

運動による骨格筋の肥大機構の文献的研究

山田 茂・大橋 文・木崎恵梨子

食生活科学科 スポーツ・栄養学研究室

Mechanism of Skeletal Muscle Hypertrophy by Exercise

Shigeru YAMADA, Aya OHASHI and Eriko KIZAKI

Department of Food and Health Sciences, Jissen Women's University

Key words : Muscle Hypertrophy (筋肥大), Exercise (運動), Growth Factor (成長因子), Hormone (ホルモン), Nerve (神経)

1. 骨格筋の肥大とは

生物学辞典によれば肥大とは生体の器官や組織の容積が正常以上に大きくなることを言う。また、正常とは変わったところがなく普通であることを示す言葉として用いられる。すなわち、骨格筋の肥大という場合、正常以上に骨格筋の容積が増えることと定義することができる。肥大の種類としては従って、

- ①トレーニングなどによって骨格筋の容積が増える作業性(活動性)の肥大
- ②末端肥大症や巨人症などに見られるホルモンの分泌過多による肥大
- ③慢性的な炎症性の刺激による肥大
- ④先天的あるいは後天的に全身的または局所的に原因不明の肥大が起こる。

このように、生理的に異常で好ましくないような状態で起こる肥大と、生理的に機能を増大させ好ましい状態でおこる肥大とがある。

骨格筋の肥大という場合は一般にトレーニングによって筋の形態が大きく変化し、機能的に向上した状態をいう。

2. 運動による骨格筋細胞の肥大機構

一般に、骨格筋は組織を構成する細胞の数、個々の細胞の大きさ、細胞間の物質によってその形態が制御されている。従って、運動による骨格筋肥大の機構は、細胞の数の増減を制御する機構、個々の細胞の大小を

制御する機構、細胞間物質の増減を制御する機構が正常以上に駆動する機構について解明することが求められる。

生体を構成する多くの細胞は細胞核が1つであるが骨格筋細胞は多くの核をもつ細胞である。その多核の細胞である骨格筋細胞は発生過程で筋芽細胞の融合によって作られることが明らかにされている。発育過程において骨格筋細胞はサルコメアの増加と既存の細胞へのサテライト細胞や幹細胞の融合によって成長する。しかしながら骨成長の停止とともにある大きさに達すると成長が止まる。

運動における骨格筋細胞の肥大は何らかの要因が引き金になってその形態が正常以上に大きく変化した状態である。一般にその骨格筋細胞の肥大は個々の細胞内での変化として捉えられる。その形態的变化に関しては古くから報告されている。図1はトレーニングによって肥大した筋細胞の形態を測定したものである。明らかに、対照群に比較して細胞の長さや、細胞の直径が増大しているのがわかる。この事実は骨格筋肥大大研究歴史の中で繰り返し確認されてきた。その度に新たな知見が得られてきた。図に示すように肥大筋繊維の中には数多くの核が存在していることである。成熟した筋繊維は細胞質分裂や核分裂が起きないとされている。にもかかわらず、核が増える事実をどのように捉えればよいのであろうか？

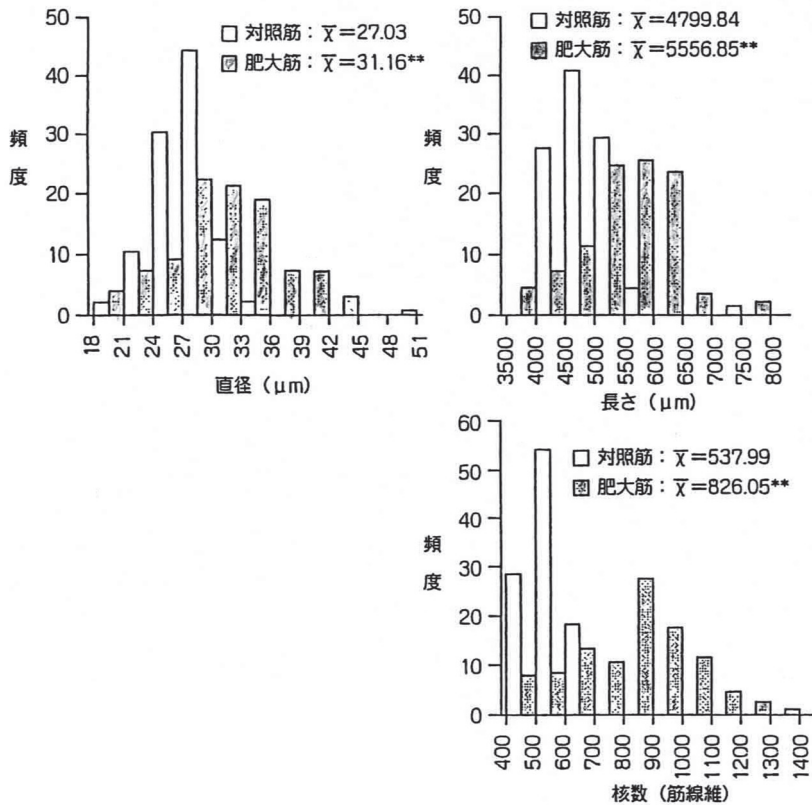


図1 筋肥大に伴う筋繊維の直径・長さ・核数の変化

3. どのようにして骨格筋肥大は解明されてきたか？ その骨格筋肥大誘導モデルの開発を考える

Ⅲ.-1 モデルとは

骨格筋肥大機構を細胞・生化学的に解明するためさまざまな動物を用いて研究が行われている。モデルとは一般にある事柄の手本や見本となるものですが、ここでのモデルは

1. ヒトではできない観察をマウス、ネコ、ニワトリなどの動物を用いておこなうこと（組織学的変化・生化学的变化など、組織を採取して分析を伴うもの）
2. ヒトで観察される効果をより短い時間で観察できるようにすること（より効率的に実験が遂行され、短時間でその効果が観察されるもの）
3. 動物で観察される効果がヒトでみられる変化によ

- り近いこと（形態的・生理的・生化学的变化など）
4. モデルとして単純であることなどがあげられる。

Ⅲ.-2 筋の肥大と動物モデル

これまで、骨格筋肥大を引き起こすモデルとして、腱切除法、ストレッチング法、トレッドミルなどを使った走運動、重量負荷法などが用いられてきた。どのモデルにおいても個々の筋繊維の肥大が観察されるが、表1、表2に示すようにそれぞれのモデルの長所と短所があり、ヒトでみられる筋肥大の特徴との違いがある。従って、ヒトでみられる現象を解明する手段として、モデルの特徴を踏まえて研究が行われなければならない。

表 1 骨格筋の肥大を誘導する動物モデルと人間の場合との関係

	人間の筋力 トレーニング	ストレッチ トレーニング (ニワトリ)	代償性筋肥大 (ラット)	運動性筋肥大
肥大効果				
短期間の場合%	9-23			0-30
長期間の場合%	76			11
筋細胞性質に 対する効果				
筋繊維の断面積	増加	増加	増加	増加
筋繊維の長さ	?	増加	増加しない	?
酸化的能力	変化なし/減少	変化なし/減少	変化なし/減少	?
解糖能力	変化なし/減少	変化なし/減少	変化なし/減少	?
筋繊維構成 (%ST)	変化なし	増加	増加	変化なし
タンパク質濃度	?	変化なし	変化なし	変化なし
結合組織の濃度	変化なし	増加	変化なし	?

表 2 人間の筋力トレーニング研究に対する動物モデルの長所と短所

モデル	有利な点	不利な点	モデルとしての評価
ストレッチング による筋肥大		トレーニング形態 は人間と同じでない	人間の研究のよい モデルではない
		肥大効果は人間よ り大 筋繊維の長さ、構 成、結合組織の量 が人間と異なる	人間の長期間のト レーニングモデル としては可能であ る
代償性の筋肥大	肥大効果は長期間 の人間トレーニン グ効果と同様であ る 機能的な運動の負 荷形態である	トレーニング形態 は人間と同じでない 遅筋繊維の割合が 増加し人間の場合 と異なる	
運動による筋肥大	トレーニング形態 は人間と同じ	肥大効果は人間よ りはるかに少ない	人間の短期間のモ デルとしてはもっ ともよい

4. 骨格筋肥大と内分泌

IV.-1 内分泌物質とホルモン

これまで骨格筋の肥大の機構は内分泌系物質との関係で取りだされてきた。ここではその歴史的背景について取り上げてみたい。そもそも、内分泌とは「分泌腺の細胞が、導管を経ずに直接血液やリンパ液に分

泌物質を放出する現象である」と定義される。これは、1859年フランスの生理学者 Bernard¹⁾ が、肝静脈は肝動脈より血糖値が高いことに着目して、肝臓がブドウ糖を血液中に直接放出する内分泌という概念を提唱したことに始まる。内分泌の語は、現在では主として内分泌腺に関して用いられ、この腺から放出される物質

についてはホルモンの語を用いている。さらに、神経線維の末端から放出される多くの内分泌物質が発見され、この分泌現象はとくに神経内分泌といわれる。下垂体後葉への神経内分泌物質は、その担体タンパクが染色されるため、神経軸索内を移動するようすが明瞭に観察される。骨格筋肥大との関係で注目されてきたホルモンは、成長ホルモン、テストステロン、インシュリンである。これらのホルモンがどのようにして発見され、着目されてきたのかをまとめてみた。

IV.-2 なぜテストステロンは運動による骨格筋肥大の要因として考えられたか？ その背景を考える

十九世紀の中ごろのこと、実験によってホルモンの研究を初めて行ったのはドイツの Berthold である。彼はヒナドリの睾丸を切除すると、雄鶏としての特徴が現れないことを見出した。また、とり出した睾丸をヒナドリのからだの他の部位にうえ込むと、トサカが発達し、鳴き声、生殖行動など、普通のオンドリと同じようになるのを観察した。このことから、睾丸から何か特殊な化学物質が血液の中に出て、体をまわって雄としての性的発達を促すことが推察された。このことがテストステロン発見の始めである。その後、精巣内でアンドロステンジオンから 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素により ($\Delta 4$ -経路)、またデヒドロエピアンドロステロンから $\Delta 5-3\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素と $\Delta 5-\Delta 4$ -イソメラーゼ ($\Delta 5$ -経路)によって作られることが判明した。また、その生理作用として二次性徴の発現、蛋白質同化作用、筋肉の発育促進などの機能をもつことが明らかにされた。このような背景からテストステロンや男性ホルモンという言葉が骨格筋肥大を説明するのに用いられてきた。

IV.-3 テストステロンの作用機構

最初に脳の特定の神経細胞から出た神経伝達物質が視床下部の黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 分泌細胞へ送られ、その神経終末から LHRH が放出され、視床下部の正中隆起と下垂体とを連絡する下垂体門脈を通過して前葉のゴナドトロピン分泌細胞を刺激する。このゴナドトロピンは血液循環で卵巣あるいは精巣の細胞に到達し、受容体を介してサイクリック AMP を作り、これによって特定のステロイドホルモンが合成される。この性ホルモンは再び血液の中に入

って目標とする受容体をもつ細胞、たとえば骨格筋に達し、そこで細胞内にある受容体と結合して細胞の核に運ばれ、遺伝子を活性化してリボ核酸 (RNA) によって新しいタンパク質を作り、その器官の組織や機能に作用する。しかしながら、テストステロンが筋細胞を構成するどのようなタンパク質の合成に関与しているかは十分に解明されていない。

IV.-4 運動による骨格筋肥大とテストステロン

テストステロンは上記に示したように雌に比較して雄で多量に生産されるホルモンである。このホルモンの投与により骨格筋の成長が観察されていることから、運動時の骨格筋肥大と密接な関係があることが示唆され、多くの実験がなされてきた。特にわが国においてはアイソメトリックトレーニングの有効性を提唱したドイツの Hettinger²⁾ の影響を受け、テストステロンが骨格筋を肥大させる重要な要因であると捉えてきた。また、骨格筋成長の性差などを鑑みて、トレーニングによるテストステロンの役割の重要性を教科書等に記載してきた。ところがほぼ同時代にハーバード大学の Goldberg³⁾ は運動による骨格筋肥大にテストステロンは必須な要因でないことを報告した。彼の実験手法は当時、一般的であった去勢によるものであった。去勢を施されたラットに臍切除し、代償的に負荷をかけ、その効果を観察したものである。その結果、去勢ラットにおいて、筋肥大が観察されたことから、テストステロンは運動による骨格筋肥大には深く関与していないことを明らかにした。しかしながら水泳運動によって精巣からテストステロンが分泌され、その分泌は血中乳酸の濃度変化によって誘導されると考えられている。この場合、乳酸は性腺刺激ホルモン放出ホルモンに変化をもたらすものと考えられている。テストステロン受容体の運動による変化について Inoue⁴⁾ は、電気刺激を続け、筋肥大を誘導した結果、男性ホルモン受容体のアンタゴニストである oxendolone を投与した群で筋肥大が抑えられることを示し、筋肥大に対する男性ホルモン受容体の役割の重要性を指摘した。また、Ratamess⁵⁾ らは男性ホルモン受容体は、持久的運動で増加し、レジスタンス運動では増加しないことを示している。さらに持久的運動は筋肥大を促すことはないが、レジスタンス運動で遅筋は有意に肥大することを示している。

このように、運動負荷により血液中のテストステロンは興味ある挙動を示すことから何らかの役割を演じていることが示唆されるが、いまだその役割は不明である。

IV.-5 なぜ成長ホルモンは運動による骨格筋肥大の要因として考えられたか？ その背景を考える

成長ホルモンが運動による骨格筋の肥大の要因として研究された背景について考えてみたい。1884年に、スイスの開業医 Fritzsche が、巨人症の患者を解剖した際に、脳下垂体に大きな腫瘍を発見した⁶⁾。その3年後の1887年には、Minkowshi がドイツの科学雑誌に、巨人症や末端肥大症の原因は、下垂体機能の亢進によるのではないかという考えを記載した⁶⁾。テストステロンの発見で見られるように、特定の器官を切除することによって引き起こる機能や形態の変化に関する研究が盛んに行われた時代である。1905年イタリアの Fishera⁶⁾ は、ヒヨコの下垂体を摘出すると、成長が阻害されることを報告した。さらに1909年には、ドイツの Ashner⁶⁾、1910年には米国の Crowe⁶⁾ らが、動物で下垂体を摘出すると成長が抑制されることを報告した。しかし、これらの実験では、下垂体を摘出すると、その動物は食欲が衰え、全身の状態も悪くなるので、何が成長を阻害するのか、その原因をはっきりと示すことはできなかった。ところが1921年、米国の Evans と Long⁶⁾ が、生後25日目のラットの腹腔内に、ウシの下垂体前葉からロック液（恒温動物用の生理的等張性塩基溶液の1種）抽出物を、45日間毎日注射したところ、注射しないラットに比べて成長が著しく促進されて、巨大ラットができたことを報告した。しかし、その抽出物には甲状腺刺激ホルモンが含まれていた可能性があり、巨大ラットができたのは、甲状腺刺激ホルモンによる甲状腺ホルモンの分泌亢進によることも考えられた。その後、Evans の研究室の Smith は、1930年に経咽頭法を用いて、幼若ラットの下垂体摘出に成功した⁶⁾。そしてその結果として起きる末梢器官の萎縮と小体症が、下垂体抽出物の投与により回復したことを示して、成長に関係するホルモンが下垂体から分泌されていることを強く示唆した。その後、成長ホルモンの定量法が確立され、成長ホルモンの化学的特性が明らかにされた。

