

一過性の温熱負荷が骨格筋におけるmTORシグナル伝達に及ぼす影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2011-03-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柿木, 亮 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003099

順天堂大学 博士 (スポーツ健康科学)

氏名 柿木 亮

論文題目 一過性の温熱負荷が骨格筋における mTOR シグナル伝達に及ぼす影響

(Effects of acute heat stress on mTOR signaling in skeletal muscle)

論文内容の要旨

【背景】

温熱負荷が骨格筋の肥大や筋損傷からの回復を促進する効果を持つことが報告されているが、その詳細なメカニズムはほとんど明らかにされてはいない。近年、細胞内シグナル伝達の一つである mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達の活性化が筋の成長やタンパク質合成に不可欠であることが示されている。このことから、温熱負荷の筋肥大効果や筋損傷からの回復効果は mTOR シグナル伝達の活性化を介して生じることが推察されるものの、温熱負荷が骨格筋 mTOR シグナル伝達に及ぼす影響について検討した研究は極めてわずかであり、特にヒト骨格筋でレジスタンス運動後の mTOR シグナル伝達に対する温熱負荷の効果について検討した研究は見当たらない。

【目的】

本研究は、はじめに温熱負荷が骨格筋 mTOR シグナル伝達に及ぼす影響をラット骨格筋を用いて検討し、さらに、温熱負荷がレジスタンス運動後のヒト骨格筋 mTOR シグナル伝達に及ぼす影響について明らかにすることを目的として行った。

【方法】

ラット骨格筋を対象とした実験

実験 1: 14 週齢の Wistar 雄性ラットを、コントロール群 (n=6) およびプピバカイン処置群 (n=6) に分類した。筋損傷を誘発するために、プピバカイン処置群の両脚の前脛骨筋に 0.5% プピバカインを 0.5ml 注入した。プピバカイン注入後 2, 4 および 6 日後に、それぞれのラットの後肢の片方のみをおよそ 43 °C に維持した温水に 30 分間浸漬した。最終の温熱負荷直後に、全てのラットより、前脛骨筋を摘出し、ウェスタンブロット法を用いて mTOR シグナル伝達物質 (Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1) のリン酸化を分析した。

実験 2: 14 週齢の Wistar 雄性ラット (n=18) に対して実験 1 と同様に温熱を負荷した。温熱負荷直後、30 および 60 分後に各ラットの後肢からヒラメ筋 (遅筋) および足底筋 (速筋) を摘出し、ウェスタンブロット法を用いて mTOR シグナル伝達物質のリン酸化を分析した。

ヒト骨格筋を対象とした実験

実験 3: 8 名の健康な成人男性を対象とし、レジスタンス運動 (膝伸展運動, 6 回 × 4 セット) 条件およびレジスタンス運動 + 温熱負荷条件をクロスオーバーデザインで行った。レジスタンス運動前および中に、温熱負荷はマイクロ波温熱治療器を用いて 30 分間大腿四頭筋外側部に与えた。運動前、運動直後および 1 時間後に大腿四頭筋外側部より筋を摘出し、ウェスタンブロット法を用いて mTOR シグナル伝達物質のリン酸化を分析した。

【結果および考察】

ラット骨格筋を対象とした実験

実験 1 では、温熱負荷は、コントロール群およびブピバカイン処置群のいずれにおいても Akt, mTOR, S6K1 および 4E-BP1 リン酸化を有意に増加させた。実験 2 では、温熱負荷は、ヒラメ筋および足底筋の Akt リン酸化を有意に増加させたが、30 分以降において影響はみられなかった。ヒラメ筋の S6K1 リン酸化の有意な増加は温熱負荷直後において観察された一方で、足底筋の S6K1 リン酸化の有意な増加は、温熱負荷 30 分後において認められた。これらの結果は、これまで報告されてきた温熱負荷の筋の肥大効果や筋損傷の回復促進効果のメカニズムの一つに、mTOR シグナル伝達の活性化が重要な役割を果たしていることを示唆する。

ヒト骨格筋を対象とした実験

実験 3: 温熱負荷は、レジスタンス運動 1 時間後に Akt, mTOR および S6 リン酸化を有意に増加させた。また、温熱負荷は、レジスタンス運動によって減少した 4E-BP1 リン酸化を運動 1 時間後に回復させた。さらに、レジスタンス運動直後において、温熱負荷は S6K1 リン酸化を有意に増加させた。これらのことから、温熱負荷を組み合わせたレジスタンス運動は、同様の運動強度でも mTOR シグナル伝達の活性化を介して筋タンパク質合成を促進し、筋肥大の効果を獲得しやすくする可能性が推察される。

【結論】

以上の結果から、温熱負荷は、1) 骨格筋 mTOR シグナル伝達の活性化をもたらすこと、また、2) レジスタンス運動後の mTOR シグナル伝達の活性化を増強することが示唆された。