

## 重力と神経・筋の機能及び発育・発達の関係

大平充宣<sup>1</sup>、河野史倫<sup>1</sup>、石原昭彦<sup>2</sup>、後藤勝正<sup>3</sup>、吉岡利忠<sup>4</sup>、埜中征哉<sup>5</sup>

<sup>1</sup>大阪大学・健康体育部（〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1-17）

<sup>2</sup>京都大学・総合人間学部（〒606-8316 京都府京都市左京区吉田二本松町）

<sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学（〒218-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1）

<sup>4</sup>青森県立保健大学（〒030-8505 青森県青森市浜館字間瀬 58-1）

<sup>5</sup>国立精神・神経センター武蔵病院（〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1）

1-G の地球環境で育った生体には、宇宙の無重力環境下では種々の適応が誘発される。地球上では、重力に抗した姿勢保持・制御などを余儀なくされており、たとえば抗重力筋の形態や機能は、重力に抗した筋活動と密接に関係している。ところが宇宙ではそのような筋活動が消失するため、特に抗重力筋は大きな影響を受ける。抗重力筋に起こる主な変化は、萎縮と速筋化であるが、筋の特性はそれを支配する神経系の特性や血液性状などと密接に関係しており、神経・筋協調能や運動能力などにも宇宙飛行の影響が誘発される。したがって、抗重力筋に変化を起こすメカニズムは結構複雑なものであり、そのような生体変化を防ぐための運動処方も各種利用されているが、特殊な環境で限られた機器を使い、しかも短時間に効果をあげ得る適切なカウンターメジャーは必ずしも明らかになっていない。

ヒトやラット等を使った研究でよく利用される抗重力筋であるヒラメ筋は 80-90%が slow-twitch fibers によって構成されている遅筋である。足底筋や腓腹筋など他の足関節底屈筋は一般的に速筋であるのに、なぜヒラメ筋のみが遅筋であるのかよく知られていない。しかし、生後間もない頃はラットヒラメ筋も他の筋と同じような特性を有しているが、3週間の授乳期における重力に抗したヒラメ筋の tonic な活動が slow-twitch fibers の数を増やすという示唆も得られている<sup>29, 39</sup>。これに対し、後肢を懸垂して抗重力筋活動を抑制すると、遅筋化のみならず筋線維横断面積（CSA）の増大も進行しない。このようにヒラメ筋の特性は発育期における重力に抗した筋活動によって獲得されるという示唆も得られている。しかし、当然遺伝的にプログラムされている可能性もあり、必ずしも詳細な解明には至っていない。本稿では、実際の宇宙実験および各種シミュレーション実験の結果をもとに、宇宙の $\mu$ -G 環境への骨格筋及びそれを支配する神経系の適応、更には骨格筋の発育・発達における重力の役割等について述べたい。

## 1. 神経・筋協調能の反応

### A. 筋の動員パターン

#### 宇宙飛行実験：

140 及び 185 日間の宇宙飛行前後で、Kozlovskaya ら<sup>16</sup>は 2 人の宇宙飛行士を対象に測定した立位中の筋電図(EMG)について報告している。立位中の被験者のバランスを崩した場合の腓腹筋における EMG amplitude は飛行後増大した。バランスを回復する時間も、EMG が出現する時間も延長した。このような現象は飛行後 5~6 日間持続した。飛行前レベルまでの回復は被験者によって異なり、それぞれ 11 及び 42 日後に回復した。飛行 5~6 日後には、バランスを崩した際、ヒラメ筋と前脛骨筋が同時に収縮する co-contraction も認められた。

7 日間のスペースシャトル飛行の前・中・後で、立位時の EMG をヒラメ筋と前脛骨筋で比較した研究もある<sup>4</sup>。床に固定した靴を履かせて、80 秒間立位姿勢を保たせたわけであるが、1-G 下では前に 4° 傾いた姿勢で立つ被験者が多かった。ところが、この角度は宇宙では 2~4 倍にも大きくなった。このような現象は飛行 4~5 日間が顕著で、7 日目には軽減した。立位時の EMG amplitude は、宇宙ではヒラメ筋が減少し、前脛骨筋が増大した。視覚を正常に保っても、ブロックしても、似たような現象が認められた。このような前脛骨筋 EMG の上昇は、KC-135 によるパラボリックフライトでの  $\mu$ -G 下でも見られた。宇宙飛行中減少したヒラメ筋の EMG は、帰還直後には飛行前値よりも亢進した。一方、飛行中漸増した前脛骨筋の EMG は、帰還 1 時間後には飛行前のレベルよりも低下し、少なくとも 3 日間は低いままであった。

宇宙飛行に伴う EMG activity の変化は、上述のような拮抗筋間だけでなく、共働筋の速筋・遅筋間にも認められている。サルに足関節底屈運動をさせ、その時内側腓腹筋とヒラメ筋の EMG を記録した研究がある<sup>10</sup>。ロシアの生物衛星(Cosmos)を使った宇宙飛行前後で比較すると、飛行 2 日後にはヒラメ筋に比べて腓腹筋の EMG が増大した。しかし、このような変化は、飛行後 9 日以内に回復したと報告されている。

#### 地上シミュレーション実験：

似たような EMG パターンの変化は、地上における体位変換で、ヒトの下肢血液量を減らした場合にも起きた<sup>28</sup>。Tilting table にヒトを固定し、足関節の足底運動時にヒラメ筋と腓腹筋の EMG を記録した。90° head-up 時と同じような測定を head-down で下肢血液量を減少させた場合にも行った。その結果、発揮張力は等しくても、head-down 時にはヒラメ筋に代わって腓腹筋の動員が増し、上述の宇宙飛行実験と同じような現象が認められた。

図-1 には、成熟ラットに 9 週間の後肢懸垂を施した場合の後肢筋 ENG の変化を示してある<sup>21</sup>。足関節底屈筋であるヒラメ筋(Sol)、足底筋(PI)、外側腓腹筋(LG)の EMG は後肢懸垂したとたんに約 52~76%減少した。2~3 日間は低レベルに保たれたが、その後徐々に回復し、1 週間後にはほぼ懸垂前の床上安静レベルに達した。ところがその後再び低下し始め、懸垂 9 週間目には懸垂開始直後と同レベルになった。懸垂に伴い減少した EMG レベルが 1

週間くらい経つと回復するという現象は、Alford ら<sup>1</sup>によっても報告されている。後肢懸垂は足関節底屈筋の受動的な短縮を誘発することが、EMG の減少と関係していると思われるが、なぜ懸垂1週間後に回復し、その後再び減少するのか、詳細は不明である。懸垂解除直後は、床上安静時にもこれらの筋は動員されなかった。しかし、コントロールレベルに比べると少々低い傾向にあったが、EMG は8週間のケージ内飼育でかなり回復した。

足関節背屈筋である前脛骨筋(TA)のEMG activityは逆に後肢懸垂に伴い亢進した。懸垂を継続すると徐々にコントロールレベルに低下する傾向が見られた。しかし、懸垂解除直後の床上安静時には、顕著なEMGが認められた。足関節底屈による前脛骨筋の伸展と関係していると思われる。しかし、8週間後にはコントロールレベルに回復した。

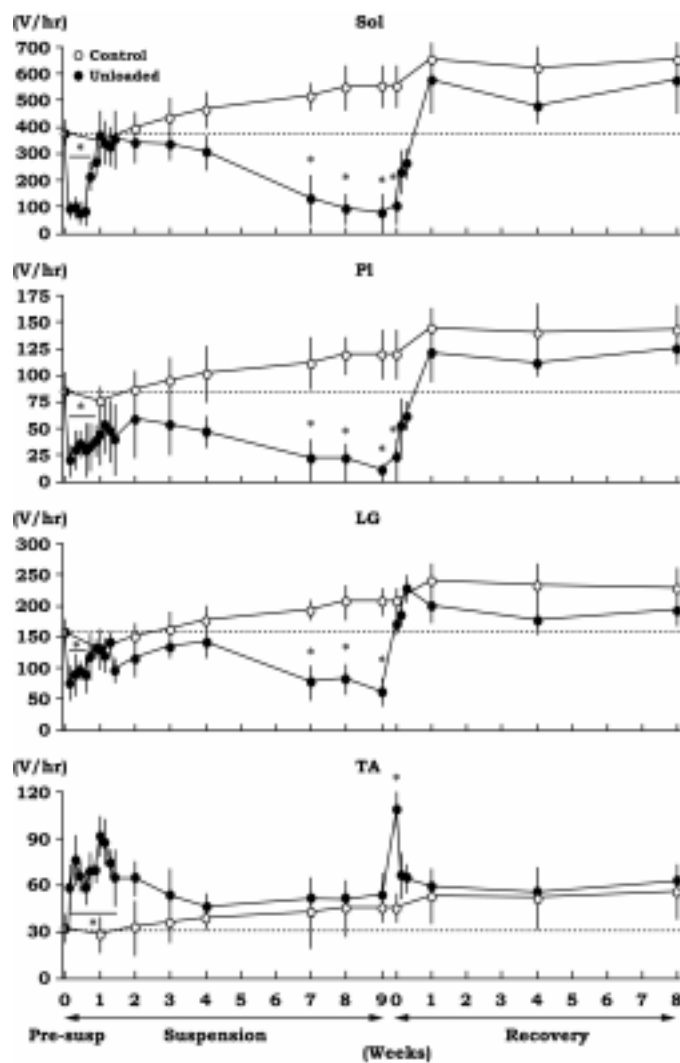


図-1: 9週間の後肢懸垂およびその後のケージ内回復に伴うラット後肢筋筋電図の変化<sup>21</sup>。

\*:  $p < 0.05$  vs. age-matched control.

歩行中のラット後肢 EMG パターンは図-2 に示してある<sup>21</sup>。コントロールラットの EMG はヒラメ筋で顕著であるが、後肢懸垂後はヒラメ筋に代わって前脛骨筋が使われていることがわかる。足底筋および外側腓腹筋の動因も後肢懸垂に伴い抑制された。また、コントロールラットでは拮抗筋は歩行中決して同時に使われることはないが、懸垂ラットでは拮抗筋が同時に収縮する co-contraction も認められた。しかし、このような現象は1週間後には回復した。

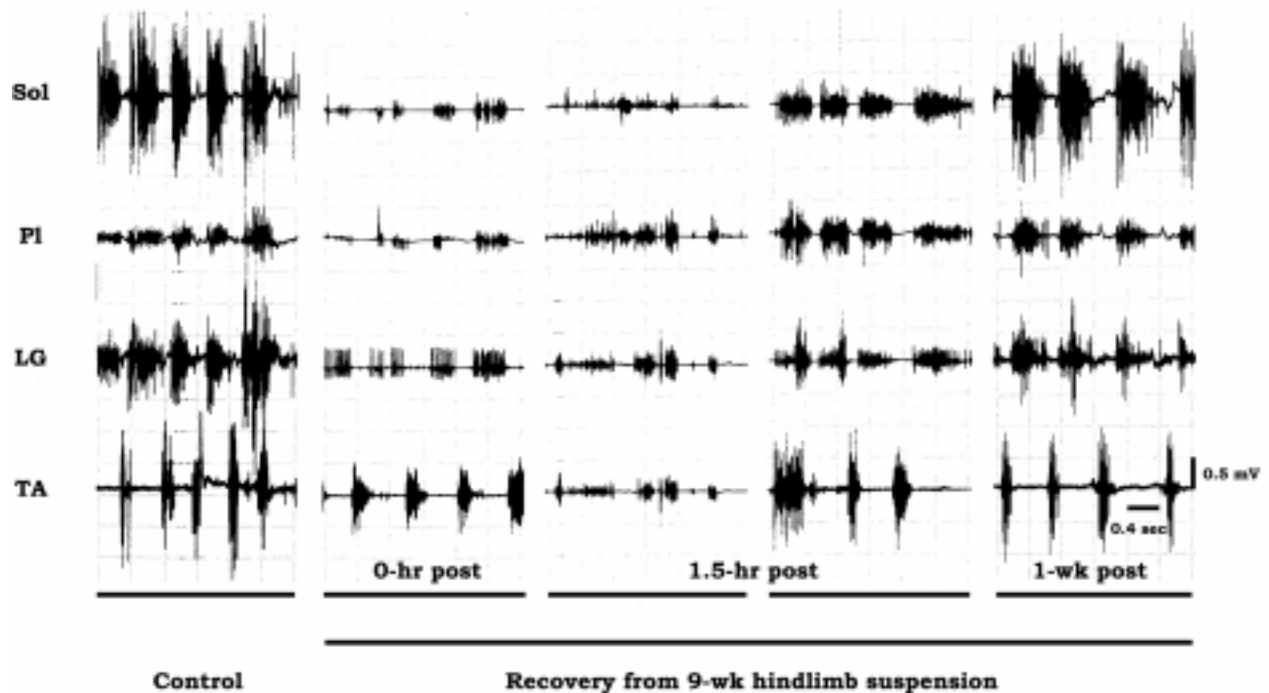


図-2: 9週間の後肢懸垂に伴う成熟ラット後肢筋の歩行時筋電図パターン<sup>21</sup>。

## B. 姿勢制御

### ヒトにおける研究：

Skylab クルーメンバーで、宇宙飛行前後の姿勢維持能力を測定した結果もある（図-3）<sup>11</sup>。図の左側には 3.2 cm 幅のレールに開眼で立った場合、右側には 5.7 cm 幅のレールに閉眼で立った場合の結果を示してある。最大で 50 秒の立位保持をそれぞれ 3 回行い、成績のよかった 2 回の合計（最高 100 秒）をデータとしてある。開眼の場合、2 人の被験者には飛行に影響は見られなかったが、5 人中 3 人では飛行後 1 日目には立位時間が短縮した。閉眼での立位時間は、飛行後 1 日目には全員成績が極端に低下した。このような宇宙飛行の影響は少なくとも飛行後 4 日目までは持続したが、11 日目には回復した。

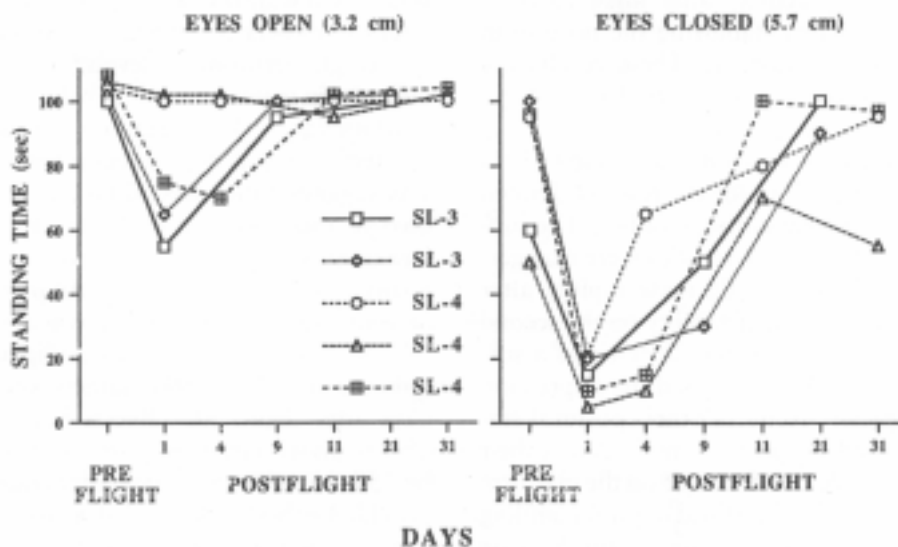


図-3: 宇宙飛行前後の宇宙飛行士における立位保持時間<sup>11</sup>。Skylab (SL)ミッション 3(59日)および 4(84日)に際する実験結果である。

似たような立位バランステストは、Spacelab-1のクルーメンバー(4人)でも実施された<sup>47</sup>。その結果、5.7 cm幅のレール上での立位保持時間は、飛行前の約90秒から、帰還日及びその翌日は約20秒に減少した。しかし、4~6日後には、3人は飛行前値に回復した。台から飛び降りてバランスを保つ能力は、帰還直後では全員低下したが、2~3日後には回復した。このようなバランスの乱れは、筋力低下や着地に対する反応の鈍化、感覚能の低下などに影響されているものと思われる。

#### ラットにおける研究：

9週間にわたるラットの後肢懸垂が head-down position からの落下に対する姿勢制御および着地パターンを調べた結果がある(図-4)<sup>15</sup>。コントロールラットは四肢をショックアブソーバーとしてスムーズに着地したが、懸垂ラットは床に腹を打ちつけて着地した。約30 cmの高さからの落下に伴い、コントロールラットは体幹を腹側に曲げ、後肢を前に引き寄せた。ところが懸垂ラットは、逆に体幹を背側に曲げ、後肢を後方に伸展した。体幹の背屈は背筋に比べて腹筋の筋力が弱い可能性もある。しかし、後肢懸垂は受動的な背筋の短縮と腹筋のストレッチを誘発するので、腹筋または筋線維はむしろ肥大し、筋力は向上していてもおかしくない。また、背筋線維は逆に萎縮していたという結果も得られている<sup>17</sup>。したがって、上述したような背筋と腹筋の筋力の違いが、背屈の原因であるとは思えない。このような現象は約2週間でコントロールレベルに近づいたが、8週間後も完全な回復には至らなかった。

落下中の背筋と頸筋のEMGをみると、コントロールラットに比べて懸垂ラットのEMGレベルは約61~68%も低かった(図-5)<sup>15</sup>。残念ながら腹筋のEMGは記録してなく、腹筋の動因パタ

ーンの詳細は不明であるが、腹側への体幹の屈曲ができない現象から推察すると、腹筋の動因はかなり抑制されているものと思われる。また、体幹は背屈したにもかかわらず背筋および頸筋の動因も抑制されているわけであり、落下時の筋の動因パターンに大きな乱れが生じているのは確かであろう。

