

総説

## 骨格筋の萎縮と肥大について

### Atrophy and hypertrophy of skeletal muscle

村西 壽祥<sup>1)</sup> 久利 彩子<sup>1)</sup> 大田喜一郎<sup>2)</sup>

**要約：**筋機能障害は、リハビリテーション分野における主要な課題の1つであり、骨格筋の萎縮および肥大のメカニズムを理解することが必要となる。筋の萎縮と肥大のメカニズムについて多くの知見が報告されている。筋タンパク質の合成と分解や筋サテライト細胞について、そのメカニズムや働きを理解することは重要である。また、近年注目されている加齢性筋肉減少症（サルコペニア）の概要を説明する。今後、リハビリテーション分野において、筋の萎縮と肥大のメカニズムに基づき、筋機能障害に対する運動とその効果の検証が求められる。

**Key Words：**筋タンパク質、筋サテライト細胞、サルコペニア

#### はじめに

骨格筋は様々な環境によって変化する可塑性に富んだ組織で、長期臥床などの不活動によって骨格筋が使用されない場合や、宇宙空間のような無重力状態において、骨格筋は萎縮する。一方、スポーツやトレーニングなどを毎日行うと骨格筋は肥大する。

リハビリテーション分野においても、骨格筋の萎縮は筋力低下という機能障害を引き起こし、日常生活動作やスポーツ動作の能力障害につながる。これらの問題の解決や予防のために、様々なトレーニングにより骨格筋を肥大させること又は萎縮を予防することは、リハビリテーションの主要な戦略の一つとなる。

近年、骨格筋の萎縮や肥大のメカニズムについての研究は、まさしく日進月歩で目覚ましいものがあり、リハビリテーション分野に従事する我々においても、このメカニズムについて理解することは重要である。

今回、骨格筋の萎縮と肥大のメカニズムについて、筋タンパク質の合成と分解、筋サテライト細胞の概説を行い、最近注目されているサルコペニアについて紹介する。

#### 筋タンパク質の合成と分解

筋線維は細胞の集合体で、1本の筋線維には多くの筋細胞核がある。筋細胞核にはタンパク質を構成するアミノ酸配列を決めるDNA情報があり、細胞内の状態や細胞周囲の環境、他の細胞からのシグナルなどにより、タンパク質の合成をコントロールしている。

筋タンパク質は合成する必要性が生じると、

Hisayoshi Muranishi  
大阪河崎リハビリテーション大学  
リハビリテーション学部 理学療法学専攻  
E-mail : muranishih@kawasakigakuen.ac.jp  
1) リハビリテーション学部 理学療法学専攻  
2) リハビリテーション学部 作業療法学専攻

筋の構造タンパク質であるミオシンフィラメントやアクチンフィラメントなどのDNA情報がRNAに転写され、細胞核からリボソームへ移動し、写し取ったDNAの塩基配列が翻訳され、アミノ酸の生成が始まる<sup>1)</sup>。

次に、筋タンパク質の主要な分解機構には、リソソーム - カテプシン系、ユビキチン - プロテアソーム系、などがある<sup>2) 3)</sup>。

リソソーム - カテプシン系は、リソソーム細胞内の不要になったタンパク質を分解する機能を担っている。リソソームに含まれるタンパク質分解酵素であるカテプシンBおよびDは、筋萎縮に伴い増加する。また、除神経で認められる早期の筋萎縮は、リソソーム - カテプシン系を阻害することにより進行を抑制できることから、除神経による筋構成タンパク質の分解亢進はリソソーム - カテプシン系が関与しており、カテプシンの活性化は神経系の影響を受けている可能性が高いとされる。

ユビキチン - プロテアソーム系におけるユビキチン化とは、76個のアミノ酸から構成される小さなタンパク質であり、細胞内において分解されるべきタンパク質に結合することである。ユビキチン化はユビキチン活性化酵素、ユビキチン結合酵素、ユビキチンリガーゼと呼ばれる3つの酵素によって行われ、ユビキチン化されたタンパク質は、タンパク分解酵素であるプロテアソームで分解される。このタンパク質分解過程をユビキチン - プロテアソーム系と呼ぶ。

