

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：35404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500804

研究課題名(和文) 絶食時に速筋優位に進行する筋萎縮を軽減できるか？

研究課題名(英文) The factor of preferential inducing of fasting-related atrophy in fast-twitch muscle

研究代表者

緒方 知徳(Ogata, Tomonori)

広島修道大学・人間環境学部・准教授

研究者番号：30434343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、絶食によって生じる筋萎縮がなぜ速筋優位に進行するのかを明らかにすることであった。骨格筋の活動レベルの違いに着目し、共働筋切除による代償性過負荷モデル、除神経による神経活動低下モデル、ギプス固定による不活動モデルを用いて検討した。代償性過負荷を実施した速筋である足底筋では、絶食によって生じる筋萎縮の進行速度が低下した。除神経およびギプス固定モデルでは、遅筋であるヒラメ筋の絶食に伴う萎縮が顕著となった。このような結果は、筋の収縮特性や機械的負荷の頻度が絶食時に起こる筋タイプ特異的な萎縮の進行速度に影響を与えていることを示唆するものであった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate why fasting-related muscle atrophy is preferentially induced in fast-twitch muscles compared with slow-twitch muscles. We focused on differences of muscular activity level between fast-and slow-twitch muscles, and used three types of experimental models 1) compensatory overloading; 2) sciatic nerve denervation; 3) cast immobilization. Increasing of mechanical loading reduced the rate of muscle atrophy in fast-twitch plantaris muscle. On the other hand, decreasing of muscle activity by denervation and cast immobilization increased the rate of muscle atrophy in slow-twitch soleus muscle. These findings indicate preferential inducing of fasting-related muscle atrophy in fast muscles is partially related with the frequencies of nerve activity and mechanical loading.

研究分野：運動生理学

キーワード：筋萎縮 絶食 筋活動レベル

1. 研究開始当初の背景

体重減少を目的とした極端な低カロリー食や絶食は、体重制のスポーツ種目の試合期でしばしば見受けられる。しかしながら、急激な体重の減少には骨格筋量の顕著な減少が伴い、パフォーマンスの低下につながるものが問題とされている。絶食時の筋萎縮に関する報告では、遅筋（遅筋線維が多くを占める）に比べ速筋（速筋線維が多くを占める）で萎縮の程度が顕著であることが示されている（Li and Gorlberg, 1976, Am J Physiol）。このため、特に瞬発的な筋力を必要とするスポーツ種目での速筋の筋量減少は競技力発揮の重大な障害と成り得るが、なぜ絶食時に速筋優位に萎縮が進行するのかは不明であった。

申請者は前年度までの科学研究課題（若手 B）において絶食と機械的負荷の関連性を検討しており、機械的負荷が増加した筋では絶食による筋萎縮が部分的に軽減されることを示してきた。このような結果は、絶食時になぜ速筋が優先的に分解されるのかを解明する手がかりとなり、本研究課題実施における重要な知見となった。

2. 研究の目的

極度の低栄養状態や絶食下では骨格筋の萎縮が生じ、遅筋に比べて速筋で優先的に萎縮が起こることが知られているが、その理由は不明である。本研究の目的は、骨格筋の活動及びタンパク質合成経路に焦点を当て、なぜエネルギー源枯渇時に速筋が優先的に萎縮するのかを明らかにすることであった。本研究では遅筋と速筋の萎縮進行レベルの違

いが、それぞれの筋タイプの特性に起因することを仮説立て、筋収縮活動の増加と減少、および神経活動低下モデルを用いてエネルギー源枯渇に伴う筋萎縮の機序を解明することを目的として実験を行った。

3. 研究の方法

以下の3つのモデルを作成した。

足底筋の共同筋切除による代償性過負荷モデル（平成24年度）

実験には、Fischer 系雄ラット（12週齢）16匹を用いた。代償性過負荷は、ラットの下肢足底筋の共動筋である腓腹筋およびヒラメ筋を麻酔下で除去することでもたらされた。このモデルは足底筋への機械的過負荷を増加させる。共動筋の切除は片脚のみとした。その後、10日間の回復期間において、48時間の絶食（絶食群（8匹）：飲水は自由摂取）を行った（対照群は自由接触群8匹）。絶食後に両脚の足底筋を摘出し、分析を行った。

座骨神経の切除による除神経モデル（平成25年度）

実験には、Fischer 系雄ラット（8週齢）16匹を用いた。ラットの下肢片脚の座骨神経を麻酔下で部分的に除去し、神経活動を低下させる。その後、1週間の回復期間において48時間の絶食（絶食群（8匹）：飲水は自由摂取）を行った（対照群は自由摂食群8匹）。その後、ヒラメ筋および足底筋を摘出し、分析を行った。

ギプス固定による機械的負荷軽減モデル（平成26年度）

実験には、Fischer 系雄ラット（8週齢）16匹を用いた。ラットの下肢片脚を石

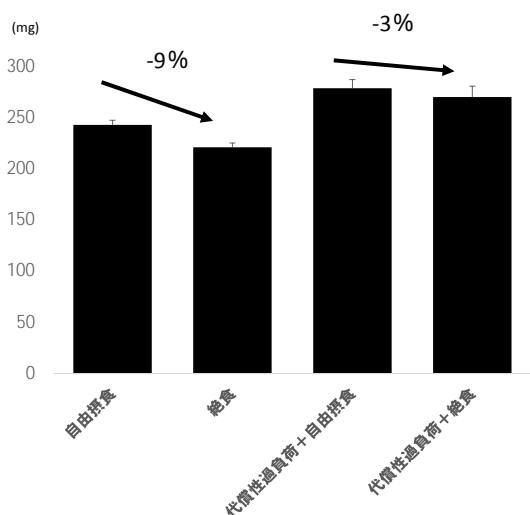
膏により伸展位でギプス固定し機械的負荷を減少させた。その後、48時間の絶食（絶食群（8匹）：飲水は自由摂取）を行った（対照群は自由摂食群8匹）。その後、ヒラメ筋および足底筋を摘出し、分析を行った。

