《原 著》

廃用性筋萎縮に対する等尺性運動の効果と加齢の影響

山内 秀樹* 米本 恭三*

Effect of Isometric Exercise on the Soleus Muscle Atrophy Induced by Reduced Use with Reference to Ageing

Hideki YAMAUCHI,* Kyozo YONEMOTO*

Abstract: This study was undertaken to investigate contractile responses of the soleus muscle to hindlimb suspension (HS) and the effects of isometric exercise during HS in the adult (4 months old) and old (20 months old) rats. In adult and old rats, soleus wet weight decreased by 39% and 41% and maximum tetanic tension decreased by 70% and 75% during 3 weeks of HS. Isometric exercise (stational support on a grid at 80° with a load equal to 30% of body weight attached to the tail for 30 min per day, 6 days per week) counteracted the decreases in the soleus wet weight and maximum tetanic tension by HS but was less effective in old rats than in adult rats. These results indicate that isometric exercise can counteract loss of force-generating capacity by reduced use. Moreover, although the ageing process did not seem to affect the degree of the soleus muscle atrophy caused by reduced use, it did influence the effects of isometric exercise on the soleus muscle atrophy. (Jpn J Rehabil Med 1997; 34: 46-51)

要 旨: 若年(4カ月齢), 老齢(20カ月齢)ラットに後肢懸垂を実施し, 骨格筋の萎縮に対する活動制限期間中の等尺性運動の影響を収縮張力の変化から検討した。ヒラメ筋の湿重量, 最大張力は若年, 老齢期ともに後肢懸垂により著しく低下し, その低下率に加齢の影響はみられなかった。後肢懸垂に伴う最大張力の低下に対する等尺性運動の軽減効果は老齢期に比べ, 若年期で高い結果であった。以上の結果は, 活動低下に伴う筋の廃用性萎縮に対する運動効果は加齢に影響されることを示唆する。活動制限期間中の運動効果は老齢期においても認められることから, 筋萎縮進行の防止策としての筋運動の有用性が示された。(リハ医学 1997; 34: 46-51)

Key words: 加齢(ageing), 筋萎縮(muscular atrophy), 等尺性運動(isometric exercise)

結 言

筋萎縮は疾病による長期臥床やギプス固定などの活動制限により引き起こされ, 日常散見される現象である。筋萎縮に伴う筋力低下は日常生活での身体活動を制限し, QOL を低下させる。筋萎縮進行過程において筋萎縮を軽減することは, 萎縮した筋の生理的な筋機能の早期回復を図る一方策と考えられる。それ故, 筋萎縮に対する防止法を検討することは臨床医学的に重要な課題であると考え。筋萎縮は筋蛋白質の合成

と分解の動的平衡が分解に傾いた場合に起こると考えられる¹⁾。したがって, 筋萎縮刺激条件下において, 相対的に筋蛋白質合成を高める刺激を与えることにより筋萎縮は軽減されると推察される。このような観点から, 活動制限期間中の運動負荷²⁻⁵⁾の筋萎縮に対する効果が検討されており, 程度は様々であるが, 運動が筋萎縮進行を軽減することが示されている。

一般に, 加齢に伴い筋蛋白質合成能は低下する^{6, 7)}。したがって, 活動低下に伴う筋萎縮や運動効果は加齢の影響を受けると思われる。しかし, 活動低下による

1996年5月20日受付, 1996年8月5日受理

* 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座内体力医学研究室/〒182 東京都調布市国領町 8-3-1
Division of Physical Fitness and Sports Medicine, Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

筋萎縮の程度や運動の筋萎縮軽減効果に及ぼす加齢の影響について検討した報告は極めて少ない。高齢化社会を迎えた現在において、老齢期における廃用性筋萎縮の程度や運動効果を明らかにすることは、筋萎縮防止法としての適切なリハビリテーションプログラム確立のための一助となり、意義あるものと考えられる。

そこで本研究では、実験的筋萎縮モデルを用い、活動低下による廃用性筋萎縮とそれに及ぼす運動の軽減効果を若年期と老齢期で比較し、筋萎縮防止法としての運動の意義について検討した。

研究方法

1. 実験動物及び飼育

実験には4カ月齢（若年期）及び20カ月齢（老齢期）のF344系雌ラットを用いた。活動制限は後肢懸垂法により行い、期間は3週間とした。後肢懸垂は尾部を後肢が接地しない高さに調節し、サル環を介して飼育ケージの天井に固定することにより行った。この状態は動物が前肢により360度動き回ることが可能であり、摂餌、摂水には支障のない状態である。実験に先立ち、各月齢の動物を対照群（control: CONT）、後肢懸垂群（hindlimb suspension: HS）、後肢懸垂+運動負荷群（hindlimb suspension+exercise: HS+EX）の3群に分け、1群につき5~7匹の動物を割り当てた。CONT群は懸垂及び特別な運動を行わない通常飼育群である。動物はすべて個別ケージで飼育し、固形飼料（MM-3；船橋農場）の摂取量を毎日測定した。条件の違いによる摂餌量の差が各群間の値に影響しないように、各群同一の摂餌量で飼育した。すなわち、CONT群、HS群の懸垂期間中の摂餌量は摂餌量の最も低いHS+EX群とpair-feedingさせた。摂水は自由とした。実験遂行に関しては「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」（日本生理学会制定）を遵守した。

2. 運動負荷

運動はExnerら⁹⁾の方法に基づく等尺性運動とし、1日1回、30分間、週6日、暗期に負荷した。この運動は動物を金網の床面で静止・維持させるもので、金網の傾斜や動物につける重りにより容易に運動強度が変えられる利点がある。運動条件は最初の1週間は傾斜80°、重りなしで30分間、2週目以降は傾斜60°、重りなしで3分間+傾斜80°、体重の約30%の重りをつけた条件で2分間を1セット（計5分間）とし、6

セット繰り返し行った。

3. 張力測定

Yamauchi & Yonemotoの方法⁹⁾にしたがい、右側ヒラメ筋の等尺性収縮張力を最大上電気神経刺激（0.1 msの矩形波）により測定した。刺激電極（双極銀塩化銀電極）により誘発された収縮張力はストレインゲージ（LST-500GA、共和電業）により検出され、動ひずみ測定器（DPM711B、共和電業）により増幅された信号をサーマルアレイレコーダ（RTA1200、日本光電）に記録した。測定中、被検筋は37±1°Cに維持され、95% O₂、5% CO₂の混合ガスにて飽和されたリングル液中に浸漬された。筋長は最大単収縮張力が得られる長さに固定された。種々の刺激頻度（10~250 Hz）により張力を測定し、頻度にかかわらず最高張力を最大張力とした。測定終了後、被検筋を摘出し、0.1 mg精度の電子天秤（A200S、ザルトリウス）にて秤量した。

4. 統計処理

各群の値は平均と標準偏差で表した。平均値の差の検定には後肢懸垂期間中の摂餌量、体重変化については3元配置分散分析（群、懸垂期間、加齢の3要因）を、その他の項目については2元配置分散分析（群、加齢の2要因）を用いた。分散分析により有意であった項目については、Newman-Keulsの多重比較を行い、いずれも5%の危険率をもって有意とした。

結果

1. 実験期間中の摂餌量と体重変化

各群の実験期間中の摂餌量変化を表1に示した。各群の摂餌量は、若年、老齢期ともに1週目から3週目にかけて有意に増加した。21日間の総摂餌量、1日当たりの摂餌量において、各群の摂餌量はほぼ同じであり、pair-feedingの飼育条件が確認された。いずれの実験期間の摂餌量も若年期に比べ、老齢期で有意に（ $p<0.05$ ）低い結果であった。

実験期間中の各群の体重変化を表2に示した。CONT群の体重は1週間後に低下がみられたが、3週間後には前値にまで回復した。HS及びHS+EX群の体重は1週間後に低下し、若年期ではその後わずかに増加する傾向がみられたが、老齢期では回復はみられなかった。いずれにしてもHSとHS+EX群の後肢懸垂3週間後の体重は前値に比べ有意に低値を示した。

