

## 自己評価報告書

平成23年 3月30日現在

機関番号：33930

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20300218

研究課題名（和文） 温熱刺激による骨格筋肥大の分子機構の解明とスポーツ科学への応用

研究課題名（英文） Molecular mechanisms for heat stress-associated skeletal muscle hypertrophy

-a possible application of heat stress to sports sciences-

研究代表者

後藤 勝正（山下 勝正）(GOTO KATSUMASA)

豊橋創造大学・保健医療学部・教授

研究者番号：70239961

研究分野：スポーツ科学・骨格筋生理学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ スポーツ科学

キーワード：骨格筋、骨格筋可塑性、温熱刺激、ストレス応答、スポーツ科学

## 1. 研究計画の概要

積極的な健康増進、生活習慣病の予防と改善、そして介護予防の観点から、身体運動により筋機能（筋力）を維持増強することは重要である。筋力低下による身体活動量の低下は、骨萎縮やインスリン感受性低下などを引き起こすなど、様々な生活習慣病にもつながる。筋力の維持増強は国民医療費の抑制の上で重要な課題である。さらに、骨格筋肥大は毛細血管床の増大をもたらすことから、循環器リハビリテーションの観点からも重要性が指摘されている。その一方、一般に筋力トレーニングは努責を伴うため、事故などのリスクを伴う。そのため、安全かつ効率的な筋力トレーニング法の開発は早急に解決が望まれる課題である。最近、温熱刺激により骨格筋が肥大すること、運動やストレッチなどの骨格筋に肥大をもたらす機械的刺激に温熱刺激を組み合わせることで骨格筋の肥大量は増大することが示唆されている。身体を部分的に温めることで筋力強化が可能ならば、誰でも容易かつ安全に筋力を増強することができるようになる。しかし、温熱刺激による骨格筋肥大の分子機構は明らかでない。そこで本研究では、温熱刺激により惹起される「ストレス応答」に着目し、温熱刺激により骨格筋細胞内で発現が誘導されるタンパク質をプロテオーム解析により明らかにすると共に、ストレス応答を修飾したマウスを用いて、温熱刺激による骨格筋肥大の分子機構の全貌解明を目指す。

## 2. 研究の進捗状況

本研究は4年計画で実施され、3年が経過した。これまでの研究により、以下のことが明らかにされた。

(1) 野生型のマウスを用いた実験では、温熱刺激による骨格筋の肥大には nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) に関連したサイトカインシグナルが発生すること、骨格筋組織幹細胞である筋衛星細胞の proliferative potential を増大させること、そしてタンパク質発現の網羅的解析により温熱刺激により 26 のタンパク質発現に差が認められ、特にショックタンパク質 (HSPs) の発現に特徴的な変化が生じることが明らかとなった。

(2) マウス骨格筋におけるストレス応答において中心的な役割を担っている熱ショックファクター1 (HSF1) を過剰発現ならびに欠損したマウスを用い、ヒラメ筋の量的変化を誘発するストレス応答の役割を追求し、HSF1 の過剰発現により筋肥大効果が増強することを確認した。その際に、HSPs の中でも低分子量 HSP の発現が増加した筋タンパク量を反映していた。

(3) HSF1 欠損したヒラメ筋では HSPs 発現量は低かったが、荷重除去による筋萎縮の程度に HSF1 欠損の影響は認められなかった。また、HSF1 欠損マウスでも荷重除去による筋萎縮後に reloading することで再成長したが、部分的に抑制された

(4) 萎縮後の再荷重により Akt/mTOR (mammalian target of rapamycin) を介さないタンパク質合成の維持と細胞の保護に働くことも明らかとなった。

(5) 温熱刺激は、calpain 2 およびユビキチンによる筋タンパク質分解の亢進を抑制できること、NF- $\kappa$ B シグナルを介して筋タンパク量を増加させることが明らかとなった。

(6) ヒトを対象とした長期間の温熱負荷実験により、925 種の遺伝子の発現増加と 1300 種の遺伝子発現の減少を伴う筋肥大ならびに

筋力増強効果を確認した。

以上より、温熱刺激による骨格筋肥大における「HSF1 を介したストレス応答」の生理学的意義が順調に明らかにされつつある。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) これまでの検討により、温熱および機械的刺激による骨格筋肥大においてストレス応答ならびにストレス応答により発現誘導される HSPs の主体的な役割を担っていることが明らかとなった。また、温熱刺激は Akt/mTOR に作用してタンパク合成を促進し、一方で NF- $\kappa$ B、calpain 2 およびユビキチン系に作用してタンパク分解を抑制することも明らかにされた。さらに、温熱刺激はヒト骨格筋の肥大も誘導することも示されている。したがって、本研究の目標の 1 つである温熱刺激による骨格筋肥大の分子機構の全容解明について目処がついたものと考えている。また、スポーツ科学への応用という視点では、ヒトへの効果が確認できたことは非常に意義深いものと評価できる。

