 © ISAS/JAXA 2012

宇宙環境での疾病と健康管理：骨格筋の萎縮とその予防を目指して
-2011 年（研究第 2 年度）研究チーム活動報告-

京都大学大学院人間・環境学研究科　石原昭彦、津田謹輔、神崎素樹、永友文子

神戸大学大学院保健学研究科　藤野英己、平田総一郎、三浦靖史

姫路獨協大学医療保健学部　村上慎一郎

名古屋女子大学家政学部　近藤浩代

宝塚医療技術大学理学療法学科　武田 功

大阪大学大学院医学系研究科　大平充宣

Diseases Induced in Space and Health Care
-Muscle Atrophy and the Prevention-

Akihiko Ishihara, Kinsuke Tsuda, Motoki Kouzaki, Fumiko Nagatomo
Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto 606-8501
E-mail: ishihara@life.mbox.media.kyoto-u.ac.jp
Hidemi Fujino, Soichiro Hirata, Yasushi Miura
Department of Rehabilitation Science, Kobe University Graduate School of Health Sciences, Kobe 654-0142
Shinichiro Murakami
Department of Physical Therapy, Faculty of Health Care Science, Himeji Dokkyo University, Himeji 670-8524
Hiroyo Kondo
Department of Food Sciences and Nutrition, Nagoya Women´s University, Nagoya 467-8610
Isao Takeda
Department of Physical Therapy, Takarazuka University of Medical and Health Care, Takarazuka 666-0162
Yoshinobu Ohira
Section of Applied Physiology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Toyonaka 560-0043

Abstract: Exposure to microgravity induces muscle atrophy and type shift of fibers from slow- to fast-twitch. We reviewed changes in fiber profiles of skeletal muscles following 1 to 3 weeks of exposure to microgravity in previous experiments using Cosmos and Space Shuttle. The data indicated that slow muscles and deep regions of the muscle more atrophy than fast muscles and superficial regions of the muscle, respectively. It is suggested that expression levels of some genes, for example, peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α and forkhead box-containing protein O1, blood flow, and spinal motoneuron properties have an effect on muscle atrophy and type shift of fibers based on ground-based unloading experiments. We concluded that CT and MRI analyzes for muscle atrophy are needed to determine type- and region-specific changes in skeletal muscles following prolonged exposure to spaceflight.

Key words; Blood Flow, Exposure to Microgravity, Fiber Type Shift, Gene Expression, Muscle Atrophy, Spinal Motoneuron Property

 © ISAS/JAXA 2012

I. 研究目的

微小重力への滞在は、骨格筋の萎縮、各種酵素活性の増減、筋線維のタイプ移行を引き起こす。しかしながら、筋萎縮の程度や筋線維のタイプ移行の割合については、微小重力への滞在時間、骨格筋の種類や部位によって大きく異なる。

本研究では、Cosmos と Space Shuttle を使用した宇宙実験の成果を総説して、微小重力への滞在によって生じる骨格筋の変化について整理することを目的とした。さらに、後肢懸垂により後肢筋に負荷を加えないようにする地上での実験から骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行に関係する要因について考察した。

II. 研究方法

Cosmos と Space Shuttle による実験動物を使用した宇宙実験の成果（論文、総説など）を検索して、微小重力への滞在期間、分析した骨格筋の種類や部位の違いによる筋萎縮や筋線維のタイプ移行について整理した。

上記で得られた研究成果に基づいて、微小重力への滞在をシミュレーションした地上実験（後肢懸垂を使用した骨格筋への負荷を軽減する実験）の成果を整理して、骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行に関係すると考えられる要因についてまとめた。

III. 研究結果

１．Cosmos と Space Shuttle による実験動物を使用した宇宙実験の研究成果を整理したところ、ラットにおける骨格筋の萎縮については、下記のように要約できた。

１-1. 宇宙環境への滞在期間

微小重力への滞在期間を７～９日で認められる変化と１４～２１日で認められる変化に分けると、遅筋（ヒラメ筋）では滞在期間に対応して萎縮の程度に違いが認められた（滞在期間７～９日では１５～３０％の筋萎縮、滞在期間１４～２１日では２５～４０％の筋萎縮）。一方、速筋（長指伸筋、前脛骨筋）では、滞在期間７～９日と１４～２１日で萎縮の程度に顕著な違いは認められなかった。

