

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2008～2009
課題番号：20700450
研究課題名 (和文) ～温熱療法の可能性を広げる～運動療法との併用による筋萎縮予防効果
研究課題名 (英文) Inhibitory Effect of a Combination of Thermotherapy with Exercise Therapy on Progression of Muscle Atrophy
研究代表者
坂口 顕 (SAKAGUCHI AKIRA)
兵庫医療大学・医療福祉学部・講師
研究者番号：80454792

研究成果の概要 (和文)：廃用性筋萎縮は、固定や臥床によって生じ、最も理学療法が対象とすることの多い二次性の障害である。廃用性筋萎縮に対しては、運動療法が効果的であるものの、その効果を得るためにはある程度の強度が必要である。しかしながら、廃用性症候群を呈した患者にとって、高強度の運動を行うのは困難である。また、神経筋電気刺激療法も、筋を強化するには苦痛を与える強度が必要であるといわれている。先行研究では、温熱療法と運動療法の併用によって、より効果的に筋萎縮の進行を抑制できたものの、その作用機序については不明なままであった。そこで本研究では、廃用性筋萎縮の進行抑制に対して、短時間の温熱負荷とトレッドミル走行または神経筋電気刺激の併用効果を確認し、その作用機序を検証することを目的とした。対象として Wistar 系ラットを用いた。足関節を最大底屈位に固定し 1 日 1 度、固定を除去してそれぞれの介入を行った。ラットはコントロール群、固定群、トレッドミル走行群、温熱トレッドミル走行群、神経筋電気刺激群、温熱神経筋電気刺激群の 6 群に分けられ、介入を行った。結果、トレッドミル走行の前に温熱負荷を行った群のみが、廃用性筋萎縮の進行を抑制できた。その作用機序として、タンパク質新生・修復を促す Heat shock Protein72 (HSP72) の発現が促進され、分解を促すプロテインリガーゼ E3 の発現が抑制されていることが確認できた。また、その他の群では、HSP72 の発現が認められたもののプロテインリガーゼ E3 の発現が抑制できないなど、筋萎縮の進行抑制には、タンパク質新生・修復系と、分解系のバランスを保つための介入が必要であることが確認できた。この結果は、廃用性筋萎縮を呈している患者や高齢者の運動療法を行うにあたって、温熱療法を前処置として行うことで、運動療法の効果を引き出すことができるということが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

[Purpose] This study was performed to investigate the inhibitory effect of a short-term thermal load in combination with treadmill running or neuromuscular electrical stimulation on the progression of disuse muscle atrophy and its causative mechanism. **[Subjects and Methods]** The ankle joints of Wistar rats were fixed at maximum plantar flexion, and the fixation was removed for intervention once a day. The rats were divided into 6 groups for intervention: control, fixation, treadmill running, thermal treadmill running, neuromuscular electrical stimulation, and thermal neuromuscular electrical stimulation groups. **[Results]** The progression of disuse muscle atrophy was inhibited only in the group given a thermal load before treadmill running. Regarding the atrophy mechanism, the expression of heat shock protein 72, which promotes protein synthesis and repair, was enhanced, while the expression of protein ligase E3, which promotes protein degradation, was inhibited. **[Conclusion]** These findings suggest that thermotherapy prior to exercise therapy promotes the effect of exercise therapy in patients with disuse muscle atrophy and elderly persons.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：理学療法学

1. 研究開始当初の背景

高齢社会を迎え、いかに長く生きるかではなく、いかに長く健康でいるかが重要となっている。そこで、体力低下を予防するために、高齢者を対象とした筋力トレーニングが行われている。

しかしながら、虚弱な高齢者や疾患をもった高齢者には、効果が充分期待されるだけの運動負荷を与えることが困難である。

温熱を負荷することで筋萎縮を予防できたという、動物実験結果が報告されているが、実際に入浴時間が長い高齢者が、筋萎縮を呈していないという報告はなかった。

本邦において、温熱療法は最も使用されている物理療法手段である。古典的には、温熱療法の目的は、局所の血流改善、疼痛閾値の上昇¹⁾、軟部組織の伸張性増大、筋緊張の減少が挙げられる。近年、廃用性筋萎縮の予防目的に温熱療法を用いた研究が多数報告されている。その背景には熱ショック蛋白(Heat shock protein: HSP)の発現によるものといわれている。

HSPの発現を利用した廃用性筋萎縮についての実験的報告には、廃用性筋萎縮からの回復に対する効果、温熱負荷を施した場合、廃用性筋萎縮の進行を抑制できたという報告があり、いずれも41~42℃の温水で60分間の温熱負荷を施行し、HSP70ファミリーの発現を認めている。

一方、HSPは運動やその他の物理的ストレスによっても発現を認めるという実験的報告があり、ラットを一日に一度27~30m/minの速度で60~90minという比較的長時間、高強度のトレッドミル走を行うという運動負荷を行っている。

HSPは、熱ストレスなどのストレスによって細胞内に誘導され、HSP自身は変化せずに、

細胞内のタンパク質が正しく機能するような機能を備えている。このような機能を分子シャペロン機能という。この分子シャペロン機能とは、タンパク質合成時に、ポリペプチド鎖を正しい形状にし、正しく合成できなかった変性過程において、タンパク質を修復、再利用可能な状態にする、または修復不可能で完全に変成したタンパク質が凝集し、細胞死に至る過程にはたらく。

しかしながら、今までの研究において行われている条件は、60分間の温浴や運動や、高強度、長時間の運動であり、実際の臨床場において廃用性筋萎縮に陥った患者に適用する場合、同様の条件を実施するのは困難であることが予想される。

これに対し、我々は先行研究で、20分間という短時間の温熱負荷単独では筋萎縮進行抑制効果が認められないことを確認するとともに、20分間の温熱負荷後にトレッドミル走を10m/min、10分間という低負荷、短時間の条件において、廃用性筋萎縮の進行抑制が抑制できることを示唆する実験的報告を行った。しかしながら、この実験ではHSPの発現を確認するまでに至らなかった。

2. 研究の目的

温熱負荷による筋萎縮予防効果の根拠となる作用機序は、熱ショックタンパク(Heat shock protein: HSP)の活性化であるといわれている。HSPは温熱負荷のみではなく、運動や物理的刺激によっても活性化されるため、温熱と運動を組み合わせることで、より効果的に、筋萎縮の進行を抑制できるのではないかと考え、以下の2点を明らかにすることを目的とした。

① 動物実験レベルにて、短時間の温熱負荷後のトレッドミル走について、タンパク質

新生、修復に働く HSP の発現と、タンパク分解系に働くユビキチン-プロテアソーム系の働きを確認することを目的とした。また廃用性筋萎縮に陥った全身運動が行えない患者を想定しての、トレッドミル走運動に替わる筋収縮にとして、神経筋電気刺激による筋収縮においても筋萎縮進行抑制効果があるかについて検討した。温熱療法と運動療法併用効果の有無と、その作用機序の解明

② 臨床研究として、高齢者に対する温熱療法と運動療法の筋萎縮抑制ならびに筋肥大促進効果の検証

3. 研究の方法

【動物実験】

対象は8週齢のWister系雌ラット30匹を用いた。これを無作為に5匹ずつの6群に分けた。内訳は、1日1回、ペントバルビタール麻酔のみを行う「Control群 (Cont group)」。1日1度固定の除去と再固定を行う「Cast群 (Ca group)」。1日1度固定を除去し、10分間のトレッドミル走行を行う「Run群 (R group)」。1日1度固定を除去し、20分間の温浴後に10分間のトレッドミル走行を行う「Heat and Run群 (HR group)」。1日1度固定を除去し、5分間の神経筋電気刺激による筋収縮を行う「EMS群 (EMS group)」。1日1度固定を除去し、20分間の温浴後に5分間の神経筋電気刺激を行う「Heat and EMS群 (HEMS group)」とした。

