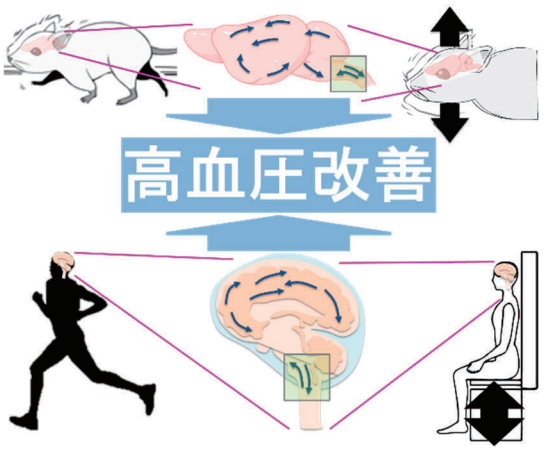
9　力学的刺激受容機構の解明に基づく骨格筋の恒常性維持	澤田　泰宏

【目的】日本を含め高齢化問題を抱える諸国において、健康寿命の延伸が喫緊の課題とされて既に久しい。「適度な運動」は、要介護状態の主原因となった疾患・障害のうち老衰以外の全てに有効性が示されており、健康寿命延伸にオールマイティと言える。世界中で「Exercise is Medicine」すなわち運動は（万能）薬と提唱され、その効果検証に関する研究が盛んに行われている。しかし、「適度な運動」の効果の背景にある分子機構には未解明なところが多く、「適度な運動」の明確な定義は確立されていない。それどころか分子生物学レベルでは、「適度な運動」の本体は可視化（具現化）されていない。このことが運動習慣の定着や、肢体不自由障害者や高齢者など、運動したくても運動できない者に適用可能な擬似運動療法の開発の妨げとなっている。運動行動の不足・欠如、すなわち身体不活動は、筋萎縮・糖代謝障害・心血管障害などの障害を通して運動実施能力を低下させ、さらなる身体機能低下を来すという悪循環につながる。「適度な運動」効果の分子メカニズム解明に基づく治療法・予防法を開発すれば、この悪循環を断つことができる。「適度な運動」の本体を可視化し、運動実施困難な者にも適用可能な擬似運動療法開発の基盤を構築することが本研究の目的である。

【方法】当初の計画通り、マウスで後肢不動化実験を行い、炎症関連タンパク質である MCP-1 を観察する方針とした。これまで用いてきた周期的下腿三頭筋圧迫実験系を改良し、いわゆる衝撃波様ではない力学的刺激（メカニカルストレス）を与える系の開発・製作に取り組んだ。しかし、滑らかな筋内圧変化の導出に関して技術的な問題が生じたため、骨格筋へのメカニカルストレス印加実験系の確立には遅滞が生じた。そこで、研究期間内の成果を最大限とするために、運動効果をメカニカルストレスで再現する研究の一環として骨格筋以外の臓器の解析も行うともに、頭部へのメカニカルストレスによる高血圧改善実験の推進を図った。

【結果】両後肢不動化を行ったマウスで肝臓における MCP-1 の発現が促進され、それが身体へのメカニカルストレス印加により抑制されるという結果を得た。また、ラットの脳へのメカニカルストレス印加実験で、高血圧改善効果を有する受動的頭部上下動の条件を検討した。ピーク加速度 0.5 G の受動的頭部上下動は有意な降圧効果を示した一方で、ピーク加速度 0.2 G の受動的頭部上下動による降圧効果は認められなかった。0.5 G と 0.2 G の間に高血圧改善に必要な力学的刺激の強度が存在することになる。前後方向の受動的頭部運動（ピーク加速度 1 G）は有意な降圧効果を示した一方で、左右方向の受動的頭部運動（ピーク加速度 1 G）による降圧効果は認められなかった。これらの動物実験の結果と、本課題とは別個の研究として進めたヒト高血圧者を対象とした座面上下動椅子搭乗による高血圧改善効果の検証の結果を合わせ、速歩き〜軽いジョギング程度の適度な運動による高血圧改善効果は、延髄の血圧調節中枢における間質液流動促進に伴う神経系細胞への流体剪断力（シアストレス）というメカニカルストレスを介すると結論した（下図）。