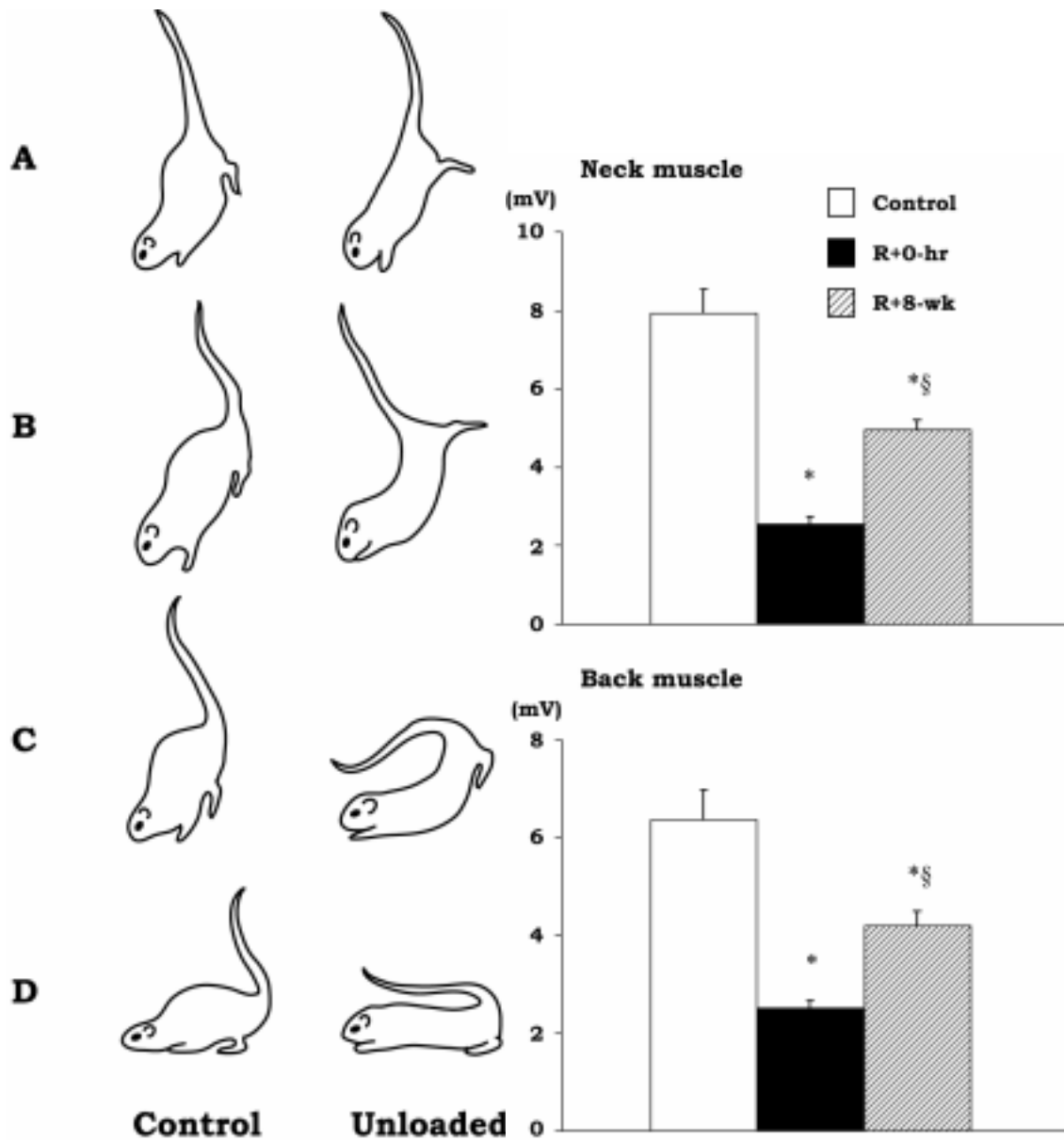


図-4: 9週間の後肢懸垂に伴う成熟ラットの head-down position からの落下に対する着地パターン<sup>15</sup>。

図-5: 9週間の後肢懸垂に伴う成熟ラットの head-down position からの落下に対する背筋および頸筋 EMG レベル<sup>15</sup>。\* and § :  $p < 0.05$  vs. control and R+0-hr.

## II. 骨格筋の反応

### A. サイズおよび筋線維タイプ

#### ヒトにおける研究：

5~11 日間の宇宙飛行前後で、宇宙飛行士（男性 5 名、女性 3 名；年齢 33~47 歳）の外側広筋より得たバイオプシーサンプルの分析結果によると、筋線維 CSA は 11 日間の宇宙飛行により、約 16~36% 萎縮した<sup>7</sup>。外側広筋は slow (type I) 及び fast (type II) fibers の分布がほぼ等しい筋であるが、筋線維タイプごとの萎縮度は、IIb>IIa>I の傾向にあった。5 日間の飛行では有意ではなかったが、11 日間の飛行では type I fibers の分布も減少した。

これに対しヒラメ筋では、 $\mu$ -G 環境暴露のシミュレーションとして利用されるベッドレストへの反応結果が得られている<sup>32, 33, 44, 46</sup>。健常男性被検者に 4 カ月間ベッドレストさせると、有意ではないものの myosin heavy chain (MHC) expression が pure type I である slow fibers の分布が減少する傾向が見られた。また、ベッドレスト前には見られなかった混在型の I+IIa+IIx および IIa+IIx MHC fibers が出現し、速筋化の進行が示唆された。筋線維 CSA の萎縮は pure type I fibers のみに認められた。上述の外側広筋とは異なる反応であるが、宇宙飛行およびベッドレスト中の両筋の活動（または非活動）パターンや筋の特性の違いによるものであろう。また、1 カ月の回復後、type I fibers は代償的に肥大し、むしろベッドレスト前より大きくなった。 $\mu$ -G 暴露後の加 G が筋線維にダメージを起こすという現象<sup>36, 37</sup>と関係があろう。しかし、unloading で減少した筋核数も増える傾向にあるので、ただダメージによる水分量の増加などによるものではなく、タンパク質合成の促進も起こっているものと思われる。

このようなベッドレスト中、負荷のかかった筋運動を処方すると筋線維の変化は防止されるという結果も得られた<sup>32, 33, 44, 46</sup>。ベッドに寝たまの被検者に抗重力服（ペンギンスーツ）を着せ、更にヒラメ筋をストレッチするために足関節を背屈させて、100 ニュートンの負荷がかかる膝の伸展・屈曲運動（15 分 / 時間、10 回 / 日、2 カ月）をさせた場合、筋線維の萎縮は起きなかった。しかし、足関節を強制的に背屈させなかった場合、膝の伸展・屈曲運動の効果は得られなかった。ベッドレスト中の足関節は一般的に底屈しており、後述するようにヒラメ筋は passive に短縮し、張力発揮が抑制されるため、萎縮が進行するものと推察される。また、ヒラメ筋は膝の伸展・屈曲運動には直接関与しないので、膝の運動よりヒラメ筋のストレッチそのものが効果的であったと言えよう。

#### ラットにおける研究：

Spacelab Life Sciences-2 Mission (Space Transport System-58) で 2 週間宇宙飛行した成熟雄 Sprague-Dawley ラットの体重は年齢の同じ地上コントロール群と変わらなかったが、ヒラメ筋重量はコントロールの  $123 \pm 9$  mg に対し、 $87 \pm 2$  mg と有意に低値であった<sup>3</sup>。宇宙飛行ラットの解剖は、地球帰還 4~5 時間以内に行われた。これらの筋重量はスペースシャトル（コロンビア）の打ち上げ直後にサンプリングされたコントロールよりも有意に軽く、2 週間

の飛行中に萎縮が進行したことが明らかである。

宇宙飛行でも後肢懸垂でもラットヒラメ筋には同じような変化が誘発される<sup>25</sup>。MHC isoform expression パターンに対する宇宙飛行または後肢懸垂の影響は、図-6 に示してある。ヒラメ筋の横断切片を pH 8.75 でプレインキュベーションし、myosin ATPase を染色すると、宇宙飛行および後肢懸垂群には（コントロール群にはほとんど見られない）中間的な濃さに染まる筋線維が多く見られた。Monoclonal 抗体を使った分析によると、これらの筋線維の MHC expression は slow でもあり、fast でもあるということがわかった。図-6 における No. 1 の筋線維はアルカリ性でのプレインキュベーションによる myosin ATPase 染色は明るく、酸性では濃く染まっている。また、fast-type 抗体に negative、slow-type 抗体に positive な反応をしており、slow-type であることがわかる。No.2 は全てが逆で、fast-type である。ところが、No. 3 は slow-type 抗体にも fast-type 抗体にも positive な反応を示している。

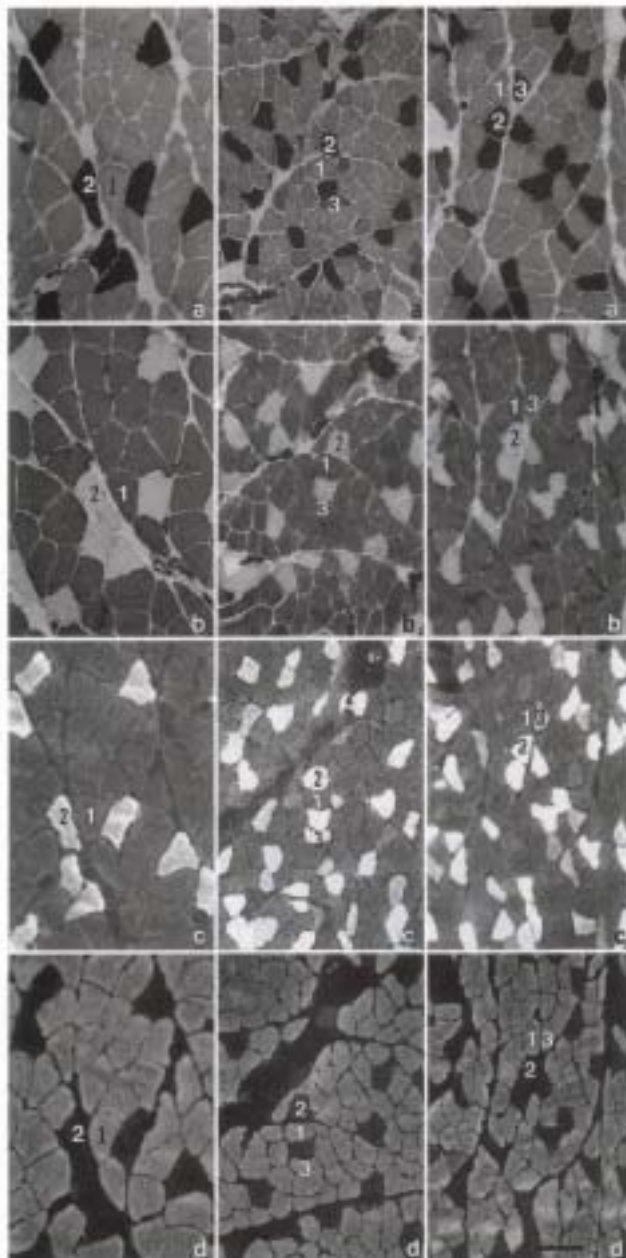




図-6: 地上コントロール(左)、宇宙飛行(中央)、後肢懸垂(右)ラットのヒラメ筋における myosin ATPase およびミオシン重鎖発現の染色<sup>25</sup>。a: pH 8.75 でのプレインキュベーションによる myosin ATPase、b: pH 4.35 でのプレインキュベーションによる myosin ATPase、c: fluorescein ラベルによる fast ミオシン重鎖抗体の染色、d: rhodamine ラベルによる slow ミオシン重鎖抗体の染色。番号が 1 の筋線維は slow な抗体とのみ反応し、番号が 2 の筋線維は fast な抗体のみと反応した。番号が 3 の筋線維は fast および slow の両抗体と反応した。Bar = 100  $\mu$ m。