足関節の固定には、足関節を最大底屈位に保持し、下腿から足指をキャストで固定した。

固定期間は1週間とし、固定後のラットは両前肢と一側後肢を使って飼育ケージ内を移動でき、全てのラットにおいて、水と餌は自由に摂取可能であった。

トレッドミル走行には、ラット・マウス兼用トレッドミルを用い、12m/分の速度で走行させた。温浴では、膝関節以遠を浴槽内で42°Cの温水に浸すことで温浴とした。

EMS GROUP は、神経筋電気刺激装置TORIO300を用い、EMSモードにて、刺激強度10mA、刺激周波数50Hz、パルス幅100μ秒にて、5秒間の通電刺激と休息を5分間繰り返した。

【臨床研究】

デイサービス利用ならびに通院中の高齢者に対し、温熱療法としてホットパックを行った後、筋力増強運動を行わせた。

デイサービスでは、空気圧を利用したマシントレーニングを、週2~3回行い、膝関節伸展筋を測定した。

通院中の患者については、週1~2回の膝関節伸展運動を行い、ハンドヘルトダイナモメーターを用いて膝関節伸展筋を測定するとともに、歩行の様子をデジタルビデオカメラで撮影し解析した。

デジタルビデオカメラでの解析に先立ち、撮影条件の違いについて、信頼性の検討を行った。

4. 研究成果

【動物実験】

本研究では、廃用性筋萎縮の進行抑制を目的として、温熱負荷後の走運動および電気刺激による筋収縮を行った。その結果、1週間の実験期間内で、温熱負荷後の走運動において筋質量、筋断面積の減少を抑制することができた。

リアルタイムPCR法を用いて、タンパク質新生・修復に関与するHSPならびに分解に関与するユビキチンリガーゼE3の発現を測定した結果、温熱・運動の併用群にのみ、HSPの活性化とユビキチンリガーゼE3の減少を認め、このことが併用群における筋萎縮進行抑制効果の作用機序であると考えられた。

結果【筋湿重量・筋断面積】

Group	筋湿重量 (g)	筋断面積 (μm ²)
Cont	0.1030±0.0126	2061.9±111.0
Ca	0.0725±0.0050 **	1134.9±158.9 **
R	0.0825±0.0050 **	1256.4±183.5 **
HR	0.0100±0.00812	1519.2±163.7
EMS	0.0700±0.0084 **	971.3±209.7 **
HEMS	0.0740±0.0055 **	1233.2±262.0 **

※ Cont群との差、+ HR群との差

p<0.05

結果【リアルタイムPCR】

Group	HSP mRNA	E3 Ligase mRNA
Cont	1	1
Ca	0.825±0.633	3.081±0.127
R	0.709±0.197	3.157±2.366
HR	1.037±0.431	2.431±0.596
EMS	0.738±0.225	2.614±1.299
HEMS	0.632±0.100	3.018±0.850

※p<0.05

【臨床研究】

予備的に、デジタルビデオカメラで用いる撮影条件について検討した結果、4m以上6m以内の距離から撮影した場合、画角の影響を受けずに動作解析できることが確認された。

温熱・運動の併用効果については、現在のところ、併用による有意な差は認められておらず、温熱時間や、ホットパック以外の温熱方法での検証を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計1件）

①Akira Sakaguchi, Tomomi Okawara, Tomoaki Shimada: Inhibitory Effect of a Combination of Thermotherapy with Exercise Therapy on Progression of Muscle Atrophy. Journal of Physical Therapy Science, 査読有, 22:17-22, 2010
〔学会発表〕（計1件）

①Akira Sakaguchi, Hiroshi Maeoka, Shusaku Kanai, Masaki Hasegawa, Koji Shimatani, Yuki Kawahara, Tomofumi Uzaki. Indication and Limitation of the Two Dimension Motion Analysis. 10th International Congress of the Asian Confederation for Physical Therapy, August 29th, 2008 (Chiba Japan)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂口 顕 (SAKAGUCHI AKIRA)
兵庫医療大学・医療福祉学部・講師
研究者番号：80454792