

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：30117

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500784

研究課題名(和文) 血流制限を併用した筋力トレーニングの基礎生理学的検討から発展的臨床応用まで

研究課題名(英文) Resistance training with blood flow restriction: from basic physiological study to creative clinical application

研究代表者

沖田 孝一 (OKITA, KOICHI)

北翔大学・北翔大学・教授

研究者番号：80382539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において基礎的及び臨床的検討から、筋力トレーニング効果の大きさが、血流制限により増強する骨格筋内の代謝的ストレスに依存することを明らかにし(J Appl Physiol 2012)、その知見のもとで個体差や疾患を考慮した血流制限併用トレーニングの至適プロトコルを考案することができた(Med Sci Sports Exerc 2012, Eur J Appl Physiol 2012, Circ J 2013)。また本法の多面的効果を検証し、疾患および競技者への臨床応用を提言することができた(Int J Vasc Med 2012, J Nov Physiother 2013)。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that enhanced metabolic stress in exercising muscle is a key mechanism for favorable effects by resistance training and the elevated metabolic stress appears to be a crucial factor in obtaining successful results from resistance training (J Appl Physiol 2012). Based on these findings, we proposed the guidelines of resistance exercise with blood flow restriction for healthy subjects and diseased subjects such as diabetes and heart failure by considering individual characteristics, training status, disease status, age, and gender difference (Med Sci Sports Exerc 2012, Eur J Appl Physiol 2012, Jpn Coll Angiol 2012, Circ J 2013). Moreover, we applied this procedure to different types of athletes, sprinters and endurance runners, and also young athletes (Int J Vasc Med 2012, J Nov Physiother 2013).

研究分野：健康スポーツ科学

科研費の分科・細目：スポーツ科学(1402)

キーワード：筋力トレーニング エネルギー代謝 血流制限 ミオカイン BDNF

1. 研究開始当初の背景

近年、加齢に伴う筋萎縮であるサルコペニアが、QOL および生命予後を悪化させる病態として提言され、その予防のための筋力トレーニングの重要性が注目されている。しかしながら、筋力トレーニングにより、目的とする筋量・筋力の増加を得るためには、過負荷の原則、具体的には最大筋力の 50~80%を超える高強度のトレーニング負荷が必要とされており、筋・関節への負担や心血管系への負荷が大きいことから高齢者や疾患者に行うには困難な場合が多く、臨床現場での支障となる。

近年、この血流制限手法を筋力トレーニングに応用し、比較的強度低負荷においても高強度トレーニングに匹敵する筋量および筋力の増加が起こる可能性が報告された。低強度の負荷においても良好なトレーニング効果を得ることができれば、高齢者、女性および有疾患者、さらには骨成長期の若年競技者への応用も可能となる。しかしながら、このトレーニング法の基礎的研究が少ないばかりか、プロトコルは研究者間で異なり、特に臨床の場における標準的な手法が確立されていない。基礎検討として、血流制限下低強度筋力トレーニング中の筋への負荷を骨格筋内エネルギー代謝における代謝的ストレスとして磁気共鳴分光法を用いて測定した結果、血流制限を行わない低強度筋力トレーニングに比較し、有意に骨格筋の代謝的ストレスは亢進していたが、多くの被験者では、十分な負荷には至っていないという結果が得られ、このトレーニングに対する反応には、大きな個体差があることと、個別プロトコルの必要性が明らかになった。従って、このトレーニング方法を臨床に応用するには、個体差要因を明らかにし、個々が良好なトレーニング効果を得るためのプロトコルが必要となる。

2. 研究の目的

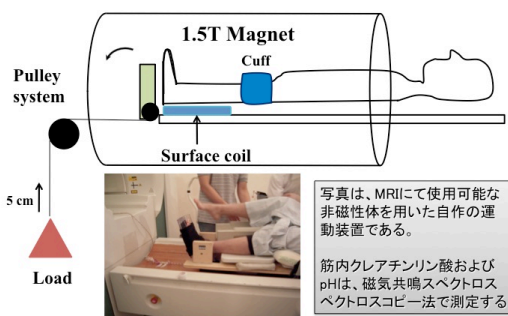
(1)運動トレーニングにおける筋負荷を筋内エネルギー代謝(代謝的ストレス)から科学的かつ客

