

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01765

研究課題名(和文) エピジェネティクスで解く骨格筋萎縮抑制機構

研究課題名(英文) Epigenetic mechanisms for prevention of skeletal muscle atrophy

研究代表者

吉原 利典 (YOSHIHARA, TOSHINORI)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：20722888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、若年期における運動不足がその後の筋萎縮の生じやすさに影響を与えると仮説について検討した。若年期の運動不足は、安静時エネルギー代謝や筋重量に有意な変化を与えなかったが、その後に生じる筋萎縮を有意に亢進させた。その背景には、運動不足によって生じるヒストン脱アセチル化酵素4(HDAC4)や下流の遺伝子発現が関与している可能性がある。さらに若齢および高齢ラットに同様の不活動刺激を与えた結果、高齢ラットではHDAC4や下流のGadd45の顕著な活性化が認められた。以上のことから、HDAC4をターゲットとした対抗策が、若年期の運動不足や加齢による筋萎縮の抑制には有効である可能性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ヒトの疾患を引き起こす原因として、遺伝的な異常のみならず、環境的な因子によるエピジェネティクスの異常が注目されており、特に若年期の生育環境や栄養はその後の肥満症や生活習慣病の罹患リスクに多大な影響を与える可能性が示されつつある。若年期の運動不足は、その後の筋の不適応、すなわち筋萎縮の生じやすさに悪影響を与えるという本研究の成果は、若年期における運動不足のリスクを示唆するものである。このような分子機序の解明は、運動不足に関連した多くの多因子疾患の進行に歯止めをかけるための第一歩となり、多因子疾患に対する新たな医学的アプローチ、運動効果模倣薬の開発などあらゆる分野への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the hypothesis that physical inactivity in adolescents affects subsequent hindlimb unloading-induced muscle atrophy in rat soleus muscle. Long-term physical inactivity in adolescents did not alter the metabolic and physiological characteristics of growing rats. However, the decline in the soleus muscle weight induced by 7 days of hindlimb unloading was drastic in the physically inactive group. This may be due to the physical inactivity-induced upregulation of histone deacetylase 4 (HDAC4) and downstream gene expression. Furthermore, we also investigated age-related differences in the activation of the HDAC4/Gadd45 pathway following hindlimb unloading. We found that levels of HDAC4 and Gadd45 protein and mRNA were significantly increased in the old age group. These data suggest that countermeasures targeting HDAC4 may be effective in suppressing muscle atrophy due to physical inactivity and aging.

研究分野：運動生理学

キーワード：骨格筋萎縮 ヒストン脱アセチル化酵素 サルコペニア ヒストン修飾

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子どもの体力・運動能力の低下はここ 10 年間で回復の兆しが見られるが、昭和 60 年頃と比較すると未だ低い水準が続いている。また、運動する子どもとしない子どもの二極化の傾向が指摘されており、運動不足は中高齢者における生活習慣病や加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)の進行と密接な関係があることから、この問題の解決は急務であると考えられる。

ところで、骨格筋は非常に可塑性に富んだ組織であるため、運動などにより筋に負荷をかけることで、それに応じて筋サイズの増大や筋力、代謝能力の向上が認められるが、運動不足による筋の不使用は、骨格筋に萎縮を招来させる。したがって、生涯に渡って健康を維持するためには、運動刺激に対して筋を適応させ、その形態や機能を維持・向上させることが重要である。

トレーニングによって得られた効果は、その中止によって容易に失われるが、再びトレーニングを開始すると速やかな応答が認められる。実際、若年女性における 30 週間の脱トレーニングは、過去 20 週間のレジスタンストレーニングによって増加した筋力や筋線維横断面積を低下させるが、再びトレーニングを行うと僅か 6 週間で同様の効果が得られる。このことから、骨格筋には適応する過程で運動刺激やトレーニング効果を何らかの形で筋内に記憶し、再び刺激が与えられた際に速やかに適応する仕組みが備わっていると考えられる。

近年、筋が運動刺激を記憶するメカニズムとして、生育環境や栄養などの環境要因によって DNA 配列の変化を伴わない後天的なゲノム修飾(DNA のメチル化やヒストンのアセチル化など)によるエピジェネティックな制御機構が注目されている。これまで、若年期における過剰なエネルギーの摂取は成人期の肥満症や生活習慣病の罹患率を高めることが指摘されている。

したがって、若年期における運動刺激・不活動刺激は、DNA 配列の変化を伴わない遺伝子情報として筋に記憶され、その後の筋の適応、すなわちトレーニング効果の獲得や筋肥大・筋萎縮の生じやすさに多大な影響を与える可能性が高いと考えられる。しかし、若年期の運動の有無がエピジェネティックな遺伝子発現制御機構を介して骨格筋に記憶されているかは明らかにされていない。そこで、若年期の運動経験が、筋内のエピジェネティックな制御機構を介してどのように記憶(マッスルメモリー)され、その後の筋の適応を調節する因子として重要な役割を果たすのかを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、若年期における運動刺激や不活動刺激が DNA 配列の変化を伴わない遺伝子情報として筋に記憶され、その後の筋の適応、すなわちトレーニング効果の獲得や筋萎縮の生じやすさに影響を与えるとの仮説を設定し、ヒストン修飾によるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構から明らかにすることを目的とした。具体的には、

(1) 若年期の運動不足が筋萎縮に関連した遺伝子発現パターンに与える影響を検討し、その後生じる筋萎縮に与える影響を検討した。

(2) 加齢による筋萎縮過程におけるヒストン修飾や遺伝子発現パターンに与える影響について検討した。

(3) 不活動による筋萎縮過程におけるヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase; HDAC) 4 の阻害が筋萎縮に関連した遺伝子発現パターンに与える影響について検討した。

3. 研究の方法

(1) 研究課題 1

若年期の運動不足がその後招来する筋萎縮に与える影響について明らかにするために以下の検証を行った。

実験動物および実験デザイン

3 週齢の Wistar 系雄性ラットを対照群(6 匹)および運動不足群(8 匹)に分け、8 週間の活動制限後の安静時における代謝的な変化や筋表現型の変化について検討した。また、その後 1, 3, 7 日間の尾部懸垂(各 7 匹)により不活動刺激を与えることにより、筋の適応に関わる細胞内シグナル伝達物質や遺伝子発現にどのような変化が生じるかについても検討した。

運動不足刺激

若年期における運動不足を模擬するために、ラットを床面積が通常の半分程度の狭いケージ内で飼育しラットの行動範囲を制限し、その際、飼育ケージ内におけるラットの活動量を自発運動量測定システム(スーパーメックス、室町機械株式会社)により測定した。

筋萎縮の誘導

筋萎縮は、尾部懸垂モデルを用い、ラットの尾部を釣り上げることにより後肢に負荷がかからないようにすることで誘導した。尾部懸垂開始前、開始 1 日後、3 日後または 7 日後に抗重力筋

であるヒラメ筋を摘出した。なお、この方法により 30～40%程度のヒラメ筋の萎縮が認められることが知られている。

筋表現型の分析

尾部懸垂期間終了後、全ての群のラットからヒラメ筋を摘出し、筋重量を測定した。

遺伝子・タンパク発現解析

長期間の運動不足が筋萎縮に関連した遺伝子発現に与える影響を明らかにするため、筋萎縮特異的に働く遺伝子発現について検討する。具体的には、筋サンプルから総 RNA を抽出し、Atrogin1 や MuRF1 ならびに Gadd45 などの筋萎縮に関わる指標の mRNA 発現量を、定量的リアルタイム (RT) -PCR 法により分析した。また、申請者が確立させた分画抽出法により骨格筋組織から核タンパク質を抽出し、ヒストン脱アセチル化酵素である HDAC4 などのタンパク質発現量を分析した。

ヒストン修飾解析

ヒストン修飾に関わる因子の分析には、申請者が確立させた分画抽出法を用い、骨格筋組織から核タンパク質を抽出し、HDAC4 のタンパク質発現量を分析した。また、特異的なヒストン修飾抗体を用い、ウェスタンブロット法によりグローバルなレベルでのヒストン修飾の変化について分析することで、半定量的にヒストン修飾状態を評価した。

(2) 研究課題 2

加齢による筋萎縮過程には、ヒストン修飾 (アセチル化やメチル化) による遺伝子制御機構が関与しているとの仮説について検証した。

実験動物および実験デザイン

加齢による骨格筋萎縮モデルとして、若齢 (3 ヶ月齢)、成熟 (6 ヶ月齢)、中齢 (12 ヶ月齢) および高齢 (24 ヶ月齢) の Wistar 系雄性ラットを用いた (各群 n=7) を用いた。12 時間の絶食後、麻酔下で腓腹筋を摘出した。

