

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19723

研究課題名（和文）骨格筋の肥大適応における筋幹細胞と免疫細胞の連関

研究課題名（英文）Interplay between muscle stem cells and immune cells in skeletal muscle hypertrophy

研究代表者

山田 崇史（Yamada, Takashi）

札幌医科大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：50583176

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：従来より、伸張性収縮は、骨格筋の微細損傷を引き起こすことで、効果的に骨格筋の肥大を誘導すると信じられてきた。また、その理論的背景には、浸潤したマクロファージによる筋サテライト細胞の活性化が関与すると考えられている。一方、本研究の結果、正常マウスにおいて、マクロファージを欠失させると筋力の低下が観察されたが、伸張性収縮後の回復過程における筋力ならびに筋線維径に、筋サテライト細胞欠損マウスと正常マウスの間で差異は認められなかった。したがって、伸張性収縮後の骨格筋の修復ならびに筋肥大適応において、筋サテライト細胞は必須ではないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、伸張性収縮後の回復過程には筋サテライト細胞が必須ではないことが示されたことから、筋核ドメイン説を基盤に従来説明されてきた筋肥大や筋萎縮、筋損傷およびその回復に関して、筋サテライト細胞と筋核の両者を指標とした理論体系の再考による筋生理学・病理学分野の学術的発展が期待される。また、その波及効果として、サルコペニア、筋ジストロフィー症、スポーツ傷害等の予防・治療およびスポーツパフォーマンスの向上などに向けたトレーニングの分子機構の理解が進捗し、骨格筋の機能、量の向上を効果的に引き起こす画期的な方法論の開発へとつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It has been believed that eccentric contractions effectively induce skeletal muscle hypertrophy by causing micro-damage to the skeletal muscles. The theoretical background for this involves the activation of muscle satellite cells, possibly by infiltrating macrophages. On the other hand, the results of this study showed that the recovery process of muscle strength and histological characteristics after eccentric contractions showed no differences between satellite cell-depleted mice and normal mice, although the absence of macrophages led to a decrease in muscle strength in normal mice. Therefore, these data suggest that muscle satellite cells are not essential for the repair and hypertrophic adaptation of skeletal muscles in response to eccentric contractions.

研究分野：筋機能制御学

キーワード：伸張性収縮 筋損傷 筋肥大 修復 筋サテライト細胞 免疫細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Murphy ら (Development, 2011) は、筋サテライト細胞が欠損したマウスの骨格筋を薬理的に損傷すると、明らかな筋再生不全が生じることを観察した。この報告により、筋サテライト細胞が、筋再生において重要であることが示された。一方、従来より、筋力トレーニング時には、壊れた筋線維を修復するために筋サテライト細胞が活性化・増殖し、筋線維へ新たな核を供給することで、筋肥大が効果的に生じると信じられている。また、興味深いことに、過負荷による肥大条件下においてマクロファージを消失させると、筋肥大が抑制されることが示されている (DiPasquale et al, Am J Physiol, 2007)。したがって、これらの知見から、筋サテライト細胞と免疫細胞の相互作用が、修復過程のみならず、生理学的な筋肥大応答をも制御する可能性が示唆される。しかしながら、その説を立証する決定的な証拠は未だ示されていない。

2. 研究の目的

本研究では、骨格筋の修復ならびに肥大応答における筋サテライト細胞の役割とその制御機構の解明を目的に、以下の研究課題に取り組んだ。

課題1 代償性過負荷による筋肥大モデルの妥当性の検討

課題2 筋肥大における筋サテライト細胞とマクロファージの細胞連関の役割

課題3 伸張性収縮後の回復過程における筋サテライト細胞の役割

3. 研究の方法

(1) 倫理的配慮

実験動物の生命を尊重し、最小限の動物数を使用した。また、麻酔(イソフルラン 2%, 2 L/min)により実験中の除痛を行うとともに、実験終了後には苦痛の遮断として、頸椎脱臼により、安楽死処置を行った。本研究は、札幌医科大学動物実験委員会の承認を受け、実施した(承認番号: 21-105_24-006)。

