

平成 29 年 6 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：2014～2016

課題番号：26350608

研究課題名(和文) 廃用性萎縮後の下肢筋に対する筋機能回復のための至適負荷強度および介入時期の検討

研究課題名(英文) Study of the optimal load and intervention timing for the leg muscle functional recovery after disuse atrophy

研究代表者

田中 正二 (TANAKA, Shoji)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：70422657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、廃用性萎縮後の回復過程における運動介入の影響を検討することを目的として、ラットの尾部懸垂による廃用性筋萎縮モデルに対して最大反復回数の30%と70%のスクワット運動を実施し、10日間の影響を検討した。その結果、運動介入は下腿筋の回復を遅らせたが、30%の負荷を加えた場合、大腿四頭筋を増大させた。廃用性萎縮筋に対する積極的な運動負荷は、弱化している筋の回復を遅らせ、より萎縮の少ない筋を代償的に強化する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： This study performed 30% and 70% of the one repetition maximum squat in rat disuse atrophy model by tail suspension to evaluate the influence of ten days of exercise intervention in the recovery process from disuse atrophy. Although exercise interventions delayed the recovery of lower leg muscles from disuse atrophy, in 30% of one repetition maximum group, quadriceps femoris muscle showed increased mass. The results suggest that intense exercises to disuse atrophied muscles delays the recovery of weaker muscles more affected by disuse, however they could contribute the strengthening of the muscles less affected by disuse atrophy in compensation.

研究分野：理学療法学

キーワード：廃用性筋萎縮 運動負荷 最大反復回数

### 1. 研究開始当初の背景

急性外傷によるギプス固定や人工関節置換術後、疾患による安静臥床などによる全身性、局所性の不活動は廃用性筋萎縮を引き起こす。廃用性筋萎縮とは、筋線維断面積、筋量の病的な減少を指すが、その病態は筋線維タイプの速筋化や筋細胞のアポトーシス、筋組織の線維化など複雑に絡み合っている。筋力は筋線維面積および筋量にほぼ相関しており、著しい筋線維断面積および筋量の減少は、歩行をはじめ日常生活に障害をもたらすことになるため、廃用性筋萎縮の予防は重要である。しかし、完全に予防することは不可能であり、一旦萎縮した骨格筋を速やかに回復させることも予防と同様に重要である。リハビリテーション医学において、廃用性筋萎縮を予防し、萎縮筋を早期に回復させることは、特に高齢者の合併症や寝たきりを予防して人間らしい生活を維持・再獲得するためにも重要である。

筋萎縮の主要な経路として、栄養状態や代謝に関わるオートファジー・リソソーム系と基質による特異的タンパク質分解系であるユビキチン・プロテアソーム系、また逆に、筋肥大の主要な経路として、IGF-1の刺激によるAkt/mTOR経路がある。廃用性筋萎縮の場合は、タンパク質合成の変化は少なく、分解が亢進することで相対的にタンパク質が減少し、筋肥大の場合は、相対的に合成が高まると考えられている。本邦において、人体を用いた廃用性筋萎縮に関する研究は、倫理的観点から困難であるが、動物を用いた研究は古くから行われている。動物を用いた研究において、後肢非荷重中に下肢筋をストレッチすることで廃用性筋萎縮の進行を遅らせることができるが、一旦廃用性筋萎縮に陥った骨格筋に対する研究は少ない。一旦廃用性筋萎縮に陥った骨格筋の回復には、筋萎縮抑制要素よりも筋肥大要素が強く関与すると考えられる。そこで、筋力・筋量増大を目的としたトレーニングが必要となる。骨格筋を効率的に肥大・増強させるための刺激強度は最大筋力(1 Repetition maximum; 1RM)のおよそ75%以上の負荷(最大努力で10回反復することが限度の負荷に相当)が必要とも言われていて、リハビリテーションプログラム作成の一つの基準ともなっているが、この負荷量は正常骨格筋に対して提唱されたものであり、廃用性萎縮筋に適用できるかどうかは定かではない。廃用性萎縮筋に対してこのような臨床的に利用されている運動負荷強度を想定した研究は無く、廃用性萎縮筋に対する介入法の科学的根拠は乏しいと言わざるを得ない。さらに廃用性萎縮筋は脆弱になっており、急激な負荷により損傷を来すことが先行研究および我々の研究より明らかであるが、廃用性筋萎縮に対するトレーニングを開始する時期を検討した研究も見当たらない。つまり、廃用性萎縮筋に対するトレーニング法は、多くの治療対象者がいる

