

食塩摂取が骨格筋タンパク質代謝に
及ぼす影響について

その1 食塩摂取が骨格筋肥大及び骨格筋萎縮に
及ぼす影響について

東京大学 山田 茂

**The Effect of Salt Loading in Drinking Water
on Muscle Protein Metabolism
On Compensatory Muscle Hypertrophy
and Muscle Atrophy Induced by Tenotomy**

by

Shigeru Yamada

*Department of Sports Sciences, College of Arts
and Sciences, University of Tokyo*

ABSTRACT

The effect of salt loading on compensatory muscle hypertrophy and muscle atrophy induced by tenotomy was studied to ascertain the effect of salt loading on the muscle metabolism in Wister rats. The increment of body weights in the 1.8% salt loading group is less than the control group. It was suggested that the change of body weights in the 1.8% salt loading group was mainly caused by low intake of foods. The examination was started on the 10th day when body weight was influenced by salt loading. Compensatory hypertrophy of soleus was noted in all groups. However, compensatory hypertrophy of the plantaris muscle which is fast muscle was not induced by tenotomy in the 1.8% salt loading group. Blood urea nitrogen which was an index of the protein degradation in the whole body was the lower values in the salt loading groups than the control group. The sodium concentration in serum was not reflected by volume of salt loading. On the contrary, the sodium concentration in serum in 0.9% salt loading group was the lower value than that of the control

group. Similarly, the potassium concentration in serum was the lower value in salt loading group.

The effect of salt loading on atrophy of the gastrocnemius was not seen in the salt loading groups. It seemed that salt loading might inhibit the degradation of muscle protein under muscle atrophy. It was concluded that salt loading influenced not only the control of the permeability, but also the inhibition of the degradation of protein. It was suggested that 1.8% salt loading group might inhibit the protein synthesis. The importance of the sodium chloride concentration equivalent to physiological saline solution in the muscle protein metabolism was suggested.

要 旨

食塩水の摂取が体タンパク質代謝に影響を及ぼすことが示唆されていることから食塩摂取が代償性筋肥大と筋不活動による筋の萎縮に及ぼす影響について検討した。高濃度の食塩摂取群の体重の増加量は他の群に比べ低い値をしめした。このことは高濃度の食塩摂取により飼料の摂取が他の群に比べ低い値を示し結果的に体重の減少を引き起こした主な原因と思われる。骨格筋の肥大、骨格筋の萎縮に対する食塩摂取の影響をみる実験は食塩摂取が体重の増加量に確実に影響を及ぼした10日目から行った。ヒラメ筋の代償性筋肥大はすべての群でみられた。しかしながら1.8%食塩摂取群で速筋である足底筋の代償性肥大は統計的に有意な増加はみられなかった。体タンパク質異化の指標である血中尿素窒素は食塩水の摂取群で低い値を示した。血清ナトリウム濃度は必ずしも食塩摂取量を反映しておらず逆に0.9%食塩摂取群では統計的に有意に低い値を示した。血清カリウム値もナトリウム同様食塩負荷群で有意に低い値を示した。

筋不活動による骨格筋の萎縮に対し食塩水の負荷はどの群でも有意な変化がみられた。このことから食塩の摂取は筋不活動の筋萎縮に対して抑制的に働くものと思われる。以上の結果から食塩の

摂取は細胞の浸透圧に影響を及ぼすだけでなくタンパク質の分解にも抑制的に作用することが示唆された。しかしながら高濃度の食塩水はタンパク質合成に対しても抑制的に作用しているものと示唆された。また0.9%食塩摂取群で血中尿素窒素が特に低い値を示したことは塩化ナトリウムの生理食塩液濃度およびナトリウム等のイオンの増大がタンパク質代謝に及ぼす影響の重要性が示唆された。

緒 言

筋肥大の生理的特性に関しては種々の方法で研究されているが、筋がどのような機構で肥大するかまだほとんど研究がなされていない。骨格筋肥大時のタンパク質合成はこれまでテストステロン、インシュリン、成長ホルモンなどにより誘導されることが報告されている。