また、若齢 (3 ヶ月齢) および高齢 (24 ヶ月齢) の Wistar 系雄性ラットを用い、対照群および運動群に分けた (各群 n=6)。一過性の運動直後に 7 日間の尾部懸垂を行った。

運動刺激

一過性の運動刺激は、傾斜角度 0° の動物用トレッドミルを用いて、走速度 (20 m/分)・走行時間 (15 分間) の中等度の走運動を実施した。

サンプリング

一過性の運動直後 (尾部懸垂開始前) および尾部懸垂開始 7 日後に、麻酔下でヒラメ筋を摘出した。

(3) 研究課題 3

実験動物および実験デザイン

17 週齢の雄性 C57BL/6J マウス 22 匹を用い、プラセボ群および HDAC4 阻害剤投与群に分け、3 および 7 日間のギプス固定 (各群それぞれ n=5 および 6) を行った。

ギプス固定

全てのマウスには麻酔下で片脚の下肢を足関節底屈位にし、キャストリングテープ (Scotchcast™ Plus-J, 3M Health Care) を用いて足関節 30° 屈曲位、膝関節 75° 屈曲位になるよう固定処置を行った。固定処置後は、1 ケージにつき 1 匹ずつ安静飼育した。

HDAC4 阻害剤投与

阻害剤投与群には、麻酔下で固定を開始する当日から 10 時および 22 時の計 2 回、生理食塩水で希釈した HDAC4 阻害剤 (LMK235、体重 1kg あたり 10-15 mg) を経口投与した。

サンプリング

ギプス固定 3 および 7 日後に、麻酔下で下肢骨格筋 (ヒラメ筋、足底筋および腓腹筋) および大腿四頭筋を摘出した。対照群には同時刻に生理食塩水のみを投与し、投与群と同様に片脚を固定した後、骨格筋サンプルを採集した (それぞれ n=5 および 6)。

4. 研究成果

(1) 研究課題 1

若年期の運動不足は安静時エネルギー代謝 (酸素摂取量や呼吸商など) や組織重量、骨強度ならびに血液性状に影響を与えなかったが、下肢骨格筋重量や核内におけるヒストン修飾状態に有意な変化を与えた。

また、その後の7日間の尾部懸垂によってヒラメ筋の筋重量の低下は、運動不足群において顕著であり、運動不足による筋萎縮の亢進が認められた。酸化ストレスの指標である4-ヒドロキシノネナル結合タンパク質発現、HDAC4およびNF- κ B p65タンパク質発現レベルには運動不足×筋萎縮の有意な交互作用 ($p < 0.01$) が観察された。運動不足群のHDAC4およびNF- κ B p65タンパク質レベルは、対照群と比較して尾部懸垂1日後に有意に増加し、下流の標的MyogeninおよびMuRF1のmRNAレベルにも有意な増加が認められた。加えて、ユビキチン化タンパク質レベルは、長期間の運動不足によって有意にその程度は亢進した ($p < 0.05$)。

(2) 研究課題2

ラットの体重は加齢に伴い有意な増加が認められたが、同時に加齢に伴う相対筋重量の有意な低下、すなわちサルコペニアが確認された(6ヶ月齢; +0.8%, 12ヶ月齢; -11.4%, 24ヶ月齢; -21.1% vs 3ヶ月齢, $p < 0.05$)。腓腹筋より核タンパク質を抽出し、サルコペニアに関わるヒストン修飾を検討するためにウェスタンブロットによる分析を行った結果、アセチル化ヒストンH3発現量には、加齢に伴う有意な低下が認められた。また、転写活性に関わるリジン残基9(K9ac)および27(K27ac)のアセチル化は加齢に伴い有意に低下し、転写抑制に関与するリジン残基9のトリメチル化(K9me3)は、加齢に伴い低下した。以上のことから、サルコペニアの進行には加齢に伴うヒストン修飾の変化による転写活性制御が関与している可能性がある。

