

# 論文内容の要旨

申請者氏名 今野 哲男

論文題目 一時的血流制限による廃用性筋萎縮抑制効果の研究

本邦の急速な高齢化を背景として、加齢に伴う活動性の低下や疾患に伴う2次的障害について、その予防法の開発が求められている。筋肥大及び筋萎縮抑制を誘発する因子を大別すると、発揮張力の増大、筋の微細損傷などの力学的刺激と、代謝物の蓄積、低酸素状態などの化学的刺激の2つが考えられている。これらの刺激による筋肥大及び筋萎縮抑制効果について、そのメカニズムを明らかにすることは、メカニカルストレスの少ない治療を必要とするリハビリテーション医療において治療法を開発するうえでの基礎的情報となる。本研究では、一時的且つ受動的な血流制限(BFR)による筋萎縮抑制効果について実験動物を用い組織学的、生化学的に分析を行った。

ラット後肢筋に対して定期的に血流制限を繰り返すことで、運動を行わずとも筋肥大が誘発されることが報告されている。Sudo et al.は、ラット後肢筋へ、駆血圧 200 mmHg, 3分, 週2回のBFRを繰り返した結果、筋線維断面積が増加したことを報告している。

研究1では、BFRの影響を検討するための動物実験モデルを開発した。これを用いて、BFRの駆血時間と組織血液酸素飽和度( $StO_2$ )低下率との関係について分析と考察を行った。対象は、Wistar系雄性ラット5頭とした。未熟児用マンシェットを使用してラット後肢筋へBFRを行った。駆血開始時の $StO_2$ を100%、駆血開始より6分間における $StO_2$ の最低値を0%として較正した(% $StO_2$ )。開始時から6分値まで、各分の $StO_2$ を比較した。筋線維肥大が誘発された200 mmHgの駆血圧において、 $StO_2$ 3分値は、それ以降の測定値との間に有意差が認められなかった。この駆血時間3分は筋線維肥大が誘発されたSudo et al.の駆血条件である3分と一致した。さらに、% $StO_2$ が低いほど筋肥大効果が期待できると仮定した場合は、4分以上の駆血時間が適当と考える。

近年の研究では、自発的な筋収縮を必要としないBFRが筋萎縮を予防できることがわかってきた。前十字靭帯再建術後の患者の膝周囲筋の筋萎縮を研究した報告では、通常の運動療法プログラムを実施した群と比べて、血流制限を追加した群において膝伸筋の廃用性萎縮が効果的に抑制されたことが報告されている。また、足首のギプス固定と、松葉杖による非体重負荷によって生じた廃用性筋萎縮を研究した報告では、定期的な血流制限を行った群が、非荷重負荷のみを行った群や非荷重期間

中に等尺性筋力トレーニングを行った群と比べて筋力および大腿周径の減少を抑制できたことが報告されている。しかし、これら BFR による筋萎縮進行予防については筋力および周径、筋断面積による評価にとどまっている。筋萎縮の度合いを正確に評価するには、浮腫や皮下組織の影響を除外するために筋線維横断面の面積を確認する必要がある。また近年、筋組織由来サイトカインの筋萎縮抑制への関与についての報告があり、特に新規マイオカインのアイリシンが注目されている。

研究 2 では、研究 1 で開発した動物実験モデルを使用して BFR による筋萎縮抑制効果について組織学的、生化学的に評価を行った。対象とする雄 Wistar ラットを自然飼育群 (CONT)、後肢懸垂群 (SUS)、そして後肢懸垂+一時的血流制限群 (SUS+BFR) の 3 つのグループに割り当てた。血流制限負荷条件はカフ圧 300 mmHg、6 分間保持で頻度は週 2 回とし、実験期間は 6 週間とした。6 週間の終わりに、ヒラメ筋湿重量、相対重量比、筋線維断面積、および運動直後の血清アイリシン濃度を測定した。その結果、ヒラメ筋相対重量比、筋線維断面積は、SUS+BFR 群が SUS 群よりも有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。BFR による筋線維断面積減少抑制は、先行研究の BFR による筋萎縮抑制を裏付ける結果となった。本研究の血清アイリシン濃度において、CONT 群と SUS 群との間に有意差は認められなかった。従って、血中アイリシン濃度は、骨格筋の不活動による影響を受けにくい可能性が考えられる。また、SUS+BFR 群は他の 2 群と比較して有意に低い血清アイリシン濃度を示した ( $p < 0.05$ )。酸素摂取量を負荷基準とした研究において、低強度運動によって運動直後の血清アイリシン濃度が運動前に比べて有意に減少したことが報告されている。同様に高強度運動においても有意差は認められないものの、血中アイリシン濃度は運動直後に一旦低下した後に上昇を続けることが確認されている。そのため、BFR による血中アイリシン動態は、運動に伴う血中アイリシン動態と同様の傾向を示すことが考えられる。BFR による骨格筋への負荷が持久力トレーニングの高強度、或いは低強度のいずれに相当するのかは不明である。しかし、筋収縮と同様に BFR においても  $StO_2$  の低下により筋内が低酸素環境になることが、廃用性筋萎縮に対して抑制に作用する因子と推測する。

BFR による筋萎縮進行予防は随意的な筋収縮を必要としない。そのため、リハビリテーション診療において運動療法による介入が困難と思われたケースの筋萎縮予防法の適応範囲を広げる可能性がある。

発表論文：

今野哲男, 村尾昌信, 秋山純一, 川上照彦, 中嶋正明 (2020) マンシェットによるラット骨格筋への血流制限と組織血液酸素飽和度の経時的变化. 理学療法科学 35 (1) : 49-52 (研究 1)

氏 名 : 今野 哲男
学位の種類 : 博士 (保健学)
学位記番号 : 甲第保-35号
学位授与の日付 : 令和3年3月22日
学位授与の要件 : 学位規程第4条第3項該当 (課程博士)
学位論文題目 : 一時的血流制限による廃用性筋萎縮抑制効果の研究
論文審査委員 主査 : 水谷 雅年 副査 : 河村 颯治 副査 : 井上 茂樹
<b>審査結果の要旨</b>
<p>令和3年2月4日実施の最終試験 (学位審査公開発表会) の後、主査1名と副査2名で審査委員会を開催し、博士論文の内容を厳密に審査した。</p> <p><b>I. 審査対象となった博士論文の題目</b> 一時的血流制限による廃用性筋萎縮抑制効果の研究</p> <p><b>【掲載論文】</b> 1) 今野哲男, 村尾昌信, 秋山純一, 川上照彦, 中嶋正明 (2020) マンシュートによるラット骨格筋への血流制限と組織血液酸素飽和度の経時的変化. 理学療法科学 35 (1) : 49-52</p> <p><b>II. 審査結果</b> 以下の理由で、全員一致で本研究が博士論文に相応すると判断した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 保健科学の学術的発展に寄与すると判断できる。</li> <li>2. 倫理的配慮が適切である。</li> <li>3. 国内外の査読付き学術誌に論文が掲載されている。</li> <li>4. 研究の新規性と意義が明瞭である。</li> <li>5. 研究目的が明確であり、先行研究の検討が十分行われている。</li> <li>6. 研究法は妥当に活用され、手続きが明確である。</li> <li>7. 結果は明確であり、適切に記載されている。</li> <li>8. 結果の解釈は論理的に飛躍しておらず、十分に行われている。</li> <li>9. 考察は文献を適切に引用しながら深く展開している。</li> </ol>