表1 各群の後肢懸垂期間中の摂餌量変化

Age	Group	N	Food intake			Total food intake	
			Days 1-7 (g/7 days)	Days 8-14 (g/7 days)	Days 15-21 (g/7 days)	Days 1-21 (g/21 days)	(g/day)
Adult	CONT	6	75.3±1.7	97.4±1.7 a	106.8±6.3 ab	279.5± 6.3	13.3±0.3
	HS	7	75.1±2.9	98.2±2.1 a	110.0±1.8 ab	283.3± 4.0	13.5±0.2
	HS+EX	7	73.1±6.9	96.7±7.0 a	109.3±8.8 ab	279.1±20.4	13.3±1.0
Old	CONT	7	51.6±2.4	75.7±2.9 a	80.9±2.7 ab	208.1± 6.9	9.9±0.3
	HS	6	46.3±4.6	75.5±6.3 a	75.7±7.2 a	197.5± 9.8	9.4±0.5
	HS+EX	5	49.4±8.0	75.8±4.9 a	79.6±6.9 a	204.8± 5.5	9.8±0.3

値は平均値±標準偏差。CONT：対照群，HS：後肢懸垂群，HS+EX：後肢懸垂+運動負荷群。

a, b はそれぞれ後肢懸垂 1 週目 (Days 1-7) と 2 週目 (Days 8-14) との有意差 ($p < 0.05$) を示す。

表2 各群の後肢懸垂期間中の体重変化

Age	Group	N	Body weight (g)			
			Pre	After 1 wks	After 2 wks	After 3 wks
Adult	CONT	6	183± 6.4	171± 5.8 a	176± 4.6 a	187± 5.3 bc
	HS	7	182± 3.5	163± 3.8 a*	165± 5.3 a*	169± 6.7 a*
	HS+EX	7	183± 3.2	162± 4.0 a*	164± 3.7 a*	171± 6.1 abc*
Old	CONT	7	249±13.0	241±12.8	239±11.5	245±11.9
	HS	6	252±14.9	224±12.5 a	225±15.2 a	219±14.8 a*
	HS+EX	5	249±13.1	227±11.8 a	223±13.6 a	222±12.1 a*

値は平均値±標準偏差。CONT：対照群，HS：後肢懸垂群，HS+EX：後肢懸垂+運動負荷群。a, b, c はそれぞれ後肢懸垂前，1 週後，2 週後との有意差 ($p < 0.05$) を示す。

* は対照群との有意差を示す。

図1 各群のヒラメ筋重量の比較

左図は絶対重量，右図は体重あたりの相対重量を示す。a, b はそれぞれ対照群 (CONT)，後肢懸垂群 (HS) との有意差を表す。* は同じ群間での若年期との有意差を表す。

2. 筋重量の変化

ヒラメ筋の湿重量変化を図1に示した。HS及びHS+EX群のヒラメ筋重量は若年，老齢期ともにCONT群に比べ有意に低値を示した。若年期において，HS+EX群のヒラメ筋重量はHS群に比べ有意に高値を示したが，老齢期ではHS群とHS+EX群間に差は認められなかった。HSとHS+EX群のヒラメ筋重量の低下率は若年期で39%と26%，老齢期

で41%と38%であった。体重あたりのヒラメ筋重量の変化も同様の変化がみられた。

3. 筋力の変化

ヒラメ筋の最大張力及びその筋重量あたりの相対値を図2に示した。CONT群に対するHS群とHS+EX群の最大張力の低下率は若年期で70%と44%，老齢期では75%と64%であり，若年，老齢期ともに3群間で有意差が認められた。筋重量あたりの最大張

図2 各群のヒラメ筋の最大張力の比較

左図は絶対値、右図は筋重量あたりの相対値を示す。a, b はそれぞれの対照群 (CONT), 後肢懸垂群 (HS) との有意差を表す。* は同じ群間での若年期との有意差を表す。

力の変化においても、若年、老齢期ともに3群間で有意な差が認められた。老齢期のHS+EX群の最大張力及び筋重量あたりの相対値は若年期のHS+EX群に比べて有意に低値を示した。

後肢懸垂に伴うヒラメ筋の筋重量、最大張力の低下に対する等尺性運動の軽減効果を表3に示した。HS+EX群とHS群の平均値の差をCONT群とHS群の平均値の差で除し、パーセンテージで示した。いずれの項目においても、老齢期の運動効果は若年期に比べ低い結果が得られた。

