

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21300229

研究課題名（和文）

脊髄損傷者の麻痺部筋肉トレーニングの効果に関する研究

研究課題名（英文）

Effect of training on paralyzed muscles of persons with spinal cord injury

研究代表者

山崎 昌廣 (YAMASAKI MASAHIRO)

広島大学・大学院総合科学研究科・教授

研究者番号：40128327

研究成果の概要（和文）：

脊髄損傷者（脊損者）11 名のうち 4 名にはヒラメ筋、腓腹筋、前脛骨筋から筋電図(M 波)が観察された。残りの者には筋電図は全く観察されなかった。この 4 名には、日常生活において下肢に不随意の痙攣が起こっていた。不随意な痙攣は筋肉に対するトレーニング効果と考えられた。筋電図が発生しなかった脊損者の筋肉に対し、6 カ月間電気刺激を行ったが筋電図が発生することはなかった。ラットを用いた実験では脊髄切断後の生化学変化は早い段階に起こっていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

In four of 11 subjects, only M waves were observed on soleus, gastrocnemius and tibialis anterior. The rest of the subjects showed no responses of EMGs on any muscles. The four subjects complained of spasticity of legs in their daily life. The spasticity was considered as training effects on paralyzed muscles. Although electric stimulations were conducted on the paralyzed muscles for six months in order to train the muscles, no response of EMG was found. In the rat experiment, the biochemical changes of muscles were found in the early stage of spinal cord section.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総 計	6,500,000	1,950,000	8,450,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：脊髄損傷，筋萎縮，トレーニング，筋電図，MRI 測定，筋小胞体

1. 研究開始当初の背景

これまでの医学では脊髄を損傷するとそれが治癒することはなく、生涯にわたって対麻痺あるいは四肢麻痺になると考えられて

いた。ところが、近年開発された iPS 細胞（人工多能性幹細胞）や ES 細胞（胚性幹細胞）によって、損傷した脊髄機能が回復する可能性が指摘されている。実際に、iPS 細胞や ES

細胞の最初の応用の一つは脊髄損傷（脊損）であると考えられており、すでに脊損マウスでは慶応大学を中心とした研究グループがその治療効果を実証している。また、米国においても ES 細胞を使った脊損の再生医療の臨床試験が始まっている。今後、これらの細胞の研究がさらに進むとヒトへの応用の範囲が広がり、脊損者が再度二足歩行をすることができるようになることも夢ではない。

しかしながら、脊損者の麻痺部の筋肉は多くの場合は萎縮しており、たとえ脊髄が正常に修復したとしても二足歩行することは容易ではない。そこで麻痺筋肉をあらかじめトレーニングによって鍛え、脊髄が修復したときに二足歩行をすみやかに実現できるのであれば、その意義はきわめて大きい。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト脊髄損傷者（脊損者）を対象とした研究と、ヒトを対象として対応できない研究分野に関してはラットを用いた研究を行った。脊損者を対象とした研究は次の三つである。すなわち、（1）脊損者の下肢筋の残存筋量を核磁気共鳴装置(MRI 撮影)から明らかにし、脊損後の下肢筋萎縮に及ぼす要因を検討すること、（2）麻痺筋活動能力を調べるために、膝窩部の脛骨神経及び腓骨神経を電気刺激することによりそれぞれヒラメ筋・腓腹筋及び前脛骨筋から M 波及び H 波を導出すること、および（3）麻痺筋を電気刺激することにより筋収縮を起こさせ、そのトレーニング効果を観察することである。一方、ラットを用いた研究では、脊髄切断後の筋小胞体(SR)の Ca^{2+} の放出速度、 Ca^{2+} -ATPase 含有量、 Na^{+} - K^{+} -ATPase 活性など生化学的変化を観察した。

