

〔総 説〕

サルコペニア：運動による予防機序

江崎 治

Mechanisms for Anti-sarcopenic Effects in Endurance Exercise and Resistance Training

Osamu EZAKI

Sarcopenia is a syndrome characterized by loss of skeletal muscle mass, strength, and function that occurs as a consequence of aging. Muscle mass represents a main determinant of muscle strength and has been strongly associated with performance in activities of daily living and the level of independence in the elderly. The decline in the total number of muscle fibers and specific atrophy of type II fibers contributes to the loss of skeletal muscles. Both endurance exercise and resistance training can delay the onset of sarcopenia via different mechanisms. Endurance exercise training improves muscle function by increases in mitochondrial and capillary number and eventually enhances exercise performance. Resistance training activates satellite cells around type II fibers and protein synthesis in myocytes. Increased muscle mass may prevent fat accumulation via secretion of myokines in skeletal muscles. The molecular mechanisms of both types of exercise to delay the onset of sarcopenia are summarized.

Key words: sarcopenia (サルコペニア), muscle atrophy (筋萎縮), muscle fiber (筋線維), satellite cell (サテライト細胞), type I fiber (タイプI筋線維), type IIa fiber (タイプIIa筋線維), type IIb fiber (タイプIIb筋線維), endurance exercise (有酸素運動), resistance training (レジスタンストレーニング), stretch (ストレッチ)

はじめに

高齢者で多く認められる筋肉量減少 (atrophy) は自立性の消失や転倒などの原因になる。1988年ローゼンバーグは、この現象に注意を喚起するため、加齢により生じる筋肉量 (サルコ) 減少 (ペニア) をサルコペニア (Sarcopenia) と命名した⁽¹⁾。80歳以上の半数はサルコペニアである⁽²⁾。しかし最近では、加齢以外の二次的な原因 (身体活動量の減少, 栄養不足, 疾病の存在) により筋肉の量や機能が減少した場合もサルコペニアと呼んでいる (広義の定義)。加齢による筋肉量の減少を一次性サルコペニアと呼び、二次性と区別する場合もある (図1)。二次性は若い人でも生じる。

廃用性筋萎縮は、身体活動量の減少による二次性のサルコペニアに分類される。脳卒中で歩けなくなった患者さんに行うリハビリの目的の1つは廃用性筋萎縮を予防することである。脳卒中を生じる患者さんは高齢なことが多く、一次性サルコペニアであることも少なくない。また、脳卒中のため、食事が十分摂取できていないことが原因かもしれない。実際には、このように多くの原因が重なって

筋萎縮が生じていることが多い。

サルコペニアを予防又は進行を抑制する有効な方法は有酸素運動とレジスタンストレーニングがある。本総説では一次性サルコペニアの原因と運動（ストレッチを含む）による予防機序について解説した。なお、高齢者における筋線維の特徴を調べるため、PubMedを用いた論文検索を行った。FilterをHumansとし、Key word: muscle atrophy, aging, type 1, fiberで2012年8月14日に検索し、28の論文を得て、第2章のレビューを行った。その他の部分は、個人的に集めた論文を基にレビューを行った。

1. 筋線維（筋細胞）の分類法

筋線維は、サテライト細胞が沢山融合してできた多核の細胞である。筋線維細胞は収縮蛋白質（アクチンやミオシン）などの蛋白質を合成したり、分解したりして収縮蛋白量を一定に保っている。筋線維中にはいくつかの特徴を持った筋線維があり、ミオシン重鎖（MHC, myosin heavy chain）のアイソフォームの違いにより、大きくタイプ I, IIa, IIx, IIb の4種類に分類されている（図2）。この分類ができるまでには以下のように長い歴史がある。

1873年に、電気刺激により収縮スピードの早い赤い筋と収縮スピードの遅い白い筋の2種類があることが、神経ランビエ絞輪の発見で有名な L. Ranvier により報告された⁽³⁾。1970年になると、基

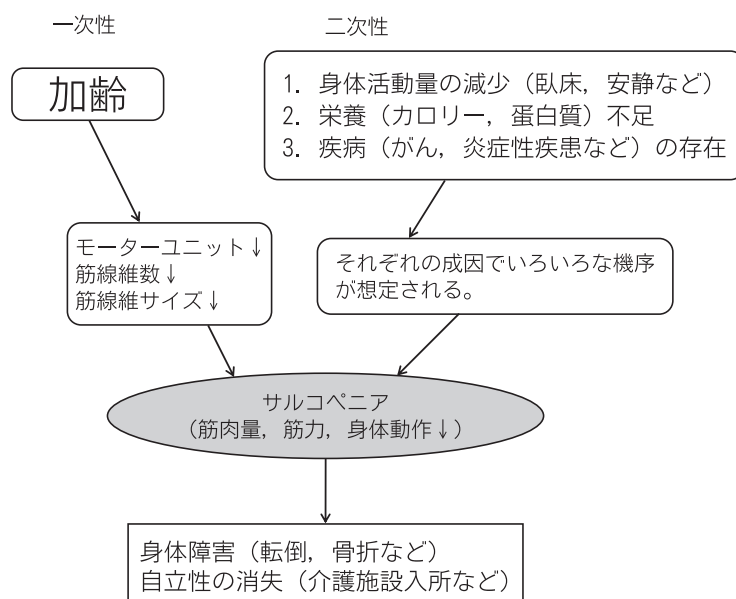


図1 サルコペニアの分類

収縮スピード ミオシン重鎖	遅筋 Type I	速筋 Type IIa	速筋 Type IIx	速筋 Type IIb
代謝	Oxidative	Oxidative	Glycolytic	Glycolytic
色	赤	赤	白	白
面積	小	中	大	大
人	40	30	30	n/d
ラット	1	36		63
マウス	0	30		70