しかしながら著者らのこれまでの研究結果からこれらのホルモンは運動時の骨格筋肥大の筋タンパク質合成に必要な要因でないと思われる。近年、食塩摂取により血中のタンパク質が変化する報告がみられる。このことから、直接的あるいは間接的に食塩摂取がタンパク質代謝に影響を及ぼすことを示唆している。本研究では食塩摂取が骨格筋の肥大および骨格筋の萎縮に及ぼす影響について検討した。

実験方法

実験には Wister 系の雄ラットを用いた。骨格筋の肥大と萎縮に対する食塩摂取の影響をみるために動物を次の3群に分けた。

- 1) 0%食塩水負荷群(対象群)—水道水だけ
- 2) 0.9%食塩水負荷群—水道水 100ml あたり 0.9g の塩化ナトリウムを添加
- 3) 1.8%食塩水負荷群—水道水 100ml あたり 1.8g の塩化ナトリウムを添加

飲料水、および飼料は自由に摂取できるようにした。飼育室の温度は平均24度とした。実験のプロトコールは図1に示した。

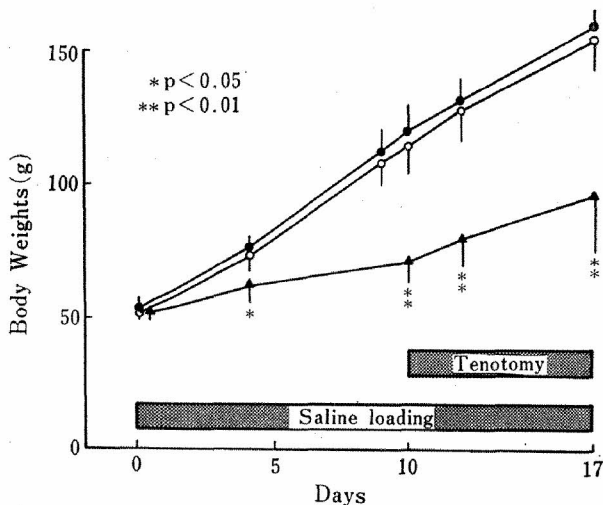


図1

食塩の摂取が骨格筋の肥大および骨格筋の萎縮に及ぼす実験は食塩摂取が明らかに体重の増加量に影響を及ぼした10日目から行った。骨格筋の肥大および萎縮を引き起こす方法として Denny-Brown⁸⁾ の開発した腱切除法を用いた。すなわち、ラットの右後肢下腿部の足首の底屈に関与する腓腹筋(RG)の腱を切除し、左後肢下腿部の腓腹筋(LG)に対しては、虚偽の手術を行った。そうすることによりみかけ上正常の歩行を示し、代償的に右側のヒラメ筋(RS)と足底筋(RS)に負荷がかかる方法である。

この際、再び腱が接合しないように切断した腱

から筋腹に向い2—3mm程腱の一部をきりとった。足首の底屈時、足底筋、ヒラメ筋に負荷がかかるように飼料を置き、給水びんの位置を高くした。この方法により右のヒラメ筋、足底筋は左のヒラメ筋(LS)、足底筋(LP)に対して肥大を示す。また腱を切除した右側の腓腹筋は左側の腓腹筋(LG)に比べ萎縮を示す。

腱切除1週間後エーテルで麻酔し心臓から採血を行った後、ヒラメ筋、足底筋、腓腹筋を摘出し重量を測定した。筋の重量は化学天秤(ALSEP, 研精工業株式会社)を用い測定した。血液を3000rpm 10分間遠心分離後血清を採取しカリウム、ナトリウム、尿素窒素を測定した。血清カリウム、血清ナトリウムの測定は炎光光度法で行った。血中尿素窒素はウレア-ゼインドフェノール法で測定した。

結果

体重に及ぼす影響について

食塩摂取が体重の変化に及ぼす影響を継続的に観察した(図1)。1.8%食塩水摂取群の体重の増加量は他の群に比べ少なく5日目から統計的に有意な差がみられた。またその差は日が増すにつれて顕著になった。体重の増加に影響を及ぼすと考えられる飼料および水の摂取量については表1に示した。