1922年 Evans と Long⁶⁾ は下垂体前葉抽出物に成長促進効果を証明し、つづいてその本体が Lee らにより

研究され、成長ホルモンが分離された。このホルモンはタンパク質合成や脂肪分解を促進する作用を示した。このように成長ホルモンの生理的作用が次々と明らかにされ、組織におけるアミノ酸の分解を抑えタンパク質への取込みを促進し、これによって生体の窒素含量を増加させ尿中の総窒素量を減らす。単に成長を促すだけでなくいろいろな組織でのタンパク質合成を促進し、また貯蔵脂肪の移動も刺激する。血糖を上昇させ、インシュリンと拮抗して筋肉中のグリコーゲン含量を増大させることが報告された。また、成長ホルモンの諸作用は必ずしも直接作用ではなく、軟骨の増殖・成長促進は肝臓などでつくられるインシュリン様成長因子（IGF）を介して行われることも明らかにされた。

IV.-6 成長ホルモンの作用機構

視床下部は下垂体ホルモンの分泌を促進し、あるいは抑制するホルモンを分泌し、中枢神経系と内分泌系とがここを介して連絡されていることが明らかとなった。成長ホルモンは好酸性細胞で合成・分泌される下垂体前葉ホルモンの一つで、体全体とくに長骨の成長を促すことが解明された。その分泌は視床下部の支配下にあり、ソマトスタチンにより抑制され、成長ホルモン放出ホルモンにより促進される。その作用は一樣でなく、発生段階や組織によっていろいろ変化する。すなわち、発育過程のヒトの成長で成長ホルモンを必要とする時期が特定されることである。胎児の血清成長ホルモン値はほとんど成人先端巨大症患者の値よりも高いにも関わらず、出生時の身長に与える影響はごくわずかであると考えられている。事実、成長ホルモン欠損症の乳児の出生時の身長は正常である。また無脳症の乳児でも身長は正常である。成長の完全な促進には甲状腺ホルモンとの協働作用が必要とされる。低下が成長期以前に起ると小人症になり、ホルモンの過剰分泌が軟骨骨端線の閉鎖以前に始まれば巨人症、それ以後ならば末端巨大症となる。

IV.-7 運動による骨格筋の肥大と成長ホルモン

成長ホルモンは正常な発達においては必須なものである。しかしながら、成長ホルモンを必要とする時期は出生後の発育期に限られ、胎児期におけるその役割は明らかでない。確かに、成長ホルモンを分泌する脳

下垂体を摘出することによって、身長伸びは停滞し、それ以上の身体の発達は見られない。また、正常人に多量の成長ホルモンを投与することによって筋の成長が観察されている。このような事実から、運動による骨格筋の肥大に成長ホルモンが深く関与していることが示唆された。現在でも運動後の回復期に成長ホルモンが分泌されることから、骨格筋の肥大に関与していることを強く示唆する報告がされている。骨格筋は成長ホルモンによって分泌誘導されるIGFの作用によって肥大が起こるものと考えられている。しかしながら、血中での成長ホルモンが運動時上昇してもIGFの増加が観察されないことから、上昇した成長ホルモンは別の作用を持つことが示唆される。さらに、脳下垂体を除去し、成長ホルモンの分泌を阻害した動物に運動を負荷した際も、骨格筋の肥大がみられることから、成長ホルモンは運動による筋肥大には必須ではないものと考えられている。一般的に下垂体前葉細胞から分泌された成長ホルモンは肝臓に働いてIGF-1の分泌を促し、血中に放出されたIGF-1が筋細胞あるいは骨細胞に働いて成長を促すものと考えられている。腱切除による筋肥大への作用はIGF-1を介して行われるが、必ずしもIGF-1の挙動が成長ホルモンの挙動とは一致していない。Cappon⁷⁾らは乳酸性閾値負荷以上の運動を10分間行った結果、IGF-1は有意に増加し、回復期も上昇を維持したことを報告している。この上昇は食事の内容とは関係なく増加する。またIGF-1の増加が成長ホルモンに依存しないことが確認され、運動によって血中に増加するIGF-1の機構は成長ホルモンによる機構とは別であることが示唆されている。これまで、運動時の血中の成長ホルモンの濃度は、運動強度の増加に伴い上昇し、さまざまな組織の標的細胞に多量にホルモンが送り込まれ、活発に作用する。また運動持続時間が延びるにつれても成長ホルモンの濃度は上昇することが報告されている。従って、成長ホルモンの挙動はタンパク質代謝だけでなく他の代謝系との関係でも検討すべきことがらである。

