

令和 3 年 5 月 12 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02123

研究課題名（和文）ICU関連筋力低下に対する関節他動運動を併用した神経筋電気刺激療法の基盤創出

研究課題名（英文）Development of neuromuscular electrical stimulation training with passive motion for the treatment of ICU-acquired weakness

研究代表者

山田 崇史（Yamada, Takashi）

札幌医科大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：50583176

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ICU関連筋力低下（ICUAW）の病態メカニズムと、それに対する神経筋電気刺激（ES）、関節他動運動（PM）およびそれらの併用効果について検討した。ICUAWの実験動物モデルであるステロイド・脱神経（SD）および脱神経（DEN）ラットにおいて、筋力の低下が、メカニカルストレスの欠如による細胞膜の興奮性ならびに筋原線維機能の低下に起因すること、また、ESは、筋原線維機能の低下を一部防止するが、その効果はPMにより促進されないことが明らかとなった。さらに、これらの知見を基に、ICUAW患者において、ESの効果を検討した結果、発揮トルクの低下が防止される傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICUにおいて、超急性期よりリハビリテーションを開始して早期離床を早めることは、人工呼吸器離脱期間および入院期間の短縮やQOLの向上に効果がある（米国集中治療医学会）。ただし、我が国において超急性期リハビリテーションのエビデンスはほとんど存在しない。本研究の成果は、ICU関連筋力低下の病態メカニズムの解明に寄与するとともに、科学的根拠に基づいた安心・安全で効果的な超急性期リハビリテーションプログラムの確立、普及に寄与するものであると考えられ、ICU患者の早期離床を促すとともに、その後のADLおよびQOLの獲得など予後の改善に効果を及ぼすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of neuromuscular electrical stimulation (ES) with passive motion (PM) on ICU-acquired weakness (ICUAW). Animal studies using steroid-denervation (SD) and denervation (DEN) rats revealed that impaired membrane excitability and myofibrillar dysfunction are two major cellular defects underlying ICUAW that are likely to be caused by mechanical silencing. Importantly, ES training ameliorated the SD- and DEN-induced myofibrillar dysfunction, whereas these beneficial effects of ES were not enhanced by a combination of ES and PM. On the basis of these findings, we examined the effect of ES training on patients with ICUAW and found a trend towards prevention of reduction in torque production. Further data collection is planned to reach statistical power.

研究分野：筋機能制御学

キーワード：ICU関連筋力低下 膜興奮性 筋原線維機能 メカニカルサイレンシング 神経筋電気刺激 関節他動運動

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2012年の米国集中治療医学会で Post-intensive care syndrome (集中治療後症候群) が提唱された。その中で、筋力低下を主体とした機能障害は ICU acquired weakness (ICU 関連筋力低下) と呼ばれ、ICU に入室する敗血症や多臓器不全等の重症患者の約半数において急性に発症する。これらの患者では、人工呼吸期間や ICU 在室日数の延長、さらには退院後数年間にわたる生活活動能力の低下など長期的な問題が生じる(3)。

ICU 関連筋力低下では、身体不活動の影響を受けにくい速筋線維において、筋原線維タンパク質であるミオシンの選択的な減少や、筋細胞膜の興奮性の低下により、著しい機能不全が引き起こされる(2)。また、その発症には、敗血症、コルチコステロイド及び神経筋遮断薬の投与などに起因する酸化ストレスの増大が関与すると考えられているが、現在、その病態メカニズムは解明されておらず、効果的な治療法は確立されていない。

このような背景の中、近年、ICU 関連筋力低下の発症予防として、神経-筋電気刺激 (ES) を用いた超急性期リハビリテーションが注目されている。ES は、必ずしも患者による協力を必要とせず、安静状態においても実施可能であることから、重症 ICU 患者への早期適応が可能である。さらに、ES は、随意収縮と異なり、速筋を支配する運動単位を容易に興奮させることができる。したがって、速筋の筋力低下の防止が命題となる ICU 関連筋力低下において、ES は理にかなった対策であると考えられる。一方、近年、Llano-Diez ら(4)は、ICU 患者に対し、関節他動運動 (PM) を 1 日 10 時間ずつ計 10 日間膝関節に負荷すると、大腿四頭筋の筋力低下が軽減されることを報告した。したがって、前述した ES に PM を併用すること (ES-PM) で、ICU 関連筋力低下をより効果的に予防できる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