このような筋線維を電気泳動により分析してみると、宇宙飛行の結果、pure type I および I+IIa MHC fibers が減り、I+IIa+IIx MHC fibers が増えていることがわかる(図-7)<sup>3</sup>。また、地上コントロール群には見られない各種の type II MHC expression を混在する筋線維も出現した。これらは、図-6 の結果と一致するものであり、宇宙飛行等に伴う速筋化は、筋線維タイプが slow から fast に完全に変わるのではなく、もともと slow (type I MHC) であった筋線維に fast な特性が混在してくると言える。

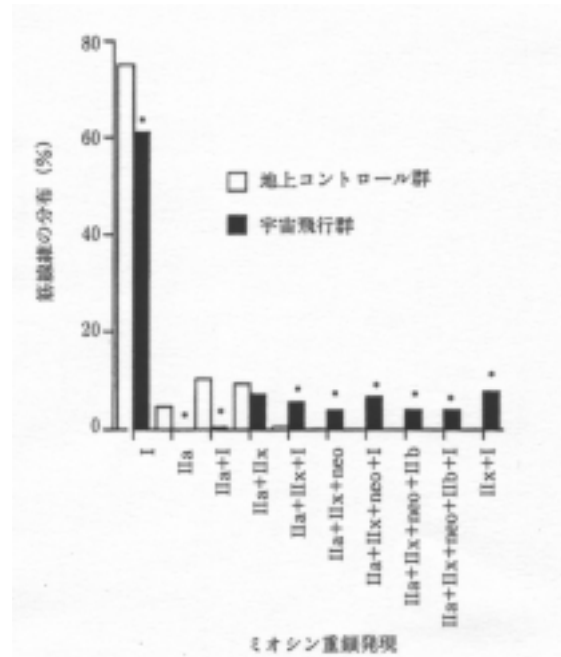


図-7: ミオシン重鎖発現パターンより分類したラットヒラメ筋線維の分布<sup>25</sup>。平均 $\pm$ SEM。\*:  $p < 0.05$  vs. 地上コントロール群。

筋の凍結横断切片で分析された筋線維 CSA に関する結果を MHC 発現パターンの分析により分類された筋線維タイプ別に見ると、宇宙飛行による萎縮は slow-type である type I fibers に顕著であった。中でも、pure type I MHC fibers の萎縮度が大きく、pure type II MHC fibers には萎縮は認められなかった。上述したベッドレストに対するヒトヒラメ筋線維の反応と一致するものである。このように slow-twitch fibers が萎縮しやすいので、おもに slow-twitch fibers によって構成されている筋ほど萎縮すると言える。

## B. 収縮特性

### ラットにおける研究：

筋線維の萎縮に伴い、張力（peak twitch tension および maximum tetanic tension の絶対値）が低下する<sup>9, 34</sup>。また、筋線維タイプの速筋化により、収縮時間や 1/2 弛緩時間の短縮が起こる。しかし、最高収縮速度（Vmax）は高まるという報告<sup>6</sup>と変化しないというもの<sup>9</sup>に二分されている。Single fiber による分析では、ヒラメ筋の slow-twitch fiber では Vmax が亢進したが、腓腹筋<sup>8</sup>や足底筋<sup>35</sup>では変化しなかったと報告されている。宇宙飛行により、ラットヒラメ筋および長指伸筋の twitch/tetanus 比が上昇し、疲労耐性は低下したという報告もあるが<sup>22</sup>、後肢懸垂したヒラメ筋では変化しなかったという結果も得られている<sup>9</sup>。萎縮により最大張力が低下したり、毛細血管から筋線維中央部までの距離が減少するため有酸素性代謝能はむしろ改善されることもその原因であろう。ちなみに、（後述するように）筋線維におけるミトコンドリア酵素活性は変化しないか、むしろ亢進するという報告もある<sup>18, 19, 25</sup>。

### ヒトにおける研究：

長期間ベッドレストに伴うヒトヒラメ筋の収縮特性： 図-8 に 4 ヶ月間のベッドレストに伴うヒトヒラメ筋筋線維直径（A）、最大等尺性張力（Po、B）、単位断面積当たりの最大等尺性張力（Fmax、C）ならびに最大短縮速度（Vo、D）の変化を示した<sup>44</sup>。筋線維直径には、ベッドレスト前に対してベッドレスト 2 ヶ月目に約 8%、4 ヶ月目に約 36%の低下が認められた。しかしその後 1 ヶ月の回復により、筋線維直径はほぼベッドレスト前値に戻った。Po にも同様に、2 ヶ月のベッドレストにより 38%の低下が認められ、更に 4 ヶ月目にはベッドレスト前の値に比べて 76%の低下が観察された。また、4 ヶ月のベッドレスト後の 1 ヶ月の回復により、Po はほぼベッドレスト前値に回復した。ベッドレストに対する Fmax の変化では、ベッドレスト 2 ヶ月と 4 ヶ月の時点において、それぞれ 27%および 42%の低下が認められた。ベッドレスト後 1 ヶ月の回復により、Fmax は増加して回復する傾向が認められたが、ベッドレスト前値に比べ依然低い値を示した。一方、Vo には 2 ヶ月および 4 ヶ月の時点において、それぞれ 82%および 97%の増加が認められた。1 ヶ月の回復後に Vo は低下する傾向を示したものの、ベッドレスト前に比べるとまだ高値であった。

本研究では、Ca<sup>2+</sup>に対する筋線維の感受性は張力 - Ca<sup>2+</sup>濃度関係より得られる pCa50（最大張力の 50%の値をもたらす Ca<sup>2+</sup>濃度）により評価した。ベッドレスト前において pCa50 は 5.92 であったが、ベッドレストにより 2 ヶ月で 5.79、4 ヶ月で 5.68 まで低下した。ベッドレスト後 1 ヶ月の回復により pCa50 は、5.89 まで上昇した。ベッドレスト中にカウンターメジャーを行った Penguin-1 グループでは、ベッドレストによる筋線維直径、Po、Fmax、Vo および pCa50 の変化が抑制された。一方、Penguin-2 グループでも Penguin-1 グループ同様にベッドレストに対する各パラメーターの変化が抑制される傾向にあり、Po および Fmax では有意な低下が、Vo では有意な増加が観察された。

2~4 ヶ月のベッドレストにより、Po、Fmax および筋線維直径の低下ならびに Vo の増加が

認められたこれらの結果は、これまでに報告された 17 日間の宇宙飛行あるいは 17 日間のベッドレストによるヒトの骨格筋収縮特性の変化と同様の結果であった。一般に筋線維の発生する張力は、その断面積に比例すると考えられており、単位断面積当たりの張力である  $F_{max}$  はほとんど変化しないと考えられてきた。しかし、本研究ではベッドレストにより  $F_{max}$  の有意な低下が認められた。筋萎縮に伴う  $F_{max}$  の低下を引き起こすメカニズムは明らかでないが、単位断面積当たりのクロスブリッジ数の低下、thin filament density の減少、クロスブリッジ遷移状態の変化、クロスブリッジの発生する力が変化する可能性などが考えられる。

