

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24500575

研究課題名(和文) 廃用性筋萎縮抑制効果の長軸部位別検証による臨床視点的プログラムの構築

研究課題名(英文) The construction of program in the clinical viewpoint by inspection of intervention effect on inhibition of disuse muscle atrophy in longitudinal direction.

研究代表者

山崎 俊明 (YAMAZAKI, Toshiaki)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：00220319

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋には解剖学的に起始と停止部があり、全体として作用する臨床視点から、本研究では長軸部位による萎縮抑制効果の相違を検証した。

廃用性筋萎縮に対するストレッチ介入および温熱刺激による効果を検証後、その併用効果を確認した。さらにストレッチ介入による筋線維タイプ別反応および経時的变化を長軸部位別に検証した。

廃用性筋萎縮対策には、介入方法、筋線維タイプおよび長軸部位を考慮する重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Skeletal muscle is constituted of the origin and the insertion portion anatomically. From the clinical viewpoint to act as a whole, we verified intervention effect on inhibition of disuse atrophy among rat muscle regions in longitudinal direction.

After examination of the effect by stretching intervention and the thermal stimulus on disuse muscle atrophy, we confirmed the combined effect, furthermore, tested the effect on muscle fiber type and time-course by the stretching intervention according to the longitudinal site.

For the countermeasure of disuse muscle atrophy, importance in consideration of intervention method, muscle fiber type and the longitudinal site was suggested.

研究分野：理学療法学

キーワード：廃用性筋萎縮 萎縮抑制 骨格筋

### 1. 研究開始当初の背景

骨格筋萎縮抑制の介入手段としては、荷重、ストレッチ、歩行刺激および各種成長因子の作用や温熱刺激の効果が報告されている。ところが従来の基礎研究では、検索対象とする骨格筋部位は筋腹中央部であった。これは、萎縮指標である筋断面積の大きい部位が分析しやすいことが要因である。しかし、骨格筋には解剖学的に起始と停止部があり機能的に作用している。Wang, et al. (2006) は筋線維全体の衛星細胞 (SC) 分布を調べ、線維両端では活性化 SC が少なく、非荷重によって中央部の SC 数が減少することを報告した。この研究は単一筋線維の分析だが、骨格筋全体としても近位と遠位部では機能的作用が違い、介入手段による効果も部位により異なると考えられるが、この点に関する萎縮筋への介入効果の報告はない。

### 2. 研究の目的

骨格筋には解剖学的に起始と停止部があり、全体として作用する臨床視点から、本研究では機能的作用を鑑み、骨格筋全体として効果的に機能を発揮できることが重要と考え、長軸部位 (近位・中央部・遠位部) による萎縮抑制効果の相違を検証することを主目的とした。具体的には、(1) ストレッチ介入による萎縮抑制効果 (2) 温熱刺激による萎縮抑制効果 (3) ストレッチ介入と温熱刺激の併用効果 (4) ストレッチ介入による筋線維タイプ別反応の相違および経時的变化を長軸部位別に検証した。

### 3. 研究の方法

(1) ストレッチ介入効果：ラットの股関節、膝関節を90°に固定し足関節のみを背屈することにより、ヒラメ筋を選択的に伸張できる装置を開発・使用した。対象はWistar系雄ラットとし、以下3群：通常飼育する対照群、後肢懸垂によりヒラメ筋に廃用性筋萎縮を惹起させる後肢懸垂群、後肢懸垂に加え、1日1回20

分の間歇的ストレッチを負荷する後肢懸垂 + ストレッチ群とし、実験期間は2週間とした。右側ヒラメ筋の起始部より25%を近位部、50%を中央部、75%を遠位部として凍結切片を作成した。HE染色を実施し、筋線維横断面積の計測を行った。さらに、Alkaline phosphatase染色にて再生線維と血管 (密度) 分析を実施した。左側ヒラメ筋は筋血流量分析に使用した。筋血流量は、ヒラメ筋摘出の30分前にThallium-201 (201 Tl) を腹腔内投与しヒラメ筋摘出後、Autowell Gamma Counter用の試料とした。試料を凍結後、25%部位、50%部位、75%部位で切断し、50μm厚に薄切後、Autoradiographyの試料とし、201 Tl取り込みの分布をBAS-5000IP reader を用いて画像化した。