これまで我々は、共同研究者 (中里浩一教授、日本体育大学) の協力のもと、小動物において PM を負荷するとともに、センサーにより関節トルクを測定しうる小動物用足関節運動装置を製作した。そこで、本研究では、モデル動物において、本装置を用い ES-PM の効果を定量的に比較検討し、ICU 関連筋力低下に対する効果的な物理刺激負荷条件を探索する。また、それらの研究成果をもとに、ICU 患者において、ES-PM の効果を検証する。さらに我々は、炎症性疾患亜急性期の骨格筋において、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) 由来の活性窒素種が筋弱化に関与することを明らかにした(6, 7)。ICU 関連筋力低下においても、nNOS 由来の活性窒素種が、筋原線維タンパク質の分解に関与すると考えられていることから(5)、これらに着目し病態及び ES-PM 効果の分子メカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 課題 1: ICU 関連筋力低下モデルラットにおける病態解析と ES の効果の検討

・対象及び動物モデル

実験 1 では、9 週齢の Wistar 系雄性ラットを対照群及び S-D 群に分け、それらの左後肢を ES 側、右後肢を非 ES 側とした。S-D ラットは、両側の坐骨神経を切断するとともに、デキサメタゾン (5 mg/kg/day) を毎日 7 日間投与した。実験 2 では、脱神経 (DEN) とデキサメタゾン (DEX) 投与が、ラット腓腹筋内側頭 (MG) の筋重量および収縮機能に及ぼす影響を比較検討した。実験には Wistar 系雄性ラットを用い、それらを対照 (CNT) 群、DEN 群、DEX (5 mg/kg/day) 群に分け、それらの左後肢を ES 側、右後肢を非 ES 側とした。なお、処置期間は 7 日間とした。

・ES 負荷方法

麻酔下にて、ラットの左側足部を小動物用足関節運動装置に固定し、表面電極により ES を下腿三頭筋に負荷することで、足関節底屈トルクを測定した。ES は、Adams ら(1)の報告に準じ、最大上刺激の強度 (45 V) で 50 Hz の強縮刺激を、2 s on/4 s off のサイクルで 5 回 4 セット毎日負荷した。最終 ES トレーニングの 24 時間後に、腓腹筋を採取し生理学的・生化学的分析に供した。

(2) 課題 2: ICU 関連筋力低下モデルラットにおける ES-PM の効果と作用機序の検討

・対象及び動物モデル

Wistar 系雄性ラットを対照群および脱神経 (DEN) 群に分け、さらに、それらの左後肢を ES-PM 側、右後肢を非 ES-PM 側とした。DEN 群では、両側の坐骨神経を切断した。

・ES-PM 負荷方法

ラット左側足関節をトルクセンサーを含む小動物用足関節運動装置に固定し、底背屈 0 度から背屈 40 度までの PM を、角速度 20 度/秒で負荷すると同時に、最大上刺激の強度 (45 V) で 50 Hz の強縮刺激を、2 s on/4 s off のサイクルで 5 回 4 セット毎日負荷した。最終 ES トレーニングの 24 時間後に、ヒラメ筋、足底筋及び腓腹筋を採取し生理学的・生化学的分析に供した。

(3) 課題 3: ICU 関連筋力低下患者における ES の効果検証

・対象およびES 負荷方法

本学附属病院のICU入室患者に対し、ES介入群とプラセボ群に無作為割付をした。両群ともに通常リハビリは行い、ES群にはICU入室48時間以内に、耐えうる最大出力でのES治療(片側5分/day、周波数50Hz、出力100mA、パルス幅600 μ sec 2sec on-4sec off)を開始し、ICU入室中毎日両側の膝関節伸筋に実施した。ただし、熱傷やカテーテル管理等のため、両側大腿に電極貼付ができない場合は、片側のみにESを行った。なお、表面電極は、内側広筋および外側広筋の運動点に貼付した。プラセボ群にもES sessionは行いが、0mAでの介入とし、治療中は下肢にブランケットをかけ盲検化を行った。機器は伊藤超短波社製の神経筋電気刺激装置(NM-F1)を使用した。また、ES介入中の膝関節伸張トルク(N)の測定には、アルケア社製のロコモスキャンを用いた。

4. 研究成果

(1) 課題1: ICU関連筋力低下モデルラットにおける病態解析とESの効果の検討

【実験1】S-Dラットの腓腹筋から採取したスキンドファイバーにおいて、Ca²⁺誘引性最大張力の著しい低下が認められた。また、この変化は、ミオシンの選択的な減少とネプリンの酸化的修飾を伴っていた。さらに、S-Dラットの腓腹筋では、NADPHオキシダーゼ(NOX)2/gp91phox、NOX4、神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の増加が認められた。一方、興味深いことに、NMESトレーニングは、nNOSおよびeNOSの増加以外の、S-Dラットにおける前述したすべての変化を防止した。これらの結果から、ESトレーニングは、筋原線維タンパク質の退行性変化を防止することで、SDラットにおける筋原線維機能の低下を防止することが示唆された。

【実験2】DEN群とDEX群では、内側腓腹筋(MG)の筋重量がほぼ同程度低下した(DEN群:-24%、DEX群:-17%)、一方、最大等尺性足関節底屈トルクは、DENがDEXに比べ著しく低下した(DEN群:-74%、DEX群:-10%)。この結果と一致して、MGから採取したスキンドファイバーにおける最大Ca²⁺誘引性張力(F_{max})は、DEN群がDEX群よりも著明に低下した(DEN群:-50%、DEX群:-16%)。DENとDEXはいずれも筋萎縮を引き起こすが、特に脱神経によって著しい筋原線維の機能低下が生じることが明らかとなった。したがって、ICU関連筋力低下の病態メカニズムに、メカニカルストレスの欠如が重要な役割を果たすことが示唆された。これらの結果を受け我々は、メカニカルストレスとして、ES(45V、50Hz、2son/4soff、5x4セット毎日負荷)の効果を検証したところ、ESはDENに伴うMGスキンドファイバーのF_{max}の低下を防止するがin situにおける足関節底屈トルクを完全に防止しないことが明らかとなった。これらの知見から、ESトレーニングは、ICU関連筋力低下に伴う筋原線維機能の低下に拮抗して作用するが、細胞膜の興奮性の低下を抑制しないことが示唆された。

(2) 課題2: ICU関連筋力低下モデルラットにおけるES-PMの効果と作用機序の検討

DEN群では、MGの筋重量が低下するとともに、最大等尺性足関節底屈トルクが顕著に低下した。一方、我々の予想に反して、ES-PMは、DENに伴う筋量および筋力の低下を改善しなかった。この理由として、ES-PMは、筋に対して強い負荷を加えられる反面、負荷後の回復に長い時間を要することから、毎日負荷することで過用状態となったことが推察される。そこで、課題1の結果明らかとなった、ICU関連筋力低下で認められる電気刺激に対する反応性の低下の改善に焦点をあて、先行研究を参考に以下の3つの条件を用い、脱神経筋に対するESトレーニングの最適条件を探索した。1.強度:25V、パルス幅:40ms、頻度:20Hz、収縮回数:200回、負荷頻度:2回/日、2.強度:25V、パルス幅:40ms、頻度:20Hz、収縮回数:50回、負荷頻度:7回/日、3.強度:45V、パルス幅:10ms、頻度:50Hz、収縮回数:50回、負荷頻度:7回/日。しかしながら、これらのいずれの条件においても、脱神経に伴う電気刺激に対する反応性の低下の改善は認められなかった。