運動時（足接地時）に頭部（脳）に伝わるメカニカルストレスが高血圧改善をもたらす



9. 力学的刺激受容機構の解明に基づく骨格筋の恒常性維持

澤田　泰宏

国立障害者リハビリテーションセンター 病院臨床研究開発部

Key words：適度な運動，メカニカルストレス（力学的刺激），生体恒常性維持

緒　言

日本を含め高齢化問題を抱える諸国において、健康寿命の延伸が喫緊の課題とされて既に久しい。「適度な運動」は、要介護状態の主原因となった疾患・障害（図 1：厚生労働省 2019 年国民生活基礎調査）の全てに有効性が示されており、健康寿命延伸にオールマイティと言える。世界中で「Exercise is Medicine」すなわち運動は（万能）薬と提唱され、その効果検証に関する研究が盛んに行われている。

しかし、「適度な運動」の効果の背景にある分子機構には未解明なところが多く、「適度な運動」の明確な定義は確立されていない。それどころか分子生物学レベルでは、「運動の本体」は具現化されていない。このことが運動習慣の定着や、肢体不自由障害者や高齢者など、運動したくても運動できない者に適用可能な擬似運動療法の開発の妨げとなっている。

運動行動の不足・欠如、すなわち身体不活動は、筋萎縮・糖代謝障害・心血管障害などの障害を通して運動実施能力を低下させ、さらなる身体機能低下を来すという悪循環につながる（図 2）。「適度な運動」効果の分子メカニズム解明に基づく治療法・予防法を開発すれば、この悪循環を断つことができる。

適度な運動の種類・内容は、有酸素運動、レジスタンス運動など多岐に及び、それぞれの利点、効能が研究対象となり、「どのような運動が最適か」が、しばしば議論の対象とされてきた。そのような状況において我々は、「全ての運動は例外なく身体局所の力学的刺激（メカニカルストレス）を生じる」ことを明確に意識して、運動の健康維持・増進作用すなわち生体恒常性維持効果の少なくとも一部は運動時に組織・臓器に加わる（あるいは、生じる）メカニカルストレスを介するという仮説（図 3）のもとに、研究を進めている［1〜5］。我々は、これまでも骨格筋および骨の恒常性維持において、運動時に局所で生じるメカニカルストレスが重要であることを報告した［3，5］。これらの成果は、メカニカルストレスを利用した、きわめて単純かつ安全性の高い介入により「適度な運動」の効果が再現できる可能性を明確に示すものである。しかし、恒常性維持に作用するメカニカルストレスに対する骨格筋におけるセンサーの役割を果たす細胞種は同定されていない。また、運動の、筋・骨格系以外の臓器・組織に対する好影響がメカニカルストレスを介するという観点からの研究は行われていない。そこで、骨格筋のメカニカルストレス受容機構を解明するとともに、筋・骨格系以外の臓器、具体的には脳の恒常性維持に対する運動効果をメカニカルストレスで再現することで、「適度な運動」の本体の少なくとも重要な一部がメカニカルストレスであることを示し、運動実施困難な者にも適用可能な擬似運動療法開発の基盤を構築することを本研究の目的とした。

