

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01738

研究課題名(和文) 活動時筋スティフネスの空間不均一性とその生理学的意義の解明

研究課題名(英文) Spatial heterogeneity of active muscle stiffness and its physiological significance

研究代表者

佐々木 一茂 (Sasaki, Kazushige)

東京大学・大学院総合文化研究科・准教授

研究者番号：00451849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、超音波せん断波エラストグラフィを用いて測定した骨格筋のスティフネス、特に活動時スティフネスについて空間不均一性を評価する方法を確立し、その生理学的意義について検討することを目的とした。一連の研究結果より、筋スティフネスおよびその空間不均一性は部位別の平均値比較や空間統計学的指標(Moran's I, Geary's C)により評価できること、また収縮の様式や強度に依存した変化を示すことなどが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、骨格筋(筋肉)の内部で起こるスティフネス(かたさ)の変化を可視化することができる超音波せん断波エラストグラフィという方法を用いて、様々な条件で骨格筋スティフネスを測定し、主にその空間的な分布やばらつきを調べた。得られた研究成果は、激しい運動やスポーツを行った後に筋痛・筋損傷が起こるメカニズム(仕組み)の解明、さらには筋痛・筋損傷の有効な予防・治療法の確立に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop the methodology of quantifying spatial heterogeneity of human muscle stiffness, especially in active muscles, determined by ultrasound shear-wave elastography and to investigate its physiological significance. The results suggest that the spatial heterogeneity of muscle stiffness can be evaluated not only by comparing mean stiffness values across regions, but also by some measures of spatial autocorrelation such as Moran's I and Geary's C. In addition, the muscle stiffness and its spatial heterogeneity were shown to depend on the mode and intensity of contraction.

研究分野：健康・スポーツ科学

キーワード：骨格筋 超音波 エラストグラフィ 弾性 伸張性収縮 浮腫 空間統計学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、生体組織の弾性特性(かたさ)を可視化・数値化する技術の一つである超音波せん断波エラストグラフィの開発・普及が進んでいる。この測定原理は、ある組織に超音波を与えて振動(せん断波)を発生させた時、その組織のかたさ(スティフネスまたは弾性係数)はせん断波の伝播速度の2乗に比例するというものである。

超音波せん断波エラストグラフィは、磁気共鳴法を利用したエラストグラフィと比較して装置が小型・軽量で、加振器を必要とせず、時間分解能が高いという特徴を有する。これまで、短時間の力発揮中に起こる筋スティフネスの変化をヒト生体内で調べることは極めて困難と考えられてきたが、この方法の開発によりその可能性が開かれた。そこで我々は、電気刺激および随意収縮中の前脛骨筋スティフネスを超音波せん断波エラストグラフィで測定し、スティフネスと発揮張力がともに筋の長さ依存して変化すること、両者の変化率には正の相関関係が認められること、などの重要な知見を得た(Sasaki et al. *J Appl Physiol*, 2014)。また、同じ実験において電気刺激時に発揮された関節トルク(筋力)は最大随意収縮(MVC)時の30~60%に留まった一方、電気刺激時の筋スティフネスはMVC時よりも常に高値であった。したがって、電気刺激は筋の表層部だけに強い収縮を引き起こすこと、その結果として筋スティフネスが空間的に不均一となることが示唆された。

経験的に、電気刺激は随意収縮と比較して筋痛や筋損傷を引き起こしやすいことが知られているが、そのメカニズムはよくわかっていない。もし、筋スティフネスの空間不均一性によってこの現象が説明できるのであれば、運動によって生じる筋痛や筋損傷の程度を予測したり、筋痛や筋損傷の発生を抑えた運動プログラムを開発したりすることが可能となるかも知れない。

2. 研究の目的

本研究では、超音波せん断波エラストグラフィによって測定された筋スティフネスの空間不均一性を定量化する方法の確立を第一の目的とした。また、確立した方法を用いて様々な条件下で筋スティフネスとその空間不均一性を比較することで、空間不均一性の生理学的意義について検討することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象と研究デザイン

本研究では、後述するいずれの実験においても健康な18歳以上の男女を対象とした。また、各実験においては反復測定デザインを採用した。すなわち、同一の対象者から様々な条件下でデータを取得して、その比較を行った。

(2) 筋スティフネスの測定

筋スティフネスの測定には、Supersonic Imagine社(フランス)の超音波せん断波エラストグラフィ装置とリニアプローブを用いた。プローブを対象筋の長軸方向に沿って当てることで、長軸方向のかたさ(スティフネス)を 1×1 mmの空間分解能と1 Hzの時間分解能で測定した。スティフネスの二次元分布は、同時に撮像された超音波Bモード画像と重ね合わせて表示されるため、これを参考に筋組織のみをスティフネスの測定領域とするように調節した。

(3) その他の測定項目および測定方法

関節トルク(筋力)の測定においては、ロードセルが内蔵された特注または自作の筋力計を用いた。筋活動量の測定には、エスアンドエムイー社(日本)の表面筋電図センサを用いた。

4. 研究成果

(1) 筋スティフネスの空間不均一性を評価する方法の確立

筋スティフネスの二次元分布を示したエラストグラフィ画像から筋スティフネス値を1ピクセル単位で抽出し、空間平均や空間標準偏差、さらには空間的自己相関係数(Moran's I、Geary's C)を算出するコンピュータプログラムを開発した(図1)。

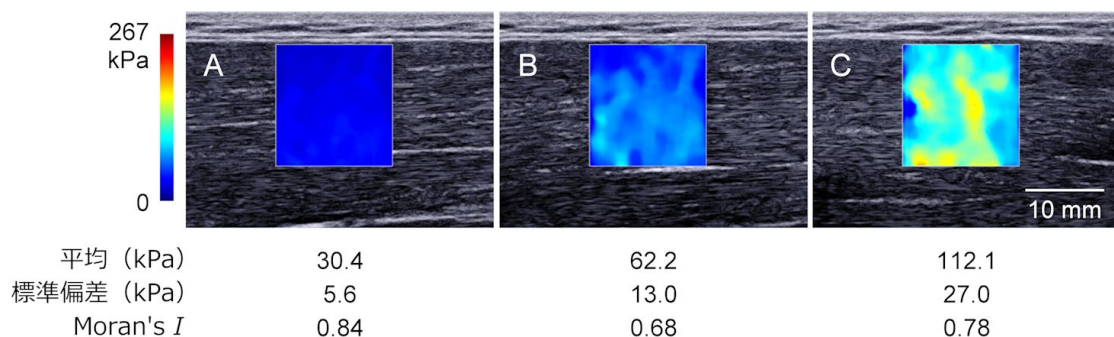


図1. 超音波せん断波エラストグラフィ画像と解析結果の例(上腕二頭筋)

A: 安静時、B: 活動時(MVCの10%)、C: 活動時(MVCの40%)

プログラムの妥当性を検討するため、対象筋（大腿四頭筋または上腕二頭筋）収縮条件（随意収縮または電気刺激）収縮強度が異なる様々なエラストグラフィ画像を取得し、それぞれについて超音波エラストグラフィ装置に内蔵されているソフトウェア(Q-Box)で分析した値と、新規に開発したコンピュータプログラムで計算した値との比較を行った。

その結果、コンピュータプログラムで計算した筋スティフネスの値（空間平均および空間標準偏差）と Q-Box で分析した値との一致度は非常に高かった（決定係数はいずれも 0.99 以上）。また、Q-Box で分析した値を基準とした場合の推定誤差は空間平均において $2.6 \pm 2.4\%$ 、空間標準偏差において $5.8 \pm 3.3\%$ （いずれも平均 \pm 標準偏差）であった。このコンピュータプログラムは、筋スティフネス値の分析範囲（形状や面積）を自由に設定できる、ノイズやアーチファクトに由来する外れ値を除去して分析できる、分析処理を自動化・高速化できる、などのメリットを有している。