図2 ミオシン重鎖の種類で分類する筋線維の分類法⁽³⁾

質酸化能力の違い（ミトコンドリア量の違いと一致）が調べられるようになり、収縮スピードと基質酸化能力の2つの機能で筋線維が分類されるようになった^(4,5)。最初に収縮スピードの違いにより、タイプI筋線維（収縮スピードの遅い筋、遅筋）とタイプII筋線維（収縮スピードの速い筋、速筋）の2つに分け、次にタイプIIの中を、基質酸化能の高い（oxidative）タイプIIaと、基質酸化能の低い（glycolytic）タイプIIbに分けた。タイプIIa筋線維は、基質酸化能が高く、ミトコンドリアが多く、赤くみえるので赤筋である。その後、この分類法と筋線維中のミオシン重鎖の種類（isoform）が一致することが見出され、ミオシン重鎖のアイソフォーム名をこの分類名にし、ミオシン重鎖のアイソフォーム名として筋線維を分類するようになった^(6,7)。筋収縮力の強さは、ミオシン重鎖の違いによるのでこの分類法は理にかなっている。また、組織化学的にミオシンATPaseの違いを区別できるため、光学顕微鏡でこれらの線維を同定できる。その後1989年に新しいミオシン重鎖のアイソフォームIIxが発見された⁽⁸⁾。IIxはIIbと同じ機能を持つが、IIxはヒト、IIbはネズミで発現が見られる⁽⁹⁾。しかし、ヒトの筋肉でもIIxをIIbとして表すこともあり、混乱を生じている。近年、1つの筋線維の中でも、ミオシン重鎖のアイソフォームは単一でないこと（ハイブリッドも存在する）、ミオシン重鎖以外の他の機能を持つ蛋白質がいろいろな組み合わせで発現していることから、現在の筋線維の分類法は、多くの異なる機能を持つ筋線維を表す最良の方法ではなく、今後のこの分類も変わっていくかもしれない。

2. 高齢者における筋線維の特徴

高齢者において、どのような筋線維が減少するのであろうか。大腿部にある外側広筋（vastus lateralis）、上腕部にある上腕二頭筋（biceps brachii）、頸部にある甲状披裂筋（thyroarytenoid muscle）を用いてバイオプシーやオートプシーが行われ、年齢による筋線維の変化が調べられている（全身の筋肉について調べられているわけではない）。

外側広筋（vastus lateralis）においては、男女とも、筋萎縮は25歳ごろから始まり、高齢者の筋全体の大きさは若年者に比べて25-35%小さく、筋萎縮に伴う脂肪や結合組織の増加も認められている^(10,11)。タイプI筋線維とタイプII筋線維の数とサイズは両方とも減少していたが、タイプII筋線維サイズの減少が顕著であった。またそれぞれのタイプの筋線維が集合して、グループを形成していることも認められている（この生理的意義は不明）。タイプII筋線維サイズの減少理由として、タイプII筋線維の周りのサテライト細胞（筋線維を形成する）数の減少が考えられている⁽¹²⁾。タイプI筋線維ではなくタイプII筋線維の周りのサテライト細胞が減少するのは、高齢者の筋萎縮に特異的であり、脊髄損傷による筋萎縮では、タイプI筋線維とタイプII筋線維の両方のサテライト細胞数（pax7に対する抗体を用いて組織化学的にサテライト細胞を同定）の減少が認められていて、これら2つの病態の機序は異なっている⁽¹³⁾。ミオシン重鎖のアイソフォーム量の加齢変化も調べられ、MHCIのmRNA、蛋白質量は変化しないが、MHCIIa、MHCIIxのmRNA、蛋白質量の減少が報告されている^(14,15)。これらの変化は、加齢で認められるタイプII筋線維の減少と一致する結果で、加齢に伴うMHCIIa、MHCIIxの転写量の減少は、筋線維でのDNA量の減少による可能性が示唆される。

上腕二頭筋（biceps brachii）においては男女差が認められ、男性においては、タイプI筋線維とタイプII筋線維のサイズは両方とも40歳が最も大きく、その後減少するが、女性において減少は認められなかった⁽¹⁶⁾。82歳男性と21歳男性の上腕二頭筋を比べた他の研究では、高齢者は若年者に比

べて、タイプ II 筋線維のサイズは 24% 減少したがタイプ I 筋線維のサイズは減少していない。筋線維数の減少は認められていない⁽¹⁷⁾。

甲状披裂筋 (thyroarytenoid muscle) では、四肢の筋とは異なり、タイプ I 筋線維数の減少がタイプ II 筋線維の減少よりも高度に認められている⁽¹⁸⁾。高齢者の甲状披裂筋では、タイプ I 筋線維のアポトーシスが認められたがタイプ II 筋線維のアポトーシスは認められていない⁽¹⁹⁾。

以上のように、筋肉の部位によって減少する筋線維の種類が異なることが示されている。主要な骨格筋である四肢においては、数も減少するが、タイプ II 筋線維サイズの減少が著明で、サテライト細胞の減少がその理由と考えられる。他の筋肉ではタイプ I 筋線維数が減少する可能性もある。

