

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ル液中でストレッチすると、mTOR/p70<sