

早稲田大学審査学位論文  
博士（スポーツ科学）  
概要書

The Beneficial Effects of Mechanical Stress on  
Disuse-Induced Skeletal Muscle Atrophy and  
Inflammation

不動による骨格筋の萎縮・炎症に対する  
メカニカルストレスの改善効果

2019年1月

早稲田大学大学院 スポーツ科学研究科  
齋藤 久美子  
SAITOU, Kumiko

研究指導教員： 鈴木 克彦 教授

## Chapter 1: 背景

身体不活動が長期にわたって継続すると、骨格筋に萎縮と炎症が生じる。萎縮と炎症は相乗効果を生み、筋機能低下を加速させていく。また、炎症の調節にはマクロファージが主要な役割を果たし、炎症の発生から終息までを担っている。

身体活動(運動)がどうして炎症・萎縮抑制効果をもたらすのか、その作用因子は何か、についてはほとんど解明されていない。そこでこの学位論文では、同様に筋組織の変形を惹起してメカニカルストレスを負荷する「マッサージ」に着目し、メカニカルストレスの作用とそのメカニズムについて研究した。

## Chapter 2: 反復性圧迫による、不動性筋萎縮・炎症の抑制とマクロファージの機能調節

マッサージを模した刺激は炎症と萎縮を抑制できるか、またマッサージによってどんな細胞が影響を受けるかを解明する目的で動物実験を実施した。

身体不活動モデルとして、マウスの後肢の動きを制限したところ、腓腹筋において、3日目に炎症誘導物質MCP-1の増加が認められ、7日目には筋線維断面積CSAの縮小・筋力低下・マクロファージ数の増加・マクロファージによる炎症性物質TNF- $\alpha$ 産生の増加が認められ、炎症および萎縮が誘発されていることが明らかとなった。そこでこのモデルマウスの下腿に、マッサージを模した反復性圧迫 (Local cyclical compression: LCC) を負荷したところ、腓腹筋においてMCP-1の増加抑制・CSAの縮小抑制・筋力低下の抑制・マクロファージ数の増加抑制およびTNF- $\alpha$ の増加抑制という結果を得られた。特筆すべきは、マクロファージにおけるMCP-1の発現が有意に抑制されたことであった。

そこでマクロファージの浸潤を阻害する薬剤を投与し、LCC負荷実験を行ったところ、LCCの効果が消失したため、LCCを感受して生理反応を誘起する責任細胞の一つがマクロファージであることが明らかになった。

## Chapter 3: LCCによって生じる間質液流の動体解析と間質細胞への負荷刺激シミュレーション

LCCが筋組織に働きかける作用因子を同定するために、LCCが負荷されたとき骨格筋内でどんな現象が生じているのかを明らかにする目的で動物実験を実施した。

腓腹筋内に造影剤を注入し、 $\mu$ CTにて1回目の撮影を行った後、LCCを下腿に負荷し、その後2回目の $\mu$ CT撮影を行った。2枚の撮像を比較したところ、LCCによって造影剤の動きが筋の長軸方向に促進され、間質液流が促進されることが明らかとなった。この結果から、LCCを負荷したことによる実際の作用因子は、間質液流によるシェアストレス (メカニカルストレス) ではないかという考察が得られた。

## Chapter 4: マクロファージ細胞へのメカニカルストレス負荷によるLCC効果の再現

LCCの作用因子は細胞に対するシェアストレス（メカニカルストレス）である、という考察を検証する目的で、細胞（マクロファージ）にシェアストレスを負荷する実験を実施した。マウスの腹腔内から炎症性マクロファージを採取し、ディッシュに接着させた。そのディッシュにシェアストレスを負荷したところ、MCP-1の発現抑制が認められ、細胞に対するシェアストレス（メカニカルストレス）の炎症抑制作用が認められた。

## Chapter 5：結論

この研究で行った一連の実験から、身体不活動が骨格筋に炎症と萎縮を誘導すること、萎縮筋にLCCを負荷すると炎症と萎縮の促進が抑制されること、骨格筋にLCCを負荷すると筋内の間質液流が促進されシェアストレス（メカニカルストレス）が生じること、細胞にシェアストレスを負荷すると炎症誘導のシグナルを抑制すること、が明らかになった。これらの結果から、不活動により間質液が貯留することでメカニカルストレスが減少し、炎症を誘導するシグナル系が活性化して筋の炎症と萎縮を誘導するが、マッサージをすることで間質液流を促し、それによって生じるメカニカルストレスが間質に存在する細胞に作用して、炎症・萎縮抑制効果をもたらす、という考察が得られた。

メカニカルストレスは、生体の発達段階から成長後の生理反応に至るまで、様々なところで生体に影響を与えている。しかし、メカニカルストレスが炎症に及ぼす影響に関しては研究が始まったばかりである。

この学位論文では、「マッサージの作用因子は間質液流によるメカニカルストレスである」と結論づけた。これにより、マッサージの有効性に科学的な根拠が付加され、治療法として確立する一助となった。また、同様に筋にメカニカルストレスを惹起する運動も、炎症・萎縮予防効果をもたらす一因はメカニカルストレスではないかという見解が得られた。

本研究では免疫系の主要細胞であるマクロファージについて解析し、マクロファージがメカニカルストレスに反応することは明らかになったが、他の細胞の関与を否定することはできず、その責任細胞は完全に特定できなかった。メカニカルストレスを感受する責任細胞を特定することは、その伝達経路をより明確にするために必須であり、今後もさらなる研究が求められる。しかし、本研究で運動やマッサージに共通するメカニカルストレスの影響力が明らかになったことは、マッサージを運動の代替法として発展させる基盤となるであろう。

## Chapter 6：図・表