

機関番号：33908

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06448・19K21519

研究課題名(和文)高齢者における骨格筋の質を示す筋細胞外脂肪の生理学的意義の解明

研究課題名(英文) Assessment of the physiological characteristic of extramyocellular lipid in older individuals

研究代表者

吉子 彰人 (Yoshiko, Akito)

中京大学・国際教養学部・助教

研究者番号：70825124

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では(1)高齢者の筋細胞外脂肪(EMCL)と血中サイトカイン、骨格筋の機能、身体機能や身体活動量との関係、(2)筋電気刺激によって誘発された筋収縮に対するEMCLの応答の2点を検討した。EMCLと関係する要因をステップワイズ重回帰分析にて詮索したところ、EMCLの説明要因として筋の質的・量的パラメータが選択された。一方でその他のパラメータとは有意な関係が示されなかった。また電気刺激による一過性の筋力発揮前後におけるEMCLの変化を調べたところ、筋力発揮前後のEMCLに有意な変化が見られなかった。以上の結果から、EMCLは筋収縮に伴う急性の代謝変化に応答しないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋内部の脂肪や結合組織の増加によって、いわゆる筋量だけでは判断できない「筋の質的变化」が生じる。高齢者では筋細胞外における脂肪の量が若齢者よりも多いが、筋細胞外脂肪がどのような特徴や性質を持つかは不明であった。本研究では筋細胞外脂肪と関連する要因の詮索や筋を動かした前後での筋細胞外脂肪の変化を明らかにした。特に筋を動かした前後で筋細胞外脂肪に変化が見られなかったことから、筋細胞外脂肪が筋を動かすエネルギー基質として活用されなかったことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate 1) the relationships of extramyocellular lipid (EMCL) with blood biochemical parameters, muscle and physical functions and daily physical activities, and 2) the reaction of EMCL against acute neuromuscular electrical stimulation. Thirty-five older men and women participated in this study (age: 71 ± 4 years). EMCL was measured from vastus lateralis using 3T magnetic resonance spectroscopy. Firstly, we found that EMCL was explained by muscle echo intensity and muscle thickness of thigh using stepwise regression analysis. EMCL did not have relationships with blood biochemical parameters, physical functions and daily physical activities. Although blood lipid (e.g., total cholesterol, triglyceride and so on), glucose and adipocytokine changed after 30 min neuromuscular electrical stimulation, EMCL did not change before and after the stimulation. These results suggest that EMCL does not respond to acute metabolic change with muscle contraction.

研究分野：スポーツ生理学

キーワード：高齢者 筋細胞外脂肪 サイトカイン 電気刺激

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者では筋量の減少に加えて筋内部の結合組織や脂肪が増加する。特に筋内に蓄積する脂肪の程度は「筋の質」として評価され、筋の質が低下 (すなわち筋内脂肪が増加) するほど身体機能・筋機能が低下するとの報告がある (Goodpaster et al. 2001)。筋内脂肪は、筋細胞の内部に取り込まれた状態で存在するか、あるいは細胞の外部に存在するかによって筋細胞内脂肪と筋細胞外脂肪に分類される [筋細胞内脂肪 (IMCL) と筋細胞外脂肪 (EMCL)]。これまで IMCL は多くの研究で検討されているが、EMCL に関する研究は極めて少ない。下肢の筋において EMCL が IMCL の約 4-10 倍の量で存在することが明らかにされている (Akima et al. 2016)。しかしながら、EMCL の性質や役割は未だ十分明らかにされていない。

本研究は高齢者の EMCL に着目する。筋内に蓄積する脂肪は、骨格筋の貴重なエネルギー基質となる一方で、筋の分解促進や合成低下に働くサイトカインとの関連が指摘されている。これは、筋内の脂肪が身体にとって良性と悪性の両面を持つ可能性を示唆している。しかしながら、骨格筋内に大量に存在する EMCL がどのような役割や特徴を持つのかは不明である。仮に EMCL にエネルギー基質となる性質があるとすれば、骨格筋の代謝メカニズムの解明に貢献する新たな知見になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、(1) EMCL と血液中のサイトカイン、骨格筋の機能、身体機能や身体活動量との関係、(2) 筋電気刺激 (EMS) によって誘発された筋収縮に対する EMCL の応答、の 2 点を検討し、EMCL の特性やその存在意義の解明を目的とする。

3. 研究の方法

本研究には整形外科的・内科的疾患を持たない 65 歳以上の高齢者 35 名が参加した。対象者は EMS を実施される群 (EMS 群, n = 24, 平均年齢 71.7 歳) と実施されない群 (コントロール群, n = 8, 平均年齢 70.4 歳) にランダムに分けられた。測定は 48 時間以上の間隔を開けた 2 日間とその後 14 日間で実施された。各測定日に実施された項目の詳細を下記に示した。