(2) 実験動物

野生型 (WT) マウスと筋サテライト細胞の欠損 (PAX7-DTA) マウス (B6.Cg-Pax7tm1(cre/ERT2)Gata/J および B6;129-Gt(ROSA)26Sortm1(DTA)Mrc/J マウスを The Jackson Laboratory から購入し交配) を対象とした。

(3) 筋肥大モデル

代償性肥大モデル

下腿三頭筋の内、腓腹筋とヒラメ筋の遠位 1/3 を切離し、足底筋へ慢性的な代償性過負荷を 2 週間施した。

②電気刺激トレーニングモデル

我々が確立したトレーニングシステムを用い、マウスの下腿三頭筋に対し、等尺性収縮(非損傷性)および伸張性収縮トレーニングを 4 週間負荷した。刺激条件は、先行研究(Ashida et al., J Appl Physiol, 2018) に準じ、いずれの収縮様式も、最大上刺激強度の 0.5 ms の矩形波を用い、刺激/休息时间: 2 秒/4 秒、刺激頻度: 100 Hz、収縮回数: 5 x 4 = 20 回、トレーニング頻度: 1 回/2 日とした。また、伸張性収縮は、下腿三頭筋を電気刺激により収縮させながら、足関節を 20 度/秒で 40 度背屈させることで誘発した。

(4) マクロファージ欠失

クロドロン酸内服リポソーム(50 mg/kg/wk)を腹腔内投与し、マクロファージを欠失させた。

(5) 組織学的解析

採取した腓腹筋から凍結標本を作製し、HE 染色ならびに Evans blue dye 染色を実施した。また、マウスから採取した足底筋から、コラゲナーゼ処理により単一筋線維を採取し、抗 PAX7 抗体を用いて筋サテライト細胞の数を測定した。

4. 研究成果

課題1 筋肥大モデルの妥当性の検討

小動物において、協働筋切除法は、簡便に筋線維の肥大を誘引できるため広く用いられている。ただし、この方法は、運動によるヒト骨格筋の肥大適応に比べ、短期間で急激な肥大をもたらすことから、外挿性の低さが指摘されている。本研究では、協働筋切除による筋肥大の表現型について、特に収縮機能に焦点をあて検討した。ラット足底筋では、協働筋切除による 2 週間の代償性過負荷により、筋重量および筋線維径が増大した。一方、ex vivo における全筋の固有張力(発揮張力を筋重量で補正した値)および単一筋線維(スキンドファイバー)における脱分極誘発性

ならびに最大 Ca²⁺誘発性張力の低下が観察された。また、これらの筋機能低下は、過酸化脂質（4-HNE）の増大、NOX2 発現量の増加、筋小胞体 Ca²⁺放出チャネルである RyR1 の断片化、カルパイン 1 の活性化、三つ組みタンパク質（DHPR, STAC3, junctophilin1）の減少を伴っていた。したがって、これらの知見から、協働筋切除では、過負荷により筋線維の肥大が誘引される一方、過負荷により NOX2 由来の活性酸素種の生成量増大を原因とした、RyR1 の断片化による筋小胞体からの Ca²⁺漏出が生じ、それを引き金としたカルパイン 1 の活性化により三つ組みタンパク質が分解を受け、興奮収縮連関障害が引き起こされることが示唆された。

課題 2 筋肥大における筋サテライト細胞とマクロファージの細胞連関の役割

課題 1 の結果、筋肥大モデルとして一般的に用いられている代償性負荷方が、生理学的範疇を逸脱した過用モデルであることが示唆された。そこで、我々は、以前にラットにおいて確立した電気刺激による筋肥大モデルの妥当性を、野生型マウスにおいて検討した。その結果、ラットと同様の電気刺激条件で、等尺性収縮トレーニングを 4 週間マウスに負荷しても、ほとんど筋肥大効果が得られないことが明らかとなった。そこで、収縮様式をさらに強力な伸張性収縮へと変更し、トレーニングを 4 週間マウスに負荷したところ、筋肥大効果が得られないばかりか、単位断面積当たりの筋力（固有張力）が低下することが明らかとなった。さらに、野生型マウスにクロドロン酸内服リポソームを投与し、マクロファージの欠失を試みたが、体重減少や筋萎縮とともに固有張力の低下が引き起こされ、運動介入を試みることができなかった。