考 察

1. 後肢懸垂モデルによる廃用性筋萎縮

後肢懸垂モデルは、後肢が接地しないように動物をつるした状態で飼育する方法で、模擬微小重力環境における生体機能の変化を調べる実験モデルとしてよく用いられている¹⁰⁾。研究者によって、体軀懸垂¹¹⁾と尾部懸垂¹²⁾というようにつり上げる部位に違いはあるが、短期間に抗重力筋の著明な筋萎縮が生じる。この筋萎縮は身体活動制限に伴うhypodynamia (reduction in muscle loading) とhypokinesia (reduction in limb movement) により生じると考えられる¹³⁾。これらの筋萎縮を引き起こす要因は、日常あるいは臨床上散見される筋萎縮や運動機能低下と関連している。したがって、後肢懸垂モデルを用いた基礎的研究は、臨床的な身体活動低下に伴う筋の病態変化を理解する上で有用であると思われる。

後肢懸垂に伴い筋重量あたりの最大張力が低下した

表3 ヒラメ筋の萎縮に対するアイソメトリック運動の抑制効果

Age	Inhibitory effect (%)		
	MW	MW/BW	P _{max}
Adult	32	49	38
Old	9	10	15

値は $[(HS+EX) - (HS)] / [(CONT) - (HS)] \times 100$ 。

MW: 筋湿重量, BW: 体重,

P_{max}: 最大張力。

結果(図2)が示すように、活動制限による最大張力の低下は筋重量の低下を上回るものであった。この結果は、筋線維の萎縮、変性、崩壊¹⁴⁾を伴う筋原線維蛋白含量の低下⁵⁾や細胞間液量の増加¹⁵⁾に起因する筋原線維蛋白濃度の低下⁵⁾によるものと考えられ、後肢懸垂ヒラメ筋に質的变化が生じたことを意味している。したがって、筋萎縮の指標として筋重量は妥当ではなく、最大張力や筋原線維あるいは非コラーゲン蛋白含量から筋萎縮を評価することの重要性が示唆される³⁾。

Simardら¹⁶⁾は3カ月齢と22カ月齢の雌ラットに3週間の後肢懸垂を行った結果、ヒラメ筋の最大張力の低下率(3カ月齢で67%, 22カ月齢で65%の低下率)に差はみられないことを示した。Ansved¹⁷⁾の4, 6, 20カ月齢の雄ラットに4週間のギプス固定を行った結果においても、ヒラメ筋の最大張力の低下率(4, 6, 20カ月齢でそれぞれ73%, 77%, 69%の低下率)に加齢の影響はみられないことが示されている。本研究においても、後肢懸垂によるヒラメ筋の最大張力の低下率は4カ月齢と20カ月齢で差はみられず、またその低下率は先行研究結果^{16, 17)}とほぼ同じであった。また両月齢において、後肢懸垂により同程度の筋重量あたりの最大張力の低下がみられた。これらの結果から、3カ月齢から22カ月齢においては、筋力発揮能力からみた場合、活動低下に伴うヒラメ筋の萎縮に対し、加齢の影響は少ないと考えられた。

2. 廃用性筋萎縮に及ぼす等尺性運動の効果

本研究で、ヒラメ筋の萎縮に対する等尺性運動の軽

減効果は老齢期においても認められるものの、若年期に比べ明らかに低い成績が得られ(表3),加齢の影響を受けることが示唆された。

活動低下による筋萎縮を軽減する方策として、種々の様式の運動効果が若年ラットを用いた基礎的研究から検討されている。Shaw ら⁴⁾及びThomason ら⁵⁾の報告によると、後肢懸垂期間中(4週間)の1日90分間の低強度走運動は、後肢懸垂に伴うヒラメ筋の筋原線維蛋白含量の低下を21~23%抑制することが示されている。Herbert ら²⁾は後肢懸垂期間中(1週間)に体重の75%荷重条件下で85°の傾斜1mを駆け上る運動を8回1セットとし、1日4セット(1日の運動時間は約6分間)ラットに行ったところ、ヒラメ筋の最大張力の低下を39%抑制することが示されている。また、Kirby ら³⁾は筋内埋め込み電極による強制的な遠心性収縮(1日1分以内、最大下筋収縮)を後肢懸垂期間中(10日間)に2日に1回負荷したところ、ヒラメ筋の非コラーゲン蛋白含量の低下を44%抑制することを示した。本研究で等尺性運動は、若年期において後肢懸垂による最大張力の低下を38%抑制した。この成績は先行研究の種々の運動効果に匹敵するものであり、萎縮軽減策として等尺性運動の有効性を示唆する。慢性的に筋に電気刺激を与え、活動量(筋収縮)を維持させた場合(無負荷の筋収縮で張力発揮はない)では筋萎縮を軽減することはできないこと^{18,19)}から、活動低下に伴う筋萎縮に対する運動効果の機構は筋の張力発揮(hypodynamiaの抑制)にあると考えられる。活動低下により萎縮した筋では、筋蛋白合成率の低下と分解率の増加がともに生じていること^{13,20)}が示されている。また運動は蛋白合成能を亢進させること^{21~23)}はよく知られている。したがって、運動は活動低下に伴う筋蛋白代謝の相対的な分解亢進を抑制し、筋萎縮を軽減したと推測される。