1-2. 骨格筋の種類

微小重力への滞在による骨格筋の萎縮は、速筋（足底筋、腓腹筋、長指伸筋、前脛骨筋）よりも遅筋（ヒラメ筋、長内転筋）で顕著であった。

足関節を伸展させる骨格筋（ヒラメ筋、足底筋）は屈曲させる骨格筋（長指伸筋、前脛骨筋）よりも萎縮が顕著であった。

後肢（大腿）の骨格筋については、Space Shuttle による宇宙実験によって外側広筋と中間広筋が分析されている。滞在期間１４～２１日で筋萎縮の程度は、外側広筋で５～１５％、中間広筋で約２３％であった。

前肢（上腕）の骨格筋については、Cosmos による宇宙実験によって上腕二頭筋と上腕三頭筋が分析されている。滞在期間７～９日で筋萎縮の程度は、上腕二頭筋で約１２％、上腕三頭筋で４～７％であった。

1-3. 骨格筋の部位

足底筋、腓腹筋、前脛骨筋では、部位によって筋線維構成比に違いが認められる（深層部ほど有酸素的な代謝能力に優れた slow-twitch（ST）線維の割合が高い）。したがって、宇宙環境への滞在によって萎縮の程度に部位による違いが認められると考えられる。しかしながら、筋萎縮の程度を部位別に検討した研究は認められなかった。

２．ラットの尾部をつり上げて後肢筋に負荷が加わらない後肢懸垂の状態で３週間にわたって飼育した [1]。得られた結果を宇宙環境に滞在した時の結果と比較した。

2-1. 骨格筋の萎縮

微小重力への滞在と同様に後肢懸垂によって骨格筋の萎縮が認められた。また、萎縮の程度は足底筋よりもヒラメ筋で顕著であった。

2-2. 筋線維のタイプ移行

ヒラメ筋では、遅筋線維（type I 線維）から速筋線維（type IIA、IIC 線維）へのタイプ移行が認められたが、足底筋では筋線維のタイプ移行はみられなかった。

2-3. mRNA 発現量

ヒラメ筋では、peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α（PGC-1α）の mRNA 発現量に減少、forkhead box-containing protein 01（FOXO1）の mRNA 発現量に増大が認められた。一方、足底筋では、PGC-1α の mRNA 発現量には変化がみられず、FOXO1 の mRNA 発現量に増大が認められた。

IV. 考察

微小重力への滞在は、骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行を引き起こす。これらの変化の程度は、滞在期間、骨格筋の種類や部位によって異なることが明らかになった。CT や MRI により体全体の骨格筋の萎縮の程度を検討できれば、合理的、効率的に骨格筋の萎縮を予防するための方法を確立できると考えられる。特に長期間にわたる微小重力への滞在では、体重を維持したり、姿勢を保持する体幹や深部の骨格筋で萎縮が顕著であると考えられるが、それらの骨格筋について分析した研究はこれまでに認められない。

後肢懸垂による地上実験でも微小重力への滞在と同様に骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行が認

められた [1]。さらに、このような変化は、微小重力への滞在と同様に骨格筋の種類により異なっていた。したがって、後肢懸垂による地上実験の成果から微小重力への滞在で生じる筋萎縮や筋線維のタイプ移行のメカニズムを検討することが可能であると考えられる。

後肢懸垂による地上実験から、骨格筋の萎縮に FOXO1、筋線維のタイプ移行に PGC-1αが関係していることが推察された。これらの遺伝子の mRNA 発現量が骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行の程度に依存して増減するのかどうかについては、さらに検討が必要である。

特殊な航空機を使用して放物線（パラボリック）飛行を行うことにより短期間（約 20 秒間）の微小重力の状態を間欠的に作り出すことができる。重力変化によるヒトの上肢と下肢の血流の変化を検討したところ、微小重力の環境では血流が減少すること、さらに血流の減少は、上肢より下肢で顕著であることが明らかになった [2]。血流は筋線維への酸素や栄養の補給に欠かせないため、微小重力への滞在によって生じる血流の減少は、骨格筋の機能や代謝の維持に大きな影響を及ぼすものと考えられる。特に毛細血管が発達している抗重力筋（ヒラメ筋や長内転筋）は、血流減少の影響を大きく受けると考えられる。パラボリック飛行では、約 20 秒の微小重力しか維持することができないので、長時間にわたる微小重力への滞在が血流動態にどのような影響を及ぼすのかは不明である。これについては、宇宙環境への滞在による実験で明らかにする必要がある。