飼料の摂取量は、塩化ナトリウムの濃度が増すにつれ減少する傾向がみられ、とくに1.8%食塩水負荷群は他の群に比べて顕著に低い値を示した。水の摂取量は飼料の摂取量とは逆に塩化ナトリウムの濃度が増すにつれて増加する傾向がみられ1.8%食塩水負荷群では対照群の3倍以上の値を示した。食塩の摂取量も水分の摂取量に比例して増え1.8%食塩水負荷群では1日あたり平均1.09gであった。

筋重量に及ぼす影響について

食塩摂取の影響が体重に顕著に現れた10日目に

表 1

	Food intake (g/17day)	Water intake (ml/17days)	Salt intake (g/day)
Control	211.9	316.3	0
0.9% Saline	207.0	443.8	0.23
1.8% Saline	124.0	1033.8	1.09

腓腹筋の腱を切除し、筋力トレーニングを開始した。対照群のヒラメ筋と足底筋に対するトレーニング結果を図 2 に示した。

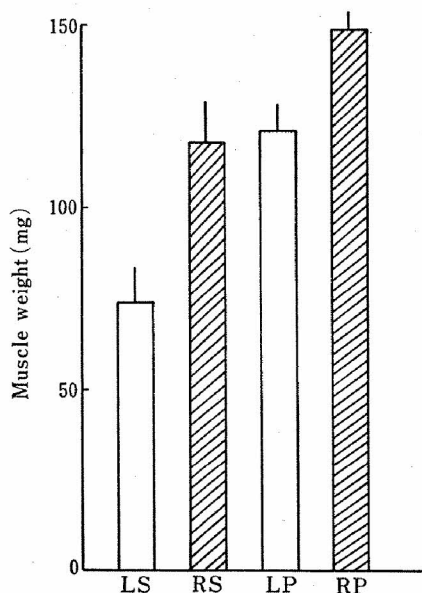


図 2 Effect of muscle training on muscle weights of plantaris and soleus in rat loaded without salt in drinking water

トレーニングによりヒラメ筋、足底筋の重量は統計的に有意に増加した。0.9%食塩水負荷群の筋力トレーニングの結果を図 3 に示した。ヒラメ筋、足底筋ともトレーニング筋の重量は対照群同様統計的に有意に増加した。1.8%食塩水負荷群では、ヒラメ筋の重量が有意に増加を示したものの足底筋では有意な変化は認められなかった(図 4)。

食塩の摂取が筋の萎縮に及ぼす影響についてみたのが図 5 である。対照群では腱切除をした腓腹筋の重量は対照筋に対して有意に減少した。しかし、0.9%、1.8%の食塩水負荷群は腱切除側の足で減少を示したものの統計的に有意な減少では

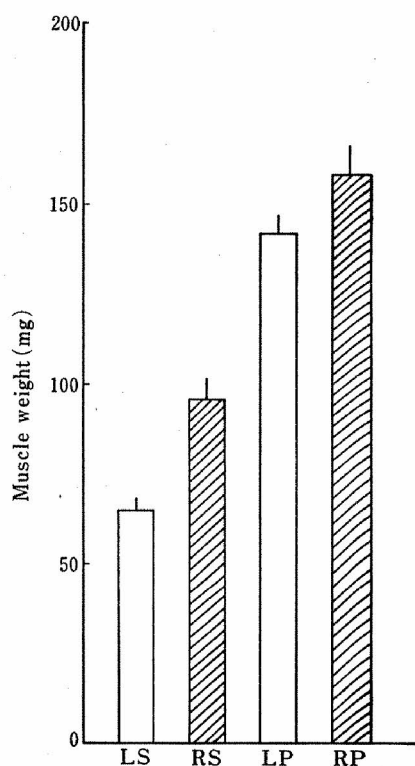


図 3 Effect of muscle training on muscle weights of plantaris and soleus in rat loaded with 0.9% salt in drinking water

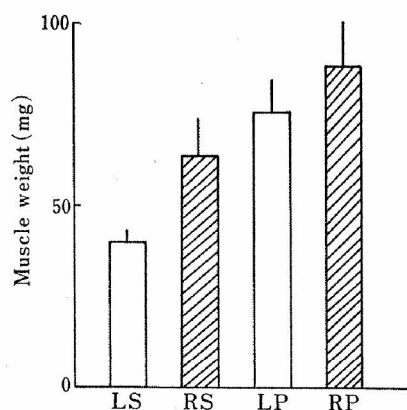


図 4 Effect of muscle training on muscle weights of plantaris and soleus in rat loaded with 1.8% salt in drinking water