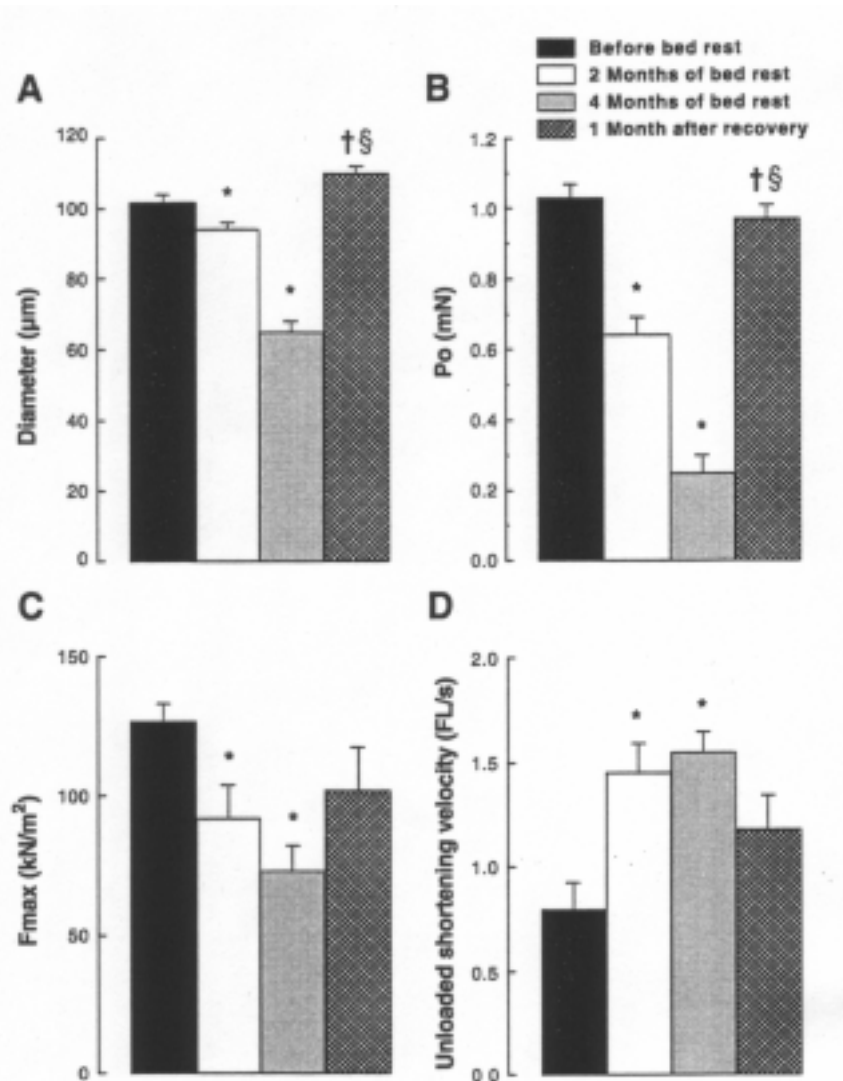


図-8： 4ヶ月間のベッドレストに伴うヒトヒラメ筋筋線維直径 (A)、最大等尺性張力 ( $P_o$ 、B)、単位断面積当たりの最大等尺性張力 ( $F_{max}$ 、C) ならびに最大短縮速度 ( $V_o$ 、D) の変化<sup>44</sup>。平均  $\pm$  SEM。\*, †, and §:  $p < 0.05$  vs. before bed rest, 2 months of bed rest, and 4 months of bed rest, respectively.

萎縮に伴う遅筋線維の速筋化は良く知られている。これまで、多くの研究者により萎縮に伴う $V_o$ の増加が報告されてきた。萎縮に伴う $V_o$ の増加は、ミオシン重鎖の変化すなわち筋線維タイプの変化により説明されてきた。しかし、本研究ではtype 1に分類される遅筋線維においてベッドレストによる $V_o$ の増加が認められた。すなわち、本研究で認められた $V_o$ の増加は、MHCの変化だけでは説明できない。これまで、このtype 1線維における $V_o$ 増加の説明として、thin filament densityの減少によるlattice spacingの拡大が挙げられている。しかしながら、 $V_o$ 増加を引き起こすメカニズムの詳細は未だに明らかでない。

本研究では、ベッドレストにより筋線維の $Ca^{2+}$ に対する感受性の低下が認められた。筋線維の $Ca^{2+}$ 感受性は、thin filament上に存在するtroponin isoformにより大きな影響を受けると考えられている。Troponin isoformには遅筋型と速筋型が存在し、遅筋型に比べ速筋型では低濃度の $Ca^{2+}$ に対しての応答が悪い。したがって、 $Ca^{2+}$ 感受性の低下はtroponin isoformのタイプ変化によるものと考えられる。さらに、萎縮筋では筋小胞体機能の変化も報告されており、細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度変化によるtroponin Cの $Ca^{2+}$ 感受性が変化している可能性も考えられる。また、cooperativityやlattice spacingの変化も筋線維の $Ca^{2+}$ 感受性を左右する因子と知られているが、萎縮に伴いこれらがどのように変化するか明らかでない。萎縮を防止するカウンターメジャーとして、本研究ではPenguin-1およびPenguin-2の二タイプを設定した。Penguin-1では、Penguin-2に比べてヒラメ筋がストレッチされた。本研究の結果から、動的なカウンターメジャーでも筋萎縮とそれに伴う筋収縮機能の変容をある程度抑制できるが、筋線維を静的に伸展させる刺激を与えることで筋萎縮とその影響をほぼ完全に抑制できることが示唆された。

### C. 代謝特性

ラット後肢の全筋ホモジナイズにおけるミトコンドリア酵素活性は一般的に unloading により減少するが<sup>5, 22, 27</sup>、乳酸脱水素酵素活性等は変化しない<sup>5, 27</sup>。これに対し、single fiberではコハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性は unloading で低下したという報告もあるものの<sup>38</sup>、一般的に slow-twitch fiber の SDH 活性は変化しないか、逆にむしろ上昇するという知見が多い<sup>18, 19, 25</sup>。筋線維の萎縮と酵素の減少が平行しておれば、活性の変化はなく、萎縮の進行が酵素の減少を上回っておれば、活性値は高まることになる。筋線維の萎縮と酵素の減少は進行しても、筋線維以外の結合組織は変化しないため、全筋で分析した活性値は低くなると言える。

### D. 筋核数および個々の核が占める細胞質の容積

筋線維は多くの核を有する多核細胞である。筋線維 1 mm あたりの個数は、一般的に fast fiber よりも slow fiber の方が多い。ところが、宇宙飛行により特に slow fiber の核数が減少する<sup>3</sup>。個々の核が占める細胞質の容積にも type I fiber に有意な影響が見られ、宇宙飛行群が低値であった。筋線維 CSA と核数 (/mm)には正の相関関係があり、大きな筋線維ほど核

数は多いわけであるが、核数の減少よりも筋線維の萎縮が先行することが示唆される。核数減少の原因としてはアポトーシス<sup>2</sup>などが考えられるが、詳細なメカニズムは不明である。宇宙における筋核数の減少には、unloadingの他に宇宙放射線の影響も無視できないが、地上での後肢懸垂に対しても同じような現象が起こることから<sup>23</sup>、unloadingの影響が主たるものであろう。

### III. 神経系の反応

#### A. 神経線維のサイズ及び酵素活性

宇宙飛行は神経系にも影響を及ぼすという結果も得られている<sup>12, 13</sup>。2週間の宇宙飛行は、ラットの前角外側最後部（腰部の第5および第6セグメント）に分布する $\alpha$ -運動ニューロンで、サイズが500~900  $\mu\text{m}^2$ の中型細胞体におけるSDH活性の低下をもたらした（図-9）<sup>12</sup>。細胞体サイズとSDH活性からみて、これらの $\alpha$ -運動ニューロンの多くは遅筋線維を支配しているものと思われる。どちらが引き金となっているのかは不明であるが、 $\mu$ -G暴露に対する遅筋線維に特異的な反応には神経の影響も関与していることが明らかである。地球帰還後9日間の回復期間を与えても、低下したSDH活性は低いままであった。後根神経節（腰部第5セグメント）に分布する感覚ニューロンでは、細胞体サイズが1,000  $\mu\text{m}^2$ 以上の大型ニューロンでSDH活性の低下が認められた（図-10）<sup>13</sup>。このような宇宙飛行の影響は、9日間の回復期を経過しても継続していた。これらのニューロンは、おもにIaまたはIIの筋感覚器（筋紡錘）より由来する求心性神経線維を有する感覚ニューロンであると考えられる。SDH活性とニューロンサイズの調節因子は別のものであることを示唆する現象であるのかもしれないが、 $\alpha$ -運動ニューロンおよび感覚ニューロンのサイズは、全く宇宙飛行の影響は受けなかった。

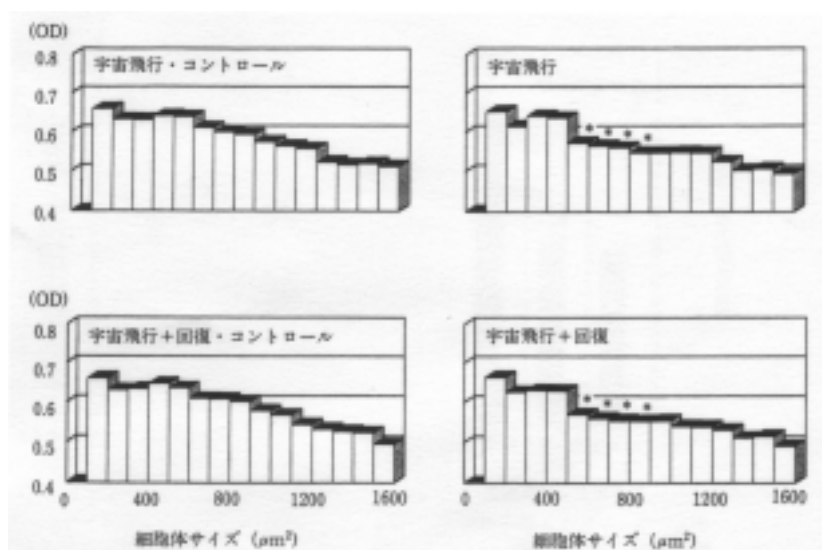


図-9: ラット脊髄(腰部第6セグメント)の前角外側最後部における運動ニューロンの細胞体サイズとコハク酸脱水素酵素活性の平均値<sup>12</sup>。OD: 吸光度。\*:  $p < 0.05$  vs. コントロール。

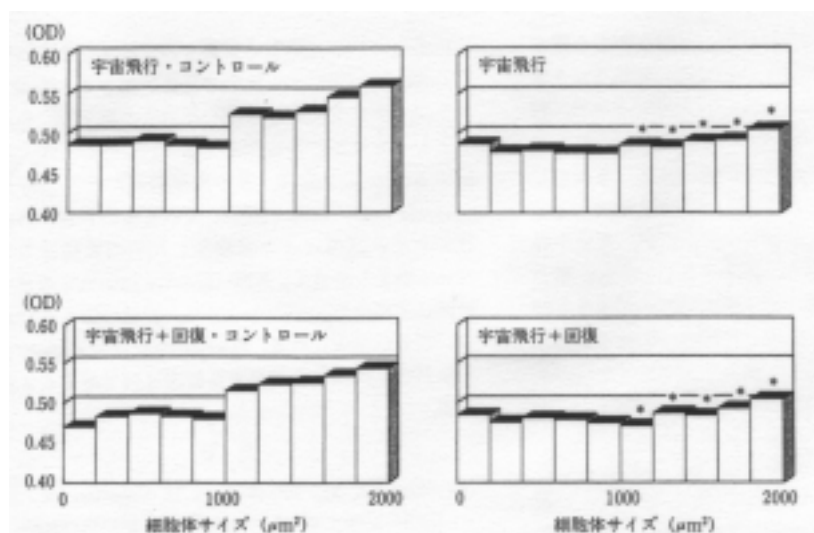


図-10: ラット後根神経節（腰部第5セグメント）における感覚ニューロンの細胞体サイズとコハク酸脱水素酵素活性の平均値<sup>13</sup>。OD: 吸光度。\*:  $p < 0.05$  vs. コントロール。

