

筋萎縮

埜中 征哉

(臨床神経 2012;52:1315-1317)

Key words : 微小重力, 筋萎縮, 赤筋, 宇宙医学

1. 骨格筋には赤筋と白筋がある

骨格筋は大きく赤筋と白筋に分けられる。赤筋は収縮が遅く(遅筋), 姿勢の保持に関係するので抗重力筋ともよばれる。白筋にくらべて, ミオグロビンが多く, 脂質に富み, ミトコンドリアは大型で数も多く存在する。海洋を回遊して持久力が必要とするマグロは赤筋の代表的な動物である。

白筋は速い運動に関係し, 主としてグリコーゲンを基質としてエネルギーを産生する。海底に横たわるヒラメは白筋からなる代表的な魚で, 餌がくると瞬発力を生かして餌をとらえる。組織化学的に赤筋線維はタイプ1線維, 白筋線維はタイプ2線維ともよばれる¹⁾。

2. 微小重力下では赤筋が主に侵される

微小重力下では, 筋の萎縮は驚くほどの速さで進行する。ラットを微小重力下に置くと, 1週間で筋量が37%も減少したとの報告がある²⁾。ラット後肢筋では赤筋であるヒラメ筋の方が白筋である腓腹筋に比較してより強く萎縮する。人でも赤筋が主に侵されるが, 白筋も同時に萎縮するといわれている。筋萎縮だけでなく筋の最大張力も大きく減少する。

3. 萎縮筋の形態学的変化

微小重力下での筋の変化をしらべるのは, 容易でない。宇宙飛行士の筋肉をとって(筋生検)検査することは, 飛行士に対して負担が大きく簡単にはできない。宇宙飛行士の足の筋肉をMRIでしらべると, 8日間の飛行で筋全体量は6~10%も減少していたとの報告もある。フライト前後で宇宙飛行士の下肢の筋肉を採取してしらべた結果では筋線維は細くなり, 電子顕微鏡では筋原線維が細くなっていたと報告されてる³⁾。さらに7日間の飛行後でも, 赤筋が白筋に転換していきことがみいだされている。

4. ラットの後肢懸垂実験

微小重力下では筋がどのように変化するかを知るために,

ラットの後肢が地につかないように, ラットの尻尾を固定する。後肢は着地できず, 重力がかからず, 微小重力と同じような状態にできる。これを尾部懸垂実験といい, この実験では最初の2週間くらいで赤筋であるヒラメ筋は半分近くに萎縮する (Fig. 1)³⁾。

萎縮した筋では細いアクチンフィラメントが太いミオシンフィラメントよりも強く侵される。単に筋肉が細くなるだけでなく, 筋原線維の配列も乱れてくる³⁾⁴⁾。変性部位ではミトコンドリアはその数を著明に減じている (Fig. 2)³⁾⁵⁾。このような変化からみると, 筋の収縮能が低下するのは当然といえる。さらに赤筋は白筋に変換していく⁶⁾。

5. 筋萎縮のメカニズム

微小重力下でなぜ筋肉が萎縮するか, わかっているようでよくわかっていない。宇宙では筋肉を使わないのだから廃用性萎縮がくるのは当然だといえれば当然である。しかし, 脳卒中後の麻痺筋では白筋が細くなるが, 上記のような筋細胞の中の筋原線維の変化はみられない。私たちの体は重力を感知して, 筋肉の構造をしっかりと保つメカニズムがあるのに違いない。では, その重力センサー (mechano-sensor) とはなにか。たぶんいろいろなセンサーが働いていると考えられているが, いままでにこれといったものは見つかっていない。

Nikawaらは宇宙に滞在したラットの骨格筋をしらべると, ユビキチン化したタンパク質が非常に増大していることをみいだした。ユビキチン化したタンパク質は分解されやすく, それが筋萎縮に結びついていると考えた⁷⁾。さらに宇宙空間から帰還したラットの骨格筋と地上ラットの骨格筋での遺伝子発現の違いをマイクロアレイで検討したところ, 宇宙ラットではユビキチン化を誘導する酵素 (ユビキチンリガーゼ) の遺伝子が非常に強く発現していて, 細胞小器官(オルガネラ)のミトコンドリアを固定する遺伝子が特異的に減少していることをみつけた。ユビキチンリガーゼの遺伝子の中ではCbl-b遺伝子が強く発現していて, それが筋萎縮に重要な働きをしていると考えられている。NikawaらはCbl-b遺伝子欠損マウスをもちいて検討し, 尾部懸垂を施すと, 筋量減少や筋萎縮が抑制され, 骨格筋の機能も正常であったと報告している。これらの一連の研究はユビキチンリガーゼを介しての