脊髄の前角外側部には、骨格筋を神経支配する神経細胞（運動ニューロン）が分布している。骨格筋内の錘外筋線維を神経支配しているのが alpha 運動ニューロンであり、錘内筋線維を神経支配しているのが gamma 運動ニューロンである。alpha 運動ニューロンは、さらに酸化系酵素活性が高い筋線維を神経支配する slow-type 運動ニューロンと酸化系酵素活性が低い筋線維を神経支配する fast-type 運動ニューロンに分かれる。後肢懸垂によって骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行が生じるが、骨格筋を神経支配する運動ニューロンの特性には変化がみられない [3, 4]。一方、微小重力への滞在によって酸化系酵素活性が高い筋線維を神経支配する slow-type 運動ニューロンで酸化系酵素活性の減少が認められる [5-7]。微小重力の環境では、神経・筋の働きを調節している感覚ニューロンの酸化系酵素活性が減少することから、神経・筋の働きを調節している感覚系の機能や代謝が変化することによって骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行が生じると考えられる [8]。

V. まとめ

微小重力への滞在は、骨格筋の萎縮や筋線維のタイプ移行を引き起こす。これらの変化の程度は、滞在期間、骨格筋の種類や部位によって異なる。CT や MRI により体全体の骨格筋の萎縮の程度を検討できれば、合理的、効率的に骨格筋の萎縮を予防するための方法を確立できると考えられる。FOXO1 が骨格筋の萎縮に、PGC-1αが筋線維のタイプ移行に関係していることが地上での後肢懸垂による実験から示唆された。また、パラボリック飛行による重力変化時の血流動態から微小重力では血流が減少すること、さらに上肢より下肢の血流減少が顕著であることが明らかになった。血流は骨格筋の機能や代謝の維持に重要であるので、微小重力への滞在によって血流の減少が継続すれば、骨格筋の特性が大きく変化すると考えられる。骨格筋を神経支配する運動ニューロンや感覚ニューロンの酸化系酵素活性が微小重力への滞在によって減少する。ニューロンと筋線維の特性は密接に関係しているため、ニューロンの特性の変化は筋線維の機能や代謝に影響を及ぼすと考えられる。

文献

[1] Nagatomo F. Fujino H, Kondo H, Suzuki H, Kouzaki M, Takeda I, Ishihara A. PGC-1α and FOXO1 mRNA levels and fiber characteristics of the soleus and plantaris muscles in rats after hindlimb unloading. Histology and Histopathology, 26: 1545-1553, 2011.

[2] Nagatomo F, Ikeda N, Ogata H, Kouzaki M. Effects of different gravity levels on blood flow in upper and lower limbs. The 8th Japan-China-Korea Workshop-Microgravity Sciences for Asian Microgravity Pre-Symposium (Sendai, Japan), September 22-24, 2010.

[3] Ishihara A, Oishi Y, Roy RR, Edgerton VR. Influence of two weeks of non-weight bearing on rat soleus motoneurons and muscle fibers. Aviation, Space and Environmental Medicine, 68: 421-425, 1997.

[4] Ishihara A, Kawano F, Ishioka N, Oishi H, Higashibata A, Shimazu T, Ohira Y. Effects of running exercise during recovery from hindlimb unloading on soleus muscle fibers and their spinal motoneurons in rats. Neuroscience Research, 48: 119-127, 2004.

[5] Ishihara A, Ohira Y, Roy RR, Nagaoka S, Sekiguchi C, Hinds WE, Edgerton VR. Influence of spaceflight on succinate

dehydrogenase activity and soma size of rat ventral horn neurons. Acta Anatomica, 157: 303-308, 1996.

[6] Ishihara A, Ohira Y, Roy RR, Nagaoka S, Sekiguchi C, Hinds WE, Edgerton VR. Comparison of the response of moto-neurons innervating perineal and hind limb muscles to spaceflight and recovery. Muscle and Nerve, 23: 753-762, 2000.

[7] Ishihara A, Yamashiro J, Matsumoto A, Higashibata A, Ishioka N, Shimazu T, Ohira Y. Comparison of cell body size and oxidative enzyme activity in motoneurons between the cervical and lumbar segments in the rats spinal cord after spaceflight and recovery. Neurochemical Research, 31: 411-415, 2006.

[8] Ishihara A, Ohira Y, Roy RR, Nagaoka S, Sekiguchi C, Hinds WE, Edgerton VR. Effects of 14 days of spaceflight and nine days of recovery on cell body size and succinate dehydrogenase activity of rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience, 81: 275-279, 1997.