さらに、運動不足によってその後の筋萎縮が亢進するメカニズムの一旦として、ヒストン脱アセチル化酵素4の顕著な増加が関与している可能性があること示したが、若齢(3ヶ月齢)および高齢(24ヶ月齢)のWistar系雄性ラットに同様の不活動刺激を与えた結果、高齢(24ヶ月齢)ラットでは、HDAC4および下流のGadd45のより顕著な活性化が認められた。また、筋萎縮前の一過性の運動刺激は、高齢(24ヶ月齢)ラットにおいて、HDAC4および下流のGadd45の活性化を抑制する対抗策となり得ることを見出した。これらのことから、HDAC4/Gadd45経路をターゲットとした対抗策が、若年期の運動を基盤とした中年期および加齢による筋萎縮の抑制には有効である可能性が示唆される。

(3) 研究課題3

ヒストン脱アセチル化酵素4の阻害が筋萎縮の程度に与える影響についても検討を行った。7日間のギプス固定によりヒラメ筋、足底筋、腓腹筋、大腿四頭筋の相対筋重量はそれぞれ28.3%、10.7%、9.1%、17.8%減少した。一方、足底筋および腓腹筋では有意な変化は認められなかったものの、HDAC4阻害剤を投与した群においてはヒラメ筋および大腿四頭筋の低下が軽減された(-20.1%および-10.3%, $p < 0.05$)。特に、大腿四頭筋では7日後の相対筋重量には有意な交互作用が認められたため ($p = 0.0286$)、核タンパク質を抽出し、筋萎縮に関連した遺伝子発現を調節しているとされるHDAC4発現量の分析を行った。その結果、対照群ではギプス固定3日後に核内におけるHDAC4発現量が2倍程度増加したが、HDAC4阻害剤投与群では有意に低値を示した。また、7日後において核内のHDAC4発現量にはHDAC4投与の単純主効果が認められ ($p = 0.0010$)、HDAC4阻害剤投与群のHDAC4の核内における蓄積は対照群よりも有意に低値を示した。我々は前年度までに萎縮筋の核内において、HDAC4発現量の増加が認められることを明らかにしてきたが、本研究によりHDAC4阻害剤の投与が核内におけるHDAC4発現量の蓄積を抑え、ギプス固定に誘発される筋萎縮の軽減に効果的であることを初めて明らかにすることができた。今後はHDAC4の核内蓄積が抑えられることにより、どのようなターゲット遺伝子が動いているかを明らかにすることで、ヒトの骨格筋萎縮を調節する新たな分子ターゲットの同定を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshihara T, Chang SW, Tsuzuki T, Natsume T, Kakigi R, Sugiura T, Naito H.	4. 巻 75(4)
2. 論文標題 Sex-specific differences in rat soleus-muscle signaling pathway responses to a bout of horizontal and downhill running.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Biochem.	6. 最初と最後の頁 585-595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13105-019-00712-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshihara T, Machida S, Tsuzuki T, Kakigi R, Chang SW, Sugiura T, Naito H.	4. 巻 125
2. 論文標題 Age-related changes in histone modification in rat gastrocnemius muscle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Gerontol.	6. 最初と最後の頁 110658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2019.110658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshihara T, Tsuzuki T, Chang SW, Kakigi R, Sugiura T, Naito H.	4. 巻 122
2. 論文標題 Exercise Preconditioning Attenuates Hind Limb Unloading-Induced Gastrocnemius Muscle Atrophy Possibly via the HDAC4/Gadd45 Axis in Old Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Gerontol.	6. 最初と最後の頁 34-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2019.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshihara T, Sugiura T, Shibaguchi T, Naito H.	4. 巻 8(2)
2. 論文標題 Role of Astaxanthin Supplementation in Prevention of Disuse Muscle Atrophy: A Review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine.	6. 最初と最後の頁 61-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7600/jpfsm.8.61	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T.	4. 巻 16(3)
2. 論文標題 Age-specific signaling responses to skeletal muscle disuse: A literature review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed J Sci Tech Res.	6. 最初と最後の頁 11776-11778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26717/BJSTR.2019.16.002797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T, Ozaki H, Nakagata T, Natsume T, Kitada T, Ishihara Y, Sawada S, Ishibashi M, Kobayashi H, Machida S, Naito H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between Locomotive Syndrome and blood parameters in Japanese middle-aged and elderly individuals: A cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord.	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-019-2480-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T, Naito H.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Sex-related adaptation to disuse-induced skeletal muscle wasting.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed J Sci Tech Res.	6. 最初と最後の頁 10644-10646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26717/BJSTR.2019.14.002546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T, Natsume T, Tsuzuki T, Chang SW, Kakigi R, Sugiura T, Naito H.	4. 巻 69(2)
2. 論文標題 Sex differences in forkhead box O3a signaling response to hindlimb unloading in rat soleus muscle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 235-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0640-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T, Ozaki H, Nakagata T, Natsume T, Kitada T, Ishihara Y, Deng P, Osawa T, Ishibashi M, Ishijima M, Kobayashi H, Machida S, Naito H.	4. 巻 30(9)