にも関わらず未確立なままである。過去にこうした研究が行われなかった原因の一つとして、動物に対して最大筋力を指標として特定の運動負荷強度を加えることが困難な点が考えられる。ラット用スクワット装置を作成して最大筋力を指標として運動負荷を加えた研究は報告されているが、正常ラットを対象にしたものである。我々は尾部懸垂法によりラット大腿四頭筋を萎縮させ、これらの研究を参考にスクワット装置を作成して50%、70%の負荷を加え3週間の運動により筋線維面積が増加することを確認しているが、システムチックな研究には至っていない。

### 2. 研究の目的

廃用性筋萎縮を生じさせた実験動物に対して定量的な運動負荷を加え、廃用性萎縮筋に対する運動負荷の影響を検討し、理学療法における安全かつ効果的な介入方法の提案および科学的基盤構築を目的とした。

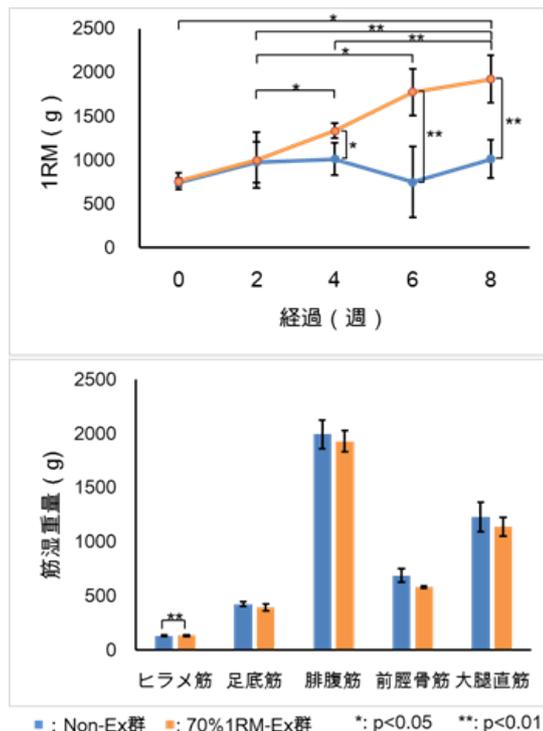
### 3. 研究の方法

(1) 先行研究を参考にラット用スクワット装置を作成し、正常ラットにおける運動の影響を検討した。

(2) ラット尾部懸垂を2週間行い、再荷重およびスクワット装置を用いた運動介入の効果を検討した。

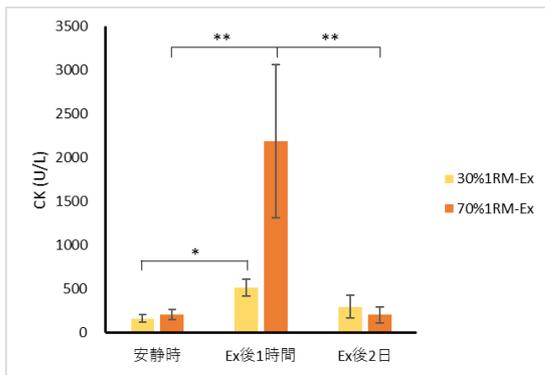
### 4. 研究成果

(1) ラット用スクワット装置を用いた8週間の運動により、最大筋力(1RM)の増加とヒラメ筋湿重量の増加が確認された。



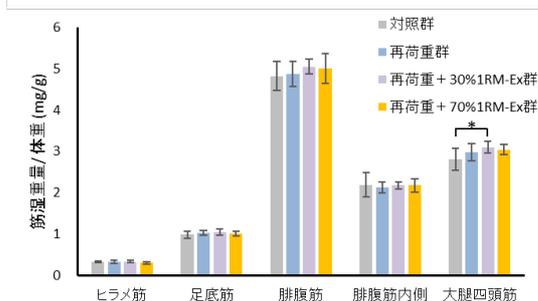
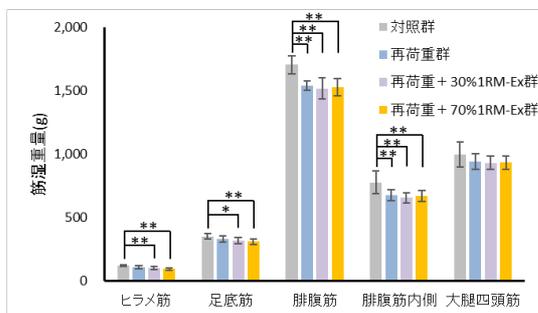
(2) 1RM測定の前1週間後に70%1RM運動を負荷したところ、ヒラメ筋における壊死線維数および中心核線維の発生率は運動を負荷し