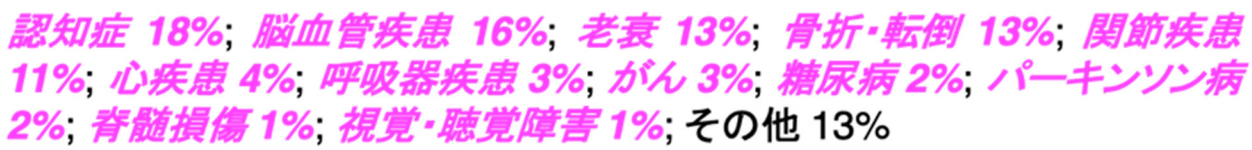


図 1. 介護が必要となった主な原因
斜文字は運動の有効性が示されているもの。

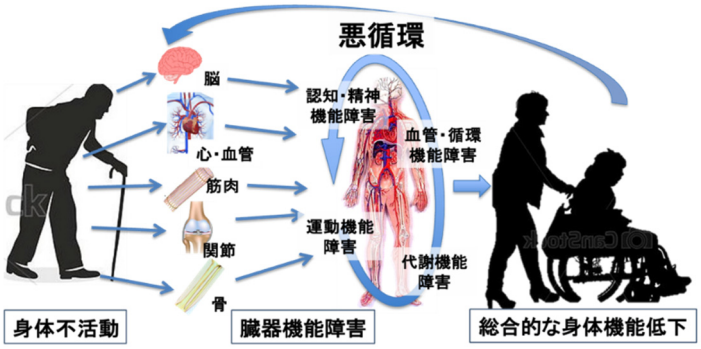


図 2. 身体不活動がもたらす臓器障害の悪循環

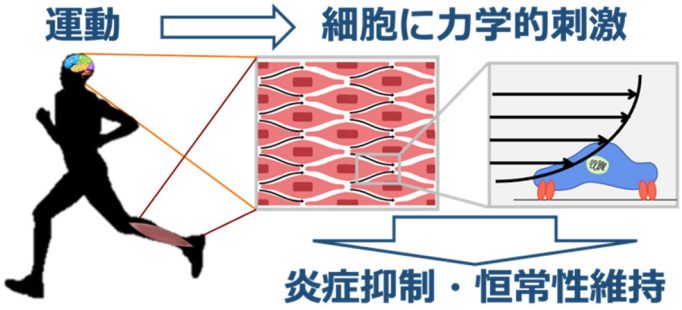


図 3. 本研究の背景となる仮説

運動の健康増進・維持作用は局所へのメカニカルストレス効果を介する。

方法および結果

1. マウス両後肢不動化による骨格筋・骨の萎縮

我々が従前より用いてきたマウス後肢廃用モデルであるワイヤーを用いた不動化（図 4 左）[4, 5] を行った。2 週間の両後肢不動化により有意な筋萎縮・骨萎縮を認めた（図 5）。

.

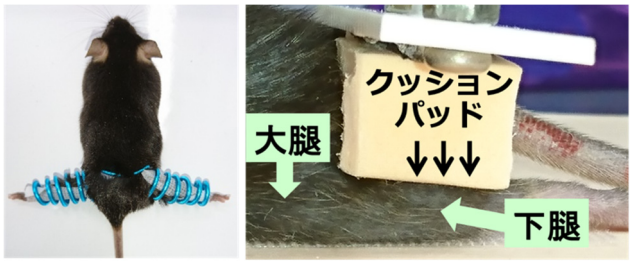


図 4. 従前から使用してきた実験系：マウス後肢不動化（左）と周期的局所圧迫

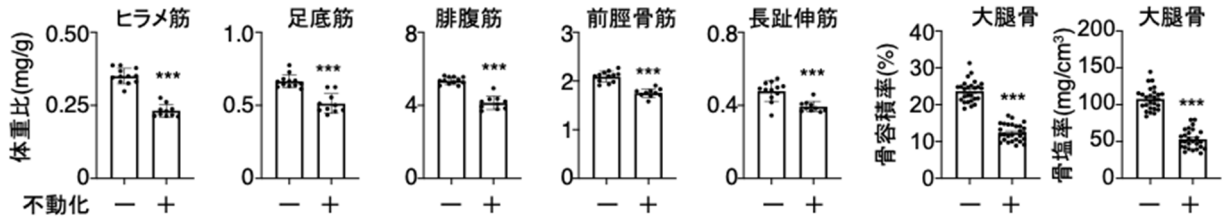


図 5. マウス両後肢不動化は顕著な筋・骨の萎縮を誘導する

***P<0.001（統計処理は unpaired two-tailed Student's t-test にて行った）。

2. 衝撃波様ではない骨格筋周期的圧迫実験系の製作

力学的刺激による廃用性筋萎縮の抑制のメカニズムを探索すべく骨格筋、具体的には下腿三頭筋に周期的圧迫を印加する系の作製に着手した。上記の既報告で用いた圧迫（図 4 右）では衝撃波様の内圧変化が導出され、「適度な運動」の再現とは言えないことと、衝撃波様の加圧ではごく一部ではあるが筋損傷が生じ得ることがわかったという理由で、カフの膨満・退縮により「滑らかな」筋内圧変化を導出することとした。機器作製は一旦完了したが（図 6）、当初計画した「滑らかな」筋内圧変化の導出のための条件設定に時間を要し、現在に至っている。



