

筋疾患に対する運動の効果

(第一報)

筋ジストロフィーラットに対する運動の効果について

山田 茂* 成沢三雄** 跡見順子* 黒田善雄*

* 東京大学教養学部

** 東海大学医学部

Effect of Exercise on Muscular Disease

I. Effect of Exercise on Muscular Weight in Dystrophic Mice

by

Shigeru Yamada*, Mitsuo Narusawa**, Yoriko Atomi* and Yoshio Kuroda*

* Department of Sports Sciences, College of Arts and Sciences, University of Tokyo

** Department of Physiology, TOKAI University School of Medicine

Abstract

This study was designed to observe the effect of exercise training on quantitative change of muscle weight in dystrophy mouse. Compensatory hypertrophy was induced in the soleus and plantaris muscle on one limb by cutting the tendon of synergistic muscle, gastrocnemius. The contralateral limb received only a sham operation and served as a control. During one week after tenotomy the wet weight of plantaris and soleus muscle of operated limb were 78% and 50% greater than those of the control muscle, in dystrophic male mice. In dystrophic female mice, the wet weight of plantaris and soleus muscle of operated limb were 223% and 103% greater than those of the control muscle, respectively.

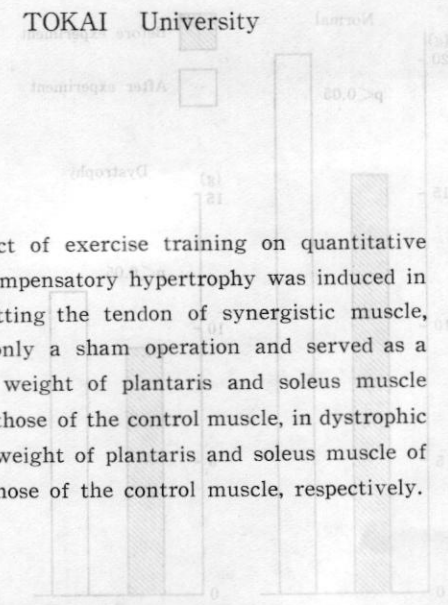
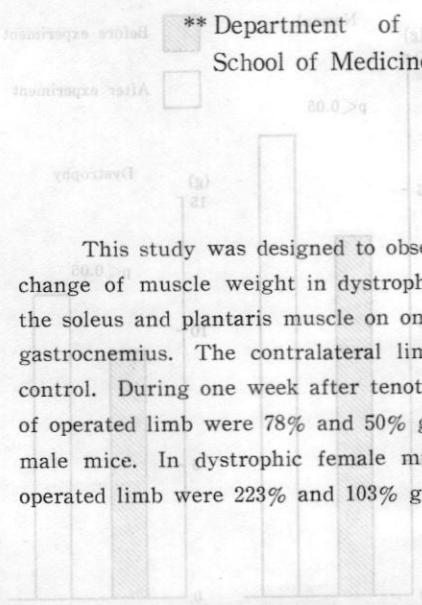


Fig. 1 B. Change in body weight of dystrophic and normal female mice.

Fig. 1 A. Changes in body weight of dystrophic and normal male mice.

緒言

筋肉の萎縮をひき起こす筋肉の疾患は、例えば先天性筋ジストロフィーマウスにみられるように、手足を動かし、歩くという基本的な運動能力の低下をみちびく。こうした疾患は、筋運動を行なわないと病状の進行がはやいことから適度の運動が必要とされているが、その運動の影響に関する基礎的研究はなされていない。

著者らは、運動が筋疾患にどのような効果をもたらすのか、またその効果の生理、生化学的な背景は何かを解明するため研究をすすめている。

そこで今回は、筋ジストロフィーマウスに運動を負荷し、その際の筋の重量変化に着目し検討した。

実験方法

3~4週令の遺伝性筋ジストロフィー(株 C57BL/6Jdy)の罹患個体(dy/dy)〔以下筋ジス群とする〕雄5匹、雌5匹と対照群として表現型の正常な個体〔以下正常群とする〕雄5匹、雌5匹を用いた。

両マウスとも日本クレア株式会社より購入した。

運動の負荷は、Denny-Brown¹⁾の開発した臍切除術による方法を用いた。即ち、マウスの右後肢下腿部の足首の底屈に関与する腓腹筋の臍を切除した。対照として左後肢下腿部の腓腹筋に対して虚偽の手術を行った。この臍切除術によりみかけ上正常の歩行を示し、代償的に右側のヒラメ筋と足底筋に負荷がかかる。今回の筋ジストロフィーマウスでは、生後3~4週目に後肢に筋ジストロフィー症状があらわれた。それでもわずかに足底部の底屈を行なうことができたのでこの時期に臍の切除を行った。