(2) 温熱刺激効果：ラットを対象とし、以下3群：通常飼育する対照群、後肢懸垂によりヒラメ筋に廃用性筋萎縮を惹起させる後肢懸垂群、後肢懸垂に加え、1日1回60分の温熱を負荷する後肢懸垂 + 温熱負荷群とした。後肢懸垂は筆者らの方法に準じ、後肢懸垂装置を使用し後肢を非荷重状態とした。温熱負荷方法として麻酔下で、両側下腿部に市販用カイロを使用した。

(3) 併用効果：ラットを対象とし、対照群 (CON)、一週間の後肢懸垂を行う群 (HS)、後肢懸垂とともに温熱負荷を与える群 (HSH)、後肢懸垂とともに筋伸張を行う群 (HSS)、後肢懸垂とともに温熱負荷と筋伸張を同時に行う群 (HSHS) を作成した。温熱負荷は、前年度確立した市販カイロ法にて60分間、下腿深部温約38℃で毎日一回実施した。筋ストレッチは、初年度作成した伸張装置を用い体重の1/3の負荷量で足関節を背屈方向へ持続的に60分間毎日一回実施した。実験期間 (一週間) 終了後、右ヒラメ筋を摘出し、筋の起始部より25・50・75%部位の筋線維横断面積 (CSA)、酸化系酵素 (SDH) 活性、毛細血管数 (CFR) を計測した。

(4) 筋線維タイプ別効果：ラットヒラメ筋を

対象とした。対照群、後肢懸垂処置にて廃用性筋萎縮を作製する群および後肢懸垂期間中に1日5分間の間歇的ストレッチを毎日実施する群とし、各群を実験期間3・7・10・14日時点に分けた。全群の筋腹中央部、さらに、各群7日および14日群では近位部(筋長の25%部位)および遠位部(筋長の75%部位)の凍結横断切片を作製した。HE染色およびATPase染色を実施し顕微鏡画像をもとに筋線維断面積を分析した。

#### 4. 研究成果

(1) 断面積の群別比較では、懸垂群・ストレッチ群で部位間に有意差を認め、遠位部>中央部>近位部の順であった。断面積の部位別の比較では、全部位において対照群>ストレッチ群>懸垂群で、ストレッチ介入による萎縮抑制効果を認めた。以上より、断面積や血管数の結果から、近位部が後肢懸垂やストレッチの影響を受けやすいこと、血流動態の結果から、介入による部位間の血流動態が変化する可能性があることが示唆された。

(2) 温熱刺激方法として、市販の使い捨てカイロを使用することで、介入10分後には筋深部温約38℃、表在温約41℃に上昇し、60分以上維持できる方法を確立できた。カイロは伝導熱を利用するため、臨床で多用されるホットパックなどで代用が可能であり、筋萎縮予防の有効な治療手段にできる可能性が示唆された。

筋線維断面積は部位と群の交互作用を認めた。同部位間比較では、すべての部位で対照群>温熱負荷群>後肢懸垂群の順に高値を示し有意差を認めた。後肢懸垂群を基準とした温熱負荷群の部位ごとの変化率は、近位部123%、中央部122%、遠位部119%と近位ほど高値であった。温熱負荷による血流量増加部位と萎縮抑制効果は一致せず、萎縮抑制効果の相違は筋血流量以外の要因関与が推察された。

(3) 後肢懸垂により近位部優位な CSA の低下と遠位部優位な SDH 活性の低下を認めた。毛細血管数は遠位部と中間部にて後肢懸垂により減少した。各介入により遠位部に対する近位部の CSA の増加と近位部に対する遠位部の SDH 活性、毛細血管数の増加を認め、その効果は併用群が最も大きかった(下図 1~3)。以上より、不活動や温熱負荷・ストレッチによる CSA や SDH 活性、毛細血管数への影響は筋長軸方向で異なること、さらに温熱負荷と筋ストレッチの併用による筋長軸方向部位差の軽減効果を明らかにした。