## B. 神経活動パターン

### 急性の $\mu$ -G 暴露がヒトにおける神経・筋活動に及ぼす影響:

我々は、 $\mu$ -G環境に対する神経・筋機能の適応メカニズムを追求する一連の研究を実施しているが、ヒトのベッドレストやtilting tableを用いた急性の体位変換など、主にシミュレーションモデルを利用している。しかし、これらのモデルでは抗重力筋活動は抑制できても、身体各部にかかる重力は除去できない。従って、真の $\mu$ -G暴露への反応の追求が必須である。そこで、急性の真の $\mu$ -G暴露に対する座位または立位のヒト僧帽筋及び広背筋のEMGおよびヒラメ筋におけるHoffman-reflexを追求するため、ダイヤモンドエアサービス社の小型ジェット機（MU-300およびG-11）によるパラボリックフライト中の1~2-G及び $\mu$ -G下におけるこれらの活動変化を記録した。

#### a. Hoffman-reflex

座位の場合も立位の場合も、刺激からM及びH波の発現までの時間（潜時）には、パラボリックフライト中顕著な変化は認められなかった<sup>20</sup>。また、1-G下での値に比べて、M波の振幅には、パラボリックフライトの影響は見られなかったが、H波の振幅は $\mu$ -G暴露中4倍以上も亢進した（図-11）。しかし、その前後の2-または1.5-Gの影響は受けなかった。H/M比も、 $\mu$ -G暴露中亢進したが、2-または1.5-Gの影響は受けなかった。

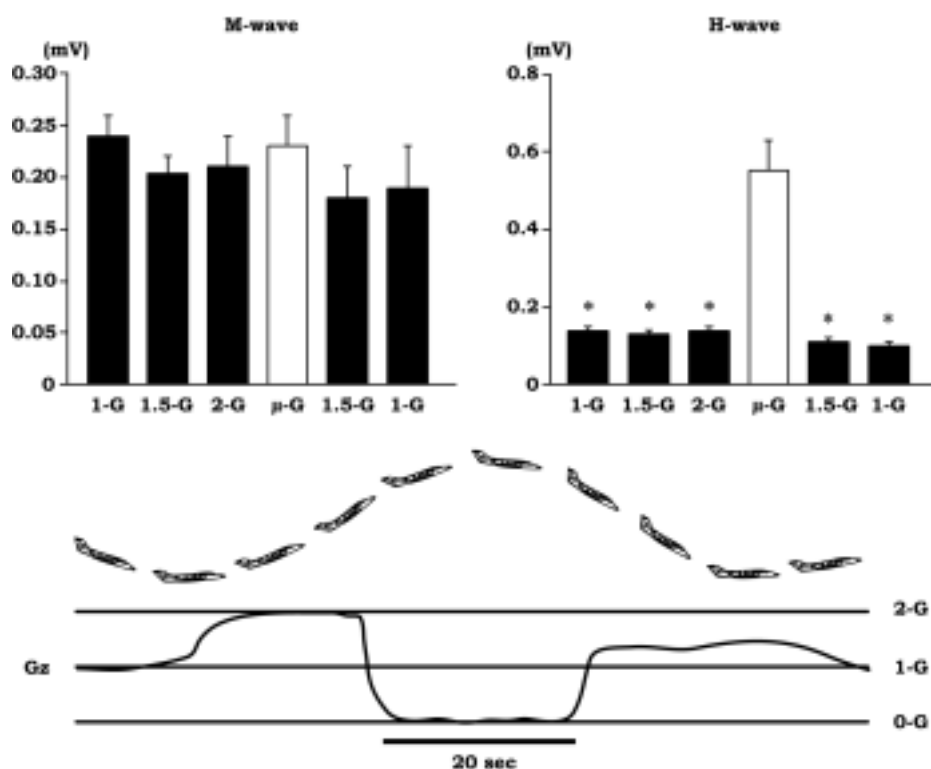


図-11: 小型ジェット機の弾道飛行による重力の変化に伴うヒトヒラメ筋における Hoffmann-reflex<sup>20</sup>。平均 ± SEM。\*:  $p < 0.05$  vs.  $\mu$ -G。

#### b. 僧帽筋及び広背筋 EMG

パラボリックフライト中の典型的な EMG は、1-G から 2-G に移行するにつれ、両筋ともに活動が増した。ところが、 $\mu$ -G に暴露されたとたんに、両筋の EMG は減少した。特に背筋では顕著であった。20 秒間の  $\mu$ -g 暴露中は、両筋の EMG 抑制は維持された。しかし、その後の加 G に伴い、両筋の EMG は即回復した。1-G 環境での EMG レベルに比べて、2-G 下では顕著に増加した。ところが、 $\mu$ -G に暴露に伴い有意に減少し、その後 1.5-G 下では再び 1-G 下以上のレベルまで増加した。

#### 急性の $\mu$ -G 暴露がラットにおける神経・筋活動に及ぼす影響 :

実験室ではシミュレーションモデルである後肢懸垂中に対する反応を追求しているが、後肢筋の抗重力筋活動は抑制できても、身体全体にかかる重力の影響は除去できない。従って、動物実験においても真の  $\mu$ -G 暴露が必須である。従って、本実験では急性の真の  $\mu$ -G 暴露に対するラット後肢筋の EMG 及び運動神経の活動パターンを追求した。

a. ヒラメ筋、外側腓腹筋、及び前脛骨筋の EMG

ヒラメ筋EMGは、 $\mu$ -G暴露に伴い消失した。外側腓腹筋にも似たような傾向が見られたが、前脛骨筋のEMGはむしろ亢進することも示唆された。更に、 $\mu$ -G暴露中にこれら3筋が同時に収縮する現象も認められた。ヒラメ筋EMGの積分値は $\mu$ -G下でもゼロにはならなかったものの、顕著に減少した。1-Gから2-Gに上昇するにつれて、EMGレベルは漸増した。また、 $\mu$ -G暴露終了後には即回復したが、暴露前後の同一1.5-G下のレベルを比較すると、暴露後のEMGレベルが高かった。

b. 運動神経（脊髄の L<sub>5</sub> レベルにおける遠心性および求心性線維）の活動パターン

求心性神経線維の活動にも、ヒラメ筋 EMG と似たようなパターンの反応が見られた(図-12)。しかし、 $\mu$ -G 暴露に伴う減少の程度は、マイナーであった。遠心性線維の活動には、顕著な影響は認められなかった。

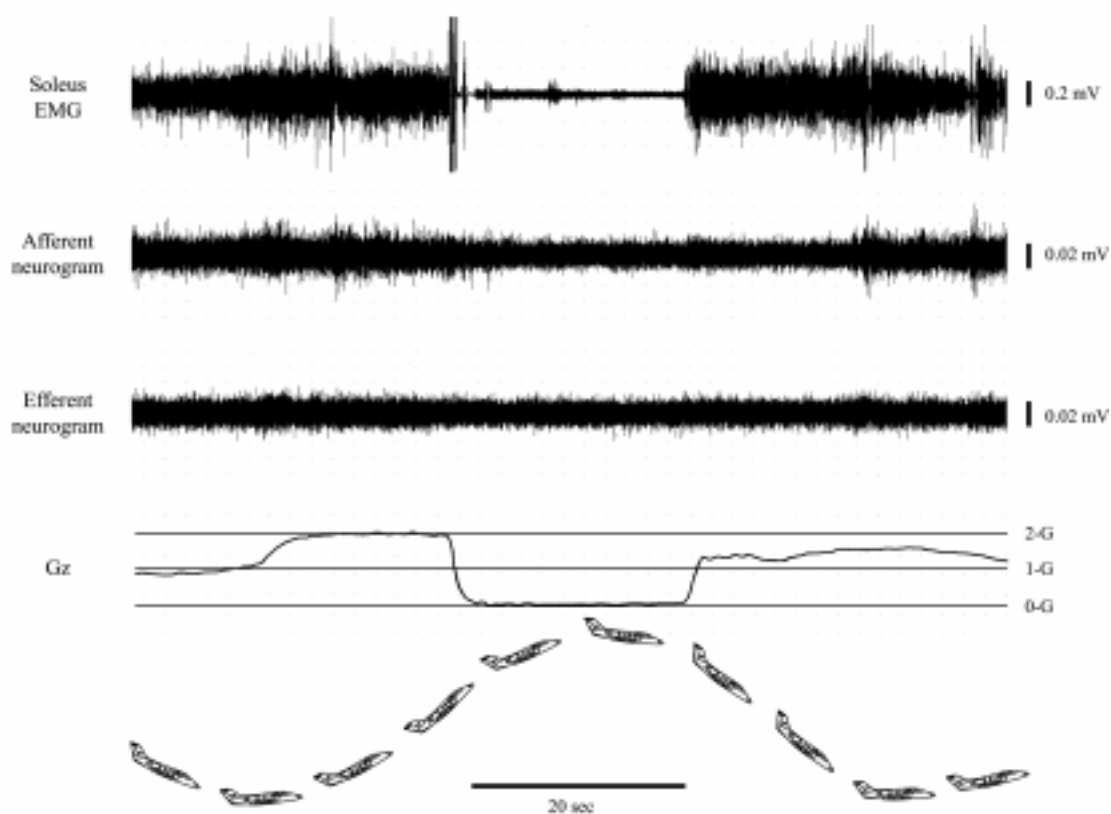


図-12: 小型ジェット機の弾道飛行による重力の変化に伴うラットヒラメ筋筋電図 (EMG)、求心性および遠心性 neurogram の変化パターン。



## IV. 発育・発達

成熟ラットヒラメ筋は遅筋であるが、足底筋および前脛骨筋は速筋である。遺伝的にプログラムされた特性である可能性もある。しかしながら、このような違いが何に起因して誘発されるのか詳細は明らかでない。そこで、我々は骨格筋の発育・発達における重力または筋の抗重力活動の役割を追求している<sup>29, 39</sup>。