3. 有酸素運動によるサルコペニアの予防

有酸素運動の特徴は図 3 に示すように、ミトコンドリアの多い、タイプ I、タイプ IIa 筋線維を増やし、心肺機能を高めることにある⁽²⁰⁾。サルコペニアでは、これらのタイプの筋線維数が減少するので、有酸素運動にサルコペニア予防効果が期待される。実際、介入研究で高齢者でも有酸素運動を行うと、筋力や筋肉量が増加することが報告されている。平均 71 歳の女性が、最大心拍数 60-80% 程度の運動を 1 回 20-45 分間、エルゴメータで週 3-4 回、3 ヶ月行くと最大酸素摂取量が 30%、大腿四頭筋の大きさが 12%、タイプ I 筋線維のサイズが 16% 増加した⁽²¹⁾。平均 64 歳の女性でも、最大心拍数 80% のジョギングを 1 回 45 分間、週 4 回、9-12 ヶ月行くと最大酸素摂取量が 23%、下腿の太さが 3%、タイプ I、IIa、IIb 筋線維のサイズの増加が認められている⁽²²⁾。しかし筋肉量の増大が認められなかった研究もある。有酸素運動 (16 週間、週 3-4 回、45 分間/日、最大心拍数 80% 程度の自転車トレーニング) により、若年者も高齢者 (60 歳以上) も、筋力の増加と最大酸素摂取量の増加は認められているが、CT で測定した下腿の筋肉量は変化していない⁽¹⁵⁾。この研究では、ミオシン重鎖のアイソフォーム量の変化も調べられ、MHCI mRNA は増加するが、MHCI 蛋白量は変化せず、MHCIIa、MHCIIx 蛋白量も変化しなかった⁽¹⁵⁾。

Sprinter (17-82 歳) を対象とした観察研究では、加齢に伴い走行スピードが遅くなり、その原因として下肢筋肉量の減少 (筋萎縮) に伴う歩幅の減少と地面への接触時間の増加が考えられている⁽²³⁾。Master runner (40-88 歳) においては、加齢による下肢筋力の低下は 70 歳までは認められないが、除脂肪体重あたりでは下肢筋力は低下し、筋機能の低下が推定された⁽²⁴⁾。以上のように、加齢による筋萎縮は有酸素運動では防げないが、遅らせることは可能であると考えられる。

1. 有酸素運動 (Endurance exercise training)
 - ・少しずつ、頻回の Ca イオンの筋小胞体からのリリース
 - ・Type I (赤筋) と Type IIa (赤筋) の数とサイズを増加
 - ・心肺機能を高める。
2. レジスタンストレーニング (Strength training)
 - ・多くの、時々 Ca イオンの筋小胞体からのリリース
 - ・Type IIb (白筋) 又は Type IIx (白筋) の数とサイズを増加
 - ・サルコペニアを予防。

図 3 一般的に言われている有酸素運動とレジスタンストレーニングの特徴

4. 有酸素運動によるサルコペニア予防機序

PGC-1 α はミトコンドリアの生合成にかかわる主要な転写共役因子（転写因子に結合し、転写因子の機能を変える）である。PGC-1 α は有酸素運動や寒冷刺激などエネルギー代謝が増加する時に発現量が増加し、ミトコンドリアの活性や数の微調整を行う転写共役因子と考えられる⁽²⁵⁾。更に PGC-1 α は脂肪酸燃焼の増加や毛細血管新生にも関与し、広くエネルギー代謝に影響を与える。PGC-1 α mRNA には同じ遺伝子から転写される3つのアイソフォーム（a, b, c）が存在し、異なる役割を持つ⁽²⁶⁾。以前から報告された PGC-1 α -a はユビキタスに発現し、絶食により肝臓で増加し、糖新生を亢進させる。PGC-1 α -b, PGC-1 α -c は筋肉（骨格筋、心筋）や褐色脂肪組織に発現し、運動、交感神経の刺激で発現量が著明に増加し、ミトコンドリア合成亢進、脂肪酸酸化亢進、毛細血管新生など、エネルギー消費量増加に関与する（図4）。運動によって増加する PGC-1 α -b の過剰発現マウスが最近解析され、最大酸素摂取量が増加し、運動能力が良くなることが示された⁽²⁷⁾。しかし、筋線維の肥大化は生じないことから、PGC-1 α -b 以外の機序が考えられている。

5. レジスタンストレーニング、ストレッチによるサルコペニアの予防

レジスタンストレーニングはタイプ IIb（白筋）又はタイプ IIx（白筋）の数とサイズを増加させるので、サルコペニアの予防法として最も期待される（図3）。実際、高齢者においても、レジスタンストレーニングにより、筋肉量、筋力が増加することはよく知られていて⁽²⁸⁻³³⁾、タイプ II 筋線維の増加が特徴である^(28, 31-33)。ミオシン重鎖のアイソフォーム量の変化も調べられ、65歳以上の高齢者でも、3ヶ月のレジスタンストレーニングにより、MHCI mRNA は増加するが、予想に反し MHCIIa, MHCIIx mRNA の減少が認められている⁽¹⁴⁾。しかし MHC 蛋白量や総蛋白の合成量（ラベルしたロイシンの筋肉への取り込み量で推定）は増加していたことから、蛋白合成（翻訳の段階）が亢進したことがわかる。より短い期間、2週間のレジスタンストレーニングでも蛋白合成が若年者でも高齢者でも