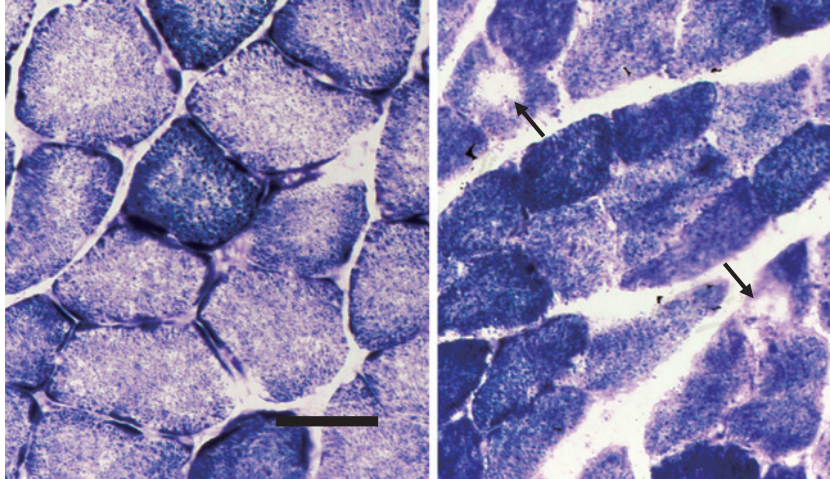


Fig. 1 左は尾部懸垂をする前に生検したヒラメ筋. 右は懸垂後2週目のヒラメ筋. 懸垂後の筋は細く, 筋原線維の乱れが著明で, コアのような構造を持った筋 (矢印) が散在する. NADH-TR 染色. 横棒 = 20 μ m

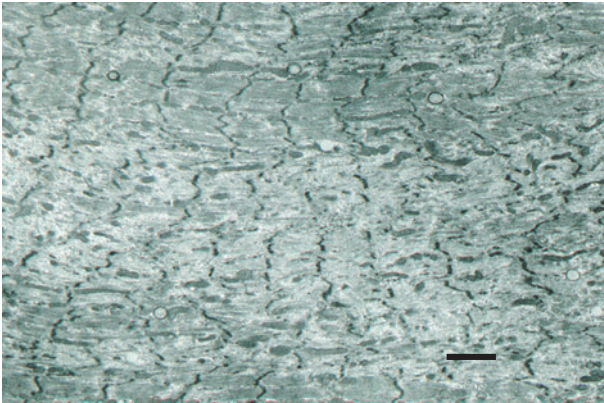


Fig. 2 尾部懸垂2週目のヒラメ筋の電子顕微鏡像. 筋原線維の配列は乱れ, 横紋構造はみられない. 変性部位にはミトコンドリアは著明に減少している. 横棒 = 2 μ m

筋萎縮が重要なポイントであることを示唆する大きな成果といえる。

ただ, 筋萎縮や筋線維の白筋化は単一の遺伝子異常によるものではなく, 多くの因子が関与していると考えられ, 筋萎縮のメカニズムを解明するにはさらなる研究が必要である。

6. 微小重力下に対する筋萎縮, 骨萎縮への対応

微小重力下では, 筋や骨が必要ではないから萎縮する. それを防ぐ理想的な方法は宇宙船内で人工重力を作ることである. しかし, そのためには大きな遠心機を宇宙船内に持ち込まなければならない, 現実的ではない。

筋肉, とくに萎縮が強い赤筋に負荷がかかるようなトレーニングが必要である. 人では白筋もかなり侵されるので, 全身の筋肉を使うようなトレーニングが必要とされる. それにはいろいろな器具(自転車こぎ, ランニングマシン, 重量挙げな

