©NSCA JAPAN
Volume 18, Number 8, pages 2-7

基調講演 ～NSCAジャパン第11回総会より～

加齢、不活動による身体諸機能の変化に対する筋トレーニングの意義

森谷 敏夫
NSCAジャパン理事長 , 京都大学大学院人間・環境学研究科教授

運動不足病、生活不活発病

最近の運動医科学の研究により、体力の低下や生活習慣病の発症が加齢のみに依存しているだけでなく、運動不足病(Hypokinetic Disease)に集約できる慢性的な運動不足によって惹起される各種の生理機能の低下が大きな要因であることが示唆されている。近年では、急性運動不足病の一因である「エコノミー症候群」や震災後の避難生活中に多発する「生活不活発病」など、過去にありえなかった運動不足病が報告されるに至っている。

誰よりもこの運動不足病に悩まされるのが宇宙飛行士である。アポロ計画の前に行なった有名な実験結果では、僅か3週間の完全休養(24時間のベッドレスト)で最大酸素摂取量(約30％低下)、最大心拍出量(約26％低下)、最大換気量(約30％低下)の著しい機能低下が起こることが明らかとなった(1)。通常、これらの心臓循環系の機能は、20歳頃をピークとしてその後、加齢とともに毎年約1％ずつ低下する。つまり、完全休養を3週間行なった青年の心臓循環器系の機能水準は、一気に30歳近くも"老化"したことになる。また、体重がゼロの状態になってしまう無重力の世界では、骨からのカルシウムの放出が激しく、骨粗鬆症、糖尿代謝の劇的低下が起こる。なぜこのような劇的変化が起こるのであろうか。人の心臓は肺から取り入れた酸素と血液にある栄養素を、60兆個以上もあるといわれる身体の細胞の隅々に運んでいる。安静時の心拍数が70拍/分とすると、一日の総心拍数は10万回を超える。心臓が1回脈打つと約70ccの血液が心臓ポンプから動脈に排出される。つまり、心臓は1分間に約5リットルの血液を排出しており、1時間で300リットル、24時間では7,200リットル、実に1トントラック7台分の重量物を運ぶことになる。無重力空間では、血液の重さはゼロ、一度心臓が収縮すればニュートン力学により、血液は永遠に全身を流れることになる。地球上の生活では直立を保っている間、心臓は7トン近い重量物(血液)を重力に逆らって、頭の上まで押し上げ、足にある血液を、これまた重力に抗して心臓に戻さなくてはならない。想像を超える運動を心臓はこなしているのである。これがベッドでの生活を余儀なくされる患者では頭も心臓も下肢筋群もすべて水平になり、心臓にとって楽な、いわば「最も運動不足」を助長する姿勢になるのである。

一方、筋肉は大食漢で最も大量に糖質と脂肪を消費する"臓器"である。体内に摂取した糖質の7割は通常筋肉で、残りのうち2割は脳で消費される。心臓、腎臓、その他の臓器は摂取したすべての糖質のわずか1割を使っているにすぎない。宇宙飛行士の体重がゼロになり、骨格筋は収縮する必要もなく、エネルギー代謝は超低レベルに陥るのである。Stuartら(2)のたった7日間のベッドレスト実験で、筋肉の糖取り込み能力やインスリン作用の低下が劇的に起こることが実験的に証明された。世界で最も健康管理ができている

NASAの宇宙飛行士が、2週間の無重力飛行で超運動不足を強いられて地球に帰還すれば、糖尿病患者よりも血糖コントロールが悪くなっているのは容易に理解できるであろう。臨床現場でしばしば見かける、転倒後や脳梗塞、その他の疾患に対する手術後のいわゆる「術後糖尿病」などはまさしく骨格筋の運動不足が要因となっているのである。介護現場での患者の運動不足はあらゆる手段を講じて最小限に食い止める努力が強く求められる。