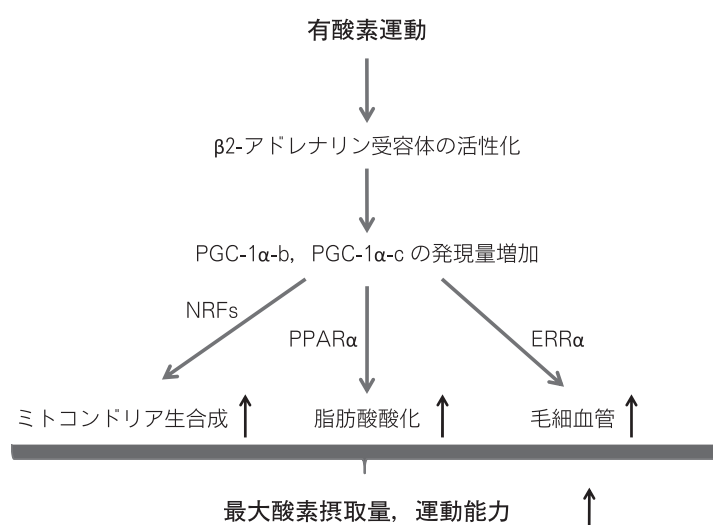


図4 PGC-1 α -b を介した、有酸素運動のエネルギー消費亢進作用

筋肉を動かすと局所のノルアドレナリン濃度が増加し、 β 2-アドレナリン受容体を介して PGC-1 α -b と PGC-1 α -c の発現量が増加。PGC-1 α -b は転写因子 NRFs, PPAR α , ERR α と結合し、ミトコンドリア合成、脂肪酸酸化、毛細血管数を増加させ、最大酸素摂取量や運動能力を亢進させる⁽²⁷⁾。

増加することが知られていて、効果は早く認められる⁽³⁴⁾。

この機序の1つにレジスタンストレーニングにより、高齢者においてもタイプ II 筋線維の周りのサテライト細胞の数が増加することが示されている⁽³⁵⁾。筋肉組織の中には、筋線維細胞の縁にへばり付いている細胞、サテライト細胞が存在する。この細胞は刺激を受けると、増殖（分裂し数を増やす）し、分化（筋線維細胞になる）し、融合し、筋組織になる。サテライト細胞は外傷、レジスタンストレーニング、ストレッチ等で刺激を受け増殖する（図5）。高齢になるとサテライト細胞数が減少するため、刺激を受けても新しい筋肉を再生することが困難になる。サテライト細胞は筋肉組織のIGF-1が増加することでも活性化されるので⁽³⁶⁾、レジスタンストレーニングは筋肉でのIGF-1の分泌を増加させ⁽³³⁾、サテライト細胞の数を増加させる可能性が示唆されている（注：しかし血中でのIGF-1の増加は筋肉量を増加させないことが知られている）。更にストレッチは筋肉、腱の炎症を生じ、サテライト細胞を活性化する⁽³⁷⁾。ストレッチで筋肉量が増加する報告もある⁽³⁸⁾。

6. 筋線維肥大化の分子機序

主にホスファチジルイノシトール (PI) 3-キナーゼ/Akt シグナル伝達機序と TGF- β /SMAD 系シグナル伝達機序が筋細胞肥大化に関与する。

A) ホスファチジルイノシトール (PI) 3-キナーゼ/Akt シグナル伝達機序⁽³⁹⁾

インスリンや IGF-1 がインスリンレセプターに結合するとインスリンレセプター基質 (IRS) 1-2 がリン酸化され、PI3-キナーゼ (PI3K) を活性化する（図6）。PI3K は形質膜にある PI (4,5) diphosphate (PIP2) をリン酸化し、PIP3 を生成する。Akt は PIP3 により活性化される。筋肉にはいくつかの Akt アイソフォームが存在するが、Akt1 は分化と成長に関与し、Akt2 は代謝に関与する。活性化された Akt1 は tuberous sclerosis complex (TSC1 and -2) や proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) の機能を抑制する。TSC1 and -2 や PRAS40 は mammalian target of rapamycin