(2) 全筋レベルでの活動時スティフネスの空間不均一性

健康な成人男性 10 名を対象として、小指外転筋 (Abductor digiti minimi, ADM) における活動時スティフネスの空間不均一性を調べた。ADM を対象とした理由は、サイズが小さく、全筋レベルでの空間不均一性が評価できるためである。また、小指の外転はほぼ ADM 単独で遂行されると考えられており、ADM の発揮筋力を小指外転トルクから比較的簡便・正確に推定できることも理由であった。

その結果、MVC の 10% に相当する力を発揮している条件では、各対象者に共通するような筋スティフネスの部位差は認められなかったが、強度が少し高くなると (MVC の 20%) 浅部から深部にかけて筋スティフネスがやや増大することがわかった (図 2)。しかし、さらに強度を上げると (MVC の 30%) このような部位差は再び認められなくなった。これらの結果は、運動単位 (筋線維) の生理学的特性および動員パターンが ADM の浅部と深部で若干異なることを示唆している。

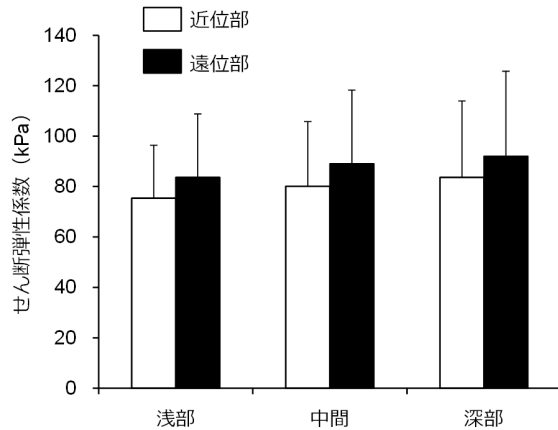


図 2. 小指外転筋スティフネス (せん断弾性係数) の空間不均一性

値は平均 + 標準偏差 ($n = 10$)

浅部から深部にかけて筋スティフネスは有意に増大 ($P < 0.05$ 、分散分析)

(3) 収縮様式が活動時スティフネスに及ぼす影響

健康な成人男性 10 名を対象として、上腕二頭筋における活動時スティフネスを等尺性収縮、短縮性収縮、伸張性収縮の 3 条件で比較した。各収縮には等張力性の肘屈曲エルゴメータを用い、肘屈曲 90 度における MVC の 40% に相当する負荷 (重り) を保持 (等尺性) または極めてゆっくりと拳上 / 降下 (短縮性 / 伸張性) させることで、3 つの収縮条件における発揮張力が同等となるようにした。なおこの研究では、測定領域内の一部でスティフネス値が欠損あるいはサチュレーション (測定範囲外) となった画像が多かったため空間不均一性の評価は行わず、測定領域全体としての空間平均についてのみ比較検討を行った。

その結果、伸張性収縮条件における活動時スティフネスは他の 2 条件と比較して有意に低い値を示したが、等尺性収縮条件と短縮性収縮条件における活動時スティフネスに有意な差は認められなかった (図 3A)。一方、表面筋電図で測定した上腕二頭筋の活動量は短縮性収縮、等尺性収縮、伸張性収縮の順で高かった (図 3B)。以上のことから、活動時スティフネスの空間平均は活動している筋線維 1 本あたり (またはサルコメア 1 個あたり) のスティフネス (結合クロスブリッジ数) と筋活動量 (活動している筋線維の数) の両者を反映することが示唆された。

(4) 安静時スティフネスに関するいくつかの知見

本研究では、超音波エラストグラフィ装置の不具合・修理などにより予定していた実験が遂行できない期間があったため、当初の計画を一部変更し、これまでに取得した安静時筋スティフネスの基礎データを論文として公表することにも注力した。結果として、前脛骨筋・腓腹筋 (内側頭) のスティフネスにおける日内変動や短時間の弾性ストッキング着用による変化、一回または繰り返しのレジスタンス運動が足底屈筋群や膝伸展筋群のスティフネスに及ぼす影響などを明らかにした。ただし、これらの論文で報告したのは筋スティフネスの空間平均のみであり、空間不均一性の評価およびその変化に関する検討は今後の課題である。

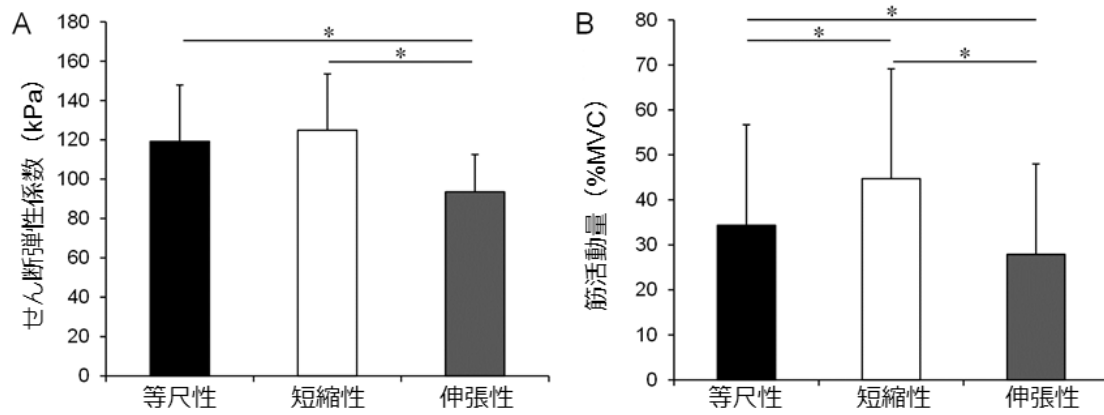


図 3. 収縮様式が上腕二頭筋のスティフネス（せん断弾性係数）と活動量に及ぼす影響

A：スティフネス、B：活動量

値は平均 + 標準偏差 ($n = 10$)

* $P < 0.05$ (対応のある t 検定 + FDR 法)

< 引用文献 >

Sasaki K, Toyama S, Ishii N (2014). Length-force characteristics of in vivo human muscle reflected by supersonic shear imaging. *J Appl Physiol* 117: 153-162.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sugahara Ikumi, Doi Misaki, Nakayama Rinko, Sasaki Kazushige	4. 巻 38
2. 論文標題 Acute effect of wearing compression stockings on lower leg swelling and muscle stiffness in healthy young women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Physiology and Functional Imaging	6. 最初と最後の頁 1046-1053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cpf.12527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochi Eisuke, Maruo Masataka, Tsuchiya Yosuke, Ishii Naokata, Miura Koji, Sasaki Kazushige	4. 巻 9
2. 論文標題 Higher training frequency is important for gaining muscular strength under volume-matched training	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 744 (8 pages)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2018.00744	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 佐々木一茂、越智英輔	4. 巻 40
2. 論文標題 先端工学を活用した脚のむくみ（浮腫）の包括的評価とその応用 スポーツ用弾性靴下の効果と作用機序の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 デサントスポーツ科学	6. 最初と最後の頁 155-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐々木一茂、菅原郁美、土井美沙紀、中山綾子
2. 発表標題 弾性ストッキングの短時間着用が下腿部の体積、水分量、筋スティフネスに及ぼす影響
3. 学会等名 第71回日本体力医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐々木一茂
2. 発表標題 応用科学としてのヒト骨格筋研究
3. 学会等名 第26回身体運動科学公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木一茂
2. 発表標題 レジスタンス運動直後における筋疲労度と長期効果の関連
3. 学会等名 第27回身体運動科学公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木一茂
2. 発表標題 収縮に伴う筋スティフネスの増加とその生理学的メカニズム：超音波エラストグラフィによる検討
3. 学会等名 第5回Muscle Biomechanics Imaging Seminar
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kazushige Sasaki, Naokata Ishii, et al.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Pan Stanford	5. 総ページ数 474 (207-231)
3. 書名 Muscle Contraction and Cell Motility: Fundamentals and Developments (Edited by Haruo Sugi)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
連携研究者	石井 直方 (Ishii Naokata) (20151326)	東京大学・大学院総合文化研究科・教授 (12601)	
連携研究者	越智 英輔 (Ochi Eisuke) (90468778)	法政大学・生命科学部・准教授 (32675)	