新生ラットを生後4日目から3ヶ月目まで後肢懸垂した場合、体重の増加に比例してヒラメ筋の絶対重量は徐々に増加したものの、体重比の相対重量は全く変化しなかった（図-13）。脛骨等の後肢骨長は伸びたために、ヒラメ筋および筋線維長はコントロールラットとほぼ同程度延長したが、筋CSAは増大しなかった。ところが、同じ足関節底屈筋である足底筋の発育は、後肢懸垂により少々抑制されたものの、有意な重量増加が認められた。また、足関節背屈筋である前脛骨筋の発育は、全く後肢懸垂の影響を受けなかった。骨格筋によって異なるこのような違いは何に起因しているのか不明であるが、少なくともヒラメ筋の発育には、重力に抗した活動が必須であることが示唆される。その後、3ヶ月のケージ内飼育によって、ヒラメ筋重量はコントロールレベルに近づいたが、完全な回復には至らなかった。また発育期の後肢懸垂は、ヒラメ筋線維の遅筋化に加えて、核数の増加も抑制するという結果も得られている<sup>29</sup>。

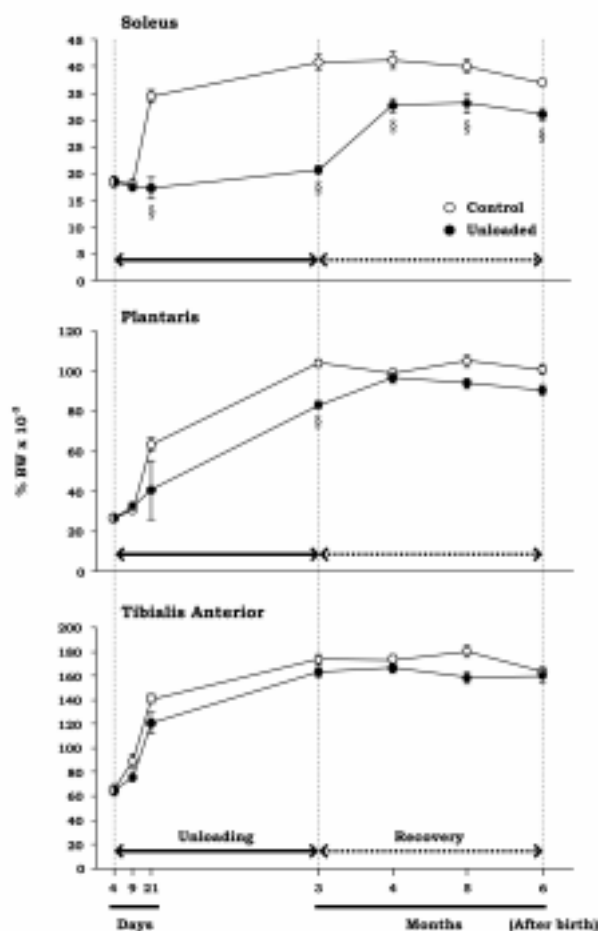


図-13: 生後4日目から3ヶ月目までの後肢懸垂に伴うラット後肢筋重量の変化。§:  $p < 0.05$  vs. age-matched control.

## V. 萎縮の原因

ラットヒラメ筋に電極を埋入し、EMG を連続記録すると、図-1 に示すように後肢を床につけた姿勢をしている時は EMG は常に active であるが、尾をつかんで後肢を床から離すととたんに EMG は消失する<sup>1, 21, 30</sup>。ところが、後肢の懸垂をそのまま継続すると、次第に EMG は回復し、1 週間もすると正常に戻る。しかしながら、筋の萎縮は進行する<sup>43</sup>。従って、このような萎縮は筋の不使用 (disuse) によるものではないと言える。

ラット後肢筋の中でも、足関節屈 (背屈) 筋 (長指伸筋、前脛骨筋) よりも同伸 (底屈) 筋 (ヒラメ筋、足底筋、腓腹筋) が萎縮しやすいことはよく知られている<sup>14, 27</sup>。足関節屈筋に比べて、同伸筋の長さは、足関節角度に応じて大きく変化する。後肢を床から離すと、足関節が伸びる (底屈する) ので、成熟ラットではヒラメ筋が 1 cm 以上も passive に短縮する<sup>24, 30</sup>。短縮の度合いがあるレベルを越えてしまうと、たとえ EMG は出ている筋は張力を発揮し得なくなってしまう<sup>24, 30</sup>。こういう状態では、求心性の neural input も消失または減少する<sup>31</sup>。ところが、懸垂中のラット足関節を背屈固定し、筋をストレッチし、張力発揮を可能にすると懸垂に伴う萎縮は防止することができる<sup>34</sup>。従って、抗重力筋活動の抑制に起因した萎縮の原因の一つとして、張力発揮の低下またはそれに付随した求心性 neural input の減少が挙げられよう。

しかしながら、同一筋の中でも、fast-twitch なものに比べて、slow-twitch fibers が萎縮しやすいことから、筋長の変化に起因した張力発揮だけが、筋線維萎縮の原因であるとは言えない。上述したように、後肢懸垂中の EMG は筋活動を必ずしも反映しない。しかし、ケージ内ラットにおける EMG activity を比較すると、slow-twitch なヒラメ筋の 1 日の総活動量は fast-twitch な内側腓腹筋および前脛骨筋よりも 10 および 20 倍も多い<sup>1</sup>。従って、unloading に伴う活動量の減少度は、fast-twitch fibers よりも slow-twitch fibers が大きいことも示唆され、slow-twitch fibers の萎縮が顕著である原因の一つであろう。

## VI. 速筋化の原因

クレアチンアナログの投与によりクレアチンを枯渇させると、ラットの筋中高エネルギーリン酸レベルが低下する<sup>41, 42</sup>。筋中高エネルギーリン酸の長期間の低下により、ATP turnover rate およびミトコンドリアエネルギー代謝が亢進すると共に、遅筋化が起こる<sup>41, 42</sup>。逆にクレアチンを投与すると、筋中高エネルギーリン酸レベルが亢進するが、ATP turnover rate の鈍化やミトコンドリア酵素活性およびそれと正の関係がある $\beta$ -受容体数の低下も起こる<sup>26, 40</sup>。普通食を与えていたラットに単にクレアチンを投与しても速筋化は起きないが、クレアチンアナログ投与により遅筋化した筋は速筋化する<sup>41, 42</sup>。このような結果は、筋中高エネルギーリン酸レベルが筋線維タイプに影響することを示唆するものである。

短縮した状態で懸垂した筋では、含有高エネルギーリン酸レベルが増大し、懸垂中のストレッチにより、筋中高エネルギーリン酸レベルは正常に保たれる<sup>45</sup>。短縮筋では張力が発揮されないため、ATP の分解が減少するものと思われる。その結果、ATP turnover rate は鈍化し、

ATP はむしろ蓄積されてしまうものと推察される。筋が短縮した状態で後肢懸垂すると萎縮し、ストレッチしておくことと萎縮しないことは上述したが、ストレッチは速筋化も防止する<sup>45</sup>。従って、筋線維の fast-twitch 化は、張力発揮抑制に起因した ATP turnover rate の鈍化と関係しているものと思われる。クレアチン枯渇により遅筋化した筋の容積はコントロール群より小さく、ATP turnover rate の亢進または維持は速筋化防止にはなっても、萎縮の防止にはならないことが示唆される。Gravitational unloading によって筋萎縮と速筋化を誘発する要因は別であることがわかる。

#### 謝辞

本研究は(財)日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクトの一環として行ったものである。

#### 参考文献

1. Alford EK, Roy RR, Hodgson JA, Edgerton VR: Electromyography of rat soleus, medial gastrocnemius, and tibialis anterior during hind limb suspension. *Exp Neurol* 96: 635-649, 1987
2. Allen DL, Linderman JK, Roy RR, Bigbee AJ, Grindeland RE, Mukku V, Edgerton VR: Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. *Am J Physiol* 273 (Cell Physiol 42): C579-C587, 1997
3. Allen DL, Yasui W, Tanaka T, Ohira Y, Nagaoka S, Sekiguchi C, Hinds WE, Roy RR, Edgerton VR: Myonuclear number and myosin heavy chain expression in rat soleus single muscle fibers after spaceflight. *J Appl Physiol* 81: 145-151, 1996
4. Clement G, Lestienne F: Adaptive modifications of postural attitude in conditions of weightlessness. *Exp Brain Res* 72: 381-389, 1988
5. Desplanches D, Mayet MH, Sempore B, Flandrois R: Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle. *J Appl Physiol* 63: 558-563, 1987
6. Diffie GM, Caiozzo VJ, Herrick RE, Baldwin KM: Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after hindlimb suspension. *Am J Physiol* 260 (Cell Physiol 29): C528-C534, 1991
7. Edgerton VR, Zhou M-Y, Ohira Y, Klitgaard H, Jiang B, Bell G, Harris B, Saltin B, Gollnick PD, Roy RR, Day MK, Greenisen M: Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. *J Appl Physiol* 78: 1733-1739, 1995
8. Gardetto PR, Schluter JM, Fitts RH: Contractile function of single muscle fibers after hindlimb suspension. *J Appl Physiol* 66: 2739-2749, 1989
9. Herbert ME, Roy RR, Edgerton VR: Influence of one-week hindlimb suspension and