課題 3 伸張性収縮後の回復過程における筋サテライト細胞の役割

課題 1 および 2 の結果、当初の計画通り研究を進めることが困難であることが判明した。そこで、我々は、伸張性収縮後の回復過程における筋サテライト細胞の役割を検討する実験を新たに考案した。WT および PAX7-DTA マウスに対し、伸張性収縮を 100 回負荷したところ、その 3 日後に細胞膜損傷を示す Evans blue dye 陽性線維の割合が、いずれのマウスにおいても 40% 程度観察された。一方、驚くべきことに、筋サテライト細胞の有無に関わらず、伸張性収縮後の筋力回復過程に差異が観察されなかった。また、筋力が損傷前の値にほぼ回復した損傷後 35 日目において、両マウス間で筋線維径に差異が認められなかった。したがって、これらの知見から、伸張性収縮による骨格筋の修復ならびに適応反応において、筋サテライト細胞が不可欠ではないことが示唆された。

【考察】

従来より、伸張性収縮は、骨格筋の微細損傷を引き起こすことで、効果的に骨格筋の肥大を誘導すると信じられてきた。また、その理論的背景には、浸潤したマクロファージによる筋サテライト細胞の活性化が関与すると考えられている。一方、本研究の結果、正常マウスにおいて、マクロファージを欠失させると筋力の低下が観察されたが、伸張性収縮後の回復過程における筋力ならびに筋線維径に、筋サテライト細胞欠損マウスと正常マウスの間で差異は認められなかった。

これまで、筋損傷における筋サテライト細胞の役割は、薬理的に筋線維を全滅させることで検討されてきた。ただし、この方法では、ほぼ全ての筋核が消失することから、筋サテライト細胞から新たな筋核が供給される必要があるため、「筋損傷後の修復には筋サテライト細胞が必須である」との結論が導かれている。本研究においても、筋サテライト細胞欠損マウスにおいて、塩化バリウム投与により、薬理的に筋を損傷させると、その後の回復が抑制された。一方、伸張性収縮により、生理学的に筋を損傷させると、損傷が重度（40% 程度の筋線維が EBD 陽性）であっても、筋サテライト細胞欠損マウスの筋は、正常マウスと同様の回復過程を辿った。したがって、筋核ドメイン説を背景に、運動誘発性筋損傷の修復過程では、筋サテライト細胞による新たな核の供給が必須であると考えられてきたが、本研究の結果、残存した筋核が、従来考えられてきたドメインをはるかに超えて損傷領域を修復しうるということが示唆された。また、これらの知見は、伸張性収縮による効果的な筋肥大適応においても、筋サテライト細胞よりもむしろ筋核により誘導されるタンパク合成が重要な役割を果たすことを示唆している。

これらの知見から、筋核ドメイン説を基盤に従来説明されてきた筋肥大や筋萎縮、筋損傷およびその回復に関して、筋サテライト細胞と筋核の両者を指標とした理論体系の再考による筋生理学・病理学分野の学術的発展が期待される。また、その波及効果として、サルコペニア、筋ジストロフィー症、スポーツ傷害等の予防・治療およびスポーツパフォーマンスの向上などに向けたトレーニングの分子機構の理解が進展し、骨格筋の機能、量の向上を効果的に引き起こす画期的な方法論の開発へとつながる可能性がある。