IV.-8 なぜインスリンは骨格筋肥大の要因として考えられたか？ その背景を考える

糖尿病の研究は、1889年イヌから膵臓を摘出すると糖尿病が起こるというドイツのMinkowski、とMeringの報告から始まった⁶⁾。実験的に糖尿病の発病

を起こすことができたのである。「インスリン」の名称も、1891年にエジンバラ大学の生理学者Sharpreysが膵臓に含まれる内分泌物質に対して呼んだのが最初とされている⁶⁾。BantingとBestは膵臓のランゲルハンス島と呼ばれるドイツのLangerhans、が1869年に発見していた細胞群の抽出液から、内分泌物質を取り出すことに成功した⁶⁾。そして、この物質を糖尿病を患っているイヌに注射をしてみたのである。すると、イヌの血糖値が下がり、健康を取り戻した。インスリンは「島の物質」という意味である。翌22年、生化学者Colip、が加わり、純度を高めて、そして、14歳の重い糖尿病にかかっている少年にこれを試してみると、血糖は激減、尿糖はほぼゼロ、副作用もなしに劇的に症状が回復した⁶⁾。ところが、インスリンの発見には先行研究者がいた。ノレーマニアのブタベスト大学の生理学者Paulescoが「パンクレイン」と呼んでいた膵臓の抽出物のほうが、Bantingらよりも6か月早く同じ結論に達していた⁶⁾。1926年に、アメリカの生理学者Abel⁶⁾により結晶化が成功し、60年イギリスの生化学者Sangerによりアミノ酸配列がすべて解明された⁶⁾。このようにして発見されたインスリンの生理作用は糖の代謝だけでなく細胞へのアミノ酸の取り込みやタンパク質合成に関与していることが明らかにされた。現在ではMAPキナーゼを介してタンパク質の合成に関与していることが明らかにされている。このような背景からインスリンが骨格筋肥大に関与しているものと考えられた。

IV.-9 インスリンの作用機構

インスリンの標的組織として筋、脂肪組織、肝などがある。その生理的作用は、筋では、糖、アミノ酸、K⁺の取込みの促進、グリコーゲン合成、タンパク質合成の促進、脂肪組織では、糖の取込みおよび利用促進、脂肪の合成促進および分解抑制、タンパク質の合成促進、肝では糖新生の抑制、グリコーゲンの合成促進および分解抑制、タンパク質の合成促進などがある。標的組織の細胞膜上にインスリン受容体が存在することが明らかにされている。インスリン受容体は2個の α サブユニットと2個の β サブユニットから成る。 α サブユニットにインスリンが結合すると、 β サブユニットに存在するチロシンキナーゼが活性化され、インスリン結合の情報が細胞内に伝達される。

IV.-10 運動による骨格筋肥大とインスリン

上記に示すように、インスリンの働きには糖の調節作用、筋細胞へのアミノ酸の輸送やタンパク質合成促進作用などがあげられている。従って、運動による筋の成長にもインスリンの作用が考えられた。インスリンは膵臓のランゲルハンス島β細胞で合成され、糖の分泌刺激によってβ細胞で合成され、その後、血中に分泌される。そこで、筋肥大を考える際に、インスリンを分泌するβ細胞をアロキサンと呼ばれる薬物を投与して障害し、インスリン分泌を阻止したモデル動物を作成した。そのモデル動物に運動を負荷し、筋肥大が観察されるかどうか確認した。その結果、筋の肥大が起こることが確認され、成長ホルモンやテストステロン同様、運動による骨格筋の肥大に、インスリンは必須な要因でないことが明らかにされた。因みに運動によりインスリンは増加することはない。運動強度が高くなるに従い血中濃度が低下することから肥大の要因としては現在考えられていない。一般的に、血中インスリン濃度は運動強度の増加に伴って減少し、運動の持続時間の影響については、時間が長くなるにつれて減少する。

5. 骨格筋肥大と神経

V.-1 なぜ神経系は骨格筋肥大の要因として考えられたか？ その背景を考える

各臓器や組織に分布する神経系の細胞の役割を検索するため、一般的に神経繊維あるいは神経索の機能を除去する切断・切除・遮断などが行われる。これらの操作は正常な神経支配が果す生理的効果を検知する目的として行われる。一般的に、神経繊維を切断した場合、その終末側は速やかに興奮性を失い、次いで切断端から終末に向かって変性が始まる。除神経された骨格筋の場合はアセチルコリンの感受性が低下し、またたくまに骨格筋は萎縮する。このように神経支配は単に情報伝達作用のみならず、骨格筋の成長に深く関与することが示唆された。現在ではその要因をトロフィックファクターとして称している。このトロフィックファクターは一般的に軸索輸送により神経末端から分泌され、筋細胞の肥大や再生などに関与している物質が分泌されていると考えられている。

V.-2 骨格筋肥大に対する神経支配の影響

上記のような背景をもとに、神経系の骨格筋肥大に及ぼす影響について研究がなされた。すなわち、骨格筋を能動的に動かす行為が神経系の活動を活発にし、神経末端から多量に分泌されるトロフィックファクターによって骨格筋は肥大するものと想定された。そこでその必然性を確認するために、除神経を施し、他動的に骨格筋に運動負荷をかけるモデルが考案された。それが除神経モデルである。ラットの脛脛の筋群を支配する坐骨神経を切断し、運動負荷を施した際の筋への効果を観察した。その結果、神経支配が断ち切られても、他動的に（この場合、腱切除法によって代償性の負荷をかける）負荷をかけることによって筋肥大が起こることが明らかにされた。すなわち神経支配は運動による骨格筋肥大に対して必須な要因でないことが明らかにされた。