この一連の筋タンパク質合成過程が低下し、分解が亢進したときに筋萎縮が生じるとされる。高齢者では、合成量は減少するが分解量には変化がみられないため、合成量より分解量が増加することが長期的に骨格筋量を減少させ、筋萎縮を引き起こすとされている。トレーニングなどにより筋細胞が肥大する現象においても、筋タンパク質の合成量が分解量よりも多く

なることにより、全体として筋タンパク質が増えることによって生じる。逆に、筋タンパク質の分解量が合成量よりも多くなると、全体として筋タンパク質量が減少することによって筋萎縮が生じる。

## 筋サテライト細胞

筋が肥大する要因には、筋を構成する個々の筋線維が肥大する場合と、筋線維の数が増える場合の2つの機構が報告されている<sup>4)5)</sup>。ただし、筋線維内にある筋細胞核には分裂能力がないとされており、新たな筋線維の出現には、筋線維の細胞膜外に存在する筋サテライト細胞（筋衛星細胞）が活性化し、細胞分裂による増殖と分化を経て筋管を形成し、筋線維と融合する過程が必要とされている<sup>5) 6)</sup>。

筋サテライト細胞は、筋線維の形質膜と基底膜との間に存在する単核の細胞として、Mauroによって報告された<sup>7)</sup>。筋サテライト細胞は筋再生の基となる幹細胞であることが明らかとなり、筋発生において筋線維に分化せず、筋再生能力を有する幹細胞として残ったものと考えられている。

通常、筋サテライト細胞は分裂を行っておらず、活動休止状態にある。筋サテライト細胞は、骨格筋が損傷や過負荷（トレーニング）を受けると、活性化されて増殖を開始し、筋前駆細胞（筋芽細胞）となる。

増殖した筋サテライト細胞はやがて増殖を止めて分化し、既存の筋線維と細胞融合することにより多核化した細胞（筋管細胞）となる。筋管細胞は細胞内に筋収縮の単位であるサルコメアを構築しながら成熟し、横紋筋となる。

また、一部の筋前駆細胞は融合しないまま活動休止状態に入り、これが筋サテライト細胞として残り、筋の再生能力が維持されることとなる。

筋サテライト細胞は、筋の再生能力の大半を担っていると考えられているが、加齢に伴い細胞数および増殖機能の低下が報告されている<sup>8)9)</sup>。また、高齢の骨格筋では筋再生を抑制する細胞外環境の存在も示唆されており<sup>10) 11)</sup>、筋線維の損傷を再生が補えきれないために筋線維数が減少するものと考えられている<sup>12)</sup>。

筋の肥大が生じる際も筋サテライト細胞が重要な役割を果たし、筋線維に負荷がかかることが刺激となり、筋サテライト細胞が活性化して分裂を開始する。筋の再生と同様に筋前駆細胞となり、筋サテライト細胞由来の細胞が既存の筋細胞と融合し、筋の肥大が生じるとされている。

また、筋サテライト細胞の活性化が関与していると考えられている現象として、後述するサルコペニアが挙げられている。サルコペニアは筋サテライト細胞の活性化に関与している因子が加齢に伴って減少し、その結果として生じていると考えられている。

## Sarcopenia (サルコペニア)

サルコペニア（加齢性筋肉減少症）とは、加齢に伴う筋の量・強度・機能の低下であり<sup>13)</sup>、sarx（肉）と penia（失う）からなり、高齢者が要介護状態に陥る要因の1つとして考えられている。

加齢に伴う骨格筋量は、20歳から50歳では約10%程度であるが、50歳から80歳までに30%以上が低下するとされており<sup>14) 15)</sup>、上肢よりも下肢において骨格筋の筋量低下が著しいとされている<sup>16)</sup>。また、骨格筋量の低下は、インスリン抵抗性の変化に伴う糖尿病、骨粗鬆症や関節炎などの疾病リスクを上昇させることが報告されている<sup>17)</sup>。