観的に評価することで、(2)従来の筋力トレーニングおよび血流制限により筋負荷を増強した手法における年齢、性差、基礎疾患を考慮した有効で、安全性の高い(3)至適プロトコルを検討・作成し、(4)臨床に応用する。その知見をさらに若年競技者にも応用し、安全性および競技能力などへの効果を調べる。また(5)運動効果の背景にあると考えられるミオカインの意義を探索する。

3. 研究の方法

(1)初年度は、独自に考案したMRI装置内にて運動可能な装置を用い(図1)、磁気共鳴分光法にて、血流制限を併用した低強度筋力トレーニングにおける筋負荷を代謝的ストレスとして客観的かつ科学的に評価する。(2)その手法にて同運動の効果の個体差および個体差要因を明らかにし、また筋負荷を増強する至適方法(血流制限圧、負荷重量、繰り返し回数等)を検討する。(3)次年度は、個体差を中高年者、疾患者など幅広い対象で調べ、要因を明らかにし、各個人が良好な効果を得ることができるガイドラインを考案する。これらの成果を基に(4)臨床応用を展開する。さらに若年競技者への応用も検討する。また(5)運動トレーニングが健康に与える効果の基礎科学的背景にあると推定されるミオカインの意義を人および実験動物を用いて探索していく。

図1. 運動時筋内エネルギー代謝(代謝的ストレス)の測定



4. 研究成果

(1)我々は、血流制限併用筋力トレーニングの至適プロトコルを提唱するための methodology(方法論)を検証するための介入実験を遂行し、予想通りの結果を得た。その methodology とは、トレ

ーニング効果を単回の運動におけるエネルギー代謝(代謝的ストレス)から評価した筋への負荷で予想することであるが、14名の被験者における介入研究の結果、初回のトレーニング運動時に測定した筋内クレアチニン酸の低下、ADP および無機リンの蓄積、pH の低下の程度が、2 週間後、1 ヶ月後の筋量および筋力増加度が良好な相関を示し(図 2, 3)、単回運動時の代謝的ストレスがトレーニング効果を予想する指標となり得ることが示された(*J Appl Physiol* 2012)。

図2. トレーニング時の代謝的ストレスと筋肥大

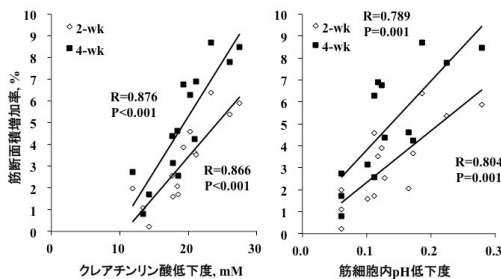
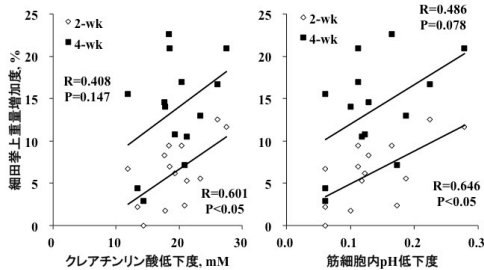


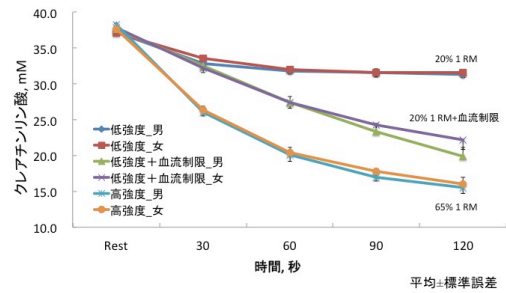
図3. トレーニング時の代謝的ストレスと筋力増加



(2)その成果を基盤にして、負荷強度、血流制限圧を考慮し、男女(性差)の検証を行った。さらに、異なるタイプの競技者(短距離走者と持久走者)、中高年者、慢性心不全および糖尿病・メタボリック症候群における検討を行なった。

