

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17782

研究課題名（和文）非アルコール性脂肪肝に対する表面電気刺激の効果の検討

研究課題名（英文）Effect of electrical stimulation for non-alcoholic hepatic fatty liver disease

研究代表者

橋田 竜騎（Hashida, Ryuki）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：40754841

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：脳由来神経栄養因子（BDNF）は筋肥大や、糖代謝に関連があると報告されている。有酸素運動に神経筋電気刺激（neuromuscular electrical stimulation：NMES）を組み合わせて行うことで、身体機能改善、糖代謝の改善を認めており、生活習慣病の予防として期待されている。本研究はエルゴメータにNMESを同時に加えた運動法（HTS）のマイオカイン分泌に及ぼす影響について評価した。エルゴメータにNMESを同時に加えた運動法であるHTSは、通常のエルゴメータ運動と比較して認知機能や糖代謝に関連するBDNFを効率的に増加させており、健康増進に寄与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が健康をもたらすことは、複数の疫学研究で明らかにされており、疑いようもない事実である。しかし、運動がなぜ健康をもたらすかについては、不明な点が多いままである。この機序を解明する分子として、運動によって骨格筋から分泌される生理活性物質であるマイオカインが注目されている。非アルコール性脂肪肝（NAFLD）患者への承認された治療薬はなく、第一選択は運動療法である。運動によって分泌されるマイオカインを調査することでNAFLD改善の機序解明につながる。本研究ではNAFLD患者、健常者へ有酸素運動に神経筋電気刺激を組み合わせて行うことで、通常の運動よりも効率的にマイオカイン分泌できるか調査を行う。

研究成果の概要（英文）： The myokine, brain derived neurotrophic factor (BDNF), myostatin, has been reported to be associated with muscle hypertrophy and glucose metabolism. It has been reported that the combination of aerobic exercise with neuromuscular electrical stimulation (NMES) improves physical function and glucose metabolism, which is to prevent lifestyle-related diseases. This study evaluated the effect of exercise with NMES on myokine secretion. Exercise with NMES significantly increased BDNF than ergometer.

研究分野： リハビリテーション

キーワード： マイオカイン 電気刺激 エルゴメーター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

表面電気刺激を用いた筋力増強法、ハイブリッドトレーニングシステム (HTS) (日米特許取得) は、特別な施設を必要としない、小型で、持ち運びが容易なシステムである。本法は、拮抗筋を電気刺激し、その筋収縮を主動作筋の運動抵抗とする方法であるため、重力を利用した運動が制限される微小重力環境や長期臥床患者でも、重錘を用いた運動と同様の抵抗運動が可能である。HTS を用いることで、主動作筋は自発求心性収縮を行い、同時に拮抗筋は電氣的刺激により収縮しながら伸張される電気刺激遠心性収縮が得られる。また、主動作筋と拮抗筋の同時収縮による骨への圧縮力が発生するため、メカニカルストレスを発生させることができる。申請者はこれまで微小重力下での筋萎縮予防目的に、筋骨格筋系の研究を継続してきた。HTS を肘関節周囲筋や膝関節周囲筋へ適応し、短期間での筋肥大および筋力増強効果を確認し、また、宇宙空間でも利用可能な刺激装置開発、微小重力環境模擬実験、高齢者の身体機能向上、などを通して HTS の検証を行ってきた。さらに有酸素運動であるエルゴメーターや歩行と HTS を組み合わせた運動を考案してきた。従来運動に HTS を負荷することで通常運動より効率的にエネルギー代謝改善、筋力向上が可能になった。

NAFLD は生活習慣の欧米化にともない本邦でも患者数が急増している。また NAFLD は慢性肝疾患の主な成因となっているだけでなく、糖尿病、心血管疾患、肝硬変、肝がんの危険因子であると報告されている。NAFLD には承認された薬物療法がなく、運動療法は治療の第一選択となっている。我々は、これまでに NAFLD 患者に対して、膝伸展運動に HTS を組み合わせて運動を週 2 回 (1 回 19 分間)、12 週間行い効果を検証した。HTS + 膝伸展運動は筋肉量や基礎代謝が増加しないにも関わらず、NAFLD がインスリン抵抗性、IL-6 改善することを報告してきた。また、NAFLD の運動療法に取り組み、運動療法が脂肪肝を改善するメカニズムについて systematic review を行った。運動療法の代表的なものとして、有酸素運動と筋力訓練があり、それぞれ異なった特徴があるものの、共に NAFLD 患者への治療効果が報告されている。しかしながら、運動による NAFLD 改善の詳細な機序については未だに明らかでない。近年筋骨格筋は運動器としてだけでなく、内分泌臓器としても認識されてきている。筋細胞より分泌されるホルモンをマイオカインと総称されるが、これまでに約 30 種類の筋細胞由来のホルモンであるマイオカインが同定されており、造骨作用、抗炎症作用、認知能の改善作用などがあることが報告されている。運動によって分泌されるマイオカインを調査することにより、NAFLD 改善の機序解明につながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動と表面電気刺激を用いた新しい運動療法が NAFLD 患者の肝臓内脂肪量、運動誘発性マイオカイン分泌にどのような影響を与えるのかを検査することである。運動によって分泌されるマイオカインを調査することにより、未だに明らかになっていない NAFLD 改善の機序解明につながることを期待できる。また運動中に電気刺激による抵抗運動を可能にする運動療法は、独創的で国内外に例を見ない。先行研究では、HTS を膝伸展運動に組み合わせて、NAFLD 患者のインスリン抵抗性、IL-6 改善を確認することができたが、運動負荷が小さく、筋肉量や基礎代謝の増加を認めることはできなかった。今回はエルゴメーター運動と組み合わせることにより、先行研究よりも運動負荷、エネルギー消費を増やすことができ、更なる運動効果を期待できる。NAFLD は本邦で急増しており、今後も患者数は増加すると予想され、本研究にて NAFLD と HTS を組み合わせることは独自性があると考えられる。従来運動療法に電気刺激を組み合わせて効率的な運動療法の開発ができれば、NAFLD 患者の減少と国民の健康増進に貢献できると思われる。