6. 骨格筋肥大と成長因子

上記に示したように、1970年前後に、成長ホルモン、インスリン、テストステロンなどの内分泌系物質が運動による骨格筋肥大を促す必須な要因でないことが明らかにされた。すなわち、運動時の骨格筋肥大を促す物質が血液を介して運ばれてくる内分泌物質であるという仮説は捨てられた。また筋細胞と接しシナプスを形成している神経系の作用も必須でないことが明らかにされた。さらに、絶食時、筋力トレーニングによって筋肥大が起こることも報告された。栄養条件が整わない状態でもトレーニングによって筋肥大が起こることが示された。これらの事実はその後、内分泌物質、神経作用も関与することのない培養系(シャーレの中)で確認され、筋細胞は収縮活動すること、それ自体が筋の成長を促すことが明らかにされた。

VI.-1 成長因子の発見

成長因子が Montalcini⁸⁾により発見されたのが1951年である。従って、骨格筋肥大の研究が盛んに行われた1970年代以前にすでに発見されていたことになる。最初に発見されたのが神経成長因子である。Montalciniは1948年 Buekerが行ったマウス肉腫をニワトリ胚の体壁に移植した実験を契機として成長因子に関する実験を始めている。Buekerはマウス肉腫をニワトリ胚の体壁に移植した結果、脊髄後根神経節の体積が増大

することを観察している。この実験から Montalcini はマウス肉腫に接触することによってあるいはマウス肉腫からなんらかの物質が放出され、それによって、脊髄後根神経節の体積が増大したものと考えた。そこで Montalcini らは取り出したニワトリ胚後根神経節を培養皿に置き、肉腫の抽出物質を添加した。その結果、神経節の分化、神経線維の伸長を観察することに成功した。その後、抽出物質の中から神経成長因子 (NGF) が発見されることになる。これを機に次々と成長因子が発見されるが、骨格筋の肥大研究は Montalcini が 1986 年ノーベル生理学賞をした後に盛んに研究が行われるようになった。

VI.-2 筋成長因子の発見 (サテライト細胞と幹細胞の増殖と分化を促す物質)

NGF の発見からいくつかの細胞で成長因子を分泌していることが明らかにされてきた。そのひとつに繊維芽細胞から分泌される成長因子 (FGF) が筋細胞の増殖を促すことが Gospodarowich により明らかにされた。FGF が同定されて以来、従来着目されていたホルモンに代わって成長因子やサイトカイン等が次々と注目されるようになった。これまで、筋細胞の前駆細胞として知られているサテライト細胞や未分化な細胞である幹細胞の増殖と分化を促す成長因子やサイトカイン等が数多く報告されている。主なものとして、FGFs、IGFs、MGH、PDGF、炎症性サイトカイン、TGF β 、TNF α 、IFN γ 、ミオスタチン、IL-15、PF-4 などがある。これらの物質が自己分泌、傍分泌機構によってサテライト細胞や幹細胞の増殖と分化を促進したり、抑制したりすることが知られている。筋成長因子の発見は後述する機械的刺激法の開発で飛躍的に進展した。

VI.-3 成長因子の作用機構

細胞間の情報伝達系 (パラクリン) と組織における細胞が自ら成長因子を分泌し、それを受容する情報伝達系 (オートクリン) の存在の解明に繋がり、多くの成長因子が発見された。

それぞれの成長因子が細胞内でどのような情報伝達系を介して細胞の増殖やタンパク質合成を促すのか、そのシグナルトランスダクションに焦点が絞られた。

しかし、その前に運動そのもの、言い換えれば機械

的刺激そのものがこれらの成長因子の分泌にかかわることから機械的刺激の伝達機構について説明する。

VI.-4 機械的刺激の細胞受容

運動をすることは骨格筋が動的な状態にさらされることである。そのことが引き金になってさまざまな化学的な反応が現われる。たとえば、骨格筋の肥大や萎縮において、内分泌系のホルモンや神経系からの分泌刺激が何らかの機構で筋細胞に作用し、その結果、肥大や萎縮を生むものと考えられてきた。しかしながら、筋細胞に対する機械的刺激が生理的役割を示すことがしだいに明らかにされた。機械的刺激の受容体の 1 つであるインテグリンは細胞の中と外をまたいで存在し、細胞外にあって細胞外マトリックスと連結し細胞内においては細胞骨格と連結している。インテグリンは細胞接着に関与するものとして一般的に知られ、細胞膜を貫通する受容体の総称である。その構造は接着するリガンドによって異なり、フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチンなどの細胞外マトリックス糖タンパク質、細胞骨格ではアクチン、タリン、ビンキュリンなどがある。機械的感受性タンパク質複合体はビンキュリンと結合して細胞接着に関与している接着斑や細胞膜接着部に多い。タリン、ビンキュリン、 α アクチニンは細胞膜裏うち構造を形成し、アクチンフィラメントを細胞膜に接着させるのにあずかっている。生体においては細胞と細胞は細胞外マトリックスを介して連結している。それゆえ細胞どうしの応力の変化が、細胞骨格や細胞膜とその裏うち構造のタンパク質複合体に情報として伝わり作動していると考えられている。その機構は 4 つ存在すると考えられている (図 2)。1 つ目はフォーカル接着斑である。これは細胞底面のストレス線維の付着部位である。2 つ目はアドヘレンスジャンクションと呼ばれるもので、アクチン線維束が付着する場所である。3 つ目はアピカルブランクと呼ばれる箇所では細胞表面のストレス線維の膜付着部である。このアピカルブランクの分子構築はフォーカル接着斑と同じであり、ビンキュリン、タリン、 α アクチニン、パキシリンなどで構成されている。基本的にフォーカル接着斑とアピカルブランクが異なるのは、アピカルブランクでの受容体がフィブロネクチン受容体であるのに対してフォーカル接着斑でのインテグリンはビトロネクチン受容体である。受容体の