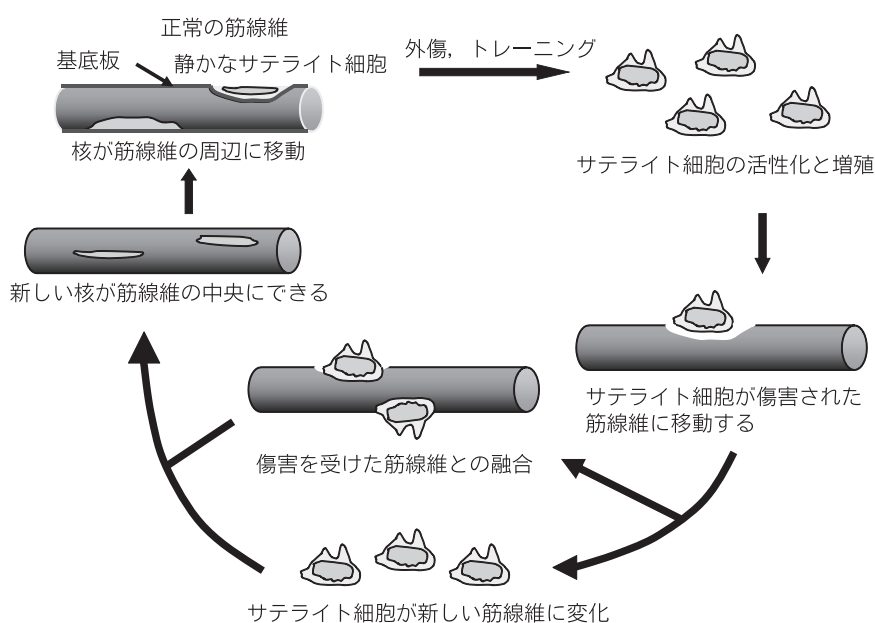


図5 サテライト細胞の機能

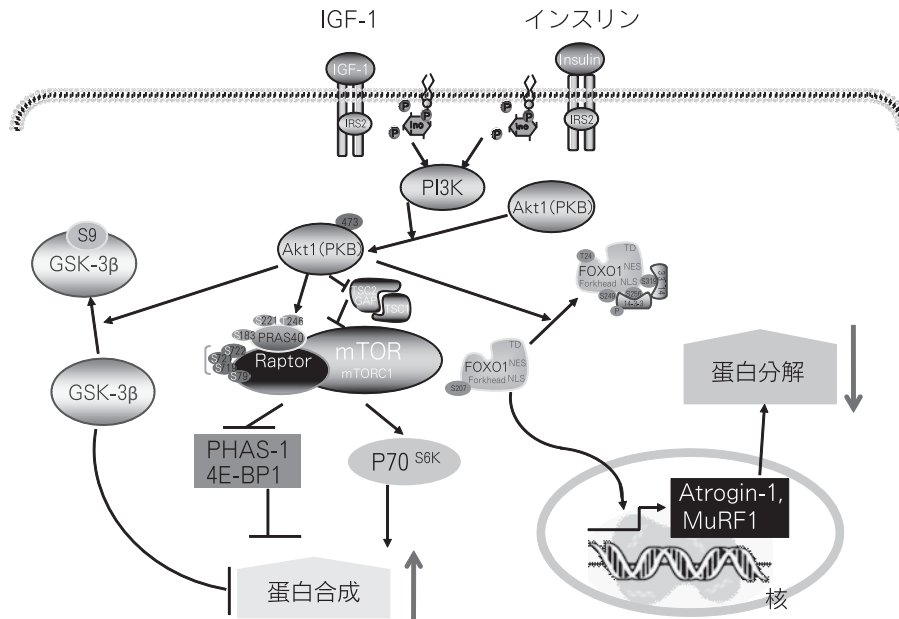


図6 ホスファチジルイノシトール (PI) 3-キナーゼ/Akt シグナルを介した、蛋白合成亢進、蛋白分解抑制機序
 ↓は抑制を意味する。

(mTOR) の機能を抑制する働きがあるため、Akt1 の活性化は結果的に mTOR を活性化する。活性化された mTOR は raptor と結合し mTOR-raptor complex (mTORC1) と呼ばれる。mTORC1 は eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein (4E-BP1) や p 70 ribosomal S6 キナーゼ (S6K) をリン酸化し、蛋白翻訳の初期段階を促進する。mTOR の活性化は蛋白合成亢進だけでなく、代謝にも影響を与える。又、eukaryotic translation initiation factor 2B (elf2B) もインスリンにより活性化され、蛋白合成を促進する。elf2B 機能はグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3β (GSK-3β) により抑制されている。又、TSC-2 機能もグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3β (GSK-3β) 活性によって抑制されている。Akt は GSK-3β を直接リン酸化し、GSK-3β の機能を抑制するので、結果的に elf2B や mTOR を活性化することになる (同様な機序はグリコーゲン合成でみられる。GSK-3β はグリコーゲン合成酵素をリン酸化し、グリコーゲン合成酵素の活性を抑えている酵素でもある。GSK-3β がリン酸化されその機能が抑えられると、グリコーゲン合成酵素が脱リン酸化され、グリコーゲン合成酵素が活性化されグリコーゲンが合成される)。

Akt の活性化は蛋白質分解を抑制し、さらに筋肥大を助長する。蛋白質には ATP-dependent ubiquitin-proteasome により分解される系がある。蛋白質に ubiquitin を結合させ、蛋白質を proteasome に導く、Muscle atrophy F-box (MAFbx, atrogin-1) や muscle ring finger 1 (MuRF1) と呼ばれる ubiquitin ligase は、筋萎縮で発現が増加することが知られている。MAFbx や MuRF1 は転写因子 Forkhead box class O (FOXO) により発現が増加する。Akt は FOXO1 をリン酸化し、核への移行を阻害し、MAFbx や MuRF1 の発現を抑制し、蛋白分解を抑える。

B) TGF-β/SMAD 系シグナル伝達機序

マイオスタチン (Myostatin) は、TGF-β ファミリーに属する筋肉からの分泌蛋白 (マイオカイン) である。マイオスタチン遺伝子ノックアウトマウスで、骨格筋量が劇的に増加することが 1997 年に