【結論】

伸張性収縮後の骨格筋の修復ならびに筋肥大適応において、筋サテライト細胞は必須ではないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Pironti Gianluigi, Gastaldello Stefano, Rassier Dilson E., Lanner Johanna T., Carlstrom Mattias, Lund Lars H., Westerblad Hakan, Yamada Takashi, Andersson Daniel C.	4. 巻 236
2. 論文標題 CitruUllination is linked to reduced Ca ²⁺ sensitivity in hearts of a murine model of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13869	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 該当する
1. 著者名 Ashida Yuki, Himori Koichi, Tokuda Nao, Naito Azuma, Yamauchi Nao, Takenaka-Ninagawa Nana, Aoki Yoshitsugu, Sakurai Hidetoshi, Yamada Takashi	4. 巻 323
2. 論文標題 Dissociation of SH3 and cysteine-rich domain 3 and junctophilin 1 from dihydropyridine receptor in dystrophin-deficient muscles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C885 ~ C895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00163.2022	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 Yamada Takashi, Ashida Yuki, Tamai Katsuyuki, Kimura Iori, Yamauchi Nao, Naito Azuma, Tokuda Nao, Westerblad Hakan, Andersson Daniel C., Himori Koichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Improved skeletal muscle fatigue resistance in experimental autoimmune myositis mice following high-intensity interval training	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02846-2	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 該当する
1. 著者名 山田 崇史	4. 巻 29
2. 論文標題 筋力低下に対する神経-筋電気刺激の処方	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 物理療法科学	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.57337/jjeapt.21-6	査読の有無 無
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 Himori Koichi, Ashida Yuki, Tatebayashi Daisuke, Abe Masami, Saito Yuki, Chikenji Takako, Westerblad Hakan, Andersson Daniel C., Yamada Takashi	4. 巻 73
2. 論文標題 Eccentric Resistance Training Ameliorates Muscle Weakness in a Mouse Model of Idiopathic Inflammatory Myopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 848 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41594	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 該当する

1. 著者名 Sakakibara Iori, Yanagihara Yuta, Himori Koichi, Yamada Takashi, Sakai Hiroshi, Sawada Yuichiro, Takahashi Hirotaka, Saeki Noritaka, Hirakawa Hiroyuki, Yokoyama Atsushi, Fukada So-ichiro, Sawasaki Tatsuya, Imai Yuuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Myofiber androgen receptor increases muscle strength mediated by a skeletal muscle splicing variant of Mylk4	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102303 ~ 102303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102303	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 Takada Yoshihiro, Hanaoka Tomoko, Imagita Hidetaka, Yasui Toshihide, Takeshita Daisuke, Abe Masami, Kawata Shinnosuke, Yamakami Taku, Okada Keisuke, Washio Hiroe, Okuda Syunji, Minematsu Akira, Nakamura Tomohiro, Terada Shin, Yamada Takashi, Nakatani Akira, Sakata Susumu	4. 巻 9
2. 論文標題 Long term wheel running prevents reduction of grip strength in type 2 diabetic rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15046	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 芦田 雪、渡邊 大輝、宮田 浩文、檜森 弘一、玉井 勝是、木村 伊織、阿部 真佐美、今井 富裕、山田 崇史	4. 巻 24
2. 論文標題 ストレッチは脱神経後早期における骨格筋の興奮性低下を軽減する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 基礎理学療法学	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24780/jjptf.24.1_1	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 Yamada Takashi, Kimura Iori, Ashida Yuki, Tamai Katsuyuki, Fusagawa Hiroyori, Tohse Noritsugu, Westerblad Hakan, Andersson Daniel C., Sato Tatsuya	4. 巻 35
2. 論文標題 Larger improvements in fatigue resistance and mitochondrial function with high than with low intensity contractions during interval training of mouse skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101204R	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 該当する

1. 著者名 Ashida Yuki, Himori Koichi, Tamai Katsuyuki, Kimura Iori, Yamada Takashi	4. 巻 131
2. 論文標題 Preconditioning contractions prevent prolonged force depression and Ca ²⁺ -dependent proteolysis of STAC3 after damaging eccentric contractions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1399 ~ 1407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00463.2021	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 Fusagawa Hiroyori, Yamada Takashi, Sato Tatsuya, Ashida Yuki, Teramoto Atsushi, Takashima Hiroyuki, Naito Azuma, Tokuda Nao, Yamauchi Nao, Ichise Nobutoshi, Ogon Izaya, Yamashita Toshihiko, Tohse Noritsugu	4. 巻 42
2. 論文標題 Platelet rich plasma does not accelerate the healing of damaged muscle following muscle strain	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 1190 ~ 1199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.25784	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 Fusagawa Hiroyori, Sato Tatsuya, Yamada Takashi, Ashida Yuki, Kimura Iori, Naito Azuma, Tokuda Nao, Yamauchi Nao, Ichise Nobutoshi, Terashima Yoshinori, Ogon Izaya, Teramoto Atsushi, Yamashita Toshihiko, Tohse Noritsugu	4. 巻 135
2. 論文標題 Skeletal muscle endurance declines with impaired mitochondrial respiration and inadequate supply of acetyl-CoA during muscle fatigue in 5/6 nephrectomized rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 731 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00226.2023	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 Tokuda Nao, Watanabe Daiki, Naito Azuma, Yamauchi Nao, Ashida Yuki, Cheng Arthur J., Yamada Takashi	4. 巻 325
2. 論文標題 Intrinsic contractile dysfunction due to impaired sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ release in compensatory hypertrophied muscle fibers following synergist ablation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C599 ~ C612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00127.2023	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 Yamauchi Nao, Tamai Katsuyuki, Kimura Iori, Naito Azuma, Tokuda Nao, Ashida Yuki, Motohashi Norio, Aoki Yoshitsugu, Yamada Takashi	4. 巻 601
2. 論文標題 High intensity interval training in the form of isometric contraction improves fatigue resistance in dystrophin deficient muscle	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 2917 ~ 2933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/jp284532	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 -