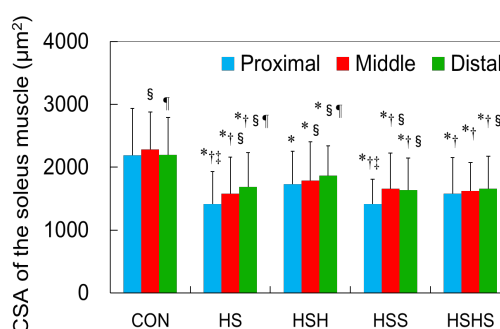


図1 筋線維断面積の変化

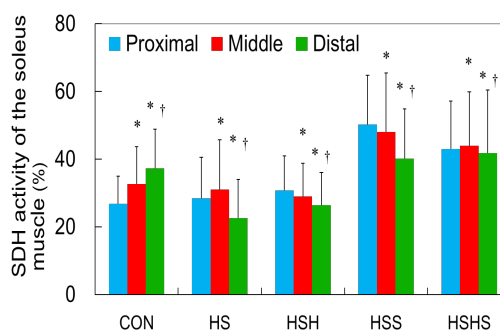


図2 SDH活性の変化

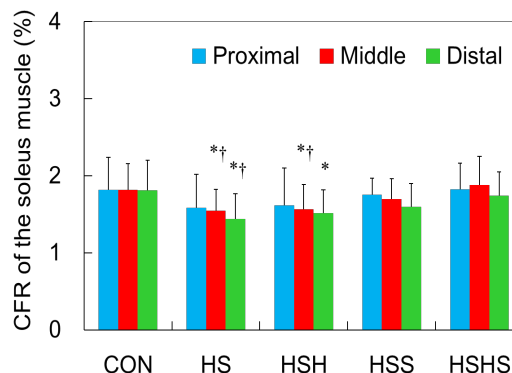


図3 CFRの変化

(4) 廃用性筋萎縮の影響は、タイプ・線維の長軸部位別に相違を認めた。また筋萎縮抑制効果は、ヒラメ筋で優位なタイプ・線維の遠位部で顕著であった。

以上より、廃用性筋萎縮対策としての「臨床視点的プログラム」構築には、介入方法を工夫し、筋線維タイプおよび長軸部位を考慮する重要性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

Miyachi R, Yamazaki T. Effects of static interventions on disuse atrophy of the rat soleus muscle at different sites along its longitudinal axis. J Phys Ther Sci 27: 2317-2321, 2015 (査読有)

<http://doi.org/10.1589/jpts.27.2317>

上野勝也、久保あずさ、宮地 諒、山崎俊明. ラットヒラメ筋廃用性萎縮に及ぼす間歇的伸張運動の効果-筋線維タイプおよび長軸部位別の検討-. 理学療法科学 30: 15-20, 2015 (査読有)

<http://doi.org/10.1589/rika.30.15>

Madokoro S, Miaki H, Yamazaki T. The effect of the abdominal drawing-in manoeuvre during forward steps. J Phys Ther Sci 26: 889-893, 2014 (査読有)

<http://doi.org/10.1589/jpts.26.889>

山崎俊明. 動物実験データからみた萎縮筋に対する理学療法の効果. 理学療法科学 40: 63-67, 2013 (査読無)

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110009594487>

Terada S, Miaki H, Uchiyama K, Hayakawa S, Yamazaki T. Effects of isokinetic passive exercise and isometric muscle contraction on passive stiffness. J Phys Ther Sci 25: 1347-1352, 2013 (査読有)

<http://doi.org/10.1589/jpts.25.1347>

都志和美、山崎俊明: 非荷重期間の相違が廃用性筋萎縮後のラットヒラメ筋の

回復過程に与える影響. 理学療法科学 28: 365-370, 2013 (査読有)

<http://doi.org/10.1589/rika.28.365>

Zushi K, Yamazaki T. The effect of reloading on disuse muscle atrophy. Time course of hypertrophy and regeneration focusing on the myofiber cross-sectional area and myonuclear change. J Jpn Phys Ther Assoc 15: 1-8, 2012 (査読有)

[http://doi.org/10.1298/jjpta.Vol15\\_001](http://doi.org/10.1298/jjpta.Vol15_001)

Kimura S, Inaoka PT, Yamazaki T. Influence of passive stretching on inhibition of disuse atrophy and hemodynamics of rat soleus muscle. J Jpn Phys Ther Assoc 15: 9-14, 2012 (査読有)

[http://doi.org/10.1298/jjpta.Vol15\\_002](http://doi.org/10.1298/jjpta.Vol15_002)

[学会発表](計 18 件)

Miyachi R, Yamazaki T, Kubo A. Effects of static interventions on disuse atrophy of rat soleus muscle depend on the longitudinal sites. 17<sup>th</sup> International WCPT Congress. 2015.5.4 Singapore (Singapore)