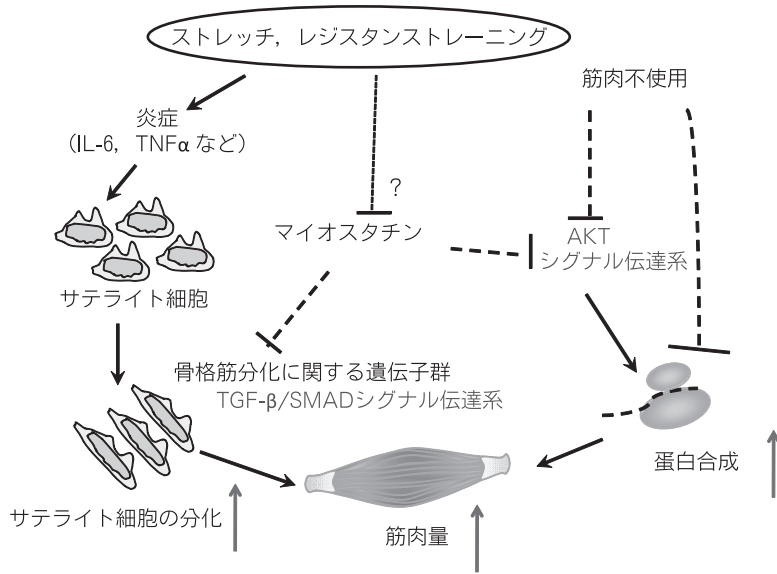


図7 レジスタンストレーニングやストレッチが筋肉量を増加させる機序
 ↑は抑制を意味する。

報告され、筋肉量を調節する因子として注目された⁽⁴⁰⁾。マイオスタチンは activin type IIB receptor と ALK4/ALK5 coreceptor に結合し、Smad2, Smad3 蛋白のリン酸化を促進し、標的遺伝子 (骨格筋分化に関与する) の発現を抑制する (図7)。マイオスタチンはホスファチジルイノシトール (PI) 3-キナーゼ/Akt シグナル伝達経路を抑制することもいくつか報告されている。高度肥満の患者さんで筋肉や脂肪細胞からのマイオスタチン分泌の増加すること⁽³⁷⁾、体重減少により筋肉でのマイオスタチンの発現量が減少することも報告されている⁽⁴¹⁾。マイオスタチンに結合し、その機能を阻害する分子としてフォリスタチン (follistatin) やフォリスタチン様因子 (follistatin-related gene, FLRG) が知られていて、これらの分子を利用した筋肉量増加効果が期待されている。

C) レジスタンストレーニングによる筋肉量増加機序と抗肥満効果

では、レジスタンストレーニングはどのシグナル伝達部位に影響を与えて、筋肉量を増加させるのであろうか。筋肉中での IGF-1 増加も機序の1つである。また mTOR はメカニカルストレスやアミノ酸によっても活性化されることが知られている⁽⁴²⁻⁴⁴⁾。このため mTOR の活性化がレジスタンストレーニングと高蛋白質食の筋肉量増加機序の1つと考えられている⁽⁴⁵⁾。

抗生物質 doxycycline を投与した時に活性化型 Akt1 が骨格筋特異的に過剰発現するマウスを用いて、一時的に白筋量を増加させた時の全身の影響が詳しく調べられた⁽⁴⁶⁾。Akt1 活性化させ2週間すると、タイプ IIb 筋線維の肥大化が生じ、白筋量と筋力の増加が認められたが、興味深いことにトレッドミルを用いた運動テストでは走行距離は減少し、運動能力の低下を生じた。解糖系の酵素遺伝子発現量は増加したが、ミトコンドリア及び基質の酸化関連遺伝子発現量の減少が認められた。高度な筋肉量の増加は有酸素運動能力を低下させるのかもしれない。高脂肪食摂取によって生じる肥満が Akt1 を4週間活性化すると改善され、筋肉での糖の取り込み量 (筋肉量当たり) の増加も認められ、糖負荷テストも良くなっていた。全身の代謝に関しては、酸素消費量 (VO₂) と脂肪酸酸化の亢進 (RQ 比の減少) を伴っていた。驚くべきことに筋肉では脂肪酸酸化の亢進は認められず (PGC-1α や

高齢者（65歳以上）で疑いのある人を対象

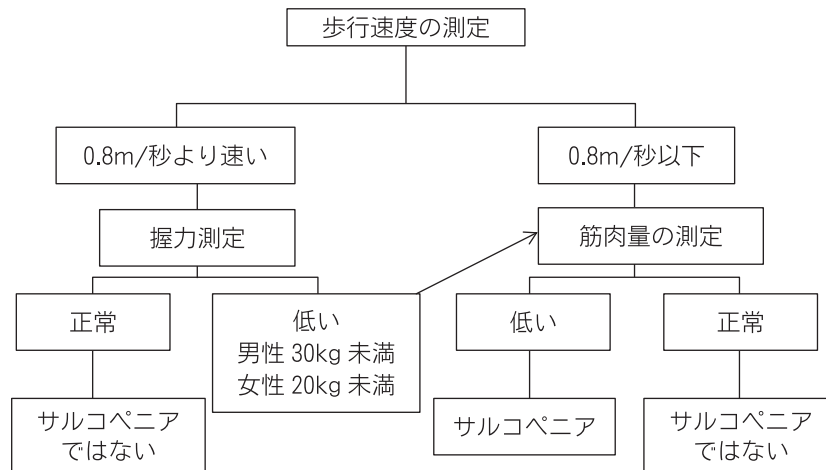


図8 サルコペニアの診断法⁽⁵¹⁾

PPAR δ の発現量は減少), 肝臓での脂肪酸酸化の亢進が認められた。摂食量, 運動量は変化せず, 血中ケトン体量の増加を伴っていて, 肥大化した筋肉から何らかのマイオカイン (筋肉から分泌されるホルモン) が分泌され, 肝臓で脂肪酸代謝が亢進し, 肥満改善に寄与したと考えられている。

マイオカインとして IL-6, IL-8, IL-15, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), leukemia inhibitory factor (LIF), 及びエリスロポエチン等が知られ, IL-6 が運動で増加するマイオカインとして有名であるが, その生理的意義ははっきりしていない⁽⁴⁷⁾。活性化型 Akt1 骨格筋特異的過剰発現マウスでは血中 IL-6 の濃度は増加しなかったが, Fibroblast growth factor-21 (FGF-21) 発現量がこのマウスの骨格筋で 9 倍程度増加し, 血中濃度も 1.5 倍程度増加することが見いだされた⁽⁴⁸⁾。それまで FGF-21 は肝臓で主に発現し, 肝臓で発現量が減少すると脂肪肝や脂質異常症を生じ, FGF-21 量は絶食やケトジェニックダイエットで増加し, 肝臓でのケトン体新生に関与することは知られていた⁽⁴⁹⁾。FGF-21 は肝臓の機能に影響を与えるマイオカインかもしれない。また, Follistatin-like1 (Fstl1) もこのマウスの骨格筋で 5 倍程度増加し, 血中濃度が 3.5 倍程度増加することが見いだされている⁽⁵⁰⁾。Fstl1 は虚血で障害された筋肉中の内皮細胞において, 毛細血管数を増加させることが推定されている。しかし, 運動で増加するかどうかは調べられていない。

おわりに

加齢によるサルコペニアは生理的な現象 (年間 0.5-1% の筋肉量減少) なので, どの程度の筋肉量や筋機能低下が生じると異常と扱うべきか判断は難しい。このため, ヨーロッパでは, 筋肉量が減少しただけではサルコペニアとは診断せず (この場合はサルコペニア準備状態), 筋肉量減少に加え, 機能の低下すなわち筋力低下 (握力で男性 30 kg 未満, 女性 20 kg 未満) 又は身体動作低下 (4 m 歩行テストで 0.8 m/秒以下の歩行速度) のどちらかが認められた時, サルコペニアと診断している⁽⁵¹⁾ (図8)。筋肉量減少のみではサルコペニアとは呼ばず, 日常生活に支障をきたす筋機能の低下を重要視していることは注目すべきである。加齢に伴うサルコペニアは防ぐことはできないが, 有酸素運動, レジスタンストレーニングにより発症を遅らせ, 健康寿命をのばすことができる。

文 献

1. Rosenberg, I. H. 1997. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127: 990S-991S.
2. Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., Garry, P. J., and Lindeman, R. D. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-763.
3. Spangenburg, E. E., and Booth, F. W. 2003. Molecular regulation of individual skeletal muscle fibre types. *Acta Physiol Scand* 178: 413-424.
4. Brooke, M. H., and Kaiser, K. K. 1970. Muscle fiber types: how many and what kind? *Arch Neurol* 23: 369-379.
5. Peter, J. B., Barnard, R. J., Edgerton, V. R., Gillespie, C. A., and Stempel, K. E. 1972. Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochemistry* 11: 2627-2633.
6. Reiser, P. J., Moss, R. L., Giulian, G. G., and Greaser, M. L. 1985. Shortening velocity in single fibers from adult rabbit soleus muscles is correlated with myosin heavy chain composition. *J Biol Chem* 260: 9077-9080.
7. Staron, R. S., and Pette, D. 1986. Correlation between myofibrillar ATPase activity and myosin heavy chain composition in rabbit muscle fibers. *Histochemistry* 86: 19-23.
8. Schiaffino, S., Gorza, L., Sartore, S., Saggin, L., Ausoni, S., Vianello, M., Gundersen, K., and Lomo, T. 1989. Three myosin heavy chain isoforms in type 2 skeletal muscle fibres. *J Muscle Res Cell Motil* 10: 197-205.
9. Harrison, B. C., Allen, D. L., and Leinwand, L. A. 2011. Iib or not Iib? Regulation of myosin heavy chain gene expression in mice and men. *Skelet Muscle* 1: 5.
10. Lexell, J. 1995. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 Spec No: 11-16.
11. Lexell, J., Taylor, C. C., and Sjöström, M. 1988. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 84: 275-294.
12. Verdijk, L. B., Koopman, R., Schaart, G., Meijer, K., Savelberg, H. H., and van Loon, L. J. 2007. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E151-157.
13. Verdijk, L. B., Dirks, M. L., Snijders, T., Prompers, J. J., Beelen, M., Jonkers, R. A., Thijssen, D. H., Hopman, M. T., and van Loon, L. J. 2012. Reduced Satellite Cell Numbers with Spinal Cord Injury and Aging in Humans. *Med Sci Sports Exerc*.
14. Balagopal, P., Schimke, J. C., Ades, P., Adey, D., and Nair, K.S. 2001. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E203-208.
15. Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., Coenen-Schimke, J. M., Rys, P., and Nair, K.S. 2005. Changes in myosin heavy chain mRNA and protein expression in human skeletal muscle with age and endurance exercise training. *J Appl Physiol* 99: 95-102.
16. Mattiello-Sverzut, A. C., Chimelli, L., Moura, M. S., Teixeira, S., and de Oliveira, J. A. 2003. The effects of aging on biceps brachii muscle fibers: a morphometrical study from biopsies and autopsies. *Arq Neuropsiquiatr* 61: 555-560.