〔学会発表〕 計54件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 徳田奈央, 芦田雪, 檜森弘一, 内藤雷, 山内菜緒, 竹中菜々, 青木吉嗣, 櫻井英俊, 山田崇史
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋におけるCa ²⁺ -依存性STAC3およびjunctophilin 1の分解
3. 学会等名 第9回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤雷, 徳田奈央, 山内菜緒, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 骨格筋特異的PGC-1 過発現マウスにおける伸張性収縮に対する損傷耐性
3. 学会等名 第9回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 木村伊織, 芦田雪, 本橋紀夫, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 等尺性運動はAMPK依存的にジストロフィン欠損筋の筋病理および疲労耐性を改善する
3. 学会等名 第9回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳田奈央, 渡邊大輝, 内藤雷, 山内菜緒, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 協働筋切除により筋機能は低下する
3. 学会等名 第9回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳田奈央, 渡邊大輝, 内藤雷, 山内菜緒, 木村伊織, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 オーバートレーニングによる筋機能障害のメカニズム
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤雷, 山内菜緒, 徳田奈央, 木村伊織, 芦田雪, 檜森弘一, 山田崇史
2. 発表標題 高強度間欠的運動は実験的自己免疫性筋炎マウスの筋持久力を改善する
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 木村伊織, 芦田雪, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 等尺性トレーニングはDMDモデルマウスの筋病変を改善する
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芦田雪, 木村伊織, 徳田奈央, 内藤雷, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 プレコンディショニング収縮は損傷性収縮後のCa ²⁺ 依存性STAC3の分解を防止し筋機能の回復を促進する
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳田奈央, 渡邊大輝, 内藤雷, 山内菜緒, 木村伊織, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 協働筋切除による筋肥大モデルにおける収縮機能障害
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 木村伊織, 芦田雪, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 等尺性運動はオートファジーを活性化しジストロフィン欠損筋の病態を改善する
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤雷, 芦田雪, 徳田奈央, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 骨格筋特異的なPGC-1 過剰発現は伸張性収縮に伴う筋損傷を防止する
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田崇史, 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 木村伊織, 芦田雪
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋における繰り返し効果の獲得
3. 学会等名 第8回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 筋ジストロフィーモデル動物における in vivo 筋機能解析
3. 学会等名 令和4年度 精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィー研究班 合同班会議 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 HIITに伴う筋収縮強度の増大は個々のミトコンドリアの機能を向上させる
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 房川祐頼, 佐藤達也, 山田崇史, 芦田雪, 一瀬信敏, 寺島嘉紀, 寺本篤史, 當瀬規嗣, 山下敏彦
2. 発表標題 慢性腎不全モデルラットでは骨格筋ミトコンドリア機能低下を伴う筋持久力の低下をきたす
3. 学会等名 第140回北海道整形災害外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦田雪, 館林大介, 檜森弘一, 山下敏彦, 山田崇史
2. 発表標題 神経筋電気刺激は脱神経に伴う筋原線維機能の低下を軽減する
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 檜森弘一, 芦田雪, 館林大介, 山下敏彦, 山田崇史
2. 発表標題 高強度伸張性収縮トレーニングは特発性炎症性筋疾患モデルマウスの筋機能を改善する
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 房川祐頼, 佐藤達也, 山田崇史, 芦田雪, 一瀬信敏, 黄金勲矢, 寺本篤史, 山下敏彦, 當瀬規嗣
2. 発表標題 5/6腎垂全摘慢性腎不全モデルラットでは骨格筋ミトコンドリア機能障害を伴い筋疲労耐性が低下する
3. 学会等名 第101回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重谷有亮, 山田崇史, 宮田浩文
2. 発表標題 筋損傷からの回復過程における遅筋と速筋の遺伝子発現の差異
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村伊織, 芦田雪, 徳田奈央, 内藤雷, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 インターバルトレーニングによる骨格筋の有酸素性適応における収縮強度の役割
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦田雪, 木村伊織, 徳田奈央, 内藤雷, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 プレコンディショニング収縮は損傷性収縮に伴うCa ²⁺ + 依存性のSTAC3の分解を抑制する