図 6. 本研究課題用に新たに作製したマウス下腿筋周期的圧迫機

3. 上下動印加機を用いた検討

本課題にて行ったマウス両後肢不動化実験で、上述のように骨格筋に対する力学的刺激印加の実験系確立に遅滞を生じている間、骨格筋以外の臓器の観察を行い、我々が従前から用いてきた受動的上下動のシステム［1, 2］による力学的刺激印加の効果を検討した。1 週間のマウス両後肢不動化にて肝臓における炎症関連遺伝子の発言が促進され、それが受動的上下動という力学的刺激により抑制されることを観察した。しかし、両後肢不動化を長期間継続しても ALT 活性など逸脱酵素活性の上昇は認められず、肝機能障害のモデルとしては妥当ではないと判断せざるを得なかった。

4. ラットの頭部に対するメカニカルストレス印加による高血圧改善効果

我々はこれまでに、ラットを用いた実験で典型的な適度な運動として用いられている分速 20 m のトレッドミル走行にて頭部に生じるピーク加速度が 1 G であることを報告した（図 7 左）［1, 2］。また、1 G のピーク加速度を生じる受動的頭部上下動（図 7 右）が高血圧ラットの血圧下降をもたらすことを観察していた。ヒトにおいても時速 7 km の速歩きあるいは軽いジョギングで頭部に生じるピーク加速度は約 1 G であり、ピーク加速度 1 G を再現する座面上下動椅子に高血圧改善効果があることを認めていた。しかし、高血圧改善効果があることが知られているスイミングや自転車漕ぎで頭部に生じるピーク加速度は 1 G には至らず 0.5 G 程度であり、加速度の方向も必ずしも上下方向ではなかった。したがって、我々の実験が、広く「力学的刺激による生体恒常性維持」を検証していることになるかという問題があった。そこで、高血圧ラットを用いて、ピーク加速度 0.5 G と 0.2 G の受動的上下動の効果を検証した。ピーク加速度 0.5 G を生じる受動的上下動には高血圧改善効果が認められた（図 8 左）。また、上下方向ではなくても前後方向であれば受動的運動による高血圧改善効果があることがわかった（図 8 右）。これらの結果は、生体恒常性維持に作用する運動の本体の少なくとも重要な一部が力学的刺激であるとする本課題の仮説を支持するものである。

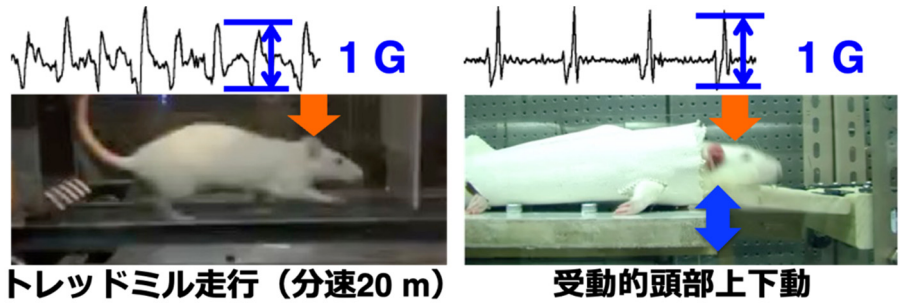


図 7. ラットの中速度トレッドミル走行（左）時に頭部に生じる上下方向の加速度を再現する受動的上下動（右）
上部の波形は上下方向の加速度を示す。受動的頭部上下動はイソフルレン吸入による全身麻酔のもとに行った。

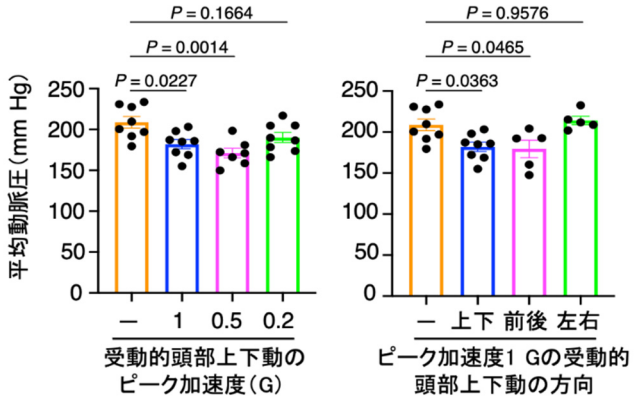


図 8. 高血圧ラットにおける受動的頭部上下動の降圧効果
遺伝性高血圧を発症するラット（SHRSP）を用いて 12 週齢から 4 週間、頭部上下動介入を行った。血圧は大動脈内に設置したテレメトリー式センサーを用いて計測した。統計処理は one-way ANOVA with Tukey's post hoc multiple comparison test にて行った。