(1) 磁気共鳴分光法 (MRS) による EMCL および IMCL の測定、血液検査 (1 日目)

3 テスラの磁気共鳴装置 (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare 社製) を用いて、右足大腿中央部の外側広筋から、プロトン (^1H) を対象としたスペクトロスコピーの測定を行った (図 1)。

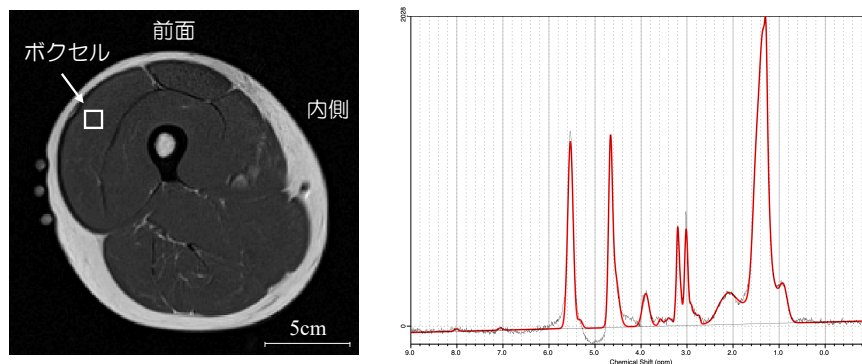


図 1 大腿部横断画像 (左) と外側広筋に設定されたボクセルから得られたスペクトルデータ (右)

続けて対象者は磁気共鳴装置が設置されている部屋の外にある専用の椅子に座り、足関節を張力計に固定された。EMS 群は、右大腿部の外側に表面電極を添付され、電気刺激装置 (DS7AH, Digitimer 社製) を用いて 30 分間の電気刺激を行った (50Hz, 3 秒 on, 3 秒 off)。コントロール群は、椅子に座った状態で安静とした。その後、先ほどと同様の手順でスペクトロスコピーの測定を再度行った。得られたスペクトルデータは専用の分析ソフト (LCModel) にて解析され、EMCL および IMCL が計測された。

採血は上腕静脈から EMS (あるいは安静) を実施する前後の 2 回行われた。採取された血液は専門の業者にて分析され、アディポネクチン、C 反応性蛋白、総コレステロール、HDL・LDL コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、インスリン、グルコースの各値が得られた。

(2) 超音波画像、体組成および身体機能に関する測定 (測定 2 日目)

対象者はベッドの上に仰向けあるいはうつ伏せになり、超音波断層装置 (Logiq e Premium, GE 社製) にて大腿中央部の前面、外側面および後面の超音波横断画像を測定された。得られた画像はコンピューターにて解析され、外側広筋、大腿直筋および大腿二頭筋における筋厚、皮下脂肪厚および筋エコー強度が測定された。体組成に関するパラメータ (筋肉量、体脂肪量、体脂肪率) は、生体電気インピーダンス法を用いて測定された。身体機能は、随意最大膝伸展トルク、床立

ち上がり, 30秒いす座り立ち, 握力(左右), 5m 通常速度歩行, 5m 最大速度歩行, Timed up and go テストの6種類にて評価された。

(3) 日常の身体活動量の測定 (測定2日目以降の14日間)

3次元加速度モニターを内蔵した身体活動量計 (HJA-750c, Omron 社製) を対象者に配布した。対象者は入浴, 水泳および睡眠時を除く全ての時間, 腰部に身体活動量計を装着して日常生活を送るように指示された。機材回収後に解析を行い, 装着を指示した14日間のうち12日間の1日あたりの平均歩数および低強度 (<3 Mets), 中強度 (3~6 Mets) および高強度 (> 6 Mets) の活動時間を算出した。

4. 研究成果

(1) 高齢者における EMCL の特性の特徴

参加者のうち, EMCL および IMCL が測定できた女性 17 名 (平均年齢 69.6 歳) を対象に検討した。右脚大腿中央部の外側広筋から測定された EMCL と IMCL の関係を検討したところ, これらの値に有意な相関関係は示されなかった ($r = -0.248, P = 0.336$, 図 2)。

また EMCL および IMCL と関係の強い要因をステップワイズ重回帰分析にて詮索したところ, EMCL の説明要因として, 筋の質的指標である筋エコー強度と筋の量的指標である筋厚が, IMCL の説明要因として身体機能テストの一部である床立ち上がり, 全身の脂肪量の指標 (体脂肪量) および血中のグルコースが選択された (表 1)。