なかった。

血中諸物質の変化について

体タンパク質の分解の指標として血中尿素窒素を測定した(図 6)。対照群の平均は 21mg/dl であった。0.9%食塩水摂取群の平均値は 14mg/dl であり対照群に比較して明らかに減少を示した。また 1.8%食塩水摂取群では平均 18mg/dl を示した。このように食塩の摂取により血中尿素

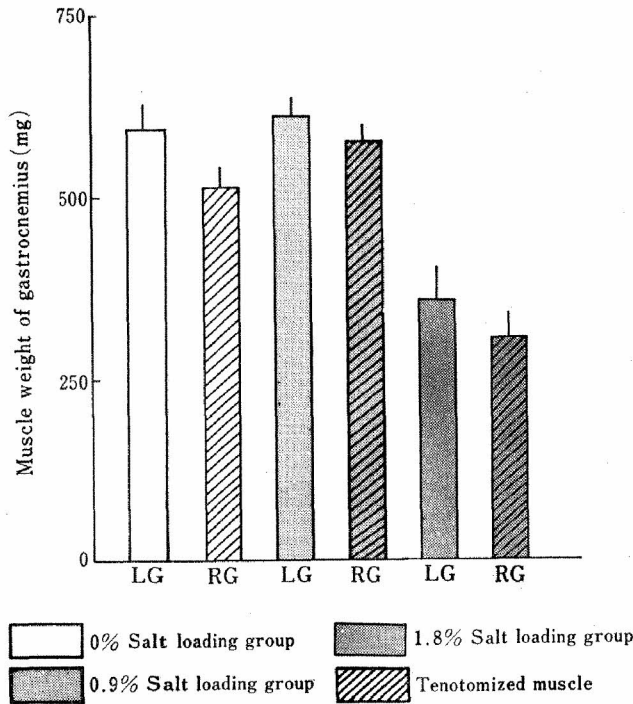


図5 Effect of tenotomy on muscle weight of gastrocnemius

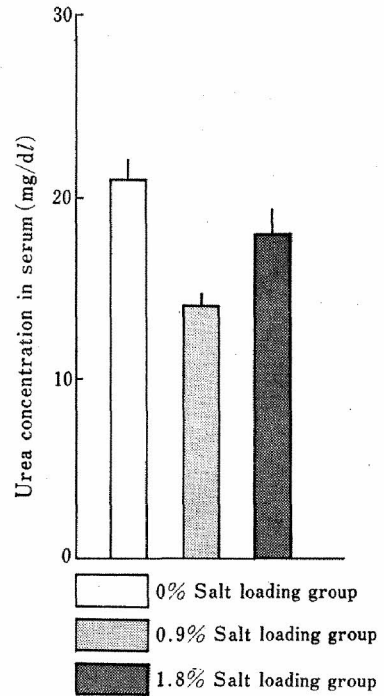


図6 Effect of salt loading in drinking water on blood urea nitrogen concentration

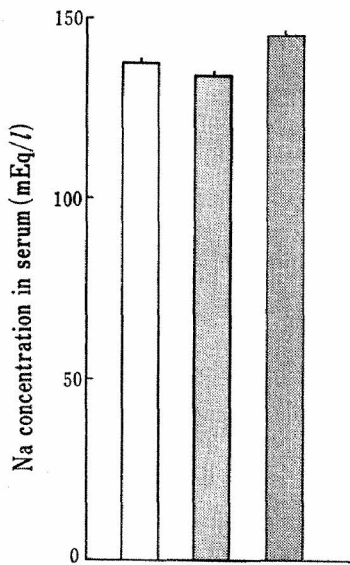


図7 Effect of salt loading in drinking water on sodium concentration in serum. The bars show the same groups as in Fig. 6.

