

49. 筋ジストロフィーモデルマウスに 対する運動負荷の影響(第二報)

— 持久的な運動と瞬発的な運動の比較 —

【キーワード】

*mdx*マウス・等尺性収縮・筋線維

中野治郎¹⁾・沖田 実²⁾・吉村俊朗²⁾
田原弘幸²⁾・加藤克知²⁾・辻畑光宏¹⁾
大木田治夫¹⁾

1) 長崎北病院

2) 長崎大学医療技術短期大学部

【はじめに】

現在、われわれは筋ジストロフィーに対する効果的な運動療法を検討する目的に、その実験モデルである*mdx*マウスに種々の運動負荷を加え、運動負荷が骨格筋におよぼす影響を形態学的・病理学的に検索している。そして、これまでに短時間の等尺性収縮でも長趾伸筋に筋肥大を認め、筋病変の進行を遅延させる可能性があることを報告した。そこで、今回は持久的な運動と瞬発的な運動をシミュレーションし、これらの運動負荷が*mdx*マウスの骨格筋におよぼす影響を形態学および病理学的所見から検討したので報告する。

【対象と方法】

実験動物には、8週齢の雄の*mdx*マウス15匹を用い、5匹ずつ1)非運動群、2)低速度(5m/min)で長時間(40分間)の運動負荷群(slow long group;SL群)、3)高速度(15m/min)で短時間(10分間)の運動負荷群(fast short group;FS群)の3群に分けた。また、対照として同週齢のC57BL/10ScN 雄マウス15匹を用い、同様に3群に分けた。運動負荷には、小動物用トレッドミル(TREADMILL MODEL SN460)を用い、上記の運動強度にて、1日1回、週5回、4週間マウスに強制走行を行わせた。

実験終了後は、長趾伸筋とヒラメ筋を採取し、連続横断切片を作製した後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡にて検鏡した。定量解析として、画像解析ソフトNIH imageを用い、全筋線維の筋線維直径を計測した。そして、各筋線維直径分布を算出し、対照マウスにおいて出現頻度の極めて少ない10 μ m以下の筋線維を本研究の小径線維と定義し、全線維に対するその割合を求めた。さらに、fiber splittingについては、筋線維の分割が進行しつつあるもののみを検索対象とし、全筋線維数に対する割合を求めた。

統計処理には、各群の平均筋線維直径の比較にはStudentのt検定を用い、*mdx*マウスの小径線維、並びにfiber splittingの割合の比較には χ^2 検定を用いた。なお、有意水準は5%とした。

【結果】

1. 長趾伸筋

*mdx*マウスの平均筋線維直径は、非運動群32.7 \pm 15.3 μ m、SL群35.6 \pm 14.8 μ m、FS群31.3 \pm 16.3 μ mであり、非運動群とSL群に有意差が認められた。対照マウスの平均筋線維直径は、非運動群36.8 \pm 11.9 μ m、SL群36.3 \pm 11.1 μ m、FS群40.3 \pm 13.1 μ mであり、非運動群とFS群に有意差が認められた。次に、*mdx*マウスの各群における病理学的所見を比較した。まず全筋線維数に対する小径線維数の割合は非運動群5.5%、SL群2.6%、FS群12.0%であり、非運動群とFS群に有意差が認められた。またfiber splittingの割合は、非運動群1.2%、SL群0.9%、FS群2.3%であり、非運動群とFS群に有意差が認められた。

2. ヒラメ筋

*mdx*マウスの平均筋線維直径は、非運動群32.3 \pm 15.3 μ m、SL群36.9 \pm 13.9 μ m、FS群32.1 \pm 13.2 μ mであり、非運動群とSL群に有意差が認められた。対照マウスの平均筋線維直径は、非運動群は37.9 \pm 8.4 μ m、SL群37.1 \pm 9.4 μ m、FS群42.0 \pm 10.1 μ mであり、非運動群とFS群に有意差が認められた。*mdx*マウス各群の小径線維数の割合は、非運動群7.6%、SL群2.9%、FS群6.3%であり、非運動群とSL群に有意差が認められた。しかし、fiber splittingの割合は、非運動群0.6%、SL群0.6%、FS群0.9%で、有意差は認められなかった。

【考察】

今回の結果から、長趾伸筋・ヒラメ筋ともに対照マウスではFS群にのみ筋肥大が認められた。一方、*mdx*マウスではSL群にのみ筋肥大を認め、対照マウスの骨格筋に影響をおよぼさない低強度の運動が有効に作用する可能性が推測された。

次に、*mdx*マウスは筋線維の再生能力が優れている事が知られており、小径線維の割合は筋線維の壊死の程度を反映すると考えられている。今回の結果では、SL群の小径線維の割合は長趾伸筋・ヒラメ筋ともに非運動群に比べ有意に少なく、壊死に陥った筋線維が減少したと推測される。さらにDupontらの報告によれば*mdx*マウスの骨格筋の筋張力は正常マウスのそれに比べ有意に低いとされ、このことから低強度の運動が*mdx*マウスの至適運動強度として適しているのではないかと考えられる。一方、FS群の長趾伸筋においては小径線維、並びにfiber splittingの増加が認められた。そのため頻回な筋線維の壊死が生じていると考えられ、筋病変の進行も推測される。したがって、FSという運動は、対照マウスの骨格筋には有効に作用するものであるが、*mdx*マウスの骨格筋には影響は少なく、逆に悪影響をおよぼしている可能性が推察される。そして、このことから筋ジストロフィーの運動療法においては、その至適運動強度の設定が重要であることが示唆された。