 名女性 81 名、計 163 名を 10 歳刻みに分類し大腿部横断面積の変化を伸筋群と屈筋群に分けて検討した。男性では 50 歳代で伸筋群の横断面積が低下し始め、その後も加齢とともに低下していった。一方女性では、40 歳代で低下し始めるが、その低下率は男性よりも低い値であった。屈筋群の低下率は男性・女性とも伸筋群に比べて明らかに小さかった。これらのことから加齢による筋萎縮は伸筋群において顕著であり、その程度に性差があることが明らかとなった。

ABSTRACTS OF RESEARCH PROJECT, GRANT-IN-AID
FOR SCIENTIFIC RESEARCH (1999)

1. RESEARCH INSTITUTION NUMBER : 12102
2. RESEARCH INSTITUTION : University of Tsukuba
3. CATEGORY : B(2)
4. TERM OF PROJECT (1997~1999)
5. PROJECT NUMBER : 09558002
6. TITLE OF PROJECT : The mechanism of atrophy in skeletal muscle with aging
7. HEAD INVESTIGATOR : 70038446 Shigeru, KATSUTA Institute of Health and Sport Sciences. Professor
8. INVESTIGATORS : (1) 60142113 Jun-Ichi, HAYASHI Institute of Biological Sciences. Associate Professor
(2) 90184548 Akihiko, Ishihara Faculty of Integrated Human Studies, Kyoto-University. Professor
(3) 70242021 Shin-ya, Kuno Institute of Health and Sport Sciences. Assistant Professor
(4) 00292540 Hideyuki, Takahashi Japan Institute of Sports Sciences. Research Scientist

9. SUMMARY OF RESEARCH RESULTS

The aim of this study was to elucidate the mechanism of skeletal muscle changes with aging and exercise training.

In animal study, we were conducted to determine the effects of acute exercise on mitochondrial DNA and the structure of skeletal muscles. We detected the large-scale deletion of mitochondrial DNA by the nested polymerase chain reaction, and also observed mitochondrial ultrastructural changes in the soleus muscle.

Effects of exercise-training on succinate dehydrogenase (SDH) activities and cross-sectional areas (CSAs) of fibers in senescence-accelerated mice (SAMP6) were investigated. Atrophy and decreased SDH activity of fibers in the muscle were observed at 60 weeks of age. Exercise training could not inhibit age-related fiber atrophy of the muscle. This study is suggested that no inhibition of fiber atrophy during aging is due to low-intensity running that could not recruit fast-twitch and low-oxidative fibers.

In human study, we measured separately for extensor and flexor groups the change in cross-sectional thigh muscle area across the range of ages from twenties to eighties at the intervals of 10 years. The results of this study indicate that muscle atrophy due to aging takes place only at extensor groups but flexor groups are hardly affected by aging and that there is sex difference in the degree of atrophy due to aging.

10. KEY WORDS

- (1)aging (2)muscle atrophy (3)exercise
(4)muscle cross-sectional area (5)mitochondrial DNA (6)motoneurons

以下の頁は著作権者の許諾を得ていないため、公表できません。

p. 10 ~ p.

p. ~ p.

p. ~ p.

p. ~ p.

p. ~ p.