

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：82404

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04866

研究課題名（和文）メカニカルストレスが身体不活動で生じる脳・骨格筋の慢性炎症を抑制する分子機構

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of how mechanical stresses alleviate chronic inflammation of the brain and muscles induced by physical inactivity

研究代表者

澤田 泰宏（Sawada, Yasuhiro）

国立障害者リハビリテーションセンター（研究所）・病院 臨床研究開発部（研究所併任）・臨床研究開発部長

研究者番号：50313135

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,800,000円

研究成果の概要（和文）：脳慢性炎症のマウスモデルとして高脂肪餌飼育を導入した。受動的頭部上下動では、麻酔の影響で高脂肪餌を摂取しなくなるという問題に加え、麻酔のみで認知機能や不安様行動に明らかな影響が出るという問題を認めた。将来的な臨床への展開を考慮し、麻酔を必要としない受動的全身上下動介入の実験系を確立した。高脂肪餌飼育実験で用いるマウスについて、C57BL/6JとC57BL/6Nでは、受動的身体上下動の糖代謝に対する影響が明らかに異なることが分かった。そこで、以後の実験ではC57BL/6Jマウスを用いることに決めた。高脂肪餌飼育で生じる脳機能変容が受動的身体上下動により有意に軽減されるという実験結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メカニカルストレスが運動の生体恒常性維持効果の本体・本質の極めて重要な要素であることを示すことで、運動模倣という観点からの新規疾患・障害治療・予防法の開発への基盤を構築することができた。肢体不自由障害者など、運動したくても運動できない者にも適用可能な簡便かつ日常使用可能な擬似運動刺激負荷装置の開発の基盤も形成することができた。本研究の成果は、例えば、鉄道の客車、飛行機さらにはAI自動運転中の自動車の座席はリクライニングするだけでなく上下動機能を備え、乗り物を用いた移動に健康維持・増進作用が付帯されるようになるといった社会規模の展開・変革につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：A mouse model of chronic brain inflammation was established by introducing a high-fat diet. Passive head motion experiments revealed issues such as reduced intake of the high-fat diet under anesthesia and significant effects of anesthesia alone on cognitive function and anxiety-like behavior. Considering future clinical applications, an experimental system was developed that does not require anesthesia for passive whole-body motion interventions. In investigating mice fed a high-fat diet, differences in the impact of passive physical motion on glucose metabolism were observed between C57BL/6J and C57BL/6N strains. Consequently, C57BL/6J mice were chosen for subsequent experiments. Results showed that diet-induced brain functional deteriorations were significantly attenuated by passive whole-body motion.

研究分野：メカノバイオロジー

キーワード：メカニカルストレス 生体恒常性維持 慢性炎症 身体不活動

1. 研究開始当初の背景

認知機能障害をはじめ、身体運動が好影響を及ぼすことが統計的に示されている疾患・障害は数多く、世界中で「Exercise is Medicine」、すなわち、運動は（万能）薬と提唱されている。一方、身体不活動は死亡リスクファクターの世界第4位・日本第3位とされる。

しかし、「Exercise is Medicine」の背景にある分子機構には未解明のところが多い。これが、「適度な運動」の定義（どのような運動をどの程度行うのが「適度」であるか）の確立の障害となっていた。また、肢体不自由等により運動したくても運動できない者は、適度な運動の欠如により更なる身体機能低下という二次障害を負うことになる。そもそも、恒常性維持に寄与する運動の本体・本質、すなわち「運動とはなにか?」がわかっていなかった。

運動動作は、身体局所の変形又は圧分布変化を生むので、その部の細胞にメカニカルストレスが加わるか、細胞が置かれるメカニカルストレス環境が変化する。運動療法による、体重減少とは独立した糖代謝改善や大腿四頭筋訓練による、筋力増強とは独立した変形性膝関節症の疼痛緩和は、身体運動の動作自体に個体機能維持・改善作用があることを示す。そこで、身体運動の効果は運動動作で生じる生体内細胞へのメカニカルストレスを介している可能性がある。