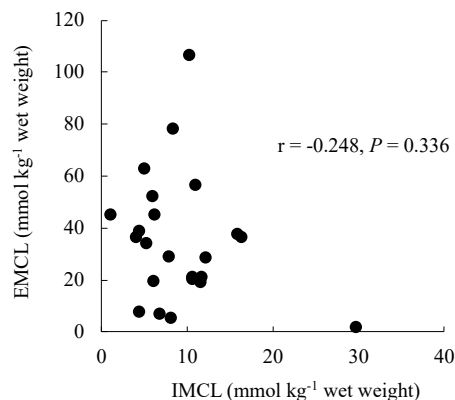


図2 高齢者におけるEMCLとIMCLの相関関係

表1 EMCLおよびIMCLを従属変数としたステップワイズ重回帰分析

独立変数	B	SEE	定数	β	R	R ²	P
EMCL							
筋エコー強度	1.80	22.31	-123.94	0.62	0.59	0.35	0.05
筋厚	47.83			0.49			
IMCL							
床立ち上がり	4.54	4.65	-15.00	0.85	0.78	0.61	0.01
体脂肪量	-0.65			-0.50			
グルコース	0.20			0.31			

独立変数として, 体格指数 (BMI), 全身筋量, 体脂肪量, 体脂肪率, 身体機能テスト (随意最大膝伸展トルク, 床立ち上がり, 30秒いす座り立ち, 握力, 通常歩行速度, 最大歩行速度, Timed up and go), 血液データ (アディポネクチン, C反応性蛋白, 総コレステロール, HDL・LDLコレステロール, トリグリセリド, 遊離脂肪酸, インスリン, グルコース), 身体活動量 (1日の平均歩数, 低強度, 中強度および高強度の身体活動時間) および超音波画像による大腿部筋エコー強度および筋厚を採用した。EMCLおよびIMCLにおいて決定係数が最も高い回帰モデルを選択した。EMCLは筋エコー強度と筋厚によって, IMCLは床立ち上がり, 体脂肪量および血中グルコースによって説明することができることが明らかとなった。B 非標準化係数, SEE 推定値の標準誤差, β 標準偏回帰係数, R 重相関係数, R² 決定係数

(2) 電気刺激による筋収縮前後における EMCL の変化の検討

本研究への参加者のうち, MRS にて EMCL および IMCL が測定できた男女 23 名 [EMS 群 18 名 (平均年齢 70.2 歳) およびコントロール群 5 名 (平均年齢 71.6 歳)] を対象とした。EMCL および IMCL を EMS 前後で比較したところ, EMS 群およびコントロール群の両群において, EMCL および IMCL の両値ともに有意な変化は見られなかった (図 3)。

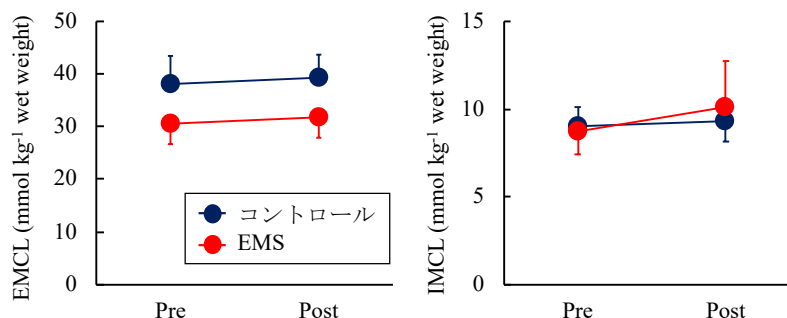


図3 電気刺激 (EMS) の前後における EMCL および IMCL の変化
コントロールは同時間の座位安静とした。
図の値は平均および標準誤差を示す。

一方で、血中におけるアディポネクチン、総コレステロール、HDL・LDL コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、グルコースの値には Pre および Post で変化がみられた ($P < 0.05$).

成果のまとめ

以上の結果から、高齢者における EMCL は IMCL と異なる特徴を持つことが明らかとなった。また、電気刺激による骨格筋収縮に対して、サイトカイン、脂質および糖質に関する血中のパラメータが変化した一方で、EMCL および IMCL に急性の変化が見られなかった。つまり EMCL は、骨格筋収縮に対するエネルギー基質としての役割を持たないことが示唆される。今後は、このような応答が電気刺激による筋収縮に依存するのか、また高齢者に特化して起こる現象なのかを検証していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

吉子彰人, 田中憲子, 秋間広. 名古屋大学 脳とこころの研究センター 令和元年度活動報告書, 2020		
--	--	--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	秋間 広 (Akima Hiroshi)	名古屋大学 (13901)	
研究協力者	田中 憲子 (Tanaka Noriko)	名古屋大学 (13901)	
研究協力者	小池 晃彦 (Koike Teruhiko)	名古屋大学 (13901)	
研究協力者	高橋 英幸 (Takahashi Hideyuki)	国立スポーツ科学センター (82632)	