3. 研究の方法

ヒト脊髄損傷者（脊損者）を対象とした実験では、核磁気共鳴装置(MRI)を用いて下肢大腿部及び下腿部の中央部およびその上下 5cm 部の断面積を撮影した。撮影した映像をもとに、各筋の断面積を求めた。また、筋活動の有無を調べるために、脛骨神経および腓骨神経を刺激することによりヒラメ筋、腓腹筋及び前脛骨筋から M 波及び H 波を導出した。さらに、筋肉の存在は MRI で確認されたにもかかわらず、筋電図反応が認められなかった脊損者を対象として人為的な筋肉トレーニングを長期間実施した。筋トレーニングとして、筋電気刺激装置(Compex Performance)により、麻痺筋を 1 週間に 2~3 回、1 回につき 15 分間刺激し、これを 3~6 ヶ月間連続して行った。トレーニング効果は、筋収縮を視認しただけでなく、筋トレーニング前後の下肢の MRI 映像により筋の断面積の変化を測定した。

一方、脊損後の筋の生化学的変化に関する実験には Wistar 系ラットを用いた。これらを実験群(E)とコントロール(C)群に分け、実験群には、胸髄を Th6-12 間で切断する手術を施した。術後 20 日 (E-20)、40 日 (E-40) および 60 日 (E-60) に長指伸筋および腓腹筋表層部を摘出した。測定項目は、筋の張力、筋小胞体(SR)の Ca^{2+} 放出・取り込み速度、筋に含まれる SR Ca^{2+} -ATPase の含有量、および Na^{+} - K^{+} -ATPase 活性であった。

4. 研究成果

脊損者の麻痺筋のMRI撮影の結果、すべての脊損者で筋の萎縮は顕著であり、不随意的痙性が起らない者には明確な筋はほとんど認められなかった。一方、痙性が頻繁に起こる者では比較的残存する筋肉量が多かった。これらの脊損者に対し、脛骨神経・腓骨神経を直接電気刺激することによりヒラメ筋、前脛骨筋、腓腹筋から筋電図 (M波およびH波) を

導出したところ、筋肉が明確に残存している者にも筋活動が認められた。M波の反応が認められた被験者は11名中4名であり、そのうち1名はH波の反応も認められた。残りの7名にはM波及びH波とも観察されなかった。被験者をM波が観察された群（M群）とされなかった群（N群）に分け、下肢筋量、下肢の太さ等の群間比較を行った。M群には下肢に痙性が認められる者が含まれていたのに対し、N群には痙性が起こる者は含まれていなかった。下腿中央部周径は両群とも同じような値を示したが、前脛骨筋及び腓腹筋の断面積はM群が大きい値を示した。しかしながら、筋の断面積には両群間に有意差が認められず、筋量とM波の出現との間に明らかな関係を見出すことはできなかった。むしろ、M波の出現には痙性による筋収縮の影響が大きいことが示された。一方、長期間にわたる筋トレーニングでは麻痺筋の筋収縮能力は回復せず、また筋断面積の変化も起こらないことが明らかとなった。したがって、筋委縮が生じた筋に対し筋活動を回復させることは、本研究での筋刺激強度・頻度では非常に困難であることが示された。

ラットを使った実験では、脊損術後20日（E-20）、40日（E-40）および60日（E-60）の長指伸筋および腓腹筋表層部の単位断面当たりの張力は、E-20で17.3%に減少し、以後漸減しE-60では11.2%となった。筋小胞体（SR）は、収縮機能に重要な役割を果たす器官の1つである。SRの Ca^{2+} 放出速度は、E-20で55.0%、E-40で33.0%、E-60で25.9%に減少した。また、 Ca^{2+} 取り込み速度も、放出速度をほぼ同様の変化を示した。これらのことから、脊髄損傷による骨格筋の筋力低下に、量的な変化（筋量の低減）だけではなく、質的な変化（細胞内器官の機能の低減）が寄与していること、また質的な変化の1つがSRの機能の低下であることが示唆された。また、SR Ca^{2+} -ATPaseの含有量はC群に対する割合がE-20で65.0%、E-40で73.1%、E-60で47.0%となり、C群とE群との差異は統計的に有意であった。これらのことから、SRの Ca^{2+} 取り込み速度の低下に、

酵素タンパク量の低下が寄与していることが示唆された。一方、 Na^{+} - K^{+} -ATPase活性のC群に対するE群の平均値の割合は、E-20で106.3%、E-40で74.2%、E-60で82.6%であったが、C群とE群との差異は統計的に有意ではなかった。このことは脊髄損傷後に生じる筋力の低下に、 Na^{+} - K^{+} -ATPase活性の変化は関与していないことを示している。

本研究は、脊損者の麻痺筋をMRIによる画像解析および筋電図からその特徴を明らかにしたものであり、国内外に限らずこのような研究は初めてである。脊損者が二足歩行能力を回復するためには神経系だけでなく、筋肉の再生が不可欠である。しかしながら、本研究結果は筋肉の機能回復は容易ではないことを示している。脊損者の中で、脊損後の経過年数が長いにも関わらず、筋活動が明確に観察された者がいた。これらの脊損者は下肢に不随意的な痙攣があり、それがトレーニング効果となって筋の収縮機能が維持されていたのである。今後は、この痙攣の強さ、継続時間等を分析し、麻痺筋の筋委縮をおさえるためにどの程度の筋収縮が必要なかを明確にする必要がある。また、脊損後の筋肉の生化学的变化は早い段階に起こっていることから、脊損直後の筋委縮への対応が必要である。

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1件）

1. Kanzaki, K., Kuratni, M., Mishima, T., Matsunaga, S., Yanaka, N., Usui, S., Wada, M.: The effects of eccentric contraction on myofibrillar proteins in rat skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 110: 943-952, 2010. 査読有

〔学会発表〕（計7件）

1. 石井良昌: 完全脊髄損傷後のスポーツ愛好者における麻痺筋に対する誘発筋電図の検討. 第22回日本リハビリテーション医学会 中国・四国地方会, 2011年12月14日, 岡山市.
2. Kanzaki, K., Kuratani, M., Matsunaga, S., Yamada, T., Wada, M.: The effect of eccentric contractions on sarco

- plasmic reticulum Ca^{2+} -sequestering capacity and proteolytic activity in fast-twitch muscle of the rat. 40th European Muscle Conference. 16 September 2011, Berlin-Buch, Germany.
3. Ishii, Y., Yamasaki, M., Funase, K., Uedak T.: Evaluation of the lower-leg muscle characteristics in athletes with complete spinal cord injury. 16th European College of Sports Sciences, 8 July, 2011, Liverpool, England.
4. Yamasaki, M., Funase, K., Ishii, Y.: MRI and Surface EMG study on paralyzed muscle in persons with spinal cord injury. 18th International Symposium on Adapted Physical Activity, 7 July, 2011, Paris, France.
5. 山崎昌廣, 船瀬広三, 石井良昌: 脊髄損傷者の麻痺部下肢残存筋量と筋活動の関係について. 第 14 回日本アダプテッド体育・スポーツ学会, 2010 年 12 月 5 日, 富山市.
6. 石井良昌, 田中 徹, 陳 周業: スポーツ活動を伴う完全 脊髄損傷患者の下肢筋に関する検討. 第 21 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 2010 年 11 月 7 日, つくば.
7. Kanzasaki, K, Kuratani, M., Matsunaga, S., Wada M.: The effect of eccentric contractions on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} handling in fast-twitch skeletal muscle of the rat. 39th European Muscle Conference, 13 September 2010, Padova, Italy.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 昌廣 (YAMASAKI MASAHIRO)
広島大学・大学院総合科学研究科・教授
研究者番号：40128327

(2) 研究分担者

船瀬 広三 (FUNASE KOZO)
広島大学・大学院総合科学研究科・教授
研究者番号：40173512

和田 正信 (WADA MASANOBU)
広島大学・大学院総合科学研究科・教授
研究者番号：80220961

石井 良昌 (ISHII YOSHIMASA)
広島大学・大学院教育学研究科・准教授
研究者番号：00397978

(3) 連携研究者

長谷川 博 (HASEGAWA HIROSHI)
広島大学・大学院総合科学研究科・准教授