すべてのモデルにおいて摘出した筋は、生化学的分析を行うためにサンプル調製を行い、ウエスタンブロッティングによりタンパク質の合成や分解経路に関連するシグナルの発現量を検討した。

4. 研究成果

共動筋切除による機械的過負荷モデルにおける絶食の影響

48時間の絶食に伴う足底筋の萎縮の程度を比較すると、コントロール脚では絶食により9%の筋重量の低下が認められたのに対して、代償性過負荷脚への絶食の影響は3%の重量低下であった（ともに、食事自由接種群の対照脚の筋重量と比較して）（下図）。



図：機械的過負荷の増加と絶食に伴う筋萎縮

さらに、タンパク質の合成経路に関する検討として、mTORの発現レベルの検討を行った。mTORのリン酸化レベルは代償性過負荷に伴

い増加が認められた。この増加は、絶食を行った場合でも代償性過負荷が実施されている場合は、同様に高いレベルで発現が確認された。このような結果は、筋への機械的負荷もしくは収縮頻度の増加が絶食による筋萎縮の程度を軽減でき、これがタンパク質合成の維持に関連する可能性を示唆するものであった。

座骨神経の切除による除神経モデルにおける絶食の影響

48時間の絶食に伴う筋重量を比較すると、除神経を行っていない非除神経脚のヒラメ筋重量において絶食により4.2%の減少が認められた。一方、除神経を行った左脚ヒラメ筋では、絶食によって8.3%の減少が認められた。足底筋の重量は非除神経脚で絶食により11.2%の筋重量の減少であったのに対して、除神経脚では9.5%であった。これらの結果は、特にヒラメ筋では除神経に伴う神経活動低下により、絶食時の萎縮の進行が顕著となるであろうことを示唆するものであった。

ギプス固定による機械的負荷軽減モデルにおける絶食の影響

48時間の絶食に伴うヒラメ筋の萎縮の程度を比較すると、ギプス固定されていないコントロール脚では3.5%の筋重量の減少であったのに対して、ギプス固定脚では9.9%の筋重量の減少が認められた。一方で、足底筋の筋重量は、コントロール脚で8.4%の減少、ギプス脚では10.2%の減少が絶食によってもたらされた。この結果は、日常的な機械的負荷頻度の高いヒラメ筋における機械的負荷の

減少は、絶食時の筋萎縮の進行を促進させる可能性を示唆している。また、タンパク質の合成経路に関わる mTOR のリン酸化レベルがギプス固定を行った絶食脚で減少しており、絶食に関連して起こる筋萎縮の一因を担っていることが推察された。

これら3つの研究を通して、絶食による速筋で筋萎縮が遅筋より顕著である要因が、筋の活動レベル（神経活動、機械的負荷頻度）に部分的に関連していることが示唆された。つまり収縮活動が少ない筋では、栄養枯渇時に優先的に栄養源として分解され、活動頻度の高い筋は筋量を維持する仕組みを持っていることを推察させるものである。このような知見は、スポーツに伴う絶食時に選択的に筋量を維持させるための重要な手掛かりにつながることが期待される。

<引用文献>

J.B. Li, A.L. Goldberg, Effects of food deprivation on protein synthesis and degradation in rat skeletal muscles, Am. J. Physiol. 231 (1976) 441-448.

5. 主な発表論文等

(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 2 件)

Tomonori Ogata, The role of autophagy in skeletal muscle. Journal of Physical Fitness and Sports Medicine, 査読有, Vol. 1(1), 2012, pp. 159-162

DOI: <http://doi.org/10.7600/jpfs.1.159>

Yasuharu Oishi, Tomonori Ogata, Skeletal muscle fiber plasticity: Heat shock proteins and satellite cell activation, 査読有, Journal of Physical Fitness and Sports Medicine,

Vol.1(3), pp. 473-478

DOI:<http://doi.org/10.7600/jpfs.1.473>

〔学会発表〕(計 1 件)

Tomonori Ogata, The effect of mechanical overload on fasting-related muscle atrophy, 18th European College of Sport Congress, National Institute of Physical Education of Catalonia (Barcelona), 2013

〔図書〕(計 2 件)

Tomonori Ogata 他, Current Research Trends in Skeletal Muscle. 7. The role of heat shock proteins in skeletal muscle, Research Signpost, 2012, pp.113-127

Tomonori Ogata 他, Basic Biology and Current Understanding of Skeletal Muscle: Functional Role of Heat Shock Proteins in Skeletal Muscle, Nova Science Publishers, Inc., 2013, pp.147-170

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

緒方 知徳 (OGATA, Tomonori)
広島修道大学 人間環境学部

研究者番号：30434343

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

大石 康晴 (OISHI, Yasuharu)
熊本大学 教育学部

研究者番号：10203704