運動による筋萎縮軽減効果が若年期に比べ老齢期で低い結果は大変興味深い。等尺性運動時には体重+重りが筋にかかる負荷量となる。本研究では荷重負荷量を体重を基準に相対的に決定した。したがって、筋重量の体重比が同じであるなら、筋にかかる負荷強度は若年期と老齢期で同じになる。しかし、体重あたりのヒラメ筋重量に加齢性の低下(若年CONT群に比べ老齢CONT群の値は低い)がみられたため(図1),等尺性運動時のヒラメ筋にかかる負荷は若年期より老

齢期で大きくなると考えられる。

運動時の筋の参加動員に関して、運動負荷強度の増加により、筋線維タイプ依存的な参加動員がみられ、個々の筋の発揮張力や筋放電量が増加すること²⁴⁾が報告されている。しかし、ヒラメ筋は姿勢保持動作時にすでに最大張力の約80%の張力を発揮しており、運動負荷による発揮張力の増加は少ないこと²⁵⁾が示されている。したがって、本研究の等尺性運動(体重の約30%の荷重条件下で傾斜80°の斜面で静止維持)時に、ヒラメ筋はほぼ最大レベルの収縮を強いられており、若年、老齢期でヒラメ筋の発揮張力に大きな違いはないと思われる。これらのことから、若年期と老齢期での運動効果の差を筋にかかる負荷強度や運動時のヒラメ筋の収縮レベルにより説明することはできない。

運動刺激による筋蛋白代謝応答に関して、Mosoni ら²⁶⁾は運動負荷によるヒラメ筋の筋蛋白合成率の増加は若年期ではみられるが、老齢期ではみられないことを報告している。このような運動刺激に対する筋蛋白合成応答の低下が、老齢期の運動効果を低下させる原因と考えられた。

老齢期の骨格筋においても、運動(過負荷)により筋線維の肥大を伴う筋力増加がおり、運動に対する適応能力を備えていることがヒト^{27,28)}や動物^{29~31)}を用いた実験により示されている。また、本研究で若年期に比べ効果は小さいながらも、活動制限期間中の運動負荷は筋の萎縮進行を軽減することが明らかにされた。したがって、老齢期においても運動効果が期待されるものと思われ、筋萎縮防止策としてのリハビリ訓練の重要性が示唆された。

本研究は平成6年度厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業(高齢者における廃用症候群の予防とリハビリテーションに関する研究班)の援助により行われた。

文 献

- 1) 米本恭三: 廃用性(不動性)筋萎縮. 筋病理学(檜澤一夫, 埜中征哉, 小沢鎮二郎 編). 文光堂, 東京, 1989; pp 381-388
- 2) Herbert ME, Roy RR, Edgerton VR: Influence of one-week hindlimb suspension and intermittent high load exercise on rat muscles. *Exp Neurol* 1988; **102**: 190-198
- 3) Kirby CR, Ryan MJ, Booth FW: Eccentric exercise training as a countermeasure to non-weight-bearing soleus muscle atrophy. *J Appl Physiol* 1992; **73**:

- 1894-1899
- 4) Shaw SR, Zernicke RF, Vailas AC, DeLuna D, Thomason DB, Baldwin KM: Mechanical, morphological and biochemical adaptations of bone and muscle to hindlimb suspension and exercise. *J Biomech* 1987; **20**: 225-234
- 5) Thomason DB, Herrick RE, Baldwin KM: Activity influences on soleus muscle myosin during rodent hindlimb suspension. *J Appl Physiol* 1987; **63**: 138-144
- 6) Garlick PJ, Maltin CA, Baillie AGS, Delday MI, Grubb DA: Fiber-type composition of nine rat muscles: II relationship to protein turnover. *Am J Physiol* 1989; **257**: E 828-832
- 7) Sonntag WE, Hylka VW, Meites J: Growth hormone restores protein synthesis in skeletal muscle of old male rats. *J Gerontol* 1985; **40**: 689-694
- 8) Exner GU, Staudte HW, Pette D: Isometric training of rats—effects upon fast and slow muscle and modification by an anabolic hormone (nandrolone decanoate). *Pflugers Arch* 1973; **345**: 1-14
- 9) Yamauchi H, Yonemoto K: Time-dependent changes in contractile and fatigue properties of the rat plantaris muscle after synergist ablation. *Jikeikai Med J* 1993; **40**: 197-206
- 10) Thomason DB, Booth FW: Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J Appl Physiol* 1990; **68**: 1-12
- 11) Musacchia XJ, Deavers DR, Meininger GA, Davis TP: A model for hypokinesia: effects on muscle atrophy in the rat. *J Appl Physiol* 1980; **48**: 479-486
- 12) Morey ER: Spaceflight and bone turnover: correlation with a new rat model of weightlessness. *Bioscience* 1979; **29**: 168-172
- 13) Goldspink DF, Morton AJ, Loughna P, Goldspink G: The effect of hypokinesia and hypodynamia on protein turnover and the growth of four skeletal muscles of the rat. *Pflugers Arch* 1986; **407**: 333-340
- 14) Riley DA, Slocum GR, Bain JL, Sedlak FR, Sowa TE, Mellender JW: Rat hindlimb unloading: soleus histochemistry, ultrastructure, and electromyography. *J Appl Physiol* 1990; **69**: 58-66
- 15) Kandarian SC, Boushel RC, Schulte LM: Elevated interstitial fluid volume in rat soleus muscles by hindlimb unweighting. *J Appl Physiol* 1991; **71**: 910-914
- 16) Simard C, Lacaille M, Vallieres J: Effects of hypokinesia/hypodynamia on contractile and histochemical properties of young and old rat soleus muscle. *Exp Neurol* 1987; **97**: 106-114
- 17) Ansved T: Effects of immobilization on the rat soleus muscle in relation to age. *Acta Physiol Scand* 1995; **154**: 291-302
- 18) Leterme D, Falempin M: Compensatory effects of chronic electrostimulation on unweighted rat soleus muscle. *Pflugers Arch* 1994; **426**: 155-160
- 19) 宮沢 寛: 不動化による筋萎縮に対する筋の緊張および電気刺激の影響—実験的研究—. *日整会誌* 1986; **60**: 1003-1016
- 20) Thomason DB, Biggs RB, Booth FW: Protein metabolism and β -myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am J Physiol* 1989; **257**: R 300-305
- 21) Booth FW, Watson PA: Control of adaptations in protein levels in response to exercise. *Federation Proc* 1985; **44**: 2293-2300
- 22) Chesley A, Macdougall JD, Tranopolsky MA, Atkinson SA, Smith K: Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. *J Appl Physiol* 1992; **73**: 1383-1388
- 23) Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Bier DM: Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol* 1993; **265**: E 210-214
- 24) Walmsley B, Hodgson JA, Burke RE: Forces produced by medial gastrocnemius and soleus muscles during locomotion in freely moving cats. *J Neurophysiol* 1978; **41**: 1203-1216
- 25) Hodgson JA: The relationship between soleus and gastrocnemius muscle activity in conscious cats—a model for motor unit recruitment. *J Physiol* 1983; **337**: 553-562
- 26) Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, Prugnaud J, Obled C, Guezennec CY, Mirand PP: Altered response of protein synthesis of nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995; **268**: E 328-335
- 27) Charette SL, Mcevoy L, Pyka G, Snow-Harter C: Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* 1991; **70**: 1912-1916
- 28) Frontera WR, Meredith CN, O'reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ: Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988; **64**: 1038-1044
- 29) Carson JA, Yamaguchi M, Alway SE: Hypertrophy and proliferation of skeletal muscle fibers from aged quail. *J Appl Physiol* 1995; **78**: 293-299
- 30) Klitgaard H, Marc R, Brunet A, Vandewalle H, Monod H: Contractile properties of old rat muscles: effect of increased use. *J Appl Physiol* 1989; **67**: 1401-1408
- 31) Klitgaard H, Brunet A, Maton B, Lamaziere C, Lesty C, Monod H: Morphological and biochemical changes in old rat muscles: effect of increased use. *J Appl Physiol* 1989; **67**: 1409-1417