

ベーシックセミナー

基礎医学分野からのストレッチ効果の検証

司会より

名古屋大学医学部保健学科
鈴木重行

ストレッチは理学療法領域では、関節可動域運動のひとつとして多用されている。また、文献的にもヒトを対象として、臨床だけでなくスポーツ領域においてもその効果について多くの論文が世の中に排出されている。しかしながら、それらの効果を引き起こすメカニズムについては、まだまだ不明な点が多く残っている。

そこで今回、岩田先生には「ストレッチと筋肥大」について、井上先生には「ストレッチと筋傷害予防」について、沖田先生には「ストレッチと拘縮改善」について、それぞれご自身の研究成果も含め、基礎医学分野からのエビデンスを報告して頂くこととした。

今回の発表から、会員の先生方が日頃の関節可動域運動を改めて振り返り、根拠に基づいた理学療法の発展に少しでも役立てれば、このベーシックセミナーを企画した者として、望外の喜びである。

ストレッチと筋肥大

日本福祉大学健康科学部
岩田全広

筋力増強は、長期臥床や神経疾患あるいは骨関節疾患により生じた筋力低下を改善し、運動機能を向上させる。筋力は筋断面積と相関することから、筋力増強は筋肥大つまり筋断面積の増大に寄与するところが大きいと言われている。

骨格筋線維（筋細胞）は直径 10 ～ 80 μm で、長さ数 mm ～ 数 cm におよぶ円柱状の細長い細胞であり、長軸に沿って多数の核を有する多核細胞である。筋細胞を構成する筋タンパク質は、常に新しいものが合成され、そして古いものが分解されている。つまり、筋タンパク質の合成が分解より高まれば筋肥大が生じ、筋タンパク質の分解が合成より高まれば筋萎縮に傾く。したがって、筋力増強訓練による筋肥大は、ミオシン、アクチン、トロポニンなどの収縮装置を構成するタンパク質や、エネルギー産生、代謝に関するすべてのタンパク質の合成が促進される（および相対的な分解が抑制される）ことと言い換えることができる。これらのタンパク質はアミノ酸が多数結合したもので、その配列の違いにより異なった機能を発揮するが、その設計図は核の中にある DNA に書き込まれており、その情報が読み取られ、mRNA に転写され、さらにリボソームで翻

訳されることでタンパク質がつくられることは良く知られている。分子生物学的な観点から見ると、筋力増強訓練により筋肥大が生じるということは、筋細胞の中でこのような遺伝子の転写と翻訳が起こっているのである¹⁾。

筋肥大を得るためのアプローチとして、様々な筋力増強訓練が行われる。この筋力増強効果は、ある程度の全身効果もあるが、主な効果は訓練を行った筋に生じてくる。この現象を説明するために、支配神経からの神経栄養因子や、血液を介して運ばれてくる内分泌系物質などの関与が考えられていたが、近年、ストレッチなどの機械的刺激が筋肥大を引き起こす重要な因子であることがわかってきた。例えば、神経作用や内分泌系物質が関与することのない培養系（シャーレの中）実験において、伸張可能なシリコン培地に培養した筋管細胞を培地ごとストレッチすると、筋管細胞が肥大したと報告されている²⁾。このことは、筋肥大がストレッチを加えることだけで生じることを示唆するものである。また、動物実験においても、ニワトリの広背筋のストレッチが筋肥大を促進し³⁾、筋線維断面積の増加、筋線維数の増加⁴⁾、筋構成タンパク質の合成が増加すると報告されている⁵⁾。