飼料や水さしの位置は、特に変えることなく、普通の飼育用ケージで飼育した。体重の測定は、手術直前と術後1週間後に行った。筋の重量は、臍切除1週間後、化学天坪(ALSEP, 研精工業株式会社)を用い測定した。

結果

図1Aには、雄の正常群と筋ジス群のトレーニング前後の体重の平均値を示した。トレーニング前の体重は、正常群で平均15.8g、筋ジス群で平均9.3gであり、明らかに筋ジストロフィーラットの発育が劣悪であった。1週間後、正常群では、平

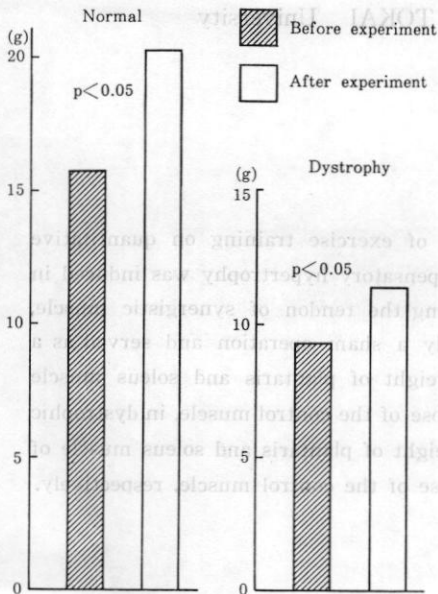


Fig. 1 A. Changes in body weight of dystrophy and normal male mice.

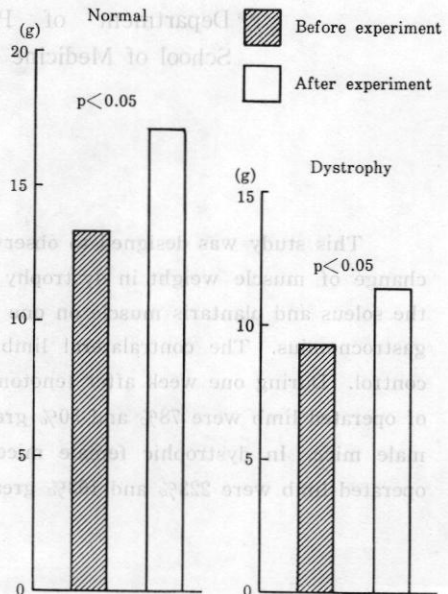


Fig. 1 B. Change in body weight of dystrophy and normal female mice.

均4.4g, 筋ジス群では, 平均2.1gでともに有意な増加を示した。筋ジス群の増加量は正常群の約1/2であった。

図1 Bには, 雌の正常群と筋ジス群のトレーニ

ング前後の体重の値を示した。トレーニング前の体重は, 正常群で平均13.5g, 筋ジス群で9.3gであり, 雄同様筋ジス群の発育が劣悪であった。トレーニング1週間後, 両群とも統計的に有意に増

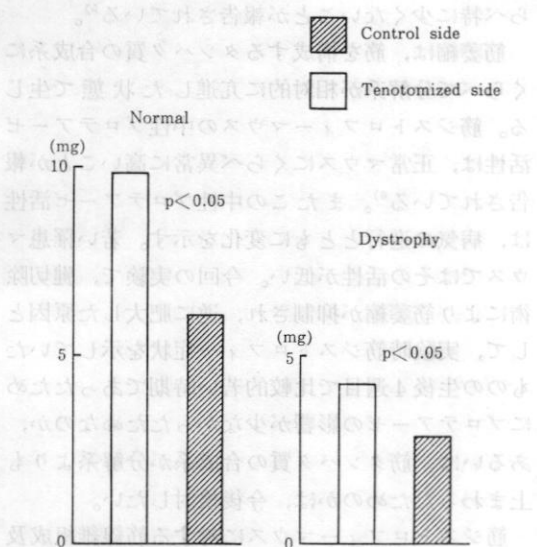


Fig. 2 A. Effects of tenotomy of the gastrocnemius on the size of the soleus in dystrophy and normal male mice.