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦田雪, 渡邊大輝, 宮田浩文, 檜森弘一, 玉井勝是, 木村伊織, 阿部真佐美, 山田崇史
2. 発表標題 持続的なストレッチは脱神経筋におけるクロナキシー増大を抑制する
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamauchi N, Kimura I, Ashida Y, Naito A, Tokuda N, Yamada T
2. 発表標題 Isometric training improves fatigue resistance in dystrophin deficient muscle
3. 学会等名 Journal of General Physiology Symposium, E-C coupling meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tokuda N, Watanabe D, Ashida Y, Kimura I, Naito A, Yamauchi N, Yamada T
2. 発表標題 Intrinsic contractile dysfunction in a surgical model of muscle hypertrophy
3. 学会等名 Journal of General Physiology Symposium, E-C coupling meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naito A, Ashida Y, Himori K, Takai K, Kimura I, Yamada T.
2. 発表標題 Preconditioning contractions prevent Ca ²⁺ -dependent proteolysis of STAC3 and prolonged force depression after eccentric contractions
3. 学会等名 Journal of General Physiology Symposium, E-C coupling meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦田雪, 檜森弘一, 竹中菜々, 本橋紀夫, 青木吉嗣, 櫻井英俊, 山田崇史
2. 発表標題 DMDモデルマウスにおけるCa ²⁺ 依存性STAC3の分解
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳田奈央, 渡邊大輝, 芦田雪, 木村伊織, 内藤雷, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 協働筋切除による筋線維の肥大は収縮機能の低下を伴う
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内菜緒, 木村伊織, 内藤雷, 芦田雪, 徳田奈央, 本橋紀夫, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 等尺性収縮トレーニングはDMDモデルマウスの筋持久力を改善する
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤雷, 檜森弘一, 芦田雪, 木村伊織, 山内菜緒, 徳田奈央, 山田崇史
2. 発表標題 高強度トレーニングは実験的自己免疫性筋炎モデルマウスの筋持久力を改善する
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村伊織, 芦田雪, 徳田奈央, 内藤雷, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 間欠的な短時間高強度トレーニングはなぜ筋持久力を向上させるのか?
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 DMDに対する運動処方 -その安全性と有効性-
3. 学会等名 国立精神・神経医療研究センター身体リハビリテーション部研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 筋疾患の克服を目指した神経 - 筋電気刺激療法の基盤創出
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 筋力低下に対する電気刺激（ES）療法
3. 学会等名 産業医科大学リハビリテーション医学講座研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 筋力低下に対する神経-筋電気刺激の処方：その有効性と安全性
3. 学会等名 第28回日本物理療法学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamada T, Ashida Y, Himori K, Tokuda N, Naito A, Yamauchi N, Takenaka-Ninagawa N, Aoki Y, Sakurai H.
2. 発表標題 Dissociation of SH3 and cysteine rich-domain 3 and junctophilin 1 from dihydropyridine receptor in dystrophic muscles
3. 学会等名 Gordon Research Conferences (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤雷, 徳田奈央, 山内菜緒, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 骨格筋線維の損傷耐性におけるPGC-1 の役割
3. 学会等名 第9回日本筋学会学術大会・第10回筋ジストロフィー医療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 芦田雪, 本橋紀夫, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 等尺性運動はAMPK活性化を介しジストロフィン欠損筋の病態および持久力を改善する
3. 学会等名 第9回日本筋学会学術大会・第10回筋ジストロフィー医療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳田奈央, 渡邊大輝, 内藤雷, 山内菜緒, 木村伊織, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 協働筋切除による筋肥大モデルにおける興奮収縮連関障害のメカニズム
3. 学会等名 第9回日本筋学会学術大会・第10回筋ジストロフィー医療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳田奈央, 渡邊大輝, 山田崇史
2. 発表標題 代償性過負荷による筋線維の肥大は興奮収縮連関障害を伴う
3. 学会等名 第31回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamauchi N, Naito A, Tokuda N, Kimura I, Ashida Y, Motohashi N, Aoki Y, Yamada T.