近年、炎症の概念の拡大、具体的には慢性炎症の分子機構に関する研究が進み、様々な疾患・障害に慢性炎症が関与することが明らかになっている。また、やはり近年盛んになったメカノバイオロジー研究を通じて、細胞・分子の機能制御におけるメカニカルストレスの意義・役割に関する知見が蓄積されつつあり、細胞へのメカニカルストレスには炎症性シグナル促進という生体恒常性破綻に働くものがある一方で、炎症性シグナル抑制に作用するものがあることが明らかにされていた。しかし、身体運動で生じる生体内の細胞・分子へのメカニカルストレスと細胞・分子レベルの応答機構の知見とが結びつけられているとは言えなかった。

2. 研究の目的

生体内細胞に生じる炎症関連の変化を、運動を模倣する組織へのメカニカルストレスを利用した介入（メカノ介入）で修復する。これにより、身体運動の個体機能維持効果の少なくとも重要な一部が細胞へのメカニカルストレスを介することを分子レベルで証明する。

3. 研究の方法

運動が有効で、かつその病態に慢性炎症が関連する疾病・障害のモデルとして、当初予定していた両後肢不動化による身体不活動ではなく、高脂肪餌飼育マウスを用いることにした。高脂肪餌飼育マウスに対する、従来の麻酔下の受動的頭部上下動介入の問題を解決する無麻酔にてのマウス受動的頭部上下動を行う系はほぼ確立した。しかし、元の予定通り、頭部のみへのメカニカルストレス印加とはならないものの、麻酔を必要としない受動的身体上下動（頭部のみならず全身を上下動させる）を糖尿病モデルである高脂肪餌飼育マウスで行い、糖代謝への影響を解析した。また、認知機能及びうつ様行動の評価も行った。4週齢にて高脂肪餌飼育を開始し、4週後と8週後にブドウ糖負荷試験、血中インスリン濃度測定、各種の行動試験を行い、12週後の行動試験、ブドウ糖負荷試験と血中インスリン濃度測定のための採血を行った。

4. 研究成果

無麻酔での受動的頭部上下動の系をほぼ確立したものの、より安定した無麻酔下介入（前述）として受動的全身（全身）上下動を行った。13週齢のC57BL6/Nマウスにて高