2. 論文標題 Effects of a progressive walking program on the risk of developing locomotive syndrome in elderly Japanese people: a single-arm trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Ther. Sci.	6. 最初と最後の頁 1180-1186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.30.1180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T, Sugiura T, Miyaji N, Yamamoto Y, Shibaguchi T, Kakigi R, Naito H, Goto K, Ohmori D, Yoshioka T.	4. 巻 19(11)
2. 論文標題 Effect of a combination of astaxanthin supplementation, heat stress, and intermittent reloading on satellite cells during disuse muscle atrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Zhejiang University-SCIENCE B.	6. 最初と最後の頁 844-852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1631/jzus.B1800076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshinori Yoshihara, Ryo Kakigi, Hisashi Naito	4. 巻 3
2. 論文標題 Heat stress induces FoxO3a phosphorylation in rat skeletal muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Musculoskeletal Regeneration	6. 最初と最後の頁 e1514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14800/mr.1514	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshinori Yoshihara, Yuki Yamamoto, Tsubasa Shibaguchi, Nobuyuki Miyaji, Ryo Kakigi, Hisashi Naito, Katsumasa Goto, Daijiro Ohmori, Toshitada Yoshioka, Takao Sugiura	4. 巻 67
2. 論文標題 Dietary astaxanthin supplementation attenuates disuse-induced muscle atrophy and myonuclear apoptosis in the rat soleus muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 181-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-016-0453-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara T, Naito H.	4. 巻 70(1)
2. 論文標題 Protective effects of acute exercise preconditioning on disuse-induced muscular atrophy in aged muscle: a narrative literature review.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00783-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yoshihara T, Tsuzuki T, Chang S-w, Natsume T, Kakigi R, Ichinoseki-Sekine N, Machida S, Sugiura T, Naito H.
2. 発表標題 Long-term Physical Inactivity Exacerbates Hindlimb Unloading-induced Soleus Muscle Atrophy In Young Rats
3. 学会等名 The American College of Sports Medicine 65th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kakigi R, Goto A, Yoshihara T, Tsuzuki T, Naito H.
2. 発表標題 Effects of heat stress treatment and leucine supplementation on age-related muscle loss in mice
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichinoseki-Sekine N, Tsuzuki T, Hinkley MJ, Yoshihara T, Kobayashi H, Powers SK, Naito H.
2. 発表標題 TREADMILL EXERCISE TRAINING PROTECTS AGAINST METABOLIC DYSFUNCTION AND DIAPHRAGM WEAKNESS IN OBESE DIABETIC RATS
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goto A, Tsuzuki T, Yoshihara T, Furuichi S, Tsukioka K, Kakigi R, Naito H.
2. 発表標題 High-fat diet augments muscle atrophy by changes of muscle atrophy-related genes in mice
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsume T, Yoshihara T, Naito H.
2. 発表標題 Electromyostimulation with Blood Flow Restriction Enhances Activation of mTOR and MAPK Signalling Pathways in Rat Gastrocnemius Muscles
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihara T, Tsuzuki T, Shuo-wen C, Natsume T, Kakigi R, Ichinoseki-Sekine N, Machida S, Sugiura T, Naito H.
2. 発表標題 Long-term Physical Inactivity Exacerbates Hindlimb Unloading-induced Soleus Muscle Atrophy In Young Rats
3. 学会等名 The American College of Sports Medicine 65th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsume T, Yoshihara T, Tsuzuki T, Machida S, Naito H.
2. 発表標題 The effects of physical inactivity on neuromuscular electrical stimulation-induced mTOR and MAPK signaling activation in rat skeletal muscle.
3. 学会等名 The 3rd Congress, International Academy of Sportology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	関根 紀子 (Ichinoseki-Sekine Noriko) (10393175)	順天堂大学・スポーツ健康科学部・客員准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------