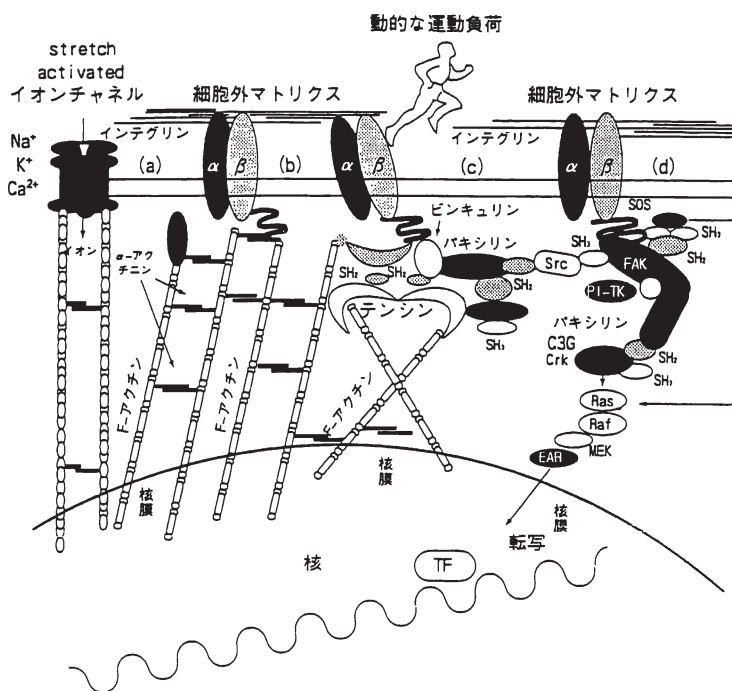


図2 細胞骨格と連動した機械的受容刺激機構のモデル

4つ目はビメンチン線維付着部でヘミデスモゾーム様構造をもったものである。すなわち細胞外、あるいは細胞内からの情報が、細胞と細胞を接着する細胞外マトリックスや細胞骨格を変化させ、その情報が結果的に細胞の遺伝子発現に関与していることが明らかにされている。さらに stretch activated (SA) チャネルの存在が報告されている。それは細胞外マトリックス、細胞骨格などを除いた細胞膜だけのモデル系 (エクサイズドパッチ) で SA チャネルが活性化することが確かめられている。すなわち細胞への機械的作業によって開口するチャネルが存在する。これに関しては従来から想定されたもので、Ca 依存性 K チャネルや L 型 Ca チャネルなどは SA チャネルの性質を兼ね備えている。SA チャネルの構成物質としては mec-4 の遺伝子産物がある。これはアミロイド感受性 Na チャネルと似た構造をもつ 2 回膜貫通型の分子であり、mec-6、mec-10 の遺伝子産物とともに 6 分子でチャネルを構成するものと考えられている。この SA チャネルの開閉には細胞骨格や細胞外マトリックスの動的な変化が考えられる。これら機械的な刺激の受容は細胞内で化学的シグナルに変換しシグナルを伝達する。この

伝達経路はいくつか存在するが、その 1 つが、MAP キナーゼを活性化する経路である。MAP キナーゼの上流には MAP キナーゼキナーゼが存在し、その MAP キナーゼキナーゼをリン酸化する Raf-1 キナーゼや MEK キナーゼなどが存在していることが明らかにされている。このような情報伝達の結果、筋肥大時にみられるがん遺伝子の発現などが観察されている。筋細胞への繰り返しの機械的伸展刺激そのものが筋細胞の増殖を促し、筋の組織構築に大きな役割を果たすことが明らかになった。すなわち細胞の外からの機械的刺激がミオシンなどの収縮タンパク質やトロポニンなどの調節タンパク質などの遺伝子に伝達され、転写活性を亢進し、それらのタンパク質の合成を促進する。しかしながら、筋細胞における機械的刺激が成長因子をどのような機構で生産するのかはまだ明らかにされていないが、機械的刺激によって FGF や IGF、MGF などの遺伝子が発現されている。

