

## 活動を制限した時の速筋と遅筋の萎縮や特性の変化の違い

竹村 藍(京大)、石岡 憲昭(JAXA)、湊 秋作(関学院大)、寺田 昌弘(慈恵会医大・NASA)、  
藤野 英己(神大)、近藤 浩代(名女大)、奥田 隆(生物研)、石原 昭彦(京大)

### BIOCHEMICAL ADAPTATIONS IN SLOW AND FAST MUSCLES OF RATS HOUSED IN SMALL CAGES

*Ai Takemura\*, Noriaki Ishioka, Shusaku Minato, Masahiro Terada,*

*Hidemi Fujino, Hiroyo Kondo, Takashi Okuda, Akihiko Ishihara*

\*Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501

E-mail: takemura.ai.46c@st.kyoto-u.ac.jp

**Abstract:** Eight-wk-old male rats were housed in normal-sized (control group) or small-sized (restricted group) cages for 21 days. Restricted activity decreased mRNA levels of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (*Pgc-1 $\alpha$* ) in the slow soleus and fast plantaris muscles and increased those of forkhead box-containing protein O1 (*FoxO1*) in the fast plantaris muscle, which are associated with reduced muscle oxidative capacity and atrophy, respectively. The fast muscle was more affected by restricted activity than the slow muscle, most likely reflecting a greater relative change in the normal activity pattern in the fast muscle than in the slow muscle.

**Key words:** *FoxO1* mRNA, muscle fiber, oxidative capacity, *Pgc-1 $\alpha$*  mRNA, restricted activity.

#### 1. 目的

怪我や病気による寝たきりや微小重力の環境への滞在による不活動によって、骨格筋の萎縮、筋線維タイプの移行や酸化系酵素活性の低下などの変性が生じる<sup>1-4</sup>。一方、活動量の減少による骨格筋の萎縮や特性の変化については、これまでに詳細な研究が行われていない。

本研究では、ラットを3週間にわたって狭小のケージで飼育することによって活動を制限して、遅筋(ヒラメ筋)と速筋(足底筋)の萎縮や特性の変化を比較・検討した。

#### 2. 方法

生後8週齢のWistar系雄ラットを通常のケージ(31.5×21.5×13.0 cm)で飼育するControl群(6匹)と狭小のケージ(17.0×9.6×13.0 cm)で飼育するRestrict群(6匹)に分けて3週間にわたって飼育した。飼育期間中は、ケージ内のラットの動きをビデオカメラで記録した。体重と食餌量は、1日おきに測定した。

飼育期間終了後にラットに麻酔を施して、両後肢からヒラメ筋と足底筋を摘出した。右側の後肢筋については、生化学的な分析として酸化系酵素(succinate dehydrogenase, SDH)活性を測定し<sup>5,6</sup>、

さらに*Pgc-1 $\alpha$* と*FoxO1*のmRNA発現量を解析した<sup>4</sup>。左側の後肢筋については、凍結切片を作製後に酵素組織化学的染色(ATPase染色とSDH染色)を施して、筋線維タイプ(I、IIA、IIB、IIC)ごとの横断面積とSDH染色強度を分析した<sup>7,8</sup>。

#### 3. 結果

Restrict群の飼育ケージ内における移動距離は、1日あたり27±9 cm(平均±標準偏差)であり、一方、Control群の移動距離は、1日あたり5482±1081 cmであった。食餌量と飼育期間終了後の体重については、Control群とRestrict群で有意な差は認められなかった。

ヒラメ筋の重量については、2群間で有意な差は認められなかった。一方、足底筋の重量については、Restrict群で有意に低い値を示した。SDH活性と*Pgc-1 $\alpha$*  mRNAの発現量については、ヒラメ筋、足底筋ともにRestrict群で有意に低い値を示した。*FoxO1*のmRNA発現量については、ヒラメ筋では2群間で有意な差は認められなかったが、足底筋ではRestrict群が有意に高い値を示した。

#### 4. 考察

Restrict群の飼育ケージ内における移動距離は、

Control 群の 1%未満であった。また、Control 群の移動距離については、先行研究<sup>9</sup>で報告されているラットを用いた回転車輪の負荷を漸増して自由に走運動させた時の走行距離（1日あたり 3000 m）の 1.8%であった。

Restrict 群のヒラメ筋と足底筋では、SDH 活性が減少して、さらにヒラメ筋の type IIC 線維を除くすべてのタイプの筋線維で SDH 染色強度が低下した。これは、活動制限によって骨格筋で有酸素的な代謝能力が低下したことを意味している。

ヒラメ筋と足底筋で *Pgc-1 $\alpha$*  mRNA の発現量が減少したことから、骨格筋での有酸素的な代謝能力の低下には *Pgc-1 $\alpha$*  mRNA の発現量の減少が関係していると考えられる。

Restrict 群の足底筋では、筋重量および type IIA 線維と type IIB 線維の横断面積が減少した。さらに、足底筋では、*FoxO1* mRNA の発現量が増大したことから、筋萎縮には *FoxO1* mRNA の発現量の増大が関係していると考えられる。

本研究の結果から、活動制限による影響は、ヒラメ筋（遅筋）よりも足底筋（速筋）で顕著に認められることが明らかになった。遅筋は体重を維持することなど抗重力筋として長時間にわたって持続的に筋力を発揮していること<sup>10</sup>から、骨格筋の形態や機能に与える活動制限の影響が少なかったものと推察される。

## 参考文献

- Ishihara A, Oishi Y, Roy RR, Edgerton VR. Influence of two weeks of non-weight bearing on rat soleus motoneurons and muscle fibers. *Aviat Space Environ Med*, 68: 421-425, 1997.
- Ishihara A, Kawano F, Ishioka N, Oishi H, Higashibata A, Shimazu T, Ohira Y. Effects of running exercise during recovery from hindlimb unloading on soleus muscle fibers and their spinal motoneurons in rats. *Neurosci Res*, 48: 119-127, 2004.
- Ishihara A, Fujino H, Nagatomo F, Takeda I, Ohira Y. Gene expression levels of heat shock proteins in the soleus and plantaris muscles of rats after hindlimb suspension or spaceflight. *J Physiol Sci*, 58: 413-417, 2008.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Suzuki H, Kouzaki M, Takeda I, Ishihara A. PGC-1 $\alpha$  and FOXO1 mRNA levels and fiber characteristics of the soleus and plantaris muscles in rats after hindlimb unloading. *Histol Histopathol*, 26: 1545-1553, 2011.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. High-fat diet-induced reduction of PGC-1 $\alpha$  mRNA levels and oxidative capacity in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *Nutr Res*, 32: 144-151, 2012.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Kouzaki K, Gu N, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. The effects of running exercise on oxidative capacity and PGC-1 $\alpha$  mRNA levels in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *J Physiol Sci*, 62: 105-114, 2012.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. High-fat diet-induced reduction of PGC-1 $\alpha$  mRNA levels and oxidative capacity in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *Nutr Res*, 32: 144-151, 2012.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Kouzaki K, Gu N, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. The effects of running exercise on oxidative capacity and PGC-1 $\alpha$  mRNA levels in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *J Physiol Sci*, 62: 105-114, 2012.
- Ishihara A, Roy RR, Ohira Y, Ibata Y, Edgerton VR. Hypertrophy of rat plantaris muscle fibers after voluntary running with increasing loads. *J Appl Physiol*, 84: 2183-2189, 1998.
- Roy RR, Hutchison DL, Pierotti DJ, Hodgson JA, Edgerton VR. EMG patterns of rat ankle extensors and flexors during treadmill locomotion and swimming. *J Appl Physiol*, 70: 2522-2529, 1991.