

骨格筋リボソーム量の減少に着目した  
模擬無重力に伴う筋萎縮の機序解明と電気刺激による予防効果の検討

研究者 日本体育大学 体育研究所 助教 小谷 鷹哉

〔研究の概要〕

近年、骨格筋のリボソーム量が骨格筋量に影響することが示唆されている。一方で、骨格筋への力学的負荷の減少はリボソーム量の減少を誘発することは知られているが、その予防方法はほとんど検討されていない。本研究では模擬無重力モデルである後肢懸垂マウスに EMS(骨格筋電気刺激)を行い、リボソーム量の減少メカニズムおよび EMS によるリボソーム量の減少に対する予防効果を検討した。6 日間の後肢懸垂によりリボソーム量の減少が観察されたが、毎日の EMS によりリボソーム量の減少が予防できることが明らかとなった。リボソーム合成に関わる因子の変化を検討した結果、後肢懸垂+EMS はリボソーム合成を制御する p70S6K を活性化、rRNA 合成を制御する UBF の減少を抑制することが明らかとなった。後肢懸垂によるリボソーム量の減少の抑制に EMS が効果的であることが明らかとなった。そのメカニズムとして、リボソーム合成の低下の予防が関与している可能性が示唆された。

〔研究経過および成果〕

近年、骨格筋の量的制御に骨格筋リボソーム量が重要となることが注目されている。そこで本研究では、模擬無重力モデルとして用いられるマウス後肢懸垂モデルにおいて、模擬無重力によるリボソーム量の減少の予防に電気刺激が有効か否かを検討した。9 週齢の雄性 C57/BL6J マウスを 2 週間の予備飼育後、通常飼育群(n=6, SED: sedentary)と後肢懸垂群(n=6, HU: Hindlimb Unloading)に分け 6 日間飼育した。後肢懸垂群の右脚の下腿三頭筋には、電気刺激(EMS: Electrical Muscle Stimulation)を 1 日 1 回計 5 日行った。後肢懸垂は図1のように、マウスの下半身を吊り下げて行った。



図 1. マウス後肢懸垂の様子

EMS は先行研究を基に、右足関節を 0°C でトルク測定装置に固定し、下腿三頭筋部に電極を貼り 100Hz の周波数で等尺性収縮を惹起した。1 日の EMS のプロトコルは、3 秒収縮 7 秒弛緩を 5 回で 1 セットとし、3 分のセット間休憩を挟んで計 5 セット行った。6 日目(最後の EMS から 24 時間後)に下腿三頭筋の一つである腓腹筋を摘出し、解析を行った。摂餌量については、通常飼育群と後肢懸垂群で有意な差は観察されなかった。腓腹筋の重量について、後肢懸垂+EMS の右腓腹筋(HU+EMS)群は、後肢懸垂のみの左腓腹筋(HU)群と比較して、有意に高値を示した(図 2)。この結果より、毎日の EMS は後肢懸垂による骨格筋萎縮に対する抑制効果があったと考えられる。

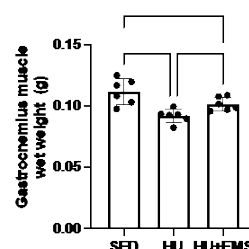


図 2. 腓腹筋湿重量  
平均値±標準偏差  
\*  $P < 0.05$

次にリボソーム量について、リボソームは複数のリボソーム RNA(rRNA: ribosomal RNA)およびリボソームタンパク質(rp: ribosomal protein)で構成されているため、リボソーム大サブユニットの構成要素である 28S rRNA および rpL10 を、リボソーム小サブユニットの構成要素である 18S rRNA および rpS3 の解析を行った。その結果、28S rRNA、rpL10、rpS3 の量は HU 群が SED 群および HU+EMS 群と比較して有意に低値を示し、18S rRNA も減少傾向が観察された。HU+EMS 群と SED 群の間に差は観察されなかった(図 3)。これらの結果より、後肢懸垂によるリボソーム量の減少の予防には、EMS が有効であることが示された。

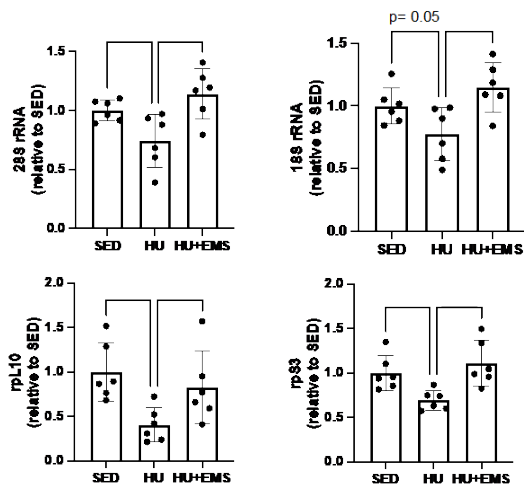


図 3. リボソーム量  
平均値±標準偏差、\* $P < 0.05$

次に、EMS がリボソーム量の減少を予防したメカニズムについて検討した。先行研究では、骨格筋萎縮時ではリボソーム合成が低下することが報告されている。そこで、リボソーム合成の活性化を制御する因子である p70S6K、rRNA の転写を制御する因子である UBF や Cyclin D1、c-myc について Western Blot により解析を行った(図 4)。p70S6K のリン酸化量は、HU+EMS 群が SED 群および HU 群と比較して有意に高値を示

した。Cyclin D1 タンパク質量は HU 群で SED 群と比較して減少傾向が観察された。UBF タンパク質量は、HU+EMS 群が HU 群と比較して有意に高値を示し、HU+EMS 群と SED 群の間に差は観察されなかった。これらの結果より、EMS は後肢懸垂によるリボソーム合成の低下の予防に効果的であることが示された。

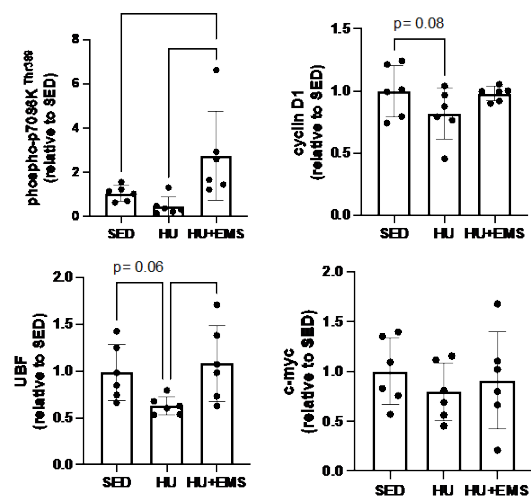


図 4. リボソーム合成に関わる因子  
平均値±標準偏差、\* $P < 0.05$

本研究結果から、模擬無重力モデルにおけるリボソーム量の減少の予防には EMS が効果的であり、そのメカニズムとしてリボソーム合成に関わる因子の低下を予防している可能性が示唆された。近年、技術の発展により EMS 機器がサイズや価格の観点からも容易に手に入るようになってきている。本研究では、模擬無重力モデルである後肢懸垂モデルでのリボソーム量の減少抑制に EMS が有効であることが示されたが、ギプス固定や神経損傷、加齢や疾患などに伴うリボソーム量の減少の予防にも効果的である可能性が考えられる。将来的に、本研究の結果は老若男女が容易に実施できる EMS による効果的な筋萎縮予防方法の確立に繋がることを期待される。

〔発表論文〕 なし