サルコペニアの発症メカニズムは、十分に解明されていないが、低栄養、ホルモン濃度、炎

症性サイトカイン、運動ニューロンの変性、酸化ストレス、活動性の低下など表のような因子が作用し<sup>18)</sup>、筋量を維持する制御機構が機能不全に陥った状態と考えられている。

表 サルコペニアの発症要因

- ・低栄養：加齢による食事摂取量の減少、筋タンパク質合成基質の減少
- ・筋タンパク質合成能の低下
- ・末梢神経支配の減退
- ・活動性の低下
- ・生体内ホルモンバランスの低下：テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、成長ホルモン低下、IGF-1
- ・炎症性サイトカインの上昇：インターロイキン-1、インターロイキン-6 腫瘍壊死因子
- ・酸化ストレス

また、Kamelは発症要因の解析において、活動性の低下、低栄養、炎症性サイトカイン濃度の上昇、酸化ストレス、成長ホルモン、性ホルモンの順に寄与度が高いと報告しており<sup>19)</sup>、慢性的な低栄養状態は、筋タンパク質が分解され、筋肉の喪失によりサルコペニアが発現するとされる<sup>20)</sup>。加齢に伴う食事摂取の減少は、タンパク質・エネルギー栄養障害により筋量の減少を引き起こす。

骨格筋の萎縮には、サルコペニア以外に活動性の低下、無重力、疾病、低栄養等によって筋線維の萎縮（筋断面積の減少）が認められるが、サルコペニアの場合、筋線維の萎縮だけでなく、筋線維数の減少が認められることが特徴とされる<sup>21)</sup>。また、活動性の低下による筋萎縮は、速筋線維より遅筋線維に萎縮が認められるが、サルコペニアでは速筋線維に有意な萎縮が認められるとされる。そのため、サルコペニア発症には身体活動量の低下による単一の要因だけでな

く、加齢に伴って変化する栄養摂取量、運動神経数、ホルモン、成長因子、サイトカイン、体脂肪量等、さまざまな要因によってもたらされると考えられている。

サルコペニアに対する筋力トレーニングにおいて、高強度レジスタンストレーニングの有効性が報告されている<sup>22)</sup>。一過性の高強度レジスタンストレーニングは、骨格筋のタンパク質合成速度を急激に増加するとされる。運動中の筋タンパク質合成速度は抑制されるが、運動2～3時間後には安静時と比較して急激に増加し、運動によるタンパク同化作用は24～48時間持続するとされており、高齢者においてもタンパク質代謝の増加が認められている<sup>23)</sup>。また、運動によるタンパク同化作用は運動強度に依存しており、タンパク同化作用を引き起こすために必要な運動強度として、最大筋力の60%以上とされている。

トレーニングとともに、栄養摂取はタンパク同化作用を促進に重要とされ、必須アミノ酸の投与が注目されている。血液中のアミノ酸濃度が上昇すると、骨格筋タンパク質の合成速度も増加し、なかでもアミノ酸の1つであるロイシンは、タンパク質合成を高めるとことが知られている。アミノ酸摂取の時期については、運動後にアミノ酸を投与するとタンパク質合成は促進され、分解は抑制され、運動直前のほうが骨格筋タンパク質の蓄積効率が高いという報告もある<sup>24)</sup>。

現時点において、サルコペニア発症のメカニズムは解明されていないが、サルコペニア発症を抑制・遅延させる有効な手段として筋力トレーニング等の身体運動が推奨されている。今後、サルコペニアのメカニズムに関する研究とともに、栄養摂取などを含めたサルコペニアの予防や改善につながる効果的なトレーニングの開発について、リハビリテーション分野の果たす役割は重要であると考えられる。

## おわりに

今回、筋の萎縮と肥大のメカニズムの理解として、タンパク質の合成と分解および筋サテライト細胞について概説したが、メカニズムを理解するためには、本稿では解説しなかったホルモン、サイトカイン、酸化ストレス等と筋の萎縮や肥大との関わりについて、理解を深める必要がある。