### 4. 今後の研究の推進方策

研究計画 4 年目の最終年度を迎え、温熱刺激による筋肥大効果が高齢者にも応用可能か、動物実験を用いて追及する。また、温熱刺激による骨格筋肥大について遺伝子発現調節の視点から細胞内シグナルの解析を進め、温熱刺激による骨格筋肥大の分子機構の全容解明を目指す。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ①Naito, T., Goto, K., Morioka, S., Matsuba, Y., Akema, T., Sugiura, T., Ohira, Y., Beppu, M., and Yoshioka, T.: Administration of granulocyte colony-stimulating factor facilitates the regenerative process of injured mice skeletal muscle via the activation of Akt/GSK3 $\alpha$  $\beta$  signals. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 105: 643-651, 2009. 査読有
- ②Matsuba, Y., Goto, K., Morioka, S., Naito, T., Akema, T., Hashimoto, N., Sugiura, T., Ohira, Y., Beppu, M., and Yoshioka, T.: Gravitational unloading inhibits the regenerative potential of atrophied soleus muscle in mice. *Acta Physiol.*, 196: 329-339, 2009. 査読有
- ③Kawano, F., Goto, K., Wang, X.D., Terada, M., Ohira, T., Nakai, N., Yoshioka, T., and Ohira,

Y.: Role(s) of gravitational loading during developing period on the growth of rat soleus muscle fibers. *J. Appl. Physiol.*, 108: 676-685, 2010. 査読有

- ④Ohno, Y., Yamada, S., Sugiura, T., Ohira, Y., Yoshioka, T., and Goto, K.: A possible role of NF- $\kappa$ B and HSP72 in skeletal muscle hypertrophy induced by heat stress in rats. *Gen. Physiol. Biophys.*, 29: 234-242, 2010. 査読有
- ⑤Goto, K., Oda, H., Kondo, H., Igaki, M., Suzuki, A., Tsuchiya, S., Murase, T., Hase, T., Fujiya, H., Matsumoto, I., Naito, H., Sugiura, T., Ohira, Y., and Yoshioka, T.: Responses of muscle mass, strength and gene transcripts to long-term heat stress in healthy human subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 111: 17-27, 2011. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

- ①Goto, K., et al.: Possible role of heat shock factor 1 in loading-associated muscle hypertrophy of mice. 36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), 2009 年 7 月 27 日～8 月 1 日.
- ②Goto, K., et al: Effects of active heat shock factor 1 on skeletal muscle hypertrophy in mice. 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of American Society for Gravitational and Space Biology, 2009 年 11 月 5 日～8 日.
- ③後藤勝正, 他: 温熱刺激による筋萎縮防止または萎縮からの回復に及ぼす影響とヒト骨格筋の特性に与える効果. 第 55 回日本宇宙航空環境医学会大会, シンポジウム「筋萎縮防止策としての温熱刺激」, 2009 年 11 月 12 日～14 日.
- ④Goto, K., et al.: A physiological role of heat shock factor-related stress response in the regrowth of atrophied soleus muscle in mice. *Experimental Biology 2010*, 2010 年 4 月 24 日～28 日.
- ⑤Goto, K., et al.: Some aspects of HSF1-related stress response in the plasticity of mammalian skeletal muscle. FASEB Summer Research Conferences 2010 “Skeletal Muscle Satellite & Stem Cells”, 2010 年 7 月 18 日～23 日.

[図書] (計 2 件)

- ①後藤勝正, 真興交易 (株) 医書出版部, 成長因子と筋肥大. 宮村実晴 (編), 身体トレーニング - 運動生理学からみた身体機能の維持・向上 -, 2009 年, p.154-161.
- ②Goto, K., Ohira, Y., and Yoshioka, T., Osaka University Press, Heat stress: A hypertrophic stimulus for skeletal muscles. *Muscle Cell Physiology*, Ohira, Y. (ed), 2009, p. 41-50.