生命を維持するには、環境・個体・細胞間での情報のやり取りがスムーズになされ、さらに細胞内において処理されなければならない。このような一連の情報の流れをシグナル伝達と呼んでおり、特に細胞外の情報が細胞表面に届いた後、細胞内に取り込まれ、新たに必要な遺伝子のセットが発現するまでの情報の流れを細胞内シグナル伝達系と呼んでいる。上述したように、培養系および動物実験の結果から、ストレッチが筋肥大を引き起こす重要な因子であることが明らかにされた。その後、ストレッチが細胞内でどのような分子を介して筋肥大を促すのか、その細胞内シグナル伝達系に焦点が絞られている。未だにその機構については十分に解明されていないが、ストレッチに応答して骨格筋から分泌されるインスリン様成長因子 (IGF-I) とその下流シグナル伝達系の関与が提唱されている⁶⁾。すなわち、ストレッチによって分泌される IGF-I は IGF-I 受容体に結合し、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) および Akt の細胞内シグナル伝達系を活性化する。活性化（リン酸化）された Akt はその下流の mTOR（免疫抑制剤ラパマイシンの細胞内標的タンパク）の活性化、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 β (GSK-3 β) の不活性化を促し、それらの下流に存在する翻訳に関わる因子群 (eIF-2B, p70^{S6K}, 4E-BP1) を介してタンパク質の合成を促進させる、というものである。実際に、ストレッチをトリ胸筋の初代培養筋管細胞に加えると、その細胞自身から IGF-I が分泌されるという報告⁷⁾ や、ストレッチで誘導される筋管細胞の肥大は、PI3K や mTOR を薬理的に抑制すると生じないという報告⁸⁾ がなされている。

しかしながら、動物個体レベルでの報告は、必ずしもストレッチによるIGF-I分泌を介した筋肥大作用を支持していない。例えば、摘出したラット骨格筋をリング液中でストレッチすると、mTOR/p70^{S6K}経路が活性化されタンパク質の合成が促進されるが、この経路は成長因子、PI3K、Akt非依存的に活性化される⁹⁾。また、骨格筋のIGF-I受容体の特異的に無力化させたマウスに対して、協働筋を切除することで残された筋に機能的過負荷を施すと、IGF-Iがその受容体に結合できないにもかかわらず、mTORが活性化され筋肥大が生じる¹⁰⁾。さらに、ストレッチによるmTOR/p70^{S6K}経路の活性化を負に制御する新たな分子(RED D2)が発見され¹¹⁾、このRED D2はAktに依存しないmTOR/p70^{S6K}経路を制御する細胞内シグナル伝達系の分子である可能性が示されている。

以上のことより、ストレッチによる筋肥大には、IGF-Iが引き起こす細胞内シグナル伝達系が一部関与していると考えられるが、それだけでは説明できないようである。今後、IGF-I以外の新たな分子制御機構の解明が必要である。

ストレッチによる筋肥大のメカニズムについて、ほんの一部であるが概説させていただいた。筋肥大のメカニズムについては、ここ数年で飛躍的に解明が進んでいる。しかし、依然としてそのメカニズムには不明な点が多く残されており、今後の研究の進展が期待される。

文 献

- 1) 池田 聡, 田中 信行: 分子生物学のリハビリテーション医学への応用. クリニカルリハビリテーション. 2001; 10: 334-337.
- 2) Adachi R, Yabasaki K, *et al.*: Uptake of albumin is coupled with stretch-induced hypertrophy of skeletal muscle cells in culture. *Zoolog Sci.* 2003; 20: 557-565.
- 3) Holly RG, Barnett JG, *et al.*: Stretch-induced growth in chicken wing muscles: a new model of stretch hypertrophy. *Am J Physiol.* 1980; 238: C62-C71.
- 4) Alway SE, Gonyea WJ, *et al.*: Muscle fiber formation and fiber hypertrophy during the onset of stretch-overload. *Am J Physiol.* 1990; 259: C92-C102.
- 5) Laurent GJ, Sparrow MP, *et al.*: Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscles. *Biochem J.* 1978; 176: 407-417.
- 6) Tidball JG: Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 1900-1908.
- 7) Perrone CE, Fenwick-Smith D, *et al.*: Collagen and stretch modulate autocrine secretion of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins from differentiated skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 1995; 270: 2099-2106.
- 8) Sasai N, Agata N, *et al.*: Involvement of PI3K/Akt/TOR pathway in stretch-induced hypertrophy of myotubes. *Muscle Nerve.* 2009 (in press).
- 9) Hornberger TA, Stuppard R, *et al.*: Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phosphoinositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism. *Biochem J.* 2004; 380: 795-804.
- 10) Spangenburg EE, Le Roith D, *et al.*: A functional insulin-like growth factor receptor is not necessary for load-induced skeletal muscle hypertrophy. *J Physiol.* 2008; 586: 283-291.
- 11) Miyazaki M, Esser KA: REDD2 is enriched in skeletal muscle and inhibits mTOR signaling in response to leucine and stretch. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 98: C583-C592.