ど)が考案されている. 宇宙飛行士は毎日2時間以上も筋肉トレーニングをするように義務付けられている. それでも, 筋萎縮は完全には防ぐことができない。

現在, 加圧トレーニングという方法が考案されている. これは手足の付け根のところに血圧計のマンシュート (空気をいれて膨らまし, 血流をおさえるもの) のようなもので, 血流を少なくして筋トレーニングをおこなうものである. 5分ほどの運動で30分くらい運動したのと同じような効果があるとされている. ただ, この方法では赤筋の量をもっとも多く, 姿勢の保持に関係する傍脊柱筋には応用できないのが欠点である. 電気刺激も効果があるといわれているが, まだ宇宙空間では実用化はされていない。

7. 宇宙医学研究が波及するもの

宇宙医学研究は日本でも活発におこなわれている. もちろん微小重力下での宇宙飛行士の健康管理が第一であるが, 筋萎縮のメカニズムを解明し, その予防法ができれば, それが臨床医学に結び着くことになるからである. 脳性麻痺や, ねたきり老人の筋力アップに結びつくことも考えられる. また, 筋ジストロフィーのような筋変性疾患の治療研究にも役立つに違いない. 骨からの脱灰の機序の解明, 予防法の確立は骨粗しょう症の治療にも役立つことになる。

宇宙航空研究開発機構 (JAXA) では, 2012年に宇宙にメダカを打ち上げて, メダカにどのような変化がくるか知らべることになっている. メダカは日本固有の魚で, 主に白筋からなるが, 赤筋もある. 遺伝子はすべてクローニングされている. メダカでの研究の成果が期待されている。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 埜中征哉. 臨床のための筋病理. 第4版. 東京: 日本医事新報社; 2011.
- 2) Fitts RH, Riley DY, Widrick JJ. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *J Exp Biol* 2001;204:3201-3208.
- 3) Nonaka I, Miyazawa M, Sukegawa T, et al. Muscle fiber atrophy and degeneration induced by experimental immobility and hindlimb suspension. *Int J Sports Med* 1997; Suppl 4:s292-s294.
- 4) Riley DA, Ellis S, Giometti JF, et al. Muscle sarcomere lengths and throbosis after spaceflight and suspension unloading. *J Appl Physiol* 1992;73:33s-43s.
- 5) Goto YI, Komakai H, Igarashi F, et al. Muscle mitochondrial changes by experimental immobility and hindlimb suspension. *J Gravit Physiol* 2000;7:109-110.
- 6) Ohira Y, Yoshinaga T, Nomura T, et al. Gravitational unloading effects on muscle fiber size, phenotype and myonuclear number. *Adv Space Res* 2002;30:777-781.
- 7) Nakao R, Hisaka K, Goto J, et al. Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol* 2009;29:4798-4811.

Abstract

Muscle fiber atrophy

Ikuya Nonaka, M.D.

National Center of Neurology and Psychiatry

Muscle fibers have been classified into two major forms of red (slow twitch) and white (fast twitch) muscles. The red muscle utilizes lipid as energy source through mitochondrial metabolism and function to sustain the position against gravity (sometimes called as antigravity muscle). Under microgravity the red muscle is selectively involved. In our unloading study by hindlimb suspension experiment on rats, the one of the representative red muscle of soleus muscle underwent rapid atrophy; they reduced their weights about 50% after 2 week-unloading. In addition, myofibrils were occasionally markedly disorganized with selective thin filament loss. Mitochondria in the degenerated area were decreased in number. The white muscle fibers in the soleus muscle had mostly transformed to the red ones. It took about 1 month to recover morphologically. The satellite cell playing a major role in muscle regeneration was not activated.

There still remained unsolved what are the mechanosensors to keep muscle function under normal gravity. Dr Nikawa's group proposed that one of ubiquitin ligases, Cbl-b is activated under microgravity and induces muscle fiber degeneration. There might be many factors to induce muscle atrophy and degeneration under microgravity. Further study is necessary to explore the pathomechanism of muscle atrophy in disused and under immobility conditions.

(Clin Neurol 2012;52:1315-1317)

Key words: microgravity, muscle atrophy, red muscle, space medicine