運動不足は脂質、糖代謝を悪化させる

慢性的な運動不足が、肥満や2型糖尿病におけるインスリン感受性の低下と密接な関係にあることはよく知られている。前述したStuartらの7日間のベッドレスト(完全休養)実験で、顕著な骨格筋の糖取り込み能力の低下やインスリン作用の低下が起こることが報告されている。逆に、運動はインスリンとは別の細胞内シグナル伝達機構を介して、糖輸送を活性化できるので、インスリン抵抗性の存在下においても運動により糖輸送は通常、正常に機能する。つまり、運動はインスリンと独立した細胞内機構により骨格筋の糖輸送担体(GLUT4)の血管細胞膜移動(translocation)を惹起し糖輸送を活性化することができる。インスリン感受性の改善は動脈硬化・心血管系疾患のリスクを軽減させることになり、運動の臨床的意義も大きい。

最近の筋バイオプシーの実験(3)では、150kgを超える超肥満者の筋細胞の脂質代謝能力は大幅に低下しており、1年に及ぶ食事等で50 kg以上減量してもこの脂質代謝能力は変化しなかった。10日間の有酸素運動トレーニング(60％最大酸素摂取量)により超肥満者、減量した肥満者および健常者とも有意に筋脂質代謝能がほぼ同程度に向上した。この結果は自律神経活動や他のホルモン調節の影響を受けない状態(摘出筋サンプル)での筋脂質酸化能力を測定しているので、運動トレーニングによる筋細胞への効果がいかに脂質代謝に影響するかを実証したものである。

糖尿病の治療には、薬物療法、食事療法、運動療法が用いられるが、運動療法は比較的軽い糖尿病患者では特に顕著に血糖の改善が認められる。この運動の血糖降下作用は、筋が最も多量のグルコースを利用できる組織であることと関係している。筋活動で消費されるグルコースの量は、安静時に比較すると軽い歩行運動で約3倍、中等度のジョギング運動では約5 ～ 10倍近くにも及ぶことが報告されている。運動によるインスリン感受性の亢進は、典型的には1回の有酸素性持久運動による急性効果として得られ、運動を行なった筋肉に限局し、運動後48時間近く継続する。また、筋力トレーニングによる筋重量の増加も、糖代謝容量の増加を介してインスリン抵抗性を改善する可能性がある(4,5)。

歩行速度は死亡率と密接に関係する

最近の研究では歩行速度と各種疾患死亡率や重篤機能障害に陥る危険度とに密接な関係が存在することが明らかにされている(6,7)。Hardyら(6)は65歳以上の439人を対象に1年間に及ぶ健康と身体機能の回復を目指したプログラムを実施し、8年後の死亡率に及ぼす影響を詳細に検討した。その結果、臨床学的所見の6項目で、その後の死亡率に関係していたものは歩行速度の改善の有無だけであった。歩行速度に改善、一時的改善、改善なしの場合、8年後の死亡率はそれぞれ31.6%、41.2%、49.3%であった。これらの結果から、通常の歩行速度の改善は、顕著な死亡率低下を予見できる可能性が示唆された。歩行速度は簡単に測定でき、臨床的にも解釈しやすく、しかも改善の可能性があるので、高齢者の「バイタルサイン」として有効であると結論付けている。

また、現在、身体機能が良好な高齢者が重度機能障害に陥る危険度と膝伸展筋力レベルとの関係を調査した研究もある(7)。この研究では、機能障害がない1,355名の男性と1,429名の女性(平均年齢73.6 ± 2.85歳)を対象に5.9年間の追跡調査を行ない、重度の機能障害(1/4マイル[約400m]歩行または階段10歩が不能)の発生を記録した。体重当たりの膝伸展筋力で評価したカットポイントを遅延歩行速度(<1.22 m/s)と死亡率で比較したところ、性別の膝伸展筋力のカットポイントが判明した。機能障害の高、低リスクは男性では1.13Nm/kgと1.71Nm/kg、女性では1.01Nm/kgと1.34Nm/kgであった。膝伸展筋力の高、中等度リスク者は低リスク者と比べてその後の死亡率が1.77および1.51倍も高かった。つまり、膝伸展筋力のカットポイントは、現在身体機能が良好な高齢者が将来に重度の機能障害を発症する危険度レベルを予測する客観的な指標になることを示唆している。

さらに、Studenskiら(8)の近年の大規模研究で、歩行速度と生存率との相関が鮮明に報告されている(**図1**)。調査追跡期間は6 ～ 21年間で、初期の歩行速度の記録があり、共同生活している65歳以上の34,485名の個人データを集約したものである。参加者の平均年齢は73.5 ± 5.9歳；59.6%が女性で79.8%が白人、平均歩行速度は0.92 ±

