

平成22年 5月14日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20800021
 研究課題名（和文） 廃用性筋萎縮の回復過程における病態生理—放射線トレーサーによるモニタリング—
 研究課題名（英文） Pathophysiology of Muscle Disuse atrophy recovery process monitored by radiotracer
 研究代表者
 稲岡 プレイアデス千春（INAOKA PLEIADES TIHARU）
 金沢大学・保健学系・助教
 研究者番号：90507386

研究成果の概要（和文）：

本研究は廃用性筋萎縮の予防及び治療に用いられている荷重と伸張運動による筋血流への効果を²⁰¹Tl トレーサー法で検討した。廃用性筋萎縮モデルラットを用いて筋血流を評価した結果、再荷重による筋血流行進効果が早期に現れることを確認した。伸張運動法の効果も検討した結果、間歇的伸張運動は速いサイクルで行うと血流促進が明確であった。持続的伸張運動も血流を促すが間歇的伸張運動より速効性がやや劣ることを示した。

研究成果の概要（英文）：

This work researched the effect in muscle blood flow after weight bearing and stretching, which are common techniques used in muscle disuse atrophy prevention and recovery, assessing by Thallium-201 radiotracer. The muscle blood flow was evaluated in muscle disuse atrophy model rats after weight bearing. The weight bearing provided fast effects increasing the muscle blood flow. The investigation on stretching methods showed that faster cycles of intermittent stretching had clearer effects on muscle blood flow. The sustained stretching had also increasing effects on muscle blood flow, however the effects resulted later than the intermittent stretching.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：リハビリテーション科学

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：リハビリテーション，放射線，生理活性

1. 研究開始当初の背景

^{201}Tl による骨格筋の生理活性測定やその廃用性筋萎縮の回復評価の研究は国内外にこれまで全くない。しかし ^{201}Tl はヒトに安全に投与可能であり有用性が示され、臨床応用できる可能性が極めて高い。すでに核医学診療で使用されている放射性トレーサーを応用し筋の病態生理を解明した試みはほとんどない。非侵襲的な核医学の特徴を生かした研究がリハビリテーション科学に有効であると考えてきた。すでに基礎検討を開始し夢ある結果を手に行っている。すなわち、まず正常ラットの後肢筋肉群内の5つの筋：ヒラメ筋 (Soleus)、腓腹筋 (Gastrocnemius)、浅趾屈筋 (Plantaris)、長指伸筋 (Extensor Digitorum Longus)、前頸骨筋 (Tibialis Anterior) での ^{201}Tl の取込挙動を調べた。その結果内には筋線維タイプ I (重力筋、赤筋又は遅筋) が比較的が多いヒラメ筋と筋線維タイプ II (白筋、速筋) が多い長指伸筋の ^{201}Tl の取込挙動が異なることを検証し、その上、後肢懸垂モデルラットのヒラメ筋では長指伸筋に比べ ^{201}Tl の取込挙動が逆転することを確認している。先行研究において、ヒラメ筋は廃用性筋萎縮時に最も萎縮が著しいと報告されている理由から ^{201}Tl がその生理活性低下を表すことができたと考えられる。この考察は、 ^{201}Tl トレーサーが $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプ活性に依存して K^+ の類似性で筋組織に取込まれることで、筋の活性度、血流と $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプの用量及び疲労抵抗力がその取り込み挙動に影響を与えると前提した。 ^{201}Tl トレーサーからの放射線を体外から測定できること、すなわち臨床内、インビボで心筋を非侵襲的に細かく測定できることから廃用性筋萎縮の進行過程及び回復過程をインビボ病態生理学の非侵襲測定法の着想に至った。

2. 研究の目的

核医学診療で心筋検査に使用されるタリウム ^{201}Tl (^{201}Tl) トレーサーが、新たに骨格筋の生理活性を局所の筋分別測定できることを発見した。本研究の目的は廃用性筋萎縮の予防及び治療に用いられている荷重やストレッチによる運動療法の効果を ^{201}Tl トレーサー法で検討を目指した。

3. 研究の方法

第1実験として、筋活動と毛細血管数が減少しつつある廃用性筋萎縮モデルラット(図1)を用いて、懸垂後の再荷重による ^{201}Tl の後肢筋肉群の局所分布の特徴を明らかにし

末梢血流の違い・変化を検討した。Wistar 系雄ラットを無作為に9群(n=7)に分けた：後肢懸垂後群(U0)、後肢3週間懸垂群(U3w)、懸垂後に再荷重開始10分後群(R10m)、再荷重開始6時間後群(R6h)、再荷重開始24時間後群(R24h)、再荷重開始4日後群(R4d)、再荷重開始12日後群(R12d)、U0~R4dの週齢に合わせたコントロール群1(C1)とR12dの週齢に合わせたコントロール群2(C2)。