(3) 課題3: ICU関連筋力低下患者におけるESの効果検証

課題1および2における動物実験を用いた研究成果に基づき、電気刺激に対する反応性の低下が顕著に生じない、出来る限り早期(ICU入室48時間以内)から、出来るだけ高強度のESを負荷することに焦点を置き、本学臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、本学附属病院ICUにおいて自主臨床研究を開始した(承認日:令和元年9月12日、承認番号:312-115)。新型コロナウイルスの感染拡大防止策の影響により、ICU患者を対象とした実験を中断せざるを得ない期間が生じたため、当初予定していたよりも対象者の確保が困難であったが、これまでに、プラセボ群(n=3)、ES負荷群(n=5)に介入を行った。結果、我々の予想に反し、初回の電気刺激誘発性トルク(ES-T)は、すべての対象者において著しく低下していた。また、プラセボ群では、全対象者において、ICU退室時のES-Tが入室時に比べ低下した。一方、ES負荷群では、5名中3名において、ICU退室時のES-Tが維持されていた。これらの知見から、未だ十分な個体数が得られていないが、ICU関連筋力低下は、ICU入室48時間以内の早期から急速に発症すること、一方、ESトレーニングは、ICU滞在による筋力の更なる低下を防止する可能性があることが示唆された。

【引用文献】

1. **Adams GR, Haddad F, Bodell PW, Tran PD, and Baldwin KM.** Combined isometric, concentric, and eccentric resistance exercise prevents unloading-induced muscle atrophy in rats. *J Appl Physiol* 103: 1644-1654, 2007.
2. **Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, and Larsson L.** The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev* 95: 1025-1109, 2015.
3. **Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, and Cheung AM.** Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364: 1293-1304, 2011.
4. **Llano-Diez M, Renaud G, Andersson M, Marrero HG, Cacciani N, Engquist H, Corpeno R, Artemenko K, Bergquist J, and Larsson L.** Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading. *Crit Care* 16: R209, 2012.
5. **Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, Fukada S, Yoshimura T, Itoyama Y, Aoki M, Miyagoe-Suzuki Y, and Takeda S.** NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS. *J Clin Invest* 117: 2468-2476, 2007.
6. **Yamada T, Abe M, Lee J, Tatebayashi D, Himori K, Kanzaki K, Wada M, Bruton JD, Westerblad H, and Lanner JT.** Muscle dysfunction associated with adjuvant-induced arthritis is prevented by antioxidant treatment. *Skelet Muscle* 5: 20, 2015.
7. **Yamada T, Fedotovskaya O, Cheng AJ, Cornachione AS, Minozzo FC, Aulin C, Friden C, Turesson C, Andersson DC, Glenmark B, Lundberg IE, Rassier DE, Westerblad H, and Lanner JT.** Nitrosative modifications of the Ca²⁺ release complex and actin underlie arthritis-induced muscle weakness. *Ann Rheum Dis* 74: 1907-1914, 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kanzaki Keita, Watanabe Daiki, Aibara Chihiro, Kawakami Yuki, Yamada Takashi, Takahashi Yoshitaka, Wada Masanobu	4. 巻 58
2. 論文標題 Ingestion of soy protein isolate attenuates eccentric contraction-induced force depression and muscle proteolysis via inhibition of calpain-1 activation in rat fast-twitch skeletal muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 23～29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2018.06.025	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 Kimura T, Kaneko F, Iwamoto E, Saitoh S, Yamada T	4. 巻 237
2. 論文標題 Neuromuscular electrical stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor in human	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp. Brain Res.	6. 最初と最後の頁 47-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00221-018-5396-y	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 Steinz MM, Persson M, Aresh B, Olsson K, Cheng AJ, Ahlstrand E, Lilja M, Lundberg TR, Rullman E, Angeby Moller K, Sandor K, Ajeganova S, Yamada T, Beard N, Karlsson BC, Tavi P, Kenne E, Svensson CI, Rassier DE, Karlsson R, Friedman R, Gustafon T, Lanner JT	4. 巻 4
2. 論文標題 Oxidative hotspots on actin promote skeletal muscle weakness in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e126347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.126347	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 該当する
1. 著者名 Himori Koichi, Tatebayashi Daisuke, Ashida Yuki, Yamada Takashi	4. 巻 127
2. 論文標題 Eccentric training enhances the B-crystallin binding to the myofibrils and prevents skeletal muscle weakness in adjuvant-induced arthritis rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 71～80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jappphysiol.00102.2019	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 Lotteau Sabine, Ivarsson Niklas, Yang Zhaokang, Restagno Damien, Colyer John, Hopkins Philip, Weightman Andrew, Himori Koichi, Yamada Takashi, Bruton Joseph, Steele Derek, Westerblad H?kan, Calaghan Sarah	4. 巻 4
2. 論文標題 A Mechanism for Statin-Induced Susceptibility to Myopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 509 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.03.012	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 該当する

1. 著者名 Yamada Takashi, Ashida Yuki, Tatebayashi Daisuke, Himori Koichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Myofibrillar function differs markedly between denervated and dexamethasone-treated rat skeletal muscles: Role of mechanical load	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0223551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0223551	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 館林大介, 檜森弘一, 芦田雪, 山田崇史	4. 巻 22
2. 論文標題 神経筋電気刺激療法とグルタミン投与の併用がcolon 26がんモデルマウスにおける筋萎縮に及ぼす影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本基礎理学療法学雑誌	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24780/jptf.22.1_39	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 Yamada Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 BGP 15: A potential therapeutic agent for critical illness myopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13441	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 Ashida Yuki, Himori Koichi, Tatebayashi Daisuke, Yamada Ryotaro, Ogasawara Riki, Yamada Takashi	4. 巻 124
2. 論文標題 Effects of contraction mode and stimulation frequency on electrical stimulation-induced skeletal muscle hypertrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 341 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00708.2017	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 該当する

1. 著者名 Tatebayashi Daisuke, Himori Koichi, Yamada Ryotaro, Ashida Yuki, Miyazaki Mitsunori, Yamada Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 High-intensity eccentric training ameliorates muscle wasting in colon 26 tumor-bearing mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0199050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199050	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 該当する

1. 著者名 Yamada Takashi, Himori Koichi, Tatebayashi Daisuke, Yamada Ryotaro, Ashida Yuki, Imai Tomihiro, Akatsuka Masayuki, Masuda Yoshiki, Kanzaki Keita, Watanabe Daiki, Wada Masanobu, Westerblad Hakan, Lanner Johanna T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Electrical Stimulation Prevents Preferential Skeletal Muscle Myosin Loss in Steroid-Denervation Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2018.01111	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 該当する

1. 著者名 Yamada Ryotaro, Himori Koichi, Tatebayashi Daisuke, Ashida Yuki, Ikezaki Kazumi, Miyata Hirohumi, Kanzaki Keita, Wada Masanobu, Westerblad Hakan, Yamada Takashi	4. 巻 596
2. 論文標題 Preconditioning contractions prevent the delayed onset of myofibrillar dysfunction after damaging eccentric contractions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 4427 ~ 4442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP276026	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 該当する

1. 著者名 Nagahisa Hiroshi、Ikezaki Kazumi、Yamada Ryotaro、Yamada Takashi、Miyata Hirofumi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Preconditioning Contractions Suppress Muscle Pain Markers after Damaging Eccentric Contractions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pain Research and Management	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/3080715	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 該当する

1. 著者名 Himori Koichi、Abe Masami、Tatebayashi Daisuke、Lee Jaesik、Westerblad Hakan、Lanner Johanna T、Yamada Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-134 prevents diaphragm muscle weakness in monocrotalin-induced pulmonary hypertension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0169146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0169146	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 該当する

1. 著者名 Kanzaki Keita、Watanabe Daiki、Kuratani Mai、Yamada Takashi、Matsunaga Satoshi、Wada Masanobu	4. 巻 122
2. 論文標題 Role of calpain in eccentric contraction-induced proteolysis of Ca ²⁺ -regulatory proteins and force depression in rat fast-twitch skeletal muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Appl. Physiol.	6. 最初と最後の頁 396~405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00270.2016	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 檜森弘一、館林大介、大山友加、青木達彦、山田崇史	4. 巻 20
2. 論文標題 神経筋電気刺激誘引性の筋肥大における負荷強度と力積の役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本基礎理学療法学雑誌	6. 最初と最後の頁 37-43
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 Himori Koichi, Tatebayashi Daisuke, Kanzaki Keita, Wada Masanobu, Westerblad Hakan, Lanner Johanna T., Yamada Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Neuromuscular electrical stimulation prevents skeletal muscle dysfunction in adjuvant-induced arthritis rat	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0179925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0179925	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 該当する

1. 著者名 Kanzaki Keita, Watanabe Daiki, Aibara Chihiro, Kawakami Yuki, Yamada Takashi, Takahashi Yoshitaka, Wada Masanobu	4. 巻 6
2. 論文標題 L-arginine ingestion inhibits eccentric contraction-induced proteolysis and force deficit via S-nitrosylation of calpain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiol. Rep.	6. 最初と最後の頁 e13582 ~ e13582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13582	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 Yamada Takashi, Steinz Maarten M., Kenne Ellinor, Lanner Johanna T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Muscle Weakness in Rheumatoid Arthritis: The Role of Ca ²⁺ and Free Radical Signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 12 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.07.023	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 該当する

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 檜森弘一, 芦田雪, 館林大介, 齋藤悠城, 千見寺貴子, 山田崇史
2. 発表標題 多発性筋炎に対する高強度伸張性収縮トレーニングの安全性と有効性の検討
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦田雪, 館林大介, 玉井勝是, 阿部真佐美, 檜森弘一, 山田崇史
2. 発表標題 メカニカルストレスによる筋原線維機能の制御機構
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部真佐美, 芦田雪, 玉井勝是, 檜森弘一, 山田崇史
2. 発表標題 ストレッチは脱神経後早期に生じる電気刺激誘引性筋力の低下を抑制する
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田崇史, 芦田雪, 檜森弘一, 玉井勝是, 阿部真佐美
2. 発表標題 神経筋電気刺激による筋肥大効果は負荷強度に依存する
3. 学会等名 第27回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜森弘一, 館林大介, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 関節炎ラット骨格筋に対する伸張性収縮トレーニングの抗炎症-酸化作用
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦田雪, 館林大介, 檜森弘一, 玉井勝是, 阿部真佐美, 山田崇史
2. 発表標題 がん悪液質に伴う筋萎縮に対する脱神経処置の影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Himori K, Ashida Y, Tatebayashi D, Saito Y, Chikenji T, Yamada T
2. 発表標題 High-intensity eccentric training improves skeletal muscle dysfunction in a mouse model of polymyositis
3. 学会等名 48th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ashida Y, Himori K, Tatebayashi D, Yamada T
2. 発表標題 Myofibrillar function differs markedly between denervated and dexamethasone-treated rat skeletal muscles
3. 学会等名 48th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 反復性の持続的ストレッチは脱神経に伴う筋力低下を軽減する
3. 学会等名 第27回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜森弘一, 芦田雪, 阿部真佐美, 竹中菜々, 櫻井英俊, 山田崇史
2. 発表標題 DMD-nullマウスにおける伸張性収縮に対する感受性の特性
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦田雪, 館林大介, 檜森弘一, 山田崇史
2. 発表標題 筋原線維の機能におけるメカニカルストレスの役割
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 重症疾患ミオパチーの病態メカニズム
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井祐記, 榊原伊織, 山田崇史
2. 発表標題 アンドロゲンによる骨格筋制御機構メカニズム
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜森弘一, 館林大介, 芦田雪, 齋藤悠城, 千見寺貴子, 山田崇史
2. 発表標題 高強度伸張性収縮トレーニングは多発性筋炎モデルマウスにおける筋機能低下を改善する
3. 学会等名 第7回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 館林大介, 檜森弘一, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 脱神経による筋萎縮とデキサメタゾンによる筋萎縮とでは筋原線維機能が大きく異なる
3. 学会等名 第7回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦田雪, 檜森弘一, 館林大介, 山田崇史
2. 発表標題 神経筋電気刺激およびストレッチがラット脱神経筋に及ぼす影響
3. 学会等名 第7回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜森弘一, 館林大介, 山田遼太郎, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 伸張性収縮トレーニングは B-crystallin の筋原線維への結合を促進し関節炎に伴う筋機能低下を防止する
3. 学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 館林大介, 檜森弘一, 山田遼太郎, 芦田雪, 宮崎充功, 山田崇史
2. 発表標題 高強度伸張性収縮トレーニングはタンパク合成シグナルを増強することでcolon 26癌モデルマウスにおける筋萎縮を軽減する
3. 学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦田雪, 檜森弘一, 館林大介, 山田遼太郎, 小笠原理紀, 山田崇史
2. 発表標題 収縮様式の違いが神経 - 筋電気刺激トレーニングによる筋肥大効果に及ぼす影響
3. 学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重谷有亮, 江口諒太, 長久広, 山田遼太郎, 山田崇史, 宮田浩文
2. 発表標題 伸張性収縮および薬理的筋損傷後の回復過程における遺伝子発現の差異
3. 学会等名 第82回日本体力医学会中国・四国地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamada T, Himori K, Tatebayashi D, Ryotaro Y, Ashida Y, Imai T, Masuda Y, Kanzaki K, Watanabe D, Wada M, Westerblad H, Johanna L
2. 発表標題 Preferential skeletal muscle myosin loss is prevented by neuromuscular electrical stimulation in steroid-denervation rats
3. 学会等名 Europhysiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Himori K, Tatebayashi D, Ryotaro Y, Ashida Y, Yamada T
2. 発表標題 Effects of eccentric exercise on myofibrillar function and amount of B-crystallin binding to myofibrils in skeletal muscle from adjuvant-induced arthritis rats
3. 学会等名 Europhysiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanzaki K, Watanabe D, Aibara C, Kawakami Y, Yamada T, Takahashi Y, Wada M
2. 発表標題 L-arginine ingestion inhibits eccentric contraction-induced proteolysis and force deficit via S-nitrosylation of calpain
3. 学会等名 Europhysiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田崇史, 山田遼太郎, 檜森弘一, 館林大介, 芦田雪
2. 発表標題 プレコンディショニング収縮は損傷性収縮後の炎症細胞浸潤を抑制し筋機能回復を促進する