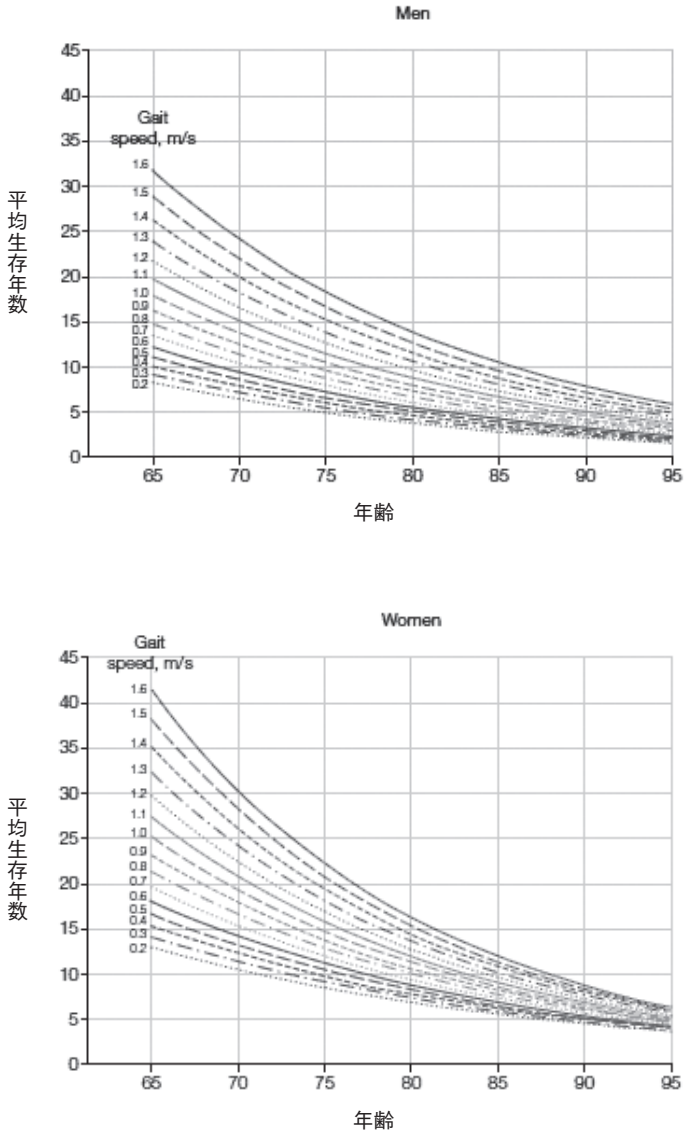

図1　中高齢男性（上段）と女性（下段）の各年齢での歩行速度と平均余命との関係（8）

0.27m/secであった。その結果、調査期間中に17,582名が死亡し、5年間の生存率は84.8％、10年間の生存率は59.7％であった。歩行速度は生存率と有意に相関があり、75歳の時点での10年後の生存率は歩行速度によって男性では19％～87％、女性では35％～91％と大きく異なっていた。これらの結果より、歩行速度は高齢者の生存率と緊密な相関があることが示唆された。歩行はエネルギー、動作調節、体重支持が必要で、これらは心臓、肺、循環器系、神経系、筋・骨格系システムに多くの要求を負荷する。遅い歩行動作は、これらのシステムに障害や高い歩行エネルギーに追従できない両面を反映していると考察できる。つまり、歩行速度は簡便で利用しやすい生命力の指標になりうる。なぜなら歩行動作は生存に影響を与える多数の器官システムの既往障害もしくは診断されていない損傷などを統合的に反映するからである。活動性の低下は、身体活動低下につながり、健康や生存に直接関与する機能低下を助長する悪循環に陥ることになる。これらの知見は臨床での運動の取り組みに大きな衝撃を与えるものであろう。