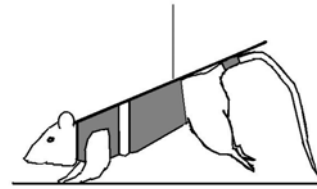


図1. 後肢懸垂法

第2実験では伸張運動群と対照群に無作為に振り分けた。伸張運動群を(図2)ラットの自重の1/2の張力負荷量で1分間に1.5回の頻度(20秒間伸張、20秒間弛緩)で麻酔下の伸張運動を10分間行う群(S1群、n=7)と同張力負荷で1分間に3回の頻度(10秒間伸張、10秒間弛緩)で麻酔下の伸張運動を10分間行う群(S2群、n=7)に振り分けた。対照群は伸張運動を実施しないが、実験群と同様に、麻酔下の対象群(Ca群、n=7)と、覚醒した対照群(Cb群、n=7)に振り分けた。

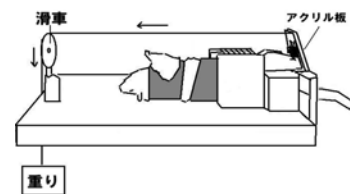


図2. 伸張運動法

さらに、第3実験では間歇的伸張法と持続的伸張法を、筋血流量の観点から比較し、その違いを調査した。45匹のラットを対照群(Con群、n=5)と伸張群に振り分け、伸張群はさらに後述する伸張方法で間歇的伸張群と持続的伸張群に振り分けた。間歇的伸張群は血流量測定時刻をずらし、伸張直後(IS0群、n=5)5分後(IS5群、n=5)10分後(IS10群、n=5)15分後(IS15群、n=5)に分けた。持続的伸張群も同様に振り分け、伸張直後(CS0群、n=5)5分後(CS5群、n=5)、10分後(CS10群、n=5)、15分後(CS15群、n=5)とした。

$^{201}\text{TlCl}$ トレーサーを腹腔内に投与し、30分後に安楽死を行った。

両側の後肢筋肉群内の5つの筋：ヒラメ筋(Sol)、腓腹筋(Gas)、足低筋(Pla)、長指伸筋(EDL)、前頸骨筋(TA)を摘出し、オー

トウエルガンマカウンターで各筋の全体の放射能測定を行った。

採取した筋の凍結切片(50 μ)を作製し、オートラジオグラフィ法で各筋のタリウム集積のイメージングと筋を3等分(近位、中間位、遠位)に分け局所放射濃度を得た。

4. 研究成果

第1実験の²⁰¹Tl 取込率の群間比較に関しては、後肢懸垂群(U0とU3w)のSo1はC1のSo1より有意に低かったが、EDLとTAは有意に高かった(p<0.01)。再荷重群(R10m、R6h、R24h)のSo1はC1との差が無かった。オートラジオグラフィ法で得たイメージングでは後肢懸垂群(U0とU3w)のSo1に²⁰¹Tlの集積が少なかった。比較的大きい、GasとTAには深部の²⁰¹Tl集積が浅部より高い傾向があり、血流も浅部より深部に多いと示唆された。²⁰¹Tlトレーサー法で筋血流を筋ごとに評価した結果、21日間の後肢懸垂時と再荷重時には異なった血流分布が明らかになり、再荷重は抗重力筋に対して血流の回復にとって重要な要素と考える。

第2実験では(図3)C1群とS2群間の比較とC1群とC2群間の比較では、S2群とC2群の全ての筋において²⁰¹Tlの取込が有意に高かった。C1群とS1群の間には有意差は認められなかった。S1、S2群間比較には、ヒラメ筋において有意な高値が認められた。群内の筋間比較ではC2群のヒラメ筋が他の筋より著しく高い放射能を示し、S2群内でも認められたが、足底筋との比較では有意差が無かった。

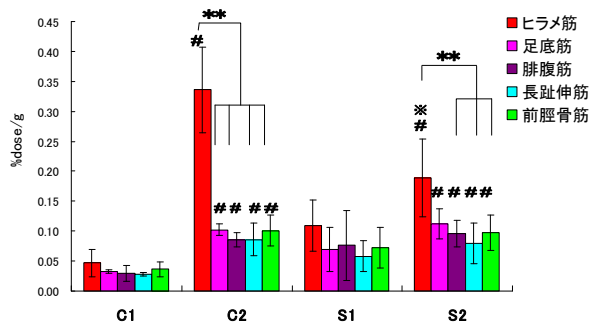


図3. ²⁰¹Tlの各筋の放射能濃度(%dose/g) *p<0.05, **p<0.01, #p<0.05 (vs. C1), ※p<0.05 (vs. S1)

ARG法による局所放射能濃度の群内筋間比較では(図4)C2群の足底筋の中間部が近位部より高値を示し、腓腹筋の中間部の取り込みが他部よりも多く認められた。S2群では足底筋と腓腹筋の中間部と近位部の取込が遠位部より有意に高かった。