なかった群と比較して変化しなかったが、一般的な発生率よりも増加していた。また、組織損傷の指標のひとつであるクレアチンキナーゼ (CK) を測定したところ、まったく運動を负荷しなかった群と比較して 70%1RM 運動を负荷した群で有意に増加していた。



(3) 2週間の非荷重後に再荷重し、4日後にヒラメ筋採取して顕微鏡にて観察した。対照群と比較して、再荷重群では筋湿重量、線維横断面積は有意に減少し、中心核線維比率は有意に増加していた。

(4) 次に、ラットを対照群、再荷重群、再荷重 + 運動负荷群に振り分け、再荷重群および再荷重 + 運動负荷群は 14 日間の尾部懸垂後に再荷重した。再荷重 + 運動负荷群には再荷重 3 日後から 14 日後まで毎日 30%1RM (再荷重 + 30%1RM 群) あるいは 70%1RM (再荷重 + 70%1RM 群) の運動を负荷した。その結果、対照群と比較して尾部懸垂を行った群は、体重および腓腹筋湿重量が著しく減少していた。ヒラメ筋および足底筋湿重量は対照群と比較して再荷重 + 30%1RM および再荷重 + 70%1RM 群において有意に減少していた。体重で補正した場合、対照群と比較して再荷重 + 30%1RM 群において大腿直筋湿重量が著しく増加していた。



以上の結果から、廃用性萎縮筋に対する早期からの運動负荷は、再荷重 14 日の範囲において運動強度に関わらず有害である可能性が示唆された。

廃用性萎縮筋に対して早期から理学療法を行う際は、介入方法に十分留意する必要があることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計4件)

1. 田中正二, 山崎絵美, 末吉弘和, 中川敬夫: ラット脱神経筋に対する間歇的伸張運動の影響. 石川県理学療法学会誌 16: 3-6, 2016. 査読有.
2. Tanaka S, Kawahara E, Nakagawa T: Expression of hepatocyte growth factor synchronizes with expansion of myogenesis in regenerating skeletal muscle. J Tsuruma Health Sci Soc, Kanazawa University 39: 85-94, 2015. 査読有, <http://hdl.handle.net/2297/44370>
3. Tanaka S, Obatake T, Hoshino K, Nakagawa T: Influence of exercise intensity on atrophied quadriceps muscle in the rat. J Phys Ther Sci 27: 3445-3450, 2015. 査読有, DOI:org/10.1589/jpts.27.3445
4. Tanaka S, Kawahara E, Nakagawa T: Myogenic cell response with short electrical stimulation. J Phys Ther Sci 27: 2349-2352, 2015. 査読有, DOI:org/10.1589/jpts.27.2349

(学会発表)(計3件)

1. 田中正二, 中川敬夫: 小動物用定量负荷運動装置の試作. 第52回日本理学療法学会学術大会. 2017年5月14日, 東京ベイ幕張メッセ(千葉県千葉市).
2. 長瀬賢史, 大貝和裕, 向井加奈恵, 森裕美子, 松榮美希, 井内映美, 田中正二, 龍口さだ子, 須釜淳子, 岡本成史: 非侵襲的吸着法による新規皮膚細菌叢分布測定法の開発並びに、同法による高齢者、若年者における同細菌叢の相違に関する検討. 第32回日本感染環境学会学術集会. 2017年2月24日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市).
3. 田中正二, 中川敬夫: 脱神経筋に対する伸張運動による組織線維化への影響. 第50回日本理学療法学会学術大会. 2015年6月7日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区).

〔その他〕

ホームページ等

<http://mhs3.mp.kanazawa-u.ac.jp/specialy/study/science/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 正二 (TANAKA, Shoji)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：70422657

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

山崎 俊明 (YAMAZAKI, Toshiaki)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：00220319

河原 栄 (KAWAHARA, Ei)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：90161348

### (4) 研究協力者

中川 敬夫 (NAKAGAWA, Takao)

金沢大学・保健学系・教授

井上 克己 (INOUE, Katsumi)

金沢大学・保健学系・准教授