2. 発表標題 Isometric training mitigates histological signs of pathology and improves fatigue resistance in dystrophin deficient muscles
3. 学会等名 50th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naito A, Tokuda N, Yamauchi N, Ashida Y, Yamada T.
2. 発表標題 Increased muscle resistance to eccentric contractions in muscle specific PGC 1alpha overexpression mice.
3. 学会等名 50th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tokuda N, Watanabe D, Naito A, Yamauchi N, Ashida Y, Yamada T.
2. 発表標題 Compensatory hypertrophied muscle fibers display intrinsic contractile dysfunction due to impaired sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ release.
3. 学会等名 50th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamada T, Ashida Y, Himori K, Tokuda N, Naito A, Yamauchi N, Takenaka-Ninagawa N, Aoki Y, Sakurai H.
2. 発表標題 Ca ²⁺ -dependent proteolysis of SH3 and cysteine rich domain 3 and junctophilin 1 in dystrophin deficient muscle.
3. 学会等名 50th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋における運動による損傷耐性の獲得
3. 学会等名 第16回筋ジストロフィー治療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤雷, 徳田奈央, 山内菜緒, 木村伊織, 山田崇史
2. 発表標題 高強度インターバルトレーニングによる筋持久力向上における休息時間の役割
3. 学会等名 第28回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 芦田雪, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋に対する等尺性収縮トレーニングにおける収縮強度の役割
3. 学会等名 第28回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田崇史, 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 芦田雪, 本橋紀夫, 青木吉嗣
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋に対する等尺性運動の効果
3. 学会等名 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究班会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fusagawa H, Yamada T, Sato T, Ichise N, Ogawa T, Karaushi T, Tohse N, Teramoto A.
2. 発表標題 Overuse On Muscles Results In Intramuscular Fibrotic Changes Without Preceding Obvious Muscle Damage.
3. 学会等名 70th Annual Meeting Scientific Program, Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山内菜緒, 内藤雷, 徳田奈央, 木村伊織, 芦田雪, 青木吉嗣, 山田崇史
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋に対する至適運動条件の探索
3. 学会等名 第10回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 内藤雷, 徳田奈央, 山内菜緒, 檜森弘一, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 PGC-1 過発現による速筋線維の損傷耐性向上にutrophinは関与するか?
3. 学会等名 第10回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 徳田奈央, 芦田雪, 藤谷直樹, 野島伊世里, 内藤雷, 山内菜緒, 山田崇史
2. 発表標題 繰り返し効果は交叉性に誘導されるか?
3. 学会等名 第10回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 房川祐頼, 山田崇史, 佐藤達也, 内藤雷, 徳田奈央, 山内菜緒, 内藤雷, 一瀬信敏, 唐牛拓郎, 佐藤達也, 寺本篤史, 當瀬規嗣
2. 発表標題 電気刺激によるラット下腿筋反復運動負荷モデルを用いたOveruse症候群における骨格筋病態の解析
3. 学会等名 第10回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 ジストロフィン欠損筋における収縮による損傷耐性の獲得
3. 学会等名 第10回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yamada T
2. 発表標題 Effects of interval training-mimicking electrical stimulation on normal and dystrophic mouse muscles.
3. 学会等名 Seminar Series at Muscle Health Research Centre in York university (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yamada T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 329
3. 書名 Sarcopenia: Molecular Mechanism and Management Strategies	

〔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	小笠原 理紀 (Ogasawara Riki) (10634602)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員 (82626)	

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
---------	---------