考　察

他の研究課題としてヒト高血圧者を対象として行った座面上下動椅子搭乗の臨床試験の結果と合わせて、「適度な運動の高血圧改善効果は、脳へのメカニカルストレスによるアンジオテンシン受容体シグナルの修飾を介する」と考察した（図9）[6]。運動の健康維持・増進効果には様々な要素が関係していると報告されている。我々の今回の実験結果により、筋骨格系のみならず、これまでメカニカルストレスによる正の影響が全く想定されてこなかった神経においてもメカニカルストレスが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。今後、強度・モード、さらには疾患・障害の対象を変えたメカニカルストレス印加の効果検討や大規模臨床試験を行うことにより、安全・安価で極めて汎用性が高い擬似運動療法の開発が達成されると期待できる。



図 9. 運動模倣介入による高血圧改善のシェーマ
速歩き～軽いジョギング程度の運動時に脳に加わるメカニカルストレスを再現する介入を行った。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、産業技術総合研究所生命工学領域健康医工学研究部門の﨑谷直義、東京農工大学大学院工学研究院の吉野大輔、国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部の篠原正浩・越智広樹・村瀬修平、脳機能系障害研究部の高野弘二である。

文　献

1) Maekawa T, Sakitani N, Ryu Y, Takashima A, Murase S, Fink J, Nagao M, Ogata T, Shinohara M, Sawada Y. Application of passive head motion to generate defined accelerations at the heads of rodents. **J Vis Exp.** 181: e63100, 2022 (doi: 10.3791/63100)

2) Ryu Y, Maekawa T, Yoshino D, Sakitani N, Takashima A, Inoue T, Suzurikawa J, Toyohara J, Tago T, Makuuchi M, Fujita N, Sawada K, Murase S, Watanave M, Hirai H, Sakai T, Yoshikawa Y, Ogata T, Shinohara M, Nagao M, Sawada Y. Mechanical regulation underlies effects of exercise on serotonin-induced signaling in the prefrontal cortex neurons. **iScience**. 23: 100874, 2020 (doi: 10.1016/j.isci.2020.100874)

3) Miyazaki T, Zhao Z, Ichihara Y, Yoshino D, Imamura T, Sawada K, Hayano S, Kamioka H, Mori S, Hirata H, Araki K, Kawauchi K, Shigemoto K, Tanaka S, Bonewald LF, Honda H, Shinohara M, Nagao M, Ogata T, Harada I, Sawada Y. Mechanical regulation of bone homeostasis through p130Cas-mediated alleviation of NF-κB activity. **Sci Adv**. 5: eaau7802, 2019 (doi: 10.1126/sciadv.aau7802)

4) Sakitani N, Maekawa T, Saitou K, Murase S, Tokunaga M, Sawada K, Takashima A, Nagao M, Ogata T, Sawada Y. Application of consistent massage-like perturbations on mouse calves and monitoring the resulting intramuscular pressure changes. **J Vis Exp**. 151: e59475, 2019 (doi: 10.3791/59475)

5) Saitou K, Tokunaga M, Yoshino D, Sakitani N, Maekawa T, Ryu Y, Nagao M, Nakamoto H, Saito T, Kawanishi N, Suzuki K, Ogata T, Makuuchi M, Takashima A, Sawada K, Kawamura S, Nakazato K, Kouzaki K, Harada I, Ichihara Y, Sawada Y. Local cyclical compression modulates macrophage function *in situ* and alleviates immobilization-induced muscle atrophy. **Clin Sci**. 132: 2147-2161, 2018 (doi: 10.1042/CS20180432)

6) 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. Interstitial-fluid shear stresses induced by oscillating head motion lower blood pressure in hypertensive rats and humans. **Nat Biomed Eng.** 2023 (doi: 10.1038/s41551-023-01061-x)