



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Passive repetitive stretching is associated with greater muscle mass and cross-sectional area in sarcopenic muscle [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	汪, 煜民
Description	配架番号 : 2655
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14705号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83097
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	WANG_Yumin_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 汪 煜 民

	主査	教授	山本	有平
審査担当者	副査	准教授	高畑	雅彦
	副査	教授	藤山	文乃

学 位 論 文 題 名

Passive repetitive stretching is associated with greater muscle mass and cross-sectional area in
sarcopenic muscle

（他動的反復ストレッチによるサルコペニア筋の筋量および筋断面積の増加）

本研究では、ICR マウスと加齢モデルマウス SAM-P8 を用いた骨格筋他動的反復ストレッチ刺激の効果を、骨格筋量、筋線維断面積、衛星細胞数、筋原性調節因子および筋タンパク質合成と分解に関連するシグナル伝達因子につき、定量 RT-PCR, Western blot, 免疫組織化学などを用いて検討を行った。2 週間の他動的反復ストレッチは筋肉量と筋線維断面積の増加に寄与し、筋構成タンパク合成に関連するシグナル伝達経路を調節することを示し、サルコペニアにおける筋肉量と筋線維サイズを維持するのに有効であることを示唆する結果であった。

審査に当たり、副査の高畑准教授からサルコペニアの幾つかあるモデルのうち、SAM-P8 マウスを用いた理由について質問があり、申請者は老化促進モデルマウス（SAM）は一群の近交系マウス系統で、そのうち P 系と R 系に大別され、P 系はさらに学習、記憶障害、白内障、骨粗鬆症などの老化関連病態からいくつかの系統に分類されている。SAM-P8 マウスは R 系コントロールと比べて、骨格筋量と収縮性の悪化を呈し、サルコペニアの研究に使用されている。正常マウスはサルコペニアの段階に入るのに約 1 年半から 2 年かかるのに対して、SAM-P8 マウスは 8 ヶ月からサルコペニアの段階となるため、実験の時間と費用を抑えられるためと回答した。副査の藤山教授からタイプ 1 線維とタイプ 2 線維の違いについて質問があり、申請者は一般的には骨格筋の主な収縮タンパクであるミオシン重鎖のアイソザイムを基準にしてタイプ 1 線維とタイプ 2 線維に分類されており、タイプ 1 線維はミトコンドリアとミオグロビンが豊富で有酸素性代謝を行い、収縮スピードが遅いが持久力に優れる。タイプ 2 線維はミトコンドリアとミオグロビンに乏しく、無酸素性代謝を行い、持久力が低い、収縮スピードに優れている。また、タイプ 2 線維はサブグループとしてタイプ 2A 線維とタイプ 2B 線維に分類され、タイプ 2A 線維は酸化系酵素活性が高

い速筋線維であるとの回答があった。次に、リハビリテーション以外にサルコペニアの防止方法について質問があり、申請者は抵抗運動を始めとする高強度運動はサルコペニアの防止に推奨されており、運動以外には、薬物、例えば牛車腎気丸などの漢方薬もサルコペニアの予防に有用であると報告されている。また、栄養、例えばHMBの投与は筋タンパク質の合成を促進し、筋肉量増加に繋がる。最近では、生体リズムはサルコペニアによる筋肉喪失に影響があると報告されており、生体リズムの改善により筋量の改善が得られたとの報告があると回答した。主査の山本教授より Experiment 1 では筋肥大を起こしているといえるが、Experiment 2 では筋萎縮の進行を抑制したのか筋肥大を誘導したのかについて質問があり、申請者はストレッチ前に SAM-P8 マウス腓腹筋の解析をしていなかったもので、サルコペニアの病態がどの程度進行したのか不明である。他動的反復ストレッチが筋肉量と筋線維に及ぼす影響、つまり萎縮の進行を抑制したのか、肥大を誘導したのか結論を出すことはできなかったが、先行研究で、SAM-P8 マウスの筋萎縮を検討し、2 週間での筋萎縮はそれほどないという報告があり、今回の検討では筋肥大の要素が強いと思われるが、ストレッチ介入前及びストレッチ非実施群の検討がさらに必要かと思われると回答した。次に、他の実験で骨格筋のストレッチにより筋肥大効果を得られない場合や、逆に筋断面積の減少になることもあることについて質問があり、申請者は先行研究では、ストレッチによる骨格筋の適応はストレッチの方法、頻度、期間などのパラメーターによって異なると報告されており、今回のストレッチプロトコルは 4 秒ごとに 1 回の反復で実施したが、過去の研究で、老齢ラットで 1 週間、週に 3 回、1 回 1 分間のストレッチを行ったところ、筋線維断面積が減少したとの報告があり、老化の進行によりストレッチの機械的刺激伝達機構が影響を受け AKT/mTOR 系の活性化が変化したと考えられると回答した。

この論文は、機械的ストレッチ刺激が及ぼす筋力増強に関する効果を分子生物学的に解析し、リハビリテーション領域において高く評価され、今後の臨床リハビリテーションにおけるサルコペニアなど筋力低下をきたす疾患の治療に応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。