

脳機能低下防止策としての筋活動の促進

Promotion of muscle activities as the countermeasure for prevention of the deterioration of brain function

大平 充宣 (OHIRA YOSHINOBU)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要

脚筋活動の程度やパターン等が脳の機能等に影響を及ぼす機構の解明を目指す。また、発育抑制、損傷、老化等で退化した筋の再生助長策を解明することにより、脳機能の活性化を含めた Quality of Life (QOL) を向上させる処方法の解明に迫る。

研究分野：総合領域

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：筋活動、脳機能、感覚神経、プロテオミクス、筋再生

1. 研究開始当初の背景

(1) Radakら(2006)により、運動はラットの脳機能(記憶力)に良好な効果をもたらすと報告された。逆に、宇宙飛行等による筋活動の抑制は、立位バランス能の低下を誘発する。これらの結果は、末梢からの情報が脳神経活動に顕著な影響を及ぼすことを示唆するものである。

(2) 筋再生：骨格筋の再生には筋衛星細胞が重要な役割を演じていると報告されているが、その詳細は未だ不明である。骨格筋の萎縮およびそれからの回復には、Akt/mTOR、calcineurin、マクロファージやサイトカインが重要な役割を演じているという報告もある。しかし、これらの詳細な機構は不明である。

2. 研究の目的

(1) 脚筋活動の程度やパターン等が脳の機能等に影響を及ぼす機構の解明を目指す。

(2) 発育抑制、損傷、老化等で退化した筋の再生助長策を解明することにより、脳機能の活性化を含めた Quality of Life を向上させる処方法の解明に迫る。

3. 研究の方法

(1) 脚筋活動と脳機能・タンパク質発現との関係の追求：各年齢層の動物の後肢懸垂、2-G 負荷や歩行運動、および感覚神経活動レ

ベルが、a) 脳機能に及ぼす影響を行動や学習能、自発的運動量等により推定する。b) タンパク質発現に及ぼす影響をプロテオミクスや免疫組織化学的解析で推定する。c) 運動抑制や老化などで退化した脳機能やタンパク質発現は、運動の促進等で回復するか追求する。

(2) 筋再生処方：タンパク質・遺伝子発現等の追求：a) 免疫系を利用した衛星細胞および骨髄幹細胞の活性化による筋再生機構・処方を検討する。b) Green fluorescent protein (GFP) を導入したり、グリーンマウス(GFP 発現トランスジェニックマウス)から採取した衛星細胞や骨髄幹細胞の生体内移植による筋再生機構・処方を検討する。c) 各年齢層(幼弱・青年・老年期)での反応を追求する。

4. これまでの成果

(1) 筋再生：Cardiotoxin または bupivacaine の筋への注入による損傷からの回復は、温熱刺激および interleukin-6 受容体阻害剤投与によって促進された。前者では、heat shock protein(HSP)72 を発現する白血球および骨髄細胞が発する何らかの因子が、再生を助長させているという知見を得た。これまで、温熱刺激で全筋ホモジネートにおける HSP72 発現が増大したという報告があるが、灌流により血液を除去した筋では、このような HSP72 発現は認められなかった。新たな知見である。再生は促進していたわけで、血液

抜きの筋における遺伝子発現を分析した結果、損傷により増大または減少する遺伝子発現が、温熱刺激で正常に戻ることも分かった。HSP72 発現は、同一動物でも正常筋には認められなかった。損傷筋に特異的な因子が、HSP72 発現細胞を誘導するものと推察される。

(2) 運動と脳の関係: ラット後肢の筋活動または感覚神経情報が脳機能およびタンパク質発現や神経再生等に及ぼす影響についても、新たな知見が得られ始めた。後肢筋活動の抑制は、生後3週齢のラットを2週間後肢懸垂する方法で実施した。スタートからゴールまでの到達が、4回の施行中どのように改善されるか、迷路水槽を用いて記憶学習能をテストしたが、コントロール群に比べて、運動抑制群は有意に劣っていた。重力に抗した脚運動または筋由来感覚神経が脳の機能やタンパク質発現、ニューロン新生にも顕著な影響を及ぼすことも明らかとなった。発育期の運動が脳機能に重要な影響を及ぼすことが示唆された。

5. 今後の計画

(1) 筋再生:

- ・ グリーンマウス・ラットを使った筋衛星細胞・骨髄細胞移植実験
- ・ 老化ラットおよび幼弱ラットを使った各年齢層における筋再生能の解明
- ・ 3ヶ月間の宇宙飛行、後肢懸垂、2-G 負荷マウス骨格筋の分析
- ・ これらの筋における形態的分析に加えて、遺伝子およびタンパク質発現分析を更に進めて現在進行中の温熱刺激、interleukin-6受容体阻害剤 (MR16-1) の投与、プラズマ照射効果のメカニズム解明に迫る。

(2) 筋運動と脳の関係:

- ・ 老化または運動が脳機能やタンパク質発現に及ぼす影響
- ・ 3ヶ月間の宇宙飛行、後肢懸垂、2-G 負荷マウス脳分析
- ・ ヒトにおける脚運動が脳機能に及ぼす影響

6. これまでの発表論文等

1. Ohira T. et al. Neural and/or mechanical responses of adductor longus muscle to exposure to microgravity in Wistar Hannover rats. *Jpn J Aerospace Environ Med*, in press.
2. Terada, M. et al. Myonucleus-related properties in soleus muscle fibers of *mdx* mice. *Cells Tissues Organs* 191: 248-259, 2010.
3. Kawano F. et al. Role(s) of gravitational

loading during developing period on the growth of rat soleus muscle fibers. *J Appl Physiol* 108: 676-685, 2010.

4. Ohira, Y. (Ed.) "Muscle Cell Physiology", Osaka University Press, 2009.
5. Naito, T. et al. Administration of granulocyte colony-stimulating factor facilitates the regenerative process of injured mice skeletal muscle via the activation of Akt/GSK3 α β signals. *Europ. J. Appl. Physiol.* 105: 643-651, 2009.
6. Nagatomo, F. et al. Effects of hindlimb unloading at early postnatal growth on cell body size in spinal motoneurons innervating soleus muscle of rats. *Int'l. J. Develop. Neurosci.* 27: 21-26, 2009.
7. Oishi, Y. et al. Heat stress increases myonuclear number and fiber size via satellite cell activation in rat regenerating soleus fibers. *J. Appl. Physiol.* 107: 1612-1621, 2009.
8. Matsuba, Y. et al. Gravitational unloading inhibits the regenerative potential of atrophied soleus muscle in mice. *Acta Physiol.* 196: 329-339, 2009.
9. Morioka, S. et al. Functional overloading facilitates the regeneration of injured soleus muscles in mice. *J. Physiol. Sci.* 58: 397-404, 2008.
10. Oishi, Y. et al. Cellular adaptations in soleus muscle during recovery after hindlimb unloading. *Acta Physiol.* 192: 381-395, 2008.
11. Nakai, N. et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) agonists on leucine-induced phosphorylation of translational targets in C2C12 cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1780: 1101-1105, 2008.
12. Kawano, F. et al. Essential role of satellite cells in the growth of rat soleus muscle fibers. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 295: C458-C467, 2008.
13. Ishihara, A. et al. Gene expression levels of heat shock proteins in soleus and plantaris muscles of rats after hindlimb suspension or spaceflight. *J. Physiol. Sci.* 58: 413-417, 2008.
14. Goto, K. et al. Geranylgeranylacetone induces heat shock protein 72 in skeletal muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358: 331-335, 2007.

ホームページ:

<http://hw001.gate01.com/kawaco/>