

軽度高気圧酸素カプセル®を利用した筋萎縮の効果的な予防効果

石原 昭彦(京大)、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)

Unloading-induced muscle atrophy are improved by pre- and post-conditioning with mild hyperbaric oxygen

Akihiko Ishihara*, Ai Takemura, Noriaki Ishioka, Shusaku Minato, Masahiro Terada,

Hidemi Fujino, Hiroyo Kondo, Takashi Okuda

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

E-mail: ishihara.akihiko.8s@kyoto-u.ac.jp

Abstract: We investigated the effects of pre- and/or post-conditioning using mild hyperbaric oxygen (MHO) on the properties of the rat soleus muscle, which was atrophied by unloading. Eight-wk-old rats were housed under normobaric conditions at 1 ATA with 20.9% oxygen or MHO at 1.25 ATA with 36.0% oxygen for 2 wks. The hindlimbs of rats were unloaded using suspension for 2 wks under 1 ATA with 20.9% oxygen and were recovered under normobaric conditions or MHO for 2 wks. Muscle weights and oxidative capacity, fiber succinate dehydrogenase staining intensity and cross-sectional areas of all types, and muscle *Pgc-1 α* mRNA levels decreased, while muscle *FoxO1* mRNA levels increased and a type shift of fibers from type I to type IIA was observed after unloading. These changes were occurred regardless of normobaric conditions and pre-conditioning with MHO. However, such changes were improved after 2 wks of recovery with both pre- and post-conditioning with MHO, but were not recovered under normobaric conditions or post-conditioning with MHO. Therefore, both pre- and post-conditioning with MHO is effective as countermeasures of muscle atrophy and decreased oxidative capacity induced by unloading.

Key words: *FoxO1*, muscle fiber, oxidative capacity, *Pgc-1 α*

1. 目的

地上での不活動や宇宙環境への滞在によって骨格筋では萎縮が生じる。骨格筋の萎縮を予防するために、萎縮前に骨格筋に熱を与えたり、軽い運動を行わせる方法が検討されてきた^{1,2}。しかしながら、これらの方法では、いずれも筋萎縮に対して顕著な効果が得られていない。本研究では、ラットに後肢懸垂を施して、筋萎縮を引き起こす前後に軽度高気圧酸素の環境に滞在させて、筋萎縮や特性の変化にどのような影響が認められるのかを検討した。

2. 方法

生後9週齢のWistar系雄ラットを2週間にわたって普通飼育する群と軽度高気圧酸素カプセル®(特許番号: 5076067、取得日: 2012年9月7日、発明者: 石原昭彦)を使用して1.25気圧、36%酸素の環境に1日3時間にわたって滞在させる群に分けた。その後、両群を1気圧、20.9%の環境で2週間にわたって普通飼育する群と後肢懸垂を施す群に分けた。

さらに、両群を2週間にわたって普通飼育で回復させる群と軽度高気圧酸素の環境で回復させる群に分けた。飼育期間終了後にヒラメ筋を摘出して筋重量を測定し、急速凍結した。右後肢のヒラメ筋については2分割して、生化学的な分析として酸化系酵素(succinate dehydrogenase; SDH)活性を測定し^{3,4}、さらに*Pgc-1 α* と*FoxO1*のmRNA発現量を解析した⁵。左後肢のヒラメ筋については、凍結切片を作製後に酵素組織化学(ATPase, SDH)染色を施し、筋線維タイプ(type I, type IIA, type IIC)ごとの横断面積とSDH染色強度を分析した⁶。

3. 結果

後肢懸垂によって生じた骨格筋や筋線維の萎縮は、懸垂前に軽度高気圧酸素の環境に滞在させても、懸垂後に軽度高気圧酸素の環境に滞在させても2週間の回復期後には改善できなかった。一方、懸垂の前後に軽度高気圧酸素の環境に滞在させた場合は、骨格筋や筋線維の萎縮からの回復が認められた。後肢懸垂によ

て、骨格筋での *Pgc-1 α* mRNA の発現量や SDH 活性、筋線維の SDH 染色強度は減少して、*FoxO1* mRNA の発現量は増大した。一方、懸垂の前後に軽度高気圧酸素の環境に滞在させた場合は、これらの変化は普通飼育群と同様の値まで回復した。

4. 考察

骨格筋の萎縮に対する軽度高気圧酸素の影響を検討したところ、筋萎縮の前、または後に軽度高気圧酸素の環境に滞在しても回復させることはできなかった。一方、筋萎縮の前後で軽度高気圧酸素の環境に滞在させることによって筋萎縮を効果的に回復させることができた。これらの結果は、筋の有酸素的な代謝能力についても同様に認められた。軽度高気圧酸素の滞在によって、血流と酸素（とくに溶存酸素）の増大が認められる⁷。さらに、有酸素的な代謝が改善する⁸⁻¹⁰。筋萎縮を引き起こす前に血流と溶存酸素を増大して有酸素的な代謝を向上させるだけでなく、筋萎縮後に有酸素的な代謝を改善させることによって、筋萎縮から効果的に回復させることができると結論する。

参考文献

- Naito H, Powers SK, Demirel HA, Sugiura T, Dodd SL, Aoki J. Heat stress attenuates skeletal muscle atrophy in hindlimb-unweighted rats. *J Appl Physiol*, 88: 359-363, 2000.
- Fujino H, Ishihara A, Murakami S, Yasuhara T, Kondo H, Mohri S, Takeda I, Roy RR. Protective effects of exercise preconditioning on hindlimb unloading-induced atrophy of rat soleus muscle. *Acta Physiol*, 197: 65-74, 2009.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. High-fat diet-induced reduction of PGC-1 α 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 α mRNA levels in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *J Physiol Sci*, 62: 105-114, 2012.
- Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Suzuki H, Kouzaki M, Takeda I, Ishihara A. PGC-1 α 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, Gu N, Fujino H, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. Skeletal muscle characteristics of rats with obesity, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 16: 576-585, 2009.
- Ishihara A, Nagatomo F, Fujino H, Kondo H. Exposure to mild hyperbaric oxygen increases blood flow and resting energy expenditure but not oxidative stress. *J Sci Res Reports*, 3: 1886-1896, 2014.
- Ishihara A, Kawano F, Okiura T, Morimatsu F, Ohira Y. Hyperbaric exposure with high oxygen concentration enhances oxidative capacity of neuromuscular units. *Neurosci Res*, 52: 146-152, 2005.
- Matsumoto A, Okiura T, Morimatsu F, Ohira Y, Ishihara A. Effects of hyperbaric exposure with high oxygen concentration on the physical activity of developing rats. *Dev Neurosci*, 29: 452-459, 2007.
- Nishizaka T, Nagatomo F, Fujino H, Nomura T, Sano T, Higuchi K, Takeda I, Ishihara A. Hyperbaric oxygen exposure reduces age-related decrease in oxidative capacity of the tibialis anterior muscle in mice. *Enzyme Res*, doi: 10.4061/2010/824763, 2010.