脂肪餌飼育と受動的身体上下動介入を開始し、4週毎に評価・試験を行い、12週後（25週齢）まで高脂肪餌飼育と介入を継続した後に、最終的な評価を行い、脳組織を採取した。最初の4週後の時点で、受動的身体上下動による有意な空腹時血糖値の低下、うつ様行動の軽減及び認知機能の維持・改善傾向が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Murase S, Sakitani N, Maekawa N, Yoshino D, Takano K, Konno Y, Hirai H, Saito T, Tanaka S, Shinohara K, Kishi T, Yoshikawa Y, Sakai T, Ayaori M, Inanami H, Tomiyasu K, Takashima A, Ogata T, Tsuchimochi H, Sato S, Saito S, Yoshino K, Matsuura Y, Funamoto K, Ochi H, Shinohara M, Nagao M, Sawada Y	4. 巻 7
2. 論文標題 Interstitial-fluid shear stresses induced by vertically oscillating head motion lower blood pressure in hypertensive rats and humans.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 1350-1373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-023-01061-x	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 Maekawa T, Sakitani N, Ryu Y, Takashima A, Murase S, Fink J, Nagao M, Ogata T, Shinohara M, Sawada Y.	4. 巻 181
2. 論文標題 Application of passive head motion to generate defined accelerations at the heads of rodents.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Visual Experiments	6. 最初と最後の頁 363100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/63100	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 Watanabe-Takano H, Ochi H, Chiba A, Matsuo A, Kanai Y, Fukuhara S, Ito N, Sako K, Miyazaki T, Tainaka K, Harada I, Sato S, Sawada Y, Minamino N, Takeda S, Ueda HR, Yasoda A, Mochizuki N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109380	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 Ryu Y, Ogata T, Nagao M, Sawada Y, Nishimura R, Fujita N	4. 巻 11
2. 論文標題 Early escitalopram administration as a preemptive treatment strategy against spasticity after contusive spinal cord injury in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85961-5	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 崎谷直義, 澤田泰宏	4. 巻 41
2. 論文標題 運動の高血圧改善効果は足の着地時に生じる頭部への衝撃を介する	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3160-3163
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 無
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 崎谷直義, 前川貴郊, 澤田泰宏	4. 巻 40
2. 論文標題 力学的刺激による骨格筋恒常性維持の分子機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 306-313
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 無
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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani
2. 発表標題 Mechanical Intervention with Passive Head Motion can be Antihypertensive through Anti-inflammatory Effect on the Brain
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤田泰宏、崎谷直義
2. 発表標題 運動の効果を細胞へのメカニカルストレス (力学的刺激) で説明する - 受動的頭部上下動による脳の恒常性維持
3. 学会等名 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した 筋ジストロフィーの治療法開発」班・班会議 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani
2. 発表標題 Vertically oscillating head motion lowers blood pressure by accelerating interstitial fluid movement in the brain in hypertensive rats and humans
3. 学会等名 第7回日本循環器学会 基礎研究フォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤田泰宏、崎谷直義
2. 発表標題 運動による健康維持・増進の分子基盤 - ロコモティブシンドロームという概念の先進性と妥当性
3. 学会等名 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani
2. 発表標題 Brain-targeted mechanical acceleration via passive head motion lowers blood pressure in hypertensive rats and humans
3. 学会等名 Keystone Symposia: Exercise Biology: Signaling, Mechanisms and Benefits (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI
2. 発表標題 Alleviation of hypertension through anti-inflammatory effect of brain-targeted mechanical intervention with passive head motion
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI
2. 発表標題 Brain-targeted mechanical intervention using passive head motion can be antihypertensive
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI, Takuya KISHI, Keisuke SHINOHARA, Hirotsugu TSUCHIMOCHI
2. 発表標題 Brain-Targeted Mechanical Intervention Using Passive Head Motion Can Have an Antihypertensive Effect
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani, Takahiro Maekawa, Daisuke Yoshino, Kouji Takano, Takuya Kishi, Keisuke Shinohara, Ayumu Konno, Hirokazu Hirai, Takamasa Sakai, Kohzoh Yoshino, Motoshi Nagao, Masahiro Shinohara
2. 発表標題 Brain-targeted Mechanical Intervention with Passive Head Motion Can Have an Antihypertensive Effect
3. 学会等名 Gordon Research Conferences: Angiotensin (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI
2. 発表標題 Molecular mechanism behind the antihypertensive effects of physical exercise constitutes the scientific basis for the concept of locomotive syndrome
3. 学会等名 International Conference on Neuroscience and Osteoimmunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI
2. 発表標題 Brain-targeted mechanical acceleration via passive head motion lowers blood pressure in hypertensive rats and humans
3. 学会等名 Keystone Symposia: Cardiometabolic Diseases: The Role of Ethnic Diversity in Precision Medicine (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 澤田泰宏, 崎谷直義
2. 発表標題 受動的頭部運動の高血圧改善効果
3. 学会等名 第10回定量生物学の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田泰宏
2. 発表標題 脳機能に対する運動の効果は脳のメカノセンシングを介する・・・か？
3. 学会等名 第4回スポーツニューロサイエンス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田泰宏
2. 発表標題 運動ってなんだ?: 身体運動による健康維持・増進 (生体恒常性維持) の分子基盤
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田泰宏
2. 発表標題 Mechanisms behind the Health Promotion via Exercise
3. 学会等名 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班・班会議（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 健康促進装置	発明者 吉野大輔、奥野拓、 竹之内隆伸、崎谷直 義、澤田泰宏	権利者 東京農工大学、 株式会社ソミノ ヤ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-178551	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	木野 久志 (Kino Hisashi) (10633406)	九州大学・システム情報科学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	崎谷 直義 (Sakitani Naoyoshi) (30824859)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究員 (82626)	
研究分担者	篠原 正浩 (Shinohara Masahiro) (60345733)	国立障害者リハビリテーションセンター（研究所）・研究所運動機能系障害研究部・研究室長 (82404)	
研究分担者	吉野 大輔 (Yoshino Daisuke) (80624816)	東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授 (12605)	

6. 研究組織（つづき）

	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	高野 晴子 (Takano Haruko) (40532891)	日本医科大学・先端医学研究所・教授 (32666)	

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