ストレッチと筋傷害予防

名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション部

井上 貴行

ストレッチは、臨床上、幅広く使用されている運動療法のひとつである。その目的のひとつとして、関節可動域制限などの廃用症候群の予防や改善があげられる。また、ストレッチは傷害予防の方策としての側面も持っており、スポーツの現場でも用いられている。この理由は、伸張運動が筋線維の柔軟性・伸張性の維持・改善に有効であると考えられているためであろう。Popeら¹⁾は、柔軟性が低下した人は平均的な人にくらべて2倍、柔軟性が高い人と比べると8倍も傷害のリスクが高いと報告している。すなわち、柔軟性の改善に有効とされるストレッチと傷害予防との関連が窺われる。

しかし、ヒトを対象としたランダム化比較対照試験においては、ストレッチによる傷害予防効果は示されていない²⁾。ただし、これらの内容をみていくと、定量的な指標を用いてストレッチ単独の効果を検討した報告は少ないことがわかる。また、筋傷害について詳細に検討している報告となるとさらに限られてくる。したがって、ストレッチによる筋傷害予防効果を検討するためには、画一的な条件設定ができ、かつ、筋組織を採取し、筋傷害を直接的に評価しうる手法が必要であると考ええる。

筋傷害の発生要因には様々あるが、筋に対して過剰な負荷をもたらし遠心性収縮(eccentric contraction: 以下、ECC)はそのひとつである。ECCは日常生活やスポーツ活動においてはもとより、理学療法においても筋肥大を目的とした運動療法などに用いられることがある収縮様式である。したがって、理学療法自体が筋傷害を引き起こす可能性を含んでいると考えられる。ECCによる筋傷害の過程については、まず、細胞内膜系、細胞骨格、筋原線維の損傷といった一次的損傷を引き起こし、その後に二次的損傷として好中球や単球(マクロファージ)などの単核細胞の浸潤を伴う炎症反応や、分解、再生、修復といった過程が進行することが知られている。動物実験では、この過程にストレッチがどのような影響を及ぼすかを検討し、ストレッチによる筋傷害予防効果を検証している。

先行研究において、ECCによってマウス長趾伸筋に筋傷害を惹起するモデルを用い、ストレッチによる筋傷害予防効果が報告されている。その結果によると、ECC負荷の2週間前にストレッチを行うことで、筋力の減少や筋細胞内に単核細胞の浸潤を認める損傷線維の割合、炎症反応の指標である好中球やマクロファージの数は減少している³⁾⁴⁾。さらに、高齢のマウスを用いた実験においても同様の結果が報告されている⁵⁾⁶⁾。加えて、ストレッチの実施時期がECC負荷の1時間、24時間、3日、14日前のいずれにおいても差を認めず、筋力の減少や損傷線維の割合は軽減したとの報告もある⁷⁾。このように動物実験の結果は、ストレッチを事前に行うことで筋傷害は軽減され、その効果は年齢、実施時期に関わらずに得られる可能性を示している。しかし、詳細なメカニズムについては明らかになっておらず解明が待たれる。