脳・認知機能における運動の役割

最新の脳神経科学の知見では、運動により学習・記憶を司る海馬での脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factors）が増加することが明らかにされており、その生理機能は神経可塑性、神経栄養伝達、学習能力改善、脳神経細胞保護、および食欲・代謝調節の多岐にわたる（9）。ラットを7日間自由に走行させたときの海馬における脳由来神経栄養因子のメッセンジャーRNA（mRNA）の発現を観察した実験では、安静コントロール試行時よりも有意に遺伝子の発現が認められ、脳由来神経栄養因子の蛋白量を比較した場合、運動群では約2倍も増加していることが明らかとなった（11）。さらに、運動群では30％以上もメイズの学習能力や記憶テストの成績が高いことが報告されており、その詳細な分子メカニズムも明らかにされている（10,11）（**図2**）。

加齢性筋肉減少症（サルコペニア）における運度と栄養の役割

活性酸素が筋のトレーニング適応を惹起する

活性酸素の産生は筋線維内のミトコンドリア、筋小胞体、T管、筋膜、

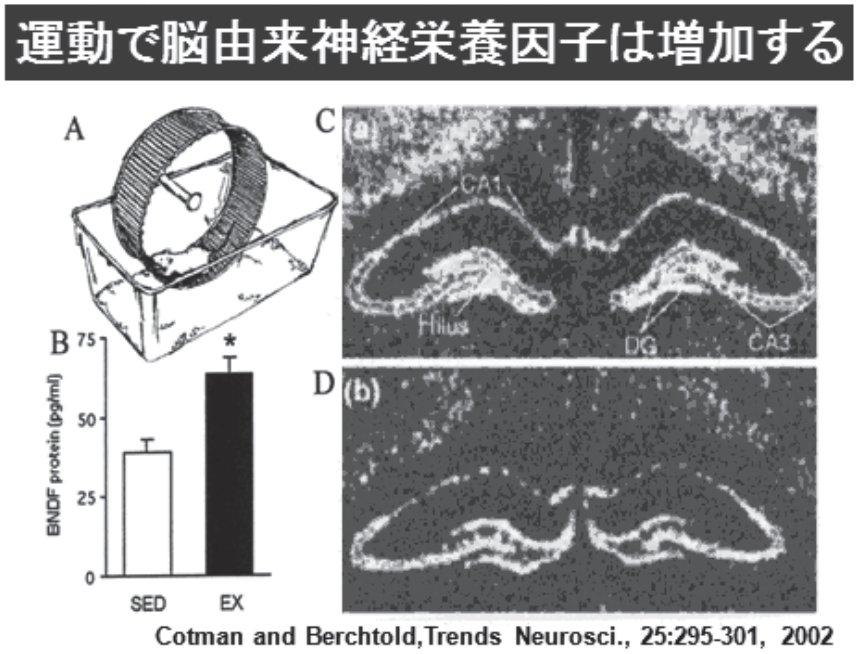

図2　記憶を司る脳領域（海馬）の脳由来神経栄養因子のメッセンジャーRNAの発現量の変化（9）

サイトソルで起こる。最近の報告では、Ⅰ速筋線維には遅筋線維よりも高いレベルの反応性酸素分子種（ROS：Reactive Oxygen Species）を誘発する器質が存在することが明らかになっている。Daviesら（12）はROS産生が運動トレーニングにより誘発される骨格筋適応の刺激になることを最初に提案した。その後多くの研究により、培養筋細胞を活性酸素に暴露すると多くの遺伝子発現が誘発されることが明らかになっている。最近の研究（13）では、培養筋線維の過酸化水素暴露によりPGC-1αのmRNA発現が増加することが明らかにされている。PGC-1αはミトコンドリア代謝関連分子の転写や遅筋線維の生成に関与する物質である。重要なことは、これらの反応が抗酸化物質を培養液中に付加することで抑制される点である。最近の研究では、抗酸化サプリメントはヒト骨格筋の重要なトレーニング適応を抑制、または遅延すると結論付けている。ヒト試験でビタミンCの経口投与が、運動誘発性の骨格筋のミトコンドリア発生とPGC-1α遺伝子発現を抑制した。つまり、筋トレーニングや持久的トレーニング中に発生する反応性酸素分子種は筋の適応を惹起するために必要不可欠な条件であると考えられる。