Nishikawa M, Yamazaki T. Time-course influence of weight-bearing stimulation on muscle fibers with disuse muscle atrophy: based on longitudinal regions in rat soleus muscle. 17<sup>th</sup> International WCPT Congress. 2015.5.4 Singapore (Singapore)

久保あずさ、宮地 諒、上野勝也、北川雄一、坂中良子、山崎俊明. 短時間間歇的伸張運動によるラットヒラメ筋廃用性萎縮の継時的変化. 第1回日本基礎理学療法学会学術集会・日本基礎理学療法学会第4回学術大会 合同学会. 2014.11.15 名古屋学院大学(愛知・名古屋)

宮地 諒、上野勝也、久保あずさ、山崎俊明. 不活動による骨格筋適応変化への静的介入効果.-ラットヒラメ筋の長軸部位別検討-第49回日本理学療法学術大会.

2014.5.31 パシフィコ横浜( 神奈川・横浜 )  
上野勝也、久保あずさ、宮地 諒、山崎俊明。ラットヒラメ筋廃用性萎縮に及ぼす間歇的伸張運動効果に関する筋線維タイプおよび長軸部位別検討。第49回日本理学療法学会。2014.5.30 パシフィコ横浜 ( 神奈川・横浜 )

Miyachi R, Yamazaki T. Static intervention effects on inhibition of disuse atrophy among rat muscle regions in longitudinal direction. WCPT-AWP & ACPT Congress.

2013.9.7 Taichung (Taiwan)

石川琢麻、上野勝也、森 千紘、山崎俊明。廃用性筋萎縮予防としての短時間伸張運動の効果。介入時間および長軸部位による相違の検討。第48回日本理学療法学会。2013.5.25 名古屋国際会議場 ( 愛知・名古屋 )

稲岡プレイアデス千春、澁谷寿代、大平真樹、山崎俊明。ラット後肢筋群の廃用性筋萎縮における伸張運動効果。放射性トレーサーによる筋血流の評価。第37回日本運動療法学会。2012.6.24 三鷹産業プラザ ( 東京・三鷹 )

宮地諒、関根幸恵、石川琢麻、稲岡プレイアデス千春、山崎俊明。温熱負荷による廃用性筋萎縮進行抑制効果。長軸部位間での比較。第47回日本理学療法学会。2012.5.27 神戸国際展示場 ( 兵庫・神戸 )

都志和美、西川正志、山崎俊明。廃用性筋萎縮に対する再荷重の効果。筋線維横断面積および筋核動態からみた肥大と再生反応の経時的変化。第47回日本理学療法学会。2012.5.27 神戸国際展示場 ( 兵庫・神戸 )

木村繁文、石川琢麻、栗山敬弘、稲岡プレイアデス千春、山崎俊明。廃用性筋萎縮に対する伸張刺激が血流動態と筋線維横断面積に及ぼす影響。筋の長軸部位別

検討。第47回日本理学療法学会。

2012.5.27 神戸国際展示場 ( 兵庫・神戸 )

〔図書〕(計 2 件)

山崎俊明：筋力改善の理学療法 — 廃用性筋萎縮の予防を中心に—、望月 久他編、筋機能改善の理学療法とそのメカニズム — 理学療法の科学的基礎を求めて—、第3版、4章、pp 54-84、NAP、2014。

山崎俊明、田中正二：廃用症候群のメカニズム・筋萎縮、奈良勲、神戸晃男、山崎俊明、木林勉 編集、理学療法から診る廃用症候群、基礎・予防・介入、章、pp39-53、文光堂、2014

〔その他〕

ホームページ：

[http://phys\\_ther.w3.kanazawa-u.ac.jp/staff\\_03/staff\\_03.html](http://phys_ther.w3.kanazawa-u.ac.jp/staff_03/staff_03.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 俊明 ( YAMAZAKI, Toshiaki )  
金沢大学・保健学系・教授  
研究者番号：00220319

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者

田中 正二 ( TANAKA, Shoji )  
金沢大学・保健学系・助教  
研究者番号：70422657

稲岡 プレイアデス 千春

( INAOKA, Pleiades Tiharu )  
金沢大学・保健学系・助教  
研究者番号：90507386

(4) 研究協力者

都志 和美 ( ZUSHI, Kazumi )  
金沢大学・保健学系・研究協力員

宮地 諒 ( MIYACHI, Ryo )  
金沢大学・保健学系・研究協力員