窒素は著しい減少を示しとくに0.9%食塩水摂取群の血中尿素窒素の減少は顕著であった。食塩の摂取が血中のナトリウムの濃度の及ぼす影響をみたのが図7である。対照群のナトリウム濃度は平均138mEq/lであった。また0.9%食塩水負荷群では対照群に比べ有意に低い値を示し、平均134

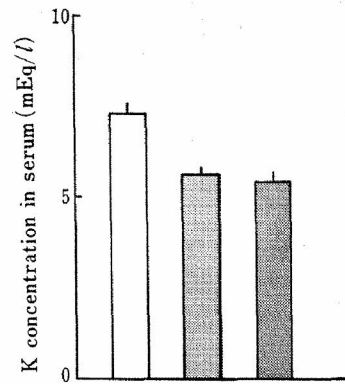


図8 Effect of salt loading in drinking water on potassium concentration in serum. The bars show the same groups as in Fig. 6.

mEq/lであった。1.8%食塩水負荷群では平均145mEq/lで対照群に比べ有意に高い値を示した。したがって食塩摂取量は必ずしも血中のナトリウム値に比例せず生理食塩水濃度で(0.9%食塩水)群で最も低い値を示した。ナトリウムは細胞外液の陽イオンをもつ無機質として代謝上重要なものであるが、カリウムは細胞内の陽イオンを保持し細胞内の機能を維持するには欠くことのできないものである。そのカリウムイオンが塩化ナ

トリウムを負荷することによりどのような変化を示すのか測定した(図8)。対照群の血清カリウムの濃度は平均7.8mEq/lであった。0.9%食塩水負荷群、1.8%食塩水負荷群では、それぞれ平均5.6mEq/l、5.4mEq/lであった。これら塩化ナトリウムを負荷した群の血清カリウム濃度は対照群に比べ統計的に有意な減少を示した。

考 察

骨格筋のタンパク質合成の促進は、各内分泌器官から放出されたホルモンが細胞に働いて行われるものと考えられている。骨格筋の肥大では、タンパク同化ホルモンであるテストステロン、インシュリン、成長ホルモンなどが筋細胞を構成しているタンパク質の合成を促進しているものと考えられている。しかしながら、近年 *In vivo* での実験結果は運動による骨格筋肥大作用に対するホルモンの影響が否定的であることを示している。去勢ラット¹⁾、糖尿病ラット²⁾、下垂体切除ラット²⁾などを用いたトレーニング実験でもこれらのラットに骨格筋の肥大が誘導されることから、これらのホルモンは運動による筋肥大のタンパク質合成には必須な要因でないことが示唆されており、どのような機構で運動時にタンパク質の合成が促進されるかは未解決である。

食塩の摂取が循環系に及ぼす影響については近年、数多くの報告⁹⁻¹¹⁾がなされているが体タンパク質代謝との関連した報告はほとんどみられない。しかしながら血中タンパク質濃度やタンパク代謝産物が食塩摂取により影響を受ける報告⁷⁾がみられることから、細胞外液のナトリウムの変化が細胞内のタンパク質代謝に影響を及ぼすことが推察される。

今回の実験では、食塩摂取の骨格筋肥大にたいする影響は1.8%食塩摂取群で著しい変化がみられた。遅筋であるヒラメ筋の重量はトレーニング後統計的に有意に増加したものの速筋である足底

筋の重量に対してはトレーニング効果はみられなかった。食塩摂取が遅筋、速筋のトレーニング効果に異なった影響を及ぼすことが判明した。食塩摂取が血中での浸透圧を高め体細胞からの脱水を促進すると考えられるが食塩の摂取量とは逆に血中のナトリウム値は減少を示し、食塩の摂取量が必ずしも細胞外液のナトリウム値を高めていないことが判明した。このことは体重の減少やトレーニングによる筋重量の変化は単なる食塩の摂取により浸透圧を高め、体細胞からの脱水を促進した結果によるものでないことが示唆される。骨格筋萎縮に対する食塩摂取の影響についてはこれまで報告されていない。骨格筋の萎縮は筋不活動¹²⁾、筋の固定¹³⁾、除神経¹⁴⁾、タンパク異化ホルモン^{15,16)}などの影響下で起こることが知られている。

今回の実験では腓腹筋の腱を切除し筋不活動の状態で萎縮の影響をみた。対照群では明らかに腱切除側の腓腹筋の重量が統計的に有意に減少したが食塩摂取群では筋萎縮の程度に顕著な変化はみられなかった。このように今回の実験で食塩摂取は骨格筋の萎縮に対して抑制的に作用したものである。体タンパク質分解の指標である血中尿素窒素値は対照群に比べ食塩摂取群で統計的に有意に低い値を示した。特に生理的食塩濃度の摂取群で血中尿素窒素が著しく低い値を示したことは注目される。しかしながら0.9%食塩摂取群で血中尿素窒素が低い値を示したのはナトリウムイオンの影響によるものか、食塩摂取による等張化の影響なのかは今後の課題である。

高濃度の食塩の摂取群の体重の伸びが他の群に比較して小さかったことは食塩の過剰摂取が身体の成長機構に対して抑制的に作用したものである。高濃度の食塩水を摂取すると口渇を感じて飲水する反応がみられる。今回の実験でも1.8%食塩摂取群の水分摂取量はきわめて顕著であった。高濃度の食塩水摂取により通常ならば抗利尿ホルモンが分泌されて腎集合尿管における水分

再吸収を増加させることにより血中ナトリウム値を低下させる。しかしながら1.8%の食塩水の継続的な摂取により血中ナトリウム濃度は正常範囲内への調節が行えず対照群に比べ高値を示したものである。その結果、1.8%食塩水摂取群では高ナトリウム血症をひきおこしたものと考えられる。このように食塩摂取により血漿浸透圧が上昇すると細胞内から細胞外へ水とともにカリウムが移動し、血清中のカリウムが上昇することが知られているが、1.8%食塩水摂取群のように長期間高濃度の食塩水の摂取を行った場合には、脱水症状が進行し、血中カリウム値は減少を示したものである。このような血液電解質のアンバランスが細胞の正常な成長を阻害したものと、思われる。

文 献

- 1) Max. Stephen R., and Naomi E. Rance; No effect of sex steroids on compensatory muscle hypertrophy. *J. Appl. Physiol.,: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, **56**(6) : (1984)
- 2) Goldberg, A.L.; Role of insulin in work-induced growth of skeletal muscle. *Endocrinology*, **83** : 1071 (1968)
- 3) Goldberg, A.L.; Work-induced growth of skeletal muscle in normal and hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.*, **213** : 1193—1198 (1967)
- 4) 山田茂他; 骨格筋の肥大とテストステロン, 体力科学, 34巻, 2号 (1985)
- 5) 山田茂他; 骨格筋の肥大とテストステロン (去勢雄ラットにおける筋代償性肥大), 東京大学教養学部, 体育学紀要, 第19号 (1985)
- 6) 山田茂他; 筋疾患に対する運動の効果, 東京大学教養学部, 体育学紀要, 第19号 (1985)
- 7) 木村修一, 足立己幸編; 食塩 (減塩から適塩へ), 女子栄養大学出版部 (1982)
- 8) Denny-Brown. D.; Experimental study pertaining to hypertrophy, regeneration and degeneration. In: R.D. Adams, L.M. Eaton and A.M. Shy (Eds), *Proceeding of Association for Research in Nervous and Wilkins*, Baltimore (1960)
- 9) Dahl, I.K.; Salt, fat and hypertension Japanese experience, *nutrition reviews* **18**(4) : (1960)
- 10) Catalanotto, F. et. al.; Preference for NaCl in the spontaneously hypertensive rat *Life Science*, **11**(1) : 557 (1972)
- 11) Torii, K.; Salt intake and hypertension in rats *Biological and Behavioral Aspects of Salt Intake* pp. 345, Academic Press (1980)
- 11) Goldspink, D.F.; The influence of immobilization and stretch on protein turnover of rat skeletal muscle. *J. Physiol.*, **264** : (1977)
- 13) Tucher, K.R., Seider, M.J. and Booth, F.W.; Protein synthesis rate in atrophied gastrocnemius muscles after limb immobilization. *J. Appl. Physiol.*, **51** : (1981)
- 14) 跡見順子他; 骨格筋の蛋白異化に関する研究, 東京大学教養学部, 体育学紀要, 第19号 (1985)
- 15) Goldberg, A.L.; Protein turnover in skeletal muscle. II. Effect of denervation and cortisone on protein catabolism in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, **244** : (1969)
- 16) Goldberg, A.L., Etlinger, J.D., Goldspink, D.F. and Jablecki, C.; Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Med. Sic. Sports.*, **7** : (1975)