VI.-5 成長因子と筋肥大

筋肥大を促す成長因子としてここでは IGF-1 FGF について取り上げる。IGF-1 は骨格筋の肥大や筋線

維の分化と関連することが報告されている。IGF は成長ホルモンによって誘導されるペプチドであるが、骨格筋肥大時に出現する IGF-1 は自己分泌あるいは傍分泌によるものである。正常ラットや下垂体除去したラットに臍切除を施し、代償性筋肥大を誘導した際、筋の重量や筋線維の太さが増し、さらには筋の DNA 容量も増加する。その際 IGF-1 は正常ラットで 4.1 倍、下垂体除去したラットで 6.2 倍の増加を示す。この IGF-1 の増加と筋の DNA 容量の増加には密接な関係が観察されている。この DNA 量の増加に関連して、Adams⁹⁾ らは、IGF-1 を直接筋に注入した結果、筋タンパク質量や DNA 量とも増加することから、IGF-1 そのものがタンパク質の増加や、サテライト細胞の分裂を促すものと考えている。筋線維分化への影響について、Yang らはストレッチングによって IGF-1 mRNA の増加と新生児タイプのミオシンの出現を観察している。その際、筋線維によって IGF-1 の表現が異なり、その変化は新生児タイプミオシンの発現と密接な関係にあることを観察している。このように、IGF-1 は細胞増殖と分化の両方を促すがその機構については明らかではない。

FGF は細胞膜貫通型の高親和性受容体とヘパラン硫酸などの細胞外マトリックスタンパク質からなる低親和性の受容体に結合する。高親和性受容体は ig (FGFR1)、bek (FGFR2)、FGFR3、FGFR4 の遺伝子にコードされている。いずれも細胞外ドメインに 3 個の免疫グロブリン様構造、細胞内にチロシンキナーゼ領域をもち、それぞれ選択的スプライシングにより多様な分子種がつくられる。それぞれの受容体は、FGF ファミリー種々の増殖因子と異なる親和性で結合する。リガンド結合に伴い受容体の 2 量体形成、自己チロシンリン酸化、SH2 タンパク質の結合を経て、次々にシグナルが伝達する。低親和性受容体は FGF の細胞外への分泌や、細胞間マトリックスへの貯留に関与する。FGF の生理作用は生体内では血管新生促進や創傷治癒、骨格筋成長などに関与する。FGF が骨格筋肥大時に増加し骨格筋組織の細胞間隙に出現する。その後、どのような機構で FGF が筋組織に増加するのか、その由来については多くの疑問があった。現在では骨格筋細胞そのものが FGF を分泌することが解明され、運動による何らかの刺激で分泌されるものと考えられている。Thomson¹⁰⁾ はトレンボロンのサテライト細胞

の活性化や FGF の感受性の増加を示し、FGF 活性化機構とトレンボロンの関係を示唆している。近年、数多くの FGF の存在が報告されることから、とくに運動と関係する FGF を特定している。Mithell¹¹⁾ らは筋肥大モデルとして開発されたニワトリのストレッチングモデルを用いて FGF2、FGF4、FGF10 などの働きの違いについて示している。運動と FGF 受容体に関して Mithell らは、FGF 受容体 mRNA はストレッチング後、11 日目で増加することを観察している。この受容体の発現に関しては、それぞれの FGF との対応が今後の課題である。

謝辞

本資料を作成するに当たり、野上玲子氏にご協力を頂いた、感謝申し上げます。

参考論文

- 1) Bernard, Claude. : An Introduction to the Study of Experimental Medicine, 1865. First English translation by Henry Copley Greene, published by Macmillan & Co., Ltd., 1927 ; reprinted in 1949.
- 2) Hettinger, T : Physiology of strength. Springfield/III 1961.
- 3) Goldberg AL, Etlinger JD, Goldspink DF, Jablecki C. : Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. Med Sci Sports. 1975 Fall; 7 (3): 185-98.
- 4) Kazuo Inoue, Sho Yamasaki, Tohru Fushiki, Yoshimune Okada and Etsuro Sugimoto : Androgen receptor antagonist suppresses exercise-induced hypertrophy of skeletal muscle European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology Volume 69, Number 1, 88-91, 1994.
- 5) Ratamess NA, Kraemer WJ, Volek JS, Maresh CM, Vanheest JL, Sharman MJ, Rubin MR, French DN, Vescovi JD, Silvestre R, Hatfield DL, Fleck SJ, Deschenes MR. Androgen receptor content following heavy resistance exercise in men. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Jan; 93 (1): 35-42. Epub 2005 Jan 25.
- 6) Williams, R. H (ed): Textbook of Endocrinology W. B Saunders Company, London 1968.
- 7) Cappon J, Brasel JA, Mohan S, Cooper DM. : Effect of brief exercise on circulating insulin-like growth factor I. J Appl Physiol. 1994 Jun ; 76 (6): 2490-6.

- 8) Rita Levi-Montalcini, R. (2000), "From a home-made laboratory to the Nobel Prize: an interview with Rita Levi-Montalcini", *Int. J. Dev. Biol.* 44 (6): 563-66.
- 9) Adams GR, et al : The relationship among IGF-1, DNA content and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 81, 2509-2516, 1996.
- 10) Thompson SH, Boxhorn LK, Kong WY, Allen RE. : Trenbolone alters the responsiveness of skeletal muscle satellite cells to fibroblast growth factor and insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 1989 May ; 124 (5): 2110-7.
- 11) Mitchell P, Steenstrup T, Hannon K. : Expression of fibroblast growth factor family during postnatal skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol*. 1999 Jan ; 86 (1): 313-9.