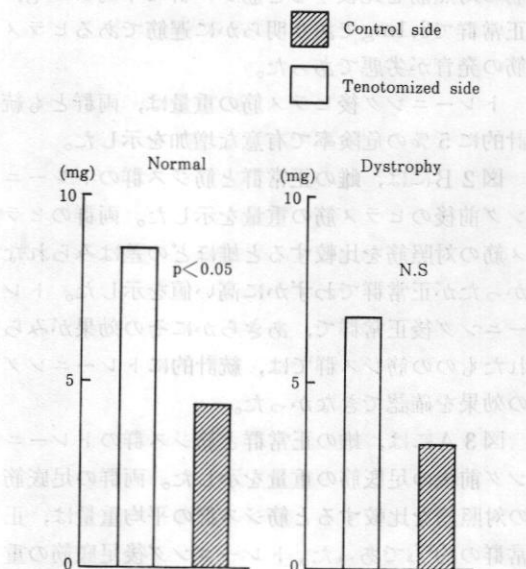


Fig. 2 B. Effects of tenotomy of the gastrocnemius on the size of the soleus in dystrophy and normal female mice.

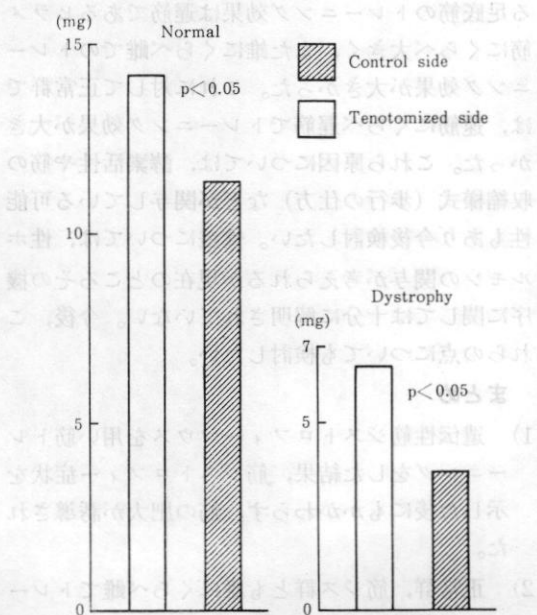


Fig. 3 A. Effects of tenotomy of the gastrocnemius on the size of the plantaris in dystrophy and normal male mice.

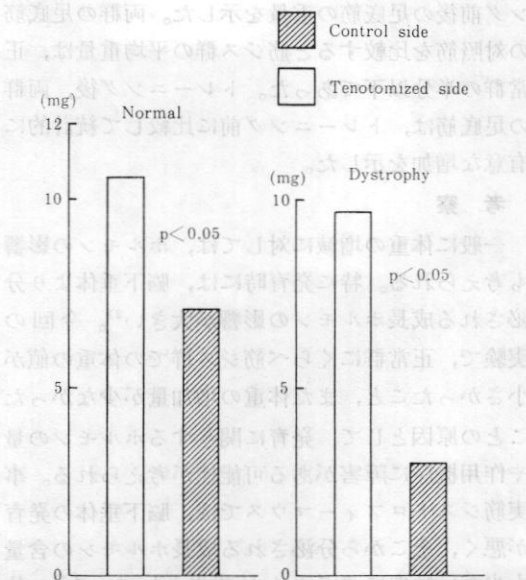


Fig. 3 B. Effects of tenotomy of the gastrocnemius on the size of the plantaris in dystrophy and normal female mice.

加した。増加量は雄同様、正常群で高い値を示した。

図2 Aには雄の正常群と筋ジス群のトレーニング前後のヒラメ筋の重量を示した。両群のヒラメ筋の対照筋を比較すると筋ジス群で平均2.6mg, 正常群で6.1mgであり明らかに遅筋であるヒラメ筋の発育が劣悪であった。

トレーニング後ヒラメ筋の重量は、両群とも統計的に5%の危険率で有意な増加を示した。

図2 Bには、雌の正常群と筋ジス群のトレーニング前後のヒラメ筋の重量を示した。両群のヒラメ筋の対照筋を比較すると雄ほどの差はみられなかったが正常群でわずかに高い値を示した。トレーニング後正常群で、あきらかにその効果がみられたものの筋ジス群では、統計的にトレーニングの効果を確認できなかった。

図3 Aには、雄の正常群と筋ジス群のトレーニング前後の足底筋の重量を示した。両群の足底筋の対照筋を比較すると筋ジス群の平均重量は、正常群の約 $1/3$ であった。トレーニング後足底筋の重量は両群とも統計的に有意に増加しトレーニングの効果がみられた。

図3 Bには、雌の正常群と筋ジス群のトレーニング前後の足底筋の重量を示した。両群の足底筋の対照筋を比較すると筋ジス群の平均重量は、正常群の半分以下であった。トレーニング後、両群の足底筋は、トレーニング前に比較して統計的に有意な増加を示した。

考 察

一般に体重の増減に対しては、ホルモンの影響も考えられる。特に発育時には、脳下垂体より分泌される成長ホルモンの影響が大きい²⁾。今回の実験で、正常群にくらべ筋ジス群での体重の値が小さかったこと、また体重の増加量が少なかったことの原因として、発育に関与するホルモンの量や作用機序に障害がある可能性が考えられる。事実筋ジストロフィーマウスでは、脳下垂体の発育が悪く、そこから分泌される成長ホルモンの含量も少ない傾向にあることが報告されている³⁾。体重の成長曲線も下垂体侏儒マウスと類似性が認められている³⁾。しかしながら筋ジストロフィーマウスに対して成長ホルモンを投与しても治療効果

がみられないことが報告されている⁴⁾。

今回の筋ジストロフィーマウスに対するトレーニング実験で雌のヒラメ筋を除き筋の肥大がみられたことは、注目すべきことである。筋ジストロフィーマウスの自発的運動量は、正常マウスにくらべ特に少くないことが報告されている⁵⁾。

筋萎縮は、筋を構成するタンパク質の合成系にくらべて分解系が相対的に亢進した状態で生じる。筋ジストロフィーマウスの中性プロテアーゼ活性は、正常マウスにくらべ異常に高いことが報告されている⁶⁾。またこの中性プロテアーゼ活性は、病気の進行とともに変化を示す。若い罹患マウスではその活性が低い。今回の実験で、腱切断術により筋萎縮が抑制され、逆に肥大した原因として、実験時筋ジストロフィー症状を示していたものの生後4週目で比較的若い時期であったためにプロテアーゼの影響が少なかったためなのか、あるいは、筋タンパク質の合成系が分解系よりも上まわったためのかは、今後検討したい。

筋ジストロフィーマウスに対する筋線維組成及び、性差の影響についての報告はほとんどない。今回の筋ジストロフィーマウスの実験で雄、雌ともトレーニングの結果、筋が肥大した。速筋である足底筋のトレーニング効果は遅筋であるヒラメ筋にくらべ大きく、また雄にくらべ雌でのトレーニング効果が大きかった。これに対して正常群では、速筋にくらべ遅筋でトレーニング効果が大きかった。これら原因については、酵素活性や筋の収縮様式(歩行の仕方)などが関与している可能性もあり今後検討したい。性差については、性ホルモンの関与が考えられるが現在のところその機序に関しては十分に解明されていない。今後、これらの点についても検討したい。

まとめ

- 1) 遺伝性筋ジストロフィーマウスを用い筋トレーニングをした結果、筋ジストロフィー症状を示した後にもかかわらず、筋の肥大が誘導された。
- 2) 正常群、筋ジス群とも雄にくらべ雌でトレーニング効果が大きかった。
- 3) 筋ジス群で速筋である足底筋でのトレーニング効果は、遅筋であるヒラメ筋にくらべ大きか

った。正常群では、逆に足底筋にくらべヒラメ筋でトレーニング効果が大きかった。

引用文献

- 1) Denny-Brown, D. Experimental studies pertaining to hypertrophy, regeneration and degeneration. In: R. D. Adams, L. M. Eaton and A. M. Shy (Eds.), Proceeding of Association for Research in Nervous and Mental Disease: William and Wilkines, Baltimore 1960, pp. 174-196.
- 2) 松田寺次郎他訳 医科生理学展望原書9版 IV 内分泌と代謝 p 349-353, 1930, 丸善株式会社
- 3) 戸塚 武, 渡辺貴美 筋ジストロフィー症ハツカネズミと下垂体保儒症ハツカネズミの発達障害にみられる類似性, 医学と生物学 99(4): 225-227, 1979.
- 4) 戸塚 武, 渡辺貴美 筋ジストロフィー症ハツカネズミと下垂体保儒症ハツカネズミに対するウシ成長ホルモンとチロキシンの影響, 医学と生物学 99(8): 335-337, 1979.
- 5) 塚戸 武, 渡辺貴美 筋ジストロフィー症ハツカネズミの自発運動, 医学と生物学 102 (4): 125-128, 1981.
- 6) 戸塚 武, 渡辺貴美 筋ジストロフィーハツカネズミの前肢筋における中性プロテアーゼ活性の生後発達に伴う変動, 医学と生物学 98 (3): 149-152, 1979.