身体不活動時の酸化還元シグナルと骨格筋リモデリング

上述したように、反応性酸素分子種（ROS）の一過性増加は、細胞の適応と生存を助長するが、長期にわたるROS産生はシグナル伝達経路に異変を起こし、タンパク質分解や細胞死につながる（14）。活性酸素ストレスが長期の骨格筋の不活動でも発生することや不活動条件下での酸化還元の障害が、筋委縮や筋核アポトーシス（細胞死）による筋リモデリングを制御していることはよく知られている。長期の骨格筋不活動で、筋原線維タンパク質が酸化変性を強いられることやカルペインとキャスペース-3が不活動中に骨格筋で活性化されることを考慮すると、不活動性筋委縮における筋原線維タンパク質分解にこれらのタンパク分解酵素が重要な役割を果たしていることを示唆している。逆に、不活動性筋委縮は細胞外抗酸化物質濃度の増加で遅らせることが可能である（14）。不活動性筋委縮は、酸化ストレスが1つまたは複数のタンパク分解経路に関与していると考えられる。どのようにしてROS産生が筋線維の同化作用（運動トレーニング）や異化作用（筋委縮）のシグナリングを果たしているのか？　この対極を説明する機序は、産生された活性酸素種の差異、ROS産生の時間パターン（急性、慢性）、ROS産生の部位、不均等性などに手掛かりがある可能性が考えられる（**図3**）。

加齢性筋肉減少症（サルコペニア）と栄養

サルコペニアの予防と栄養管理におけるタンパク質の役割についての最近の知見では、タンパク質と炭水化物を同時に摂取すると高齢者は若年者に比べて同化作用が低下することが明らかになってきた（15）。また、ロイシン摂取は若年者と高齢者の運動後6時間の骨格筋タンパク質合成を促進させることが報告されている。ただし、高齢者の骨格筋タンパク質合成は若年者に比べるとスピードが遅い。また、高強度の運動でなくとも、骨格筋タンパク質代謝は回復、維持されることも明らかとなっている。一方、タンパク質同化作用についての研究では、健康な若年者および高齢者において、一度に多くのタンパク質（90g）を摂取しても、その1/3の量（30g）を摂取したときより