- intermittent high-load exercise on rat muscles. *Exp Neurol* 102: 190-198, 1988
10. Hodgson JA, Bodine-Fowler SC, Roy RR, de Leon RD, de Guzman CP, Kozlovskaya I, Sirotta M, Edgerton VR: Changes in recruitment of Rhesus soleus and gastrocnemius muscles following a 14 day spaceflight. *Physiologist (Suppl)*: S102-S103, 1991
  11. Homick JL, Reschke MF: Postural equilibrium following exposure to weightless space flight. *Acta Otolaryngol* 83: 455-464, 1977
  12. Ishihara A, Ohira Y, Roy RR, Nagaoka S, Sekiguchi C, Hinds WE, Edgerton VR: Influence of spaceflight on succinate dehydrogenase activity and soma size of rat ventral horn neurons. *Acta Anat* 157: 303-308, 1996
  13. Ishihara A, Ohira Y, Roy RR, Nagaoka S, Sekiguchi C, Hinds WE, Edgerton VR: Effects of 14 days of spaceflight and nine days of recovery on cell body size and succinate dehydrogenase activity of rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 81: 275-279, 1997
  14. Jaspers SR, Tischler ME: Atrophy and growth failure of rat hindlimb muscles in tail-cast suspension. *J Appl Physiol: Respir Environ Exer Physiol* 57: 1472-1479, 1984
  15. Kawano F, Nomura T, Kang MS, Lee JH, Han EY, Chiu YC, Sato Y, Ishihara A, Ohira Y: Effects of 9 weeks of hindlimb unloading on motor performances in adult rats. *J Gravit Physiol* 7: p115-p116, 2000
  16. Kozlovskaya IB, Kreidich YuV, Oganov VS, Koserenko OP: Pathophysiology of motor functions in prolonged space flights. *Acta Astronaut* 8: 1059-1072, 1981
  17. 久米秀和 : 9 週間の後肢懸垂がラットの背筋に及ぼす影響. 鹿屋体育大学卒業論文、2000
  18. Martin TP, Edgerton VR, Grindeland RE: Influence of spaceflight on rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 65: 2318-2325, 1988
  19. Miu B, Martin TP, Roy RR, Oganov V, Ilyina-Kakueva E, Marini JF, Leger JJ, Bodine-Fowler SC, Edgerton VR: Metabolic and morphologic properties of single muscle fibers in the rat after spaceflight, *Cosmos* 1887. *FASEB J* 4: 64-72, 1990
  20. Nomura T, Kawano F, Ishihara A, Sato Y, Mitarai G, Iwase S, Kamiya A, Mano T, Ohira Y: Enhanced Hoffman-reflex in human soleus muscle during exposure to microgravity environment. *Neurosci Lett* 316: 55-57, 2001
  21. Nomura T, Kawano F, Sato Y, Ishihara A, Ohira Y: Effects of 9 weeks of hindlimb suspension on neuromuscular activity in rat. *J Gravit Physiol* 7: P113-P114, 2000
  22. Oganov VS, Potapov AN: On the mechanisms of changes in skeletal muscles in the weightless environment. *Life Sci Space Res* 14: 137-143, 1976
  23. Ohara M: Investigation of the mechanism responsible for the atrophy in rat hindlimb muscles. Master's Thesis, National Institute of Fitness and Sports, 1998

24. Ohira Y, Edgerton VR: Neuromuscular adaptation to gravitational unloading or decreased contractile activity. *Advance Exer Sports Physiol* 1: 1-12, 1994
25. Ohira Y, Jiang B, Roy RR, Oganov V, Ilyina-Kakueva E, Marini JF, Edgerton VR: Rat soleus muscle fiber responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension. *J Appl Physiol* 73, Suppl: 51S-57S, 1992
26. Ohira Y, Saito K, Wakatsuki T, Yasui W, Suetsugu T, Nakamura K, Tanaka H, Asakura T: Responses of  $\beta$ -adrenoceptor in rat soleus to phosphorus compound levels and/or unloading. *Am J Physiol* 266 (Cell Physiol 35): C1257-C1262, 1994
27. Ohira Y, Tabata I, Shibayama H, Ohira M: Effects of head-down tilt suspension on mass and enzymatic profiles in various types of muscles. In *Biological Sciences in Space 1986*, eds by Watanabe S, Mitarai G, Mori S, MYU Research, Tokyo, 1987, pp 129-134
28. 大平充宣、田中隆人、塩川勝行、井上尚武：ヒトにおけるヒラメ筋及び腓腹筋の活動に対する下肢 血液分布の影響. *宇宙生物科学* 9: 174-175, 1995
29. Ohira Y, Tanaka T, Yoshinaga T, Kawano F, Nomura T, Nonaka I, Allen AL, Roy RR, Edgerton VR: Ontogenetic, gravity-dependent development of rat soleus muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: C1008-C1016, 2001
30. Ohira Y, Wakatsuki T, Yasui W, Sugawara S, Koyanagi K, Kobayashi N: Effects of tension production and/or neural activity on the regulation of muscle mass during hindlimb suspension in rats. *Proc 3rd Int'l Symp Space Med Nagoya 1992*, 1992, pp 299-305
31. 大平充宣, 安井渉, 刈谷文彦, 開発健一: Unloading に伴う求心性 input と筋萎縮の関係. *宇宙生物科学* 6: 258-259, 1992
32. Ohira Y, Yoshinaga T, Nonaka I, Ohara M, Yoshioka T, Yamashita-Goto K, Izumi R, Yasukawa K, Sekiguchi C, Shenkman BS, Kozlovskaya IB: Histochemical responses of human soleus muscle fibers to long-term bedrest with or without countermeasure. *Jpn J Physiol* 50: 41-47, 2000
33. Ohira Y, Yoshinaga T, Ohara M, Nonaka I, Yoshioka T, Yamashita-Goto K, Shenkman BS, Kozlovskaya IB, Roy RR, Edgerton VR: Myonuclear domain and myosin phenotype in human soleus following bed rest with or without loading. *J Appl Physiol* 87: 1776-1785, 1999
34. Ohira Y, Yoshinaga T, Yasui W, Ohara M, Tanaka T: Effects of hindlimb suspension with stretched or shortened muscle length on contractile properties of rat soleus. *J Appl Biomech* 16: 80-87, 2000
35. Reiser PJ, Kasper CE, Moss RL: Myosin subunits and contractile properties of single fibers from hypokinetic rat muscles. *J Appl Physiol* 63: 2293-2300, 1987

36. Riley DA, Ellis S, Giometti CS, Hoh JFY, Ilyina-Kakueva EI, Oganov VS, Slocum GR, Bain JLW, Sedlak FR: Muscle sarcomere lesions and thrombosis after spaceflight and suspension unloading. *J Appl Physiol* 73: 33S-43S, 1992
37. Riley DA, Ellis S, Slocum GR, Sedlak FR, Bain JLW, Krippendorf, Lehman CT, Macias MY, Thompson JL, Vijayan K, De Bruin JA: In-flight and postflight changes in skeletal muscles of SLS-1 and SLS-2 spaceflown rats. *J Appl Physiol* 81: 133-144, 1996
38. Roy RR, Bello MA, Bouissou P, Edgerton VR: Size and metabolic properties in rat fast-twitch muscles after hindlimb suspension. *J Appl Physiol* 62: 2348-2357, 1987
39. Tanaka T: Effects of gravitational loading and/or aging on fiber differentiation in rat soleus. Master's Thesis, National Institute of Fitness and Sports, 1997
40. Tanaka T, Ohira Y, Danda M, Hatta H, Nishi I: Improved fatigue resistance not associated with maximum oxygen consumption in creatine-depleted rats. *J Appl Physiol* 82: 1911-1917, 1997
41. Wakatsuki T, Ohira Y, Nakamura K, Asakura T, Ohno H, Yamamoto M: Changes of contractile properties of extensor digitorum longus in response to creatine-analogue administration and/or hindlimb suspension in rats. *Jpn J Physiol* 45: 979-989, 1995
42. Wakatsuki T, Ohira Y, Yasui W, Nakamura K, Asakura T, Ohno H, Yamamoto M: Responses of contractile properties in rat soleus to high-energy phosphates and/or unloading. *Jpn J Physiol* 44: 193-204, 1994
43. Winiarski AM, Roy RR, Alford EK, Chiang PC, Edgerton VR: Mechanical properties of rat skeletal muscle after hind limb suspension. *Exp Neurol* 96: 650-660, 1987
44. Yamashita-Goto K, Okuyama R, Honda M, Kawasaki K, Fujita K, Yamada T, Nonaka I, Ohira Y, Yoshioka T: Maximal and submaximal forces of slow fibers in human soleus after bed rest. *J Appl Physiol* 91: 417-424, 2001
45. Yasui W: Effects of activity and/or high-energy phosphate contents on mass and fiber type in rat hindlimb muscles. Undergraduate Thesis, National Institute of Fitness and Sports, 1993
45. Yoshinaga T: Effects of long-term bedrest on soleus muscle fiber in human. Master's Thesis, National Institute of Fitness and Sports, 1998
47. Young LR, Oman CM, Watt DG, Money KE, Lichtenberg BK: Spatial orientation in weightlessness and readaptation to Earth's gravity. *Science* 225: 205-208, 1984