17. Klein, C. S., Marsh, G. D., Petrella, R. J., and Rice, C. L. 2003. Muscle fiber number in the biceps brachii muscle of young and old men. *Muscle Nerve* 28: 62-68.
18. Malmgren, L. T., Fisher, P. J., Bookman, L. M., and Uno, T. 1999. Age-related changes in muscle fiber types in the human thyroarytenoid muscle: an immunohistochemical and stereological study using confocal laser scanning microscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 441-451.
19. Malmgren, L. T., Jones, C. E., and Bookman, L. M. 2001. Muscle fiber and satellite cell apoptosis in the aging human thyroarytenoid muscle: a stereological study with confocal laser scanning microscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 34-39.
20. Handschin, C., and Spiegelman, B. M. 2008. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 454: 463-469.
21. Harber, M. P., Konopka, A. R., Douglass, M. D., Minchev, K., Kaminsky, L. A., Trappe, T. A., and Trappe, S. 2009. Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297: R1452-1459.
22. Coggan, A. R., Spina, R. J., King, D. S., Rogers, M. A., Brown, M., Nemeth, P. M., and Holloszy, J. O. 1992. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 72: 1780-1786.
23. Korhonen, M. T., Mero, A. A., Alén, M., Sipilä, S., Häkkinen, K., Liikavainio, T., Viitasalo, J. T., Haverinen, M. T., and Suominen, H. 2009. Biomechanical and skeletal muscle determinants of maximum running speed with aging. *Med Sci Sports Exerc* 41: 844-856.
24. Tarpenning, K. M., Hamilton-Wessler, M., Wiswell, R. A., and Hawkins, S. A. 2004. Endurance training delays age of decline in leg strength and muscle morphology. *Med Sci Sports Exerc* 36: 74-78.
25. Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., and Spiegelman, B. M. 1998. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 92: 829-839.
26. Miura, S., Kai, Y., Kamei, Y., and Ezaki, O. 2008. Isoform-specific increases in murine skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) mRNA in response to β 2-adrenergic receptor activation and exercise. *Endocrinology* 149: 4527-4533.
27. Tadaishi, M., Miura, S., Kai, Y., Kano, Y., Oishi, Y., and Ezaki, O. 2011. Skeletal muscle-specific expression of PGC-1 α -b, an exercise-responsive isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. *PLoS One* 6: e28290.
28. Charette, S. L., McEvoy, L., Pyka, G., Snow-Harter, C., Guido, D., Wiswell, R. A., and Marcus, R. 1991. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* 70: 1912-1916.
29. Fiatarone, M. A., O'Neill, E. F., Ryan, N. D., Clements, K. M., Solares, G. R., Nelson, M. E., Roberts, S. B., Kehayias, J. J., Lipsitz, L. A., and Evans, W. J. 1994. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 330: 1769-1775.
30. Frontera, W. R., Meredith, C. N., O'Reilly, K. P., Knuttgen, H. G., and Evans, W. J. 1988. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64: 1038-1044.
31. Kosek, D. J., Kim, J. S., Petrella, J. K., Cross, J. M., and Bamman, M. M. 2006. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *J Appl Physiol* 101: 531-544.
32. Martel, G. F., Roth, S. M., Ivey, F. M., Lemmer, J. T., Tracy, B. L., Hurlbut, D. E., Metter, E. J.,

- Hurley, B. F., and Rogers, M. A. 2006. Age and sex affect human muscle fibre adaptations to heavy-resistance strength training. *Exp Physiol* 91: 457-464.
33. Singh, M. A., Ding, W., Manfredi, T. J., Solares, G. S., O'Neill, E. F., Clements, K. M., Ryan, N. D., Kehayias, J. J., Fielding, R. A., and Evans, W. J. 1999. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 277: E135-143.
 34. Yarasheski, K. E., Zachwieja, J. J., and Bier, D. M. 1993. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol* 265: E210-214.
 35. Verdijk, L. B., Gleeson, B. G., Jonkers, R. A., Meijer, K., Savelberg, H. H., Dendale, P., and van Loon, L. J. 2009. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64: 332-339.
 36. Jennische, E., and Hansson, H. A. 1987. Regenerating skeletal muscle cells express insulin-like growth factor I. *Acta Physiol Scand* 130: 327-332.
 37. Hill, M., Wernig, A., and Goldspink, G. 2003. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat* 203: 89-99.
 38. Goldspink, G. 1999. Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *J Anat* 194 (Pt 3): 323-334.
 39. LeBrasseur, N. K., Walsh, K., and Arany, Z. 2011. Metabolic benefits of resistance training and fast glycolytic skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 300: E3-10.
 40. McPherron, A. C., Lawler, A. M., and Lee, S. J. 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387: 83-90.
 41. Milan, G., Dalla Nora, E., Pilon, C., Pagano, C., Granzotto, M., Manco, M., Mingrone, G., and Vettor, R. 2004. Changes in muscle myostatin expression in obese subjects after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2724-2727.
 42. Goodman, C. A., Miu, M. H., Frey, J. W., Mabrey, D. M., Lincoln, H. C., Ge, Y., Chen, J., and Hornberger, T. A. 2010. A phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B-independent activation of mammalian target of rapamycin signaling is sufficient to induce skeletal muscle hypertrophy. *Mol Biol Cell* 21: 3258-3268.
 43. Kim, E., Goraksha-Hicks, P., Li, L., Neufeld, T. P., and Guan, K. L. 2008. Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response. *Nat Cell Biol* 10: 935-945.
 44. Sancak, Y., Peterson, T. R., Shaul, Y. D., Lindquist, R. A., Thoreen, C. C., Bar-Peled, L., and Sabatini, D. M. 2008. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science* 320: 1496-1501.
 45. Wycherley, T. P., Noakes, M., Clifton, P. M., Cleanthous, X., Keogh, J. B., and Brinkworth, G. D. 2010. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 969-976.
 46. Izumiya, Y., Hopkins, T., Morris, C., Sato, K., Zeng, L., Viereck, J., Hamilton, J. A., Ouchi, N., LeBrasseur, N. K., and Walsh, K. 2008. Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell Metab* 7: 159-172.
 47. Pedersen, B. K. 2009. The diseasome of physical inactivity—and the role of myokines in muscle—fat cross talk. *J Physiol* 587: 5559-5568.
 48. Izumiya, Y., Bina, H. A., Ouchi, N., Akasaki, Y., Kharitonov, A., and Walsh, K. 2008. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett* 582: 3805-3810.

49. Badman, M. K., Pissios, P., Kennedy, A. R., Koukos, G., Flier, J. S., and Maratos-Flier, E. 2007. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 5: 426-437.
50. Ouchi, N., Oshima, Y., Ohashi, K., Higuchi, A., Ikegami, C., Izumiya, Y., and Walsh, K. 2008. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem* 283: 32802-32811.
51. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., et al. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423.

(えざき おさむ 健康デザイン学科)