筋の萎縮および肥大のメカニズムの解明は急速に進んできているが、リハビリテーション分野における筋の萎縮の予防や肥大を促進することを証明する報告はない。リハビリテーション分野にとって、この分野における理解を更に深めることにより、筋の萎縮の予防や肥大を促進させるトレーニングの開発への取り組みが今後の課題であろう。

## [文献]

- 1) 谷口直之, 米田悦啓 “医学を学ぶための生物学” 南江堂, 東京, 1998,p.1-10.
- 2) 吉岡利忠, 後藤勝正, 川崎健介 “筋萎縮のメカニズム -細胞内蛋白質分解機構とその制御-” 医学のあゆみ 2000,193:598-603.
- 3) 後藤勝正 “高齢者の筋力改善の理学療法とそのメカニズム -理学療法の科学的基礎を求めて” ナップ, 東京, 2007,p.214-226.
- 4) 吉岡利忠, 後藤勝正, 石井直方 “日本運動生理学会 運動生理学シリーズ5 筋力をデザインする” 杏林書院, 東京, 2003,p.50-64.
- 5) 望月久 “筋機能改善の理学療法とそのメカニズム” NAP, 東京, 2007,p.191-201.
- 6) Bottinelli R, Reqqiani C “Skeletal muscle plasticity in health and disease: from genes to whole muscle”, Springer-verlag, Netherland, 2006,p.137-172.
- 7) Mauro A: Satellite cell of skeletal muscle fiber. J Biophys Biochem Cystol. 1961; 9:493-495.

- 8) Hawke TJ, Garry DJ Myogenic satellite cells phycoogy to molecular biology. *J Appl Phsiol*.2001;91:534-551.
- 9) Machida S, Booth FW Increased nuclear proteins in muscle satellite cells in aged animals as compared to young growing animals. *Exp gerontol*.2004; 39:1521-1525.
- 10) Carlson BM, Faulkner JA Muscle transplantation between young and old rats age og host determines recovery. *Am J Physiol*.1989;256:c1262-1266.
- 11) Conboy IM, Conboy MJ Rejuvenation.of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*.2005;433:760-764.
- 12) Machida S, Booth FW Regrowth of skeletal muscle atrophied from inactivity. *Med Sci Sports Exerc*.2004;36:52-59.
- 13) Rosenberg IH Sarcopenia Origins and clinical relevance. *J Nutrs*.1997; 127:990S-991S.
- 14) Lexell J,Taylor CC,Sjostrom M What is the cause of the aging atrophy? Total number,size and the proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men.*J Neurol Sci*.1988;84:275-294.
- 15) Lexell J Human aging, muscle mass, and fiber type composition.*J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.1995;50:11-16.
- 16) Lynch NA,Metter EJ,Lindle RS et al Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups.*J Appl Physiol*.1999;Jan86(1):188-94.
- 17) Deschenes MR Effects of aging on muscle fiber type and size.*Sports Med*.2004; 34:809-824.
- 18) 大荷満生 Sarcopenia (筋肉減少症) . 栄養評価と治療 2008;25:156-160.
- 19) Kamel HK Sarcopenia and aging. *Nutr Rev*.2003;May 61:157-67.
- 20) 秦葭哉 高齢者の身体組成における筋肉減少症 Sarcopenia について. *Geriat Med* 2004;42:855-861.
- 21) 町田修一 加齢性筋肉減弱症 (サルコペニア) 発症の分子機構の解明とその治療・予防法の開発. *Jpn J Rehabil Med* 2007;44:144-170.
- 22) Stephen EB Interventions for sarcopenia and muscle weakness in order people.*Age Aging*.2004;33:548-555.
- 23) Yarasheski KE,Pak-Loduca J,Hasten DL Registance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men  $\geq 76$  yr old. *Am J Physiol*.1999;Jul 277:E118-25.
- 24) 小林久峰 骨格筋タンパク質代謝とアミノ酸. *臨床スポーツ医学* 2005;22:803-808.