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田崇史, 檜森弘一, 館林大介, 山田遼太郎, 芦田雪
2. 発表標題 重症疾患ミオパチーモデルラットの筋原線維機能低下は神経筋電気刺激により防止される
3. 学会等名 第43回日本運動療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyata H, Matsuura N, Nagahisa H, Yamada R, Yamada T
2. 発表標題 mRNA Expression in the rat spinal cord including motoneurons innervating damaged muscle
3. 学会等名 65th American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田遼太郎, 檜森弘一, 舘林大介, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 プレコンディショニングは伸張性収縮後の筋原線維機能低下を防止することで筋機能回復を促進する
3. 学会等名 第6回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 舘林大介, 檜森弘一, 山田遼太郎, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 高強度伸張性収縮トレーニングはタンパク合成シグナルを増強することでcol on 26マウスにおける筋萎縮を軽減する
3. 学会等名 第6回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 檜森弘一, 舘林大介, 山田遼太郎, 山田崇史
2. 発表標題 神経筋電気刺激はステロイド・脱神経ラットの筋原線維機能低下を防止する
3. 学会等名 第6回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田崇史, 赤塚正幸, 宮城島沙織, 升田好樹
2. 発表標題 神経筋電気刺激は重症疾患ミオパチーモデルラットの筋原線維機能低下を防止する
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮城島沙織, 山田崇史, 清藤恭貴, 菅野敦哉, 赤塚正幸, 巽博臣, 黒田浩光, 豊原隆, 大槻郁人, 升田好樹
2. 発表標題 ICU-AWにおける神経筋電気刺激トレーニングの実際と課題
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦奈見, 山田遼太郎, 山田崇史, 宮田浩文
2. 発表標題 下腿筋における損傷はラット脊髄のmRNA発現に影響を及ぼすか?
3. 学会等名 第80回日本体力医学会中国・四国地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池崎 和海, 山田遼太郎, 山田崇史, 宮田浩文
2. 発表標題 事前運動による炎症性サイトカインおよび筋痛関連分子の発現抑制効果 分子生物学的検討
3. 学会等名 第80回日本体力医学会中国・四国地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田崇史, 山田遼太郎, 檜森弘一, 館林大介, 芦田雪, 升田好樹, 今井富裕
2. 発表標題 神経筋電気刺激は重症疾患ミオパチーモデルラットの筋原線維機能低下を防止する
3. 学会等名 第25回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada T, Yamada R, Himori K, Tatebayashi D, Ashida Y, Masuda Y, Imai T.
2. 発表標題 Myofibrillar dysfunction in a rat model of critical illness myopathy is prevented by neuromuscular electrical stimulation.
3. 学会等名 46th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Himori K, Tatebayashi D, Yamada R, Ashida Y, Miyazaki M, Yamada T
2. 発表標題 Impaired contractility and autophagy flux are prevented by eccentric exercise in skeletal muscle of adjuvant-induced arthritis rat
3. 学会等名 46th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatebayashi D, Himori K, Yamada R, Ashida Y, Miyazaki M, Yamada T
2. 発表標題 Eccentric training prevents skeletal muscle wasting in colon 26 tumor-bearing mice
3. 学会等名 46th European Muscle Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池崎和海, 山田遼太郎, 山田崇史, 宮田浩文
2. 発表標題 プレコンディショニングは筋痛関連分子の発現を抑制する
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芦田雪, 檜森弘一, 舘林大介, 山田遼太郎, 小笠原理紀, 山田崇史
2. 発表標題 収縮様式および刺激頻度の違いが神経 - 筋電気刺激トレーニングによる筋肥大効果に及ぼし影響
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 檜森弘一, 舘林大介, 山田遼太郎, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 アジュバント関節炎ラットにおける筋機能低下は伸張性収縮トレーニングにより防止される
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田遼太郎, 檜森弘一, 舘林大介, 芦田雪, 山田崇史
2. 発表標題 プレコンディショニングは酸化還元ストレスを防止し伸張性収縮後の筋機能回復を促進する
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 館林大介, 檜森弘一, 山田遼太郎, 芦田雪, 宮崎充功, 山田崇史
2. 発表標題 伸張性収縮トレーニングはcolon 26癌モデルマウスの筋萎縮を防止する
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮田浩文, 山田遼太郎, 山田崇史, 松浦奈見, 川久保亮
2. 発表標題 ラット脊髄におけるmRNA発現特性-筋損傷モデル-
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田崇史
2. 発表標題 リウマチ性関節炎に伴う筋弱化的メカニズム：収縮機能改善のための標的因子
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山田崇史, 他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 228
3. 書名 急性期治療とその技法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

札幌医科大学大学院保健医療学研究科 筋機能制御学
http://web.sapmed.ac.jp/hokegaku/g-ptot/g-ptot_kinkinou.html
札幌医科大学大学院保健医療学研究科 理学療法学・作業療法学専攻 筋機能制御学分野
http://web.sapmed.ac.jp/hokegaku/g-ptot/g-ptot_kinkinou.html

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 分 担 者	今井 富裕 (Imai Tomihiro) (40231162)	札幌医科大学・保健医療学部・教授 (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------