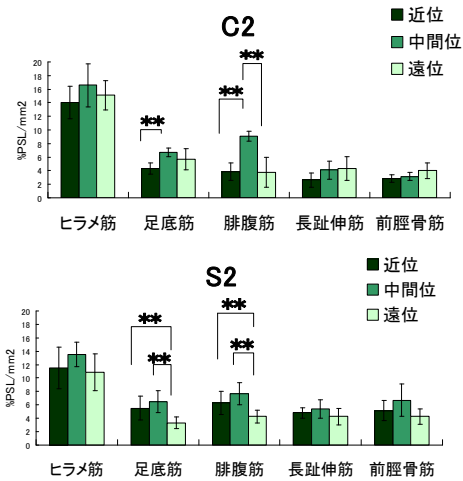


図4. ARGによる局所放射能濃度

第3実験の间歇的伸張群では、IS0群とIS5群において、ヒラメ筋の取り込み率が他の3筋より有意に増加していた(図5)。IS10、IS15群では群内に有意な差は見られなかった。持続的伸張群では、CS5群とCS10群において、ヒラメ筋の取り込み率が他の3筋より有意に増加していた。CS0、CS15群では群内での有意差は見られなかった(図6)。

ARG法で得られた²⁰¹Tlの分布図では、ヒラメ筋の取り込み率が高いことが示唆され、また腓腹筋深部への取り込み率が高いことも観察された(図7)。

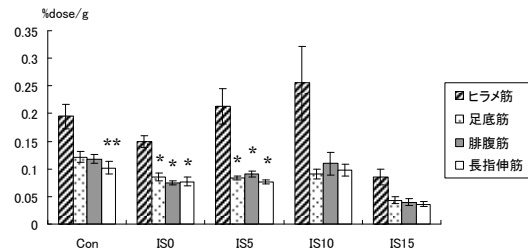


図5. 対象群及び间歇的伸張運動群の放射能濃度 *p<0.05, **p<0.01 (vs. 同群のヒラメ筋)

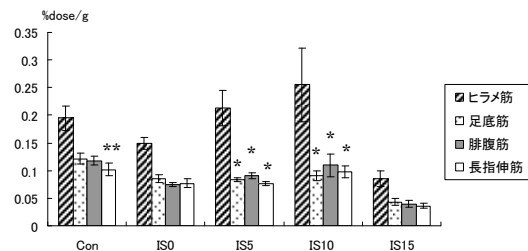


図6. 対象群及び持続的伸張運動群の放射能濃度 *p<0.05, **p<0.01 (vs. 同群のヒラメ筋)

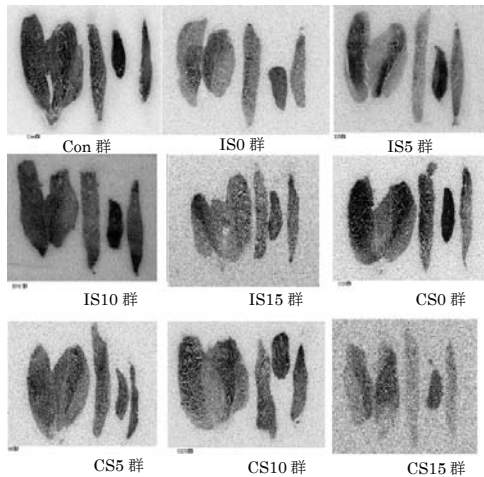


図7. ARG法による各筋の²⁰¹Tlの分布(各群左より腓腹筋・足底筋・ヒラメ筋・長指伸筋)。取り込み率が多い部分は黒色、低い部分は白色である。

廃用性筋萎縮モデルラットを用いて筋血流を評価した結果、再荷重による筋血流行進効果が早期に現れることを確認した。伸張運動法の効果も検討した結果、間歇的伸張運動は速いサイクルで行うと血流促進が明確であった。持続的伸張運動も血流を促すが間歇的伸張運動より速効性がやや劣ることが判明した。

本研究は理学療法に筋血流改善の目的で間歇的に伸張運動を行う方法を支持し、筋の部位による効果の差を示唆する研究となった。今後、ストレッチ法による血流増加効果の持続性を検討し、廃用性筋萎縮予防効果を分子学的に明らかにしたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. Inaoka PT, Shoji T, Ryohei A, Katsuhiko T. Assessment of Hindlimb Muscle Blood Flow in Rats during Recovery after Hindlimb Unloading by Thallium-201. *Journal of Physical Therapy Science*. 21/2 (2009), 163-167. 査読有
2. Keiichi Tsuji, Inaoka PT, Tanaka S, Katsuhiko T. Molecular Biological Changes in Reloaded Skeletal Muscles after Rat Hindlimb Suspension. *Journal of Physical Therapy Science*. 21/3 (2009), 221-226. 査読有

[学会発表] (計2件)

1. Inaoka PT, Yamazaki T, Amano R, Tachino K. Uptake Behavior of Thallium-201 in Hindlimb Muscles of Rats, 10th

International Congress of the Asian Confederation for Physical Therapy (ACPT), 2008. 8. 31, 幕張メッセ国際会議場 (千葉県)
2. Inaoka PT, Amano R, Tachino K. Regional Muscle Thallium-201 Uptake in Hindlimb Suspension Model Rats, World Molecular Imaging Congress (WMIC 2008), 2008. 9. 13, Nice Acropolis Convention Center (France).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲岡 プレイアデス千春 (INAOKA PLEIADES TIHARU)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：90507386

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし