

(抄録)

研究課題名：筋線維タイプと運動神経変性に立脚した新しい骨格筋萎縮メカニズム

研究代表者名：中里浩一

加齢や慢性疾患における骨格筋萎縮は多要因である。加齢や慢性疾患に伴って起きる変化には、(1) 不活動や骨格筋の使用頻度低下(廃用)など力学的環境の変化、(2) 酸化ストレスの増加や全身炎症などの代謝変化、(3) 微小血管や運動ニューロンの減少などの周辺組織の変化、(4) 筋タンパク質代謝の乱れや筋衛星細胞の機能不全といった骨格筋自体の変化、など多彩な要因が指摘されている。ただしこれら要因の相互の関係は必ずしも明らかになっていない。骨格筋には大きく瞬発的な力発揮に用いられる速筋と小さく持続的な力発揮に用いられる遅筋が存在し、筋線維タイプと呼ばれる。上述した要因が導く骨格筋萎縮には筋線維タイプ依存性が存在し、不活動は主に遅筋選択的に萎縮を誘発する。一方で加齢は速筋選択的に萎縮を誘発する。これらの現象に対して、多くの生物学的現象に対して用いられるような合目的的理由(例えば遅筋は重力に対して姿勢を維持する筋に多く存在するため力学的負荷を除くと速やかに萎縮するなど)は推察されているが、萎縮要因の筋線維タイプ選択性の分子基盤は不明である。本研究の目的は優劣なく並列に並べられている骨格筋萎縮の要因を筋線維タイプ別あるいは骨格筋萎縮モデル別に再整理することで相互の関係を明らかにすることにある。今回は特にギプス固定と後肢懸垂をモデルとして、我々独自の方法を用いて神経筋接合部の伝達率を評価することで神経損傷を見積もることとした。

対象は10週齢の雄C57Bl6Jマウスとした。1週間の予備飼育の後、3匹を後肢懸垂、3匹をギプス固定に供した。後肢懸垂およびギプス固定は2週間実施した。2週間の処理後、体重、筋重量測定を行うとともに神経生理学的測定に供した。神経生理学的測定に関しては筋刺激と神経刺激による発揮トルクの比を算出することで神経筋接合部の伝達率を評価した。

2週間の不活動後、体重、筋重量は後肢懸垂およびギプス固定においてほぼ同値であった。筋刺激および神経刺激による発揮トルクはギプス固定のほうが低値を示した。この結果はギプス固定による速筋線維の選択的萎縮を示唆している。一方伝達率の低下は尾懸垂で著しかった。これは尾懸垂による神経筋接合部の機能低下が顕著であることを示唆している。以上から同じ不活動による筋萎縮であってもその質的变化の様相は異なり、ギプス固定のほうが速筋選択的な萎縮が示唆されたものの神経筋接合部の機能低下は尾懸垂で顕著であることが示唆された。