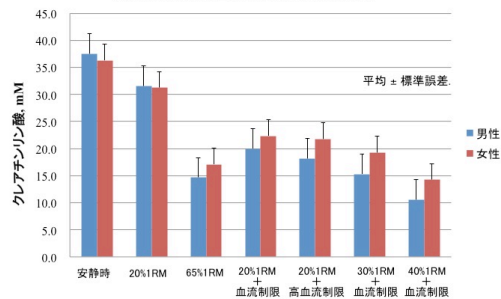
①性差については、従来の高強度負荷を用いた筋力トレーニングでは、女性の筋負荷がやや軽い傾向があるのに対し、血流制限ではその差は小さい傾向があり、血流制限の併用は、女性においてより有用である可能性が示唆された(図 4, 5, *Proceeding of Asian Federation of Sports Medicine* 2013)。

図4. 運動時クレアチニン酸の経時変化の性差



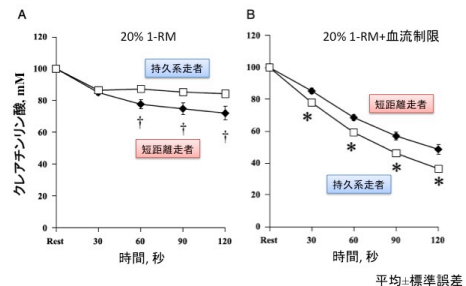
②血流制限圧および至適負荷強度については、有意な性差はなかった(図 5)。

図5. 運動終了時のクレアチニン酸低下度の性差
負荷強度および血流制限圧を変えた検討



③競技者別の検討では、本法では、短距離走者では、長距離走者に比べ有意に軽くなることが示された(図 6, *Med Sci Sports Exerc* 2012)。

図6. 異なるタイプの競技者における運動時代謝ストレス



④慢性心不全患者における検討では、健常者に比べ、患者において、血流制限に対する耐性を示す傾向が認められ、有効性は健常者より低い可能性が示唆された。しかしながら、通常の高強度筋力トレーニングよりやや低い強度で有効な筋負荷が得られることも示され、慢性心不全患者においても本法を活用できると考えられた(図 7, 8, *The 75th Annual*

図7. 慢性心不全における運動時の代謝的ストレス

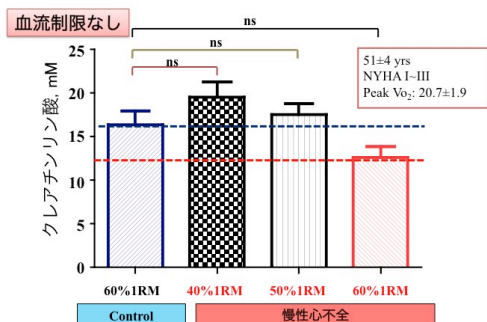
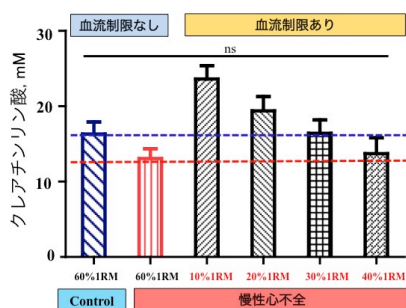


図8. 慢性心不全における運動時の代謝的ストレス



⑤糖尿病・メタボリック症候群では、血流制限を併用しなかった場合の筋負荷は、健常者より強いことが明らかとなったが (*Hypertens Res 2011, Diabetes Care 2013*)、血流制限を併用では、有意差は認められなかった。年齢による差異は、明らかではなく、競技者にみられた差異を考慮すると、年齢より筋線維型の違いによる影響の方が大きいと推測された。