3. 研究の方法

本研究では、従来運動療法に HTS を組み合わせた運動療法の NAFLD に対する効果を調査する。研究期間内に以下のことを明らかにする。

検査項目

(1) 肝臓の評価

エコー検査 (フィブロスキャン) を用いて、運動療法による介入前後での肝臓組織の硬度、肝内脂肪量、内臓脂肪量を評価する。

(2) 血液検査

インスリン、LDL-コレステロール、グルコース、HOMA-1R、CK、AST、ALT、LDH、WBC、RBC、Hb、血小板数、GGT、アルブミン、総ビリルビン、HbA1c、BUN、クレアチニン

(3) 運動前後での血清マイオカイン濃度の検討。

運動は生体にさまざまな反応を引き起こす、運動後の血液中の反応物質を計測することによって、生体に与えるストレスを知ることができる。運動介入前後で採取した保存血清を用いて、運動療法の効果を検証する。本研究ではデコリン、イリシン、マイオスタチン、IL-6、などを調査する。

4. 研究成果

2018 年

当該年度の実施予定であった研究計画は臨床研究法に該当したため、予定した研究は実施がで

きず、翌年度に実施するための準備を行った。そのため非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) 患者に対して行った先行研究のマイオカインの追加解析を行った。

【目的】神経筋電気刺激一つである Hybrid Training System (HTS) が肝脂肪量、インスリン抵抗性に与える影響を調査し、骨格筋から分泌されるマイオカインや肝臓から分泌されるセレノプロテイン P への HTS が与える影響を調査することである。

【方法】NAFLD 患者を HTS 群 9 人、コントロール(CON 群)9 人の 2 群に分けた。被験者は 30 分/回、週 3 回、6 週間の歩行運動を行った。運動前後に肝脂肪量に関しては CAP を用いて、またインスリン抵抗性の評価には HOMA-IR を用いた。アディポネクチン、血清マイオカイン(IL-6)、イリシン、セレノプロテイン P を計測した。統計解析には Wilcoxon の順位和検定を用いた。

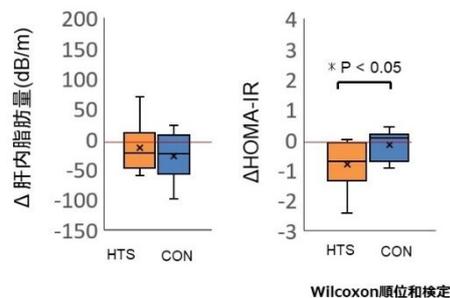
【結果】運動前後で体重減少、HbA1c 減少、CAP 減少は両群間に有意な差は認めなかった。HOMA-IR は CON 群と比較して HTS 群で有意に改善を認めた (-0.81 ± 0.81 vs. -0.17 ± 0.49 ; $P < 0.05$)。

アディポネクチン、イリシンに関しては両群間で有意な差は認められなかった。

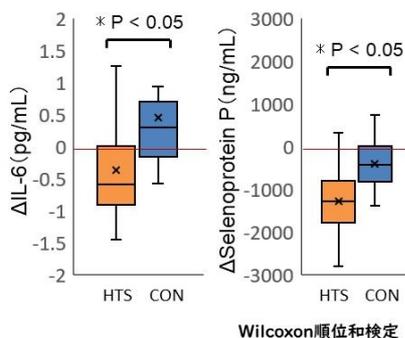
一方で、IL-6 は CON 群と比較して HTS 群で有意に減少した (-0.38 ± 0.79 vs. 0.44 ± 0.10 pg/mL; $P < 0.05$)。さらには、セレノプロテイン P は CON 群と比較して、HTS 群で有意に減少を認めた (-1291.2 ± 863.60 vs. -402.9 ± 630.50 ng/mL; $P < 0.05$)。

【結論】HTS はインスリン抵抗性を有意に改善させ、IL-6、セレノプロテイン P も HTS 群で有意に減少した。HTS は IL-6 やセレノプロテイン P を調整してインスリン抵抗性を改善させているかもしれない。

インスリン抵抗性が有意に改善した



IL-6、Selenoprotein P が有意に改善した



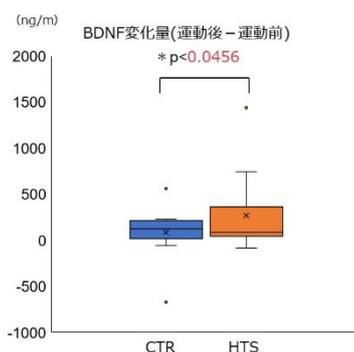
2019 年 実験 1

【目的】マイオカインである、脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor: BDNF) \マイオスタチンは筋肥大や、糖代謝に関連があると報告されている。有酸素運動に神経筋電気刺激 (neuromuscular electrical stimulation: NMES) を組み合わせて行うことで、身体機能改善、糖代謝の改善を認めたと報告され、生活習慣病の予防として期待できる。本研究の目的はエルゴメーターに NMES を同時に加えた運動法 (HTS) のマイオカイン分泌に及ぼす影響について評価することである。

【方法・対象】健常成人 15 名 [(平均 ± 標準偏差) : 年齢 29.4 ± 6.3 歳 ; 身長 170 ± 6.22 cm ; 体重 68.1 ± 9.08 kg] が参加した。初期評価として、検査 1 週間前に運動負荷を設定するために心肺運動負荷試験 (CPX) (ミナト社医科学株式会社 : mobile aeromonitor AE-100i) を行い、嫌気性代謝閾値 (Aerobic Threshold-Point: 以下 AT ポイント) 酸素摂取量、呼吸商を測定した。初期評価で得られた結果より AT-1 分の Watt、目標心拍数を設定した。被験者にエルゴメーターのみの運動 (CTR) を 30 分間行う場合と、HTS を 30 分間、合計 2 回実施した。尚、HTS は NMES の影響を受けるため被験者が HTS を使用する際は、HTS の運動負荷が CTR と同じになるように CTR より 10% 低い Watt で調整を行った。統計解析 : 各運動様式における前後比較は Wilcoxon 符号付順位検定、運動様式における群間比較を行うために、各マイオカインの変化量を、線形混合モデルを用い検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】HTS では運動前後で、BDNF、マイオスタチンは有意に増加した [BDNF 前 : 1212.21 ± 264.85 (pg/ml) \後 : 1438.76 ± 393.35 (pg/ml) \マイオスタチン前 : 1569 ± 658.67 (pg/ml) \後 1643.65 ± 647.45 (pg/ml)]。群間比較では、HTS が CTR と比較して BDNF が有意に運動後増加を認めた [BDNF (control、HTS) ; 85.43 ± 273.12 (pg/ml) \ 266.37 ± 413.17 (pg/ml)]。

Exercise Protocol: HTS



【結論】エルゴメーターに NMES を同時に加えた運動法である HTS は、通常のエルゴメーター運動と比較して BDNF を効率的に増加させた。BDNF は骨格筋から分泌されており、骨格筋エネルギー代謝や運動能力に重要な因子と考えられており、本研究の結果は、HTS は通常のエルゴメーターと比較して効率的な運動法であることが示唆された。

実験 2

【目的】BDNF は学習、記憶、抑うつなどと関係すると報告されている。本研究では複合レジスタンストレーニングが、マイオカイン分泌に及ぼす影響について評価する。

【方法・対象】健常成人 14 名[平均±標準偏差：平均年齢 27±6.5 歳；BMI 23.6 ± 2.79] が参加した。運動内容はグッドモーニング、ラットプルダウン、スクワット、カーフレイズの各運動を 10 回 3 セット行い、運動前後で血液検査を行った。マイオカインは筋肥大や、糖代謝に関連がある BDNF、マイオスタチン、デコリンを調査した。

統計解析：前後比較は、Paired t 検定を用いて検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

マイオスタチン、デコリンは運動前後で有意な変化は見られなかった[マイオスタチン前：4744.63±1680.55 (pg/ml) 後：5098.61±1828.73 (pg/ml) デコリン前：7337.86±3372.13 (pg/ml) 後 7884.09±3527.09 (pg/ml)]。一方、BDNF は運動前後で有意に増加した[BDNF 前：21377.91±4995.96 (pg/ml) 後：24797.34±6133.46 (pg/ml)]。

【結論】BDNF はレジスタンストレーニング前後で有意に増加することが明らかになった。一方、マイオスタチン、デコリンは 1 回のトレーニング前後では変化しない可能性がある。今後は長期運動でのマイオカイン変化について調査する必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ryuki Hashida
2. 発表標題 Hybrid Training Using Electrically Stimulation to Antagonistic Muscle Improved Insulin Resistance with Alterations in Myokine and Hepatokine in Patients with NAFLD: A Pilot Study
3. 学会等名 AASLD (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----