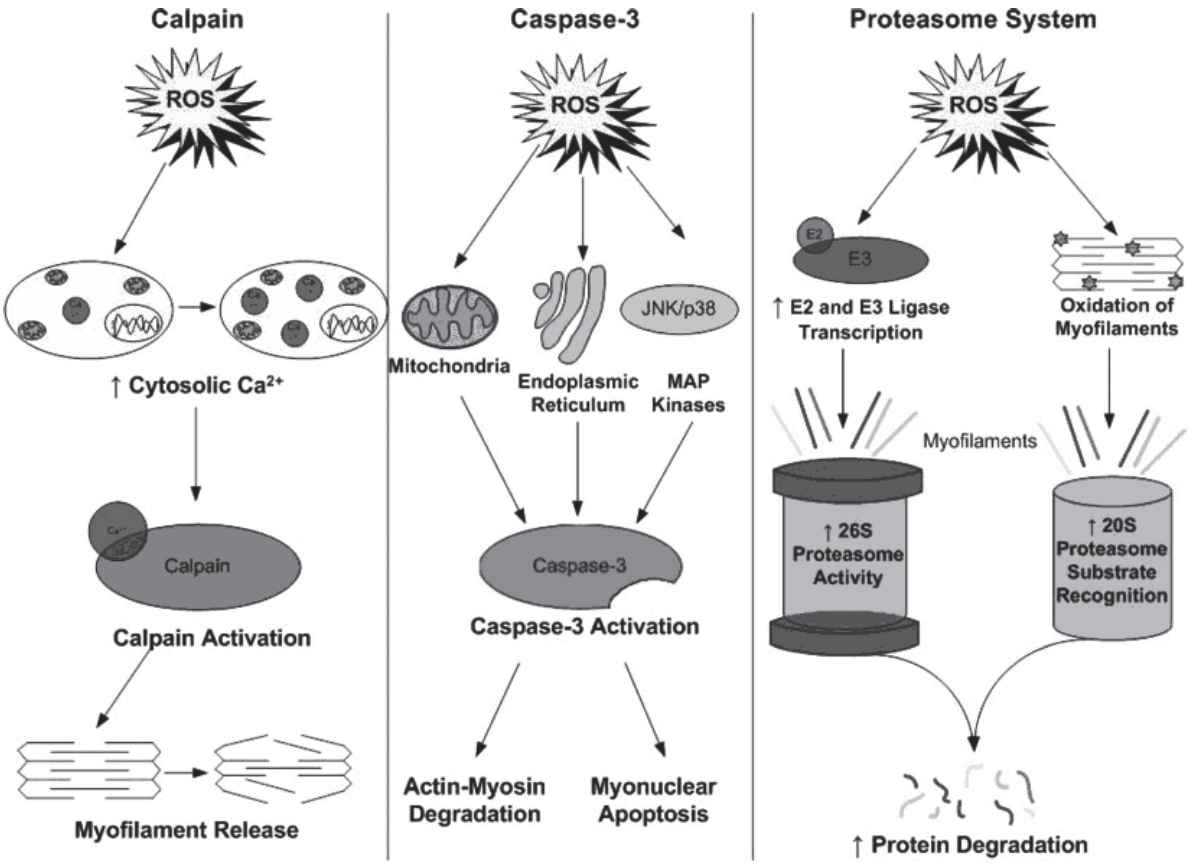

図3　不活動性筋委縮は、酸化ストレスが1つまたは複数のタンパク分解経路に関与している(14)

も、タンパク質同化作用は促進されなかった。この結果は、1度の食事で30g程度のタンパク質を摂取すれば、十分に骨格筋タンパク質合成が刺激されることを示唆している。また、10日間、高齢者に多量のタンパク質を与えても、タンパク質の同化作用は促進されず、むしろ腎臓の糸球体渡過率を悪化させた。これらの結果は、一度に良質のタンパク質を多量に摂取するよりも、毎食、良質タンパク質を25～30g摂取することが、高齢者における骨格筋量を維持するための有益なストラテジーとなりうることを示唆している。

骨格筋低周波電気刺激法による運動療法の可能性

超高齢化社会を迎えた今日、寝たきり患者や慢性的な運動不足者、体力の低下した人々、あるいは過度の肥満や整形外科的疾患などのために有酸素運動を十分に行なうことのできない人々が多数存在する。さらに、糖尿病性合併症や心血管系合併症などの臓器障害により、運動制限を必要とする患者も多く認められる。このような人々は、身体の不活動がもたらす不利益を甘んじて受けなければならない状況にあり、有酸素運動やレジスタンス運動の代償となる運動方法の開発が早急に望まれる。我々は骨格筋低周波電気刺激法を利用して、糖・エネルギー代謝活性化に及ぼす効果について検討している。この手法は、体表に貼り付けた表面電極を介して骨格筋に電気刺激を加え、筋収縮を誘発するものであり、寝たきり患者や体力が低下した患者であっても施行可能である。また、実際の運動に比して、呼吸循環系や関節への負担が少ない状態で筋収縮を惹起することが可能である(16)。

骨格筋電気刺激による代謝研究では、正常血糖高インスリンクランプ法と呼気ガス分析の同時解析を行ない、骨格筋の糖・エネルギー代謝促進効果を検討した。その結果、電気刺激中に酸素消費量は安静時の約2倍に上昇し、体内のエネルギー消費(20分刺激で約50kcal)が亢進することを実験的に明らかにした。内因性糖放出が抑制された生理的条件下において、全身糖

取り込み率は電気刺激によって有意に上昇するとともに、その亢進が刺激終了後90分以上持続することも見出した(16)。この新知見は、糖尿病の予防・治療に不可欠な血糖コントロールに対する骨格筋電気刺激の有効性を強く示唆するものである。さらに、この骨格筋電気刺激法による糖・エネルギー代謝特性に及ぼす効果を同一酸素摂取量での自転車運動と比較検討した結果、電気刺激では血中乳酸濃度・呼吸商の有意な上昇により、筋グリコーゲン消費の亢進が認められた(17)。しかし、この効果は同等の運動強度での自転車運動では認められなかった。また、電気刺激終了後の糖取り込み率は自転車運動後よりも有意に高かった。

通常の随意運動時における運動単位の動員様式は、収縮張力が低く、疲労しにくい筋線維を支配している遅筋線維から順次動員される。対照的に、電気刺激では太い神経線維で支配される速筋線維から動員が始まる(18)。ヒトの大腿四頭筋部に電気刺激を誘発させた場合、刺激後の筋内のグリコーゲン枯渇は速筋線維で著しく高いことや解糖系によるエネルギー利用率が遅筋線維の2倍も高いことが報告されており、電気刺激による選択的な速筋線維の動員によって随意収縮とは異なるエネルギー代謝特性の存在が示唆されている。このように強度の運動を要求することなく、電気刺激ではグリコーゲンを含めた糖質エネルギーの利用が高いものと考えられることから、糖尿病の代謝改善効果にも期待できる。

これらの結果から、電気刺激は低い運動強度で解糖系エネルギー利用の高い速筋線維の動員を可能にし、筋エネルギー消費、グリコーゲン代謝、糖代謝を活性化できる有用な手段であることが明らかになった(19)。さらに、速筋線維の選択的刺激は高齢者の廃用性筋萎縮の予防のみならず、筋肥大を惹起させうる可能性を秘めている。これらの知見は、寝たきり老人、糖尿病性合併症や心血管系合併症、その他の整形外科的拘束によって運動が制限される人々などに代謝改善効果を享受しうる可能性を示唆しており、介護予防、予防医学・治療医学の観点からも今後の研究が期待される。◆

参考文献

1) Saltin B, Blomqvist G, Michell JH, et al.: Response to exercise after bed rest and after training. *Am Heart Assoc, Monograph* 23 (Circulation 37-8, Suppl 7) :1-68, 1968.

2) Stuart CA, Shangraw RE, Prince MJ et al.: Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism* 37:802-806, 1988.

3) Berggren JR, Boyle KE, Chapman WH. et al:Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weightloss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E726–E732, 2008.

4) 森谷敏夫、林達也、枡田出ほか：運動前後における脳波、自律神経、血圧・循環調節ホルモンの変化. *運動生化学* 9:112-115, 1997.

5) 森谷敏夫: 肥満・メタボリックシンドローム予防・改善における運動の役割. *肥満と脂肪エネルギー代謝*(河田・斉藤・小川編集). 日本栄養・食糧学会監修、建帛社、pp. 47-62, 2008.

6) Hardy SE,erera S, Roumani YF et al: Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc* 55:1727–1734, 2007.

7) ManiniTM,Visser M, Won-Park S et al: Knee extension strength cutpoints for maintaining mobility. *J Am Geriatr Soc* 55:451–457, 2007.

8) Studenski S, Perera S, Patel K et al: Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA* 305:50-58, 2011.

9) Cotman C.W., Berchtold N.C.: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 25:295-301, 2002.

10) Vaynman S, Gomez-Pinilla F: Revenge of the "Sit" : How lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res* 84:699-715, 2004.

11) Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z: Brain-derived neurotrophic factor functions as metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci* 28:2278-2287, 2008.

12) Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA et al: Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 107: 1198–1205, 1982.

13) Irrcher I, Ljubicic V, Hood DA: Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGc-1 α transcription in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 296: C116–C123, 2009.

14) Powers SK, Duarte J, Kavazis AN et al: Reactive oxygen species are signaling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol* 95:1-9, 2010.

15) Paddon-Jones D, Rasmussen BB: Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12: 86–90, 2009.

16) Hamada T, Sasaki H, Hayashi T, Moritani T, Nakao K. : Enhancement of whole body glucose uptake during and after low frequency electrical stimulation of human skeletal muscles. *J Appl Physiol* 2003; 94:2107-2112.

17) Hamada T, Hayashi T, Kimura T, Nakao K, Moritani T : Electrical stimulation of human lower extremities enhances energy consumption, carbohydrate oxidation, and whole body glucose uptake. *J Appl Physiol* 2004; 96:911-916.

18) Hamada T, Kimura T, Moritani T. Selective fatigue of fast motor units after electrically elicited muscle contractions. *J Electromyogr Kinesiol* 2004; 14:531-538.

19) 浜田 拓、林 達也、森谷敏夫：筋電気刺激(EMS)を利用した生活習慣病改善の可能性. *BME* 2003; 16:35-41.