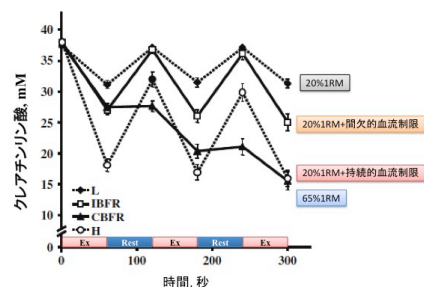
(3)血流制限併用筋力トレーニングのガイドライン:一般的に推奨される筋力トレーニングの負荷強度を最大挙上重量の65%とすると血流制限併用では、30~40%の負荷重量で同等の効果が得られると考えられる。血流制限圧は、対象者の安静時収縮期血圧の130%が適切である。女性では、わずかながら高めに設定することが推奨される。ただし、様々な工夫が可能であり、(4)に示されるようなバリエーションがある。

(4)臨床応用を展開するにあたり、さらに研究を発展させ、プロトコルのバリエーションを検討した。

①これまでの検討により、血流制限併用筋力トレ

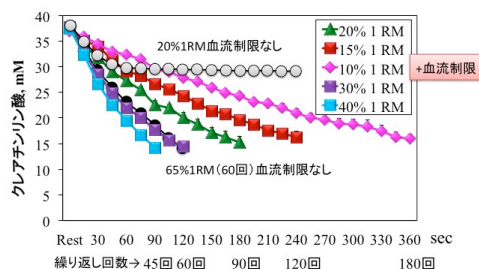
ーニングでは、最大挙上重量の30~40%の負荷強度が適切と考えられた。しかしながら、我々は、血流制限下では、筋負荷が回復しないため、セット数あるいは繰り返し回数を増やすことで、より低強度負荷を用いても同等の効果が得られるのではないかと考えた。そこで、最大挙上重量の20%を用いて複数セットからなるプロトコルの有効性を検討した。図9に示すごとく、この低強度を用いても継続的の血流制限下で3セットを遂行すれば、高強度負荷と同等の効果が得られることが示された (*Eur J Appl Physiol 2012*)。

図9. 複数セット運動時のクレアチニン濃度の経時変化



②さらに我々は、この知見を応用し、負荷強度と繰り返し回数の関係を調べた。総仕事量(負荷重量×繰り返し回数)が一定となる6つのプロトコルを設定し、筋負荷を測定したところ、総仕事量さえ同じであれば、同等の効果が得られること、つまり最大挙上重量の10%を180回(6分)行なった場合と30%を60回(2分)あるいは40%を45回行なった場合は、同等の効果となることを意味する(図10, *ACSM 59th Annual Meeting and World Congress on Exercise is Medicine 2012*)。

図10. クレアチニン濃度の経時的変化 (総仕事量を一定にした各条件の比較)



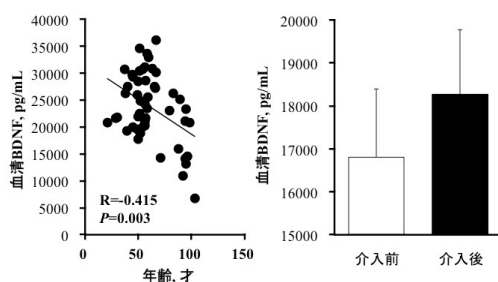
③次に我々は、若年者あるいは競技者への臨床

展開として、ジャンプ動作のパフォーマンス向上を目的として、本法を応用したトレーニング介入を行なった。若年健常男性 10 名を通常ジャンプスクワット・トレーニング群と血流制限ジャンプスクワット・トレーニング群に無作為に割り付け、4 週間トレーニング(1 日 1 回、週 4 回)を継続し、跳躍高、膝伸展筋力の変化を調べたところ、トレーニング後のパフォーマンス改善は通常ジャンプスクワット・トレーニング群のみに認められる結果となり、血流制限の有効性および優位性は、示されなかった。この理由は、ジャンプのような神経系の調節を必要とする複合的な動作に血流制限を併用するとそれが有効に働かなくなることによると推察され、複合的動作への応用は、課題として残された。しかしながら、並行して測定した血管機能への影響では、血流制限群でのみ有意に改善する結果となり、このトレーニングは、血管機能に良好な影響を与える可能性が示唆された (*Int J Vasc Med* 2012)。なお、安全性には特に問題はなかった。

(5)ミオカインの意義についての研究は、人における断面および介入調査とマウスを用いた基礎実験(継続中)によって行なった。

①運動により骨格筋に発現するミオカインの中で特に脳性神経栄養因子 (BDNF: brain-derived neurotrophic factor) は、運動が身体に及ぼす多面的な健康増進効果に中心的に関わっていると推察されている。我々は、この BDNF 着目し、中高年者において断面的調査を行い、年齢依存的に低下することが明らかにした(図 11, 12)。

図 11. 脳性神経栄養因子と年齢の関係 図 12. 介入前後の脳性神経栄養因子の変化



②BDNF は、特に神経細胞の維持・成長関わっ

ている物質であるが、我々は、高次神経機能を刺激する複合的音楽療法(歌唱と簡易楽器演奏)による介入研究を試みた。その結果、図 14 に示すごとく、BDNF が低下した高齢者において介入後の有意な上昇が認められた。

③この BDNF については、創薬などを将来的視野に入れ、マウスを用いた基礎研究を展開し、継続している。これまでに、運動により遅筋中心に BDNF が発現すること、またリコンビナント BDNF や BDNF 受容体 agonist 投与により、運動能力が上がること、ミトコンドリア機能が向上するなどの知見が得られており、一流国際学術誌に投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 28 件-英文 17 編全て査読付き、和文のうち 4 編は査読付き)

1. Okita K, Takada S. Application of Blood Flow Restriction in Resistance Exercise Assessed by Intramuscular Metabolic Stress. *J Nov Physiother* 2013; 3:6 87. doi: 10.4172/2165-7025.1000187 査読付き
2. Okita K, Takada S, Suga T, Kadoguchi T, Taniura T, Morita N, Yokota T, Kinugawa S, Tsutsui H. Resistance exercise with blood flow restriction in women. *Proceeding of Asian Federation of Sports Medicine* 2013 Dec 1: 73-75. 査読付き
3. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Abe T, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Katsuyama R, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168:e142-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.073. 査読付き
4. Yokota T, Kinugawa S, Yamato M, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Harada K, Morita N, Oyama-Manabe N, Kikuchi Y, Okita K, Tsutsui H. Systemic Oxidative Stress Is Associated With Lower Aerobic Capacity and Impaired Skeletal Muscle Energy Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2013;36:1341-6. doi: 10.2337/dc12-1161. 査読付き
5. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure. *Circ J*. 2013;77:293-300. 査読付き
6. Horiuchi M, Okita K. Blood flow restricted exercise and vascular function. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:543218. doi: 10.1155/2012/543218. 査読付き

7. Takada S, Okita K, Suga T, Omokawa M, Kadoguchi T, Sato T, Takahashi M, Yokota T, Hirabayashi K, Morita N, Horiuchi M, Kinugawa S, Tsutsui H. Low-intensity exercise can increase muscle mass and strength proportionally to enhanced metabolic stress under ischemic conditions. *J Appl Physiol*. 2012;113:199-205. 査読付き
8. Takada S, Okita K, Suga T, Omokawa M, Morita N, Horiuchi M, Kadoguchi T, Takahashi M, Hirabayashi K, Yokota T, Kinugawa S, Tsutsui H. Blood Flow Restriction Exercise in Sprinters and Endurance Runners. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:413-9. 査読付き
9. Suga T, Okita K, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Yokota T, Hirabayashi K, Takahashi M, Morita N, Horiuchi M, Kinugawa S, Tsutsui H. Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol*. 2012;108:1563-7. 査読付き
10. Okita K. Combined Use of Near-infrared Spectroscopy with ³¹P-Magnetic Resonance Spectroscopy to Study Cardiovascular Pathophysiology. *J Jpn Coll Angiol* 2012; 52: 109-114. 査読付き
11. Yokota T, Kinugawa S, Okita K, Hirabayashi K, Suga T, Hattori M, Nakagawa Y, Oyama-Manabe N, Shirato H, Tsutsui H. Lower aerobic capacity was associated with abnormal intramuscular energetics in patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2011;34:1029-34. 査読付き

[学会発表] (計 68 件、海外 35、国内 33)

1. Takada S, Kinugawa S, Fukushima A, Homma T, Furihata T, Katsuyama R, Yokota T, Matsushima S, Abe T, Suga T, Kadoguchi T, Okita K, Tsutsui H. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels are Associated with Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure. 86th Scientific Session of American Heart Association, Nov 16-20, 2013, Dallas, USA.
2. Taniura T, Okita K, Takada S, Suga T, Kadoguchi T, Morita N, Kinugawa S, Tsutsui H. Resistance exercise with blood flow restriction in women. 13th Asian Federation of Sports Medicine Congress. 25th-28th September 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
3. Okita K, Takada S, Suga T, Kadoguchi T, Sato T, Morita N, Taniura T, Horiuchi M, Kinugawa S, Tsutsui H. Effect of Blood Flow Restriction Timing in Enhancing Intramuscular Metabolic Stress During Resistance Exercise. 18th annual congress of European college of sports science, 26-29 June 2013, Barcelona, Spain.
4. Taniura T, Okita K, Takada S, Sato T, Morita N, Sawada E. Effect of music

therapy on brain function as assessed by levels of brain-derived neurotrophic factor. 18th annual congress of European college of sports science, 26-29 June 2013, Barcelona, Spain.

5. Horiuchi M, Sato T, Kadoguchi T, Okita K. Evaluating the impact of blood flow restriction training on vascular function. 18th annual congress of European college of sports science, 26-29 June 2013, Barcelona, Spain.
6. Takada S, Kinugawa S, Suga T, Fukushima A, Homma T, Masaki Y, Kadoguchi T, Furihata T, Okita K, Tsutsui H. BDNF-TrkB Pathway Plays an Important Role in the Effects of Exercise Training on Exercise Capacity and Skeletal Muscle Function in Mice. *Circulation*. 126: A14510, American Heart Association Scientific Sessions, Nov 3-7, 2012 (Los Angeles, CA, USA)
7. Takada S, Okita K, Omokawa M, Suga T, Morita N, Horiuchi M, Kadoguchi T, Sato T, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Masaki Y, Kinugawa S, Tsutsui H. Effect of Exercise with Blood Flow Restriction Depends on Total Work Regardless of Mechanical Intensity. ACSM 59th Annual Meeting and World Congress on Exercise is Medicine, May 29-June 2, 2012 (San Francisco, CA, USA). 他省略

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沖田 孝一 (OKITA, Koichi)

北翔大学・生涯スポーツ学部・スポーツ教育学科・教授

研究者番号：80382539

(2) 研究分担者

絹川 真太郎 (KINUGAWA, Shintaro)

北海道大学医学研究科・循環病態内科学・講師

研究者番号：60399871

横田 卓 (YOKOTA, Takashi)

北海道大学医学研究科・循環病態内科学・助教

研究者番号：90374321

(3) 連携研究者

堀内 雅弘 (HORIUCHI, Masahiro)

山梨県環境科学研究所・生理学研究室・室長

研究者番号：50310115

森田 憲輝 (MORITA, Noriteru)

北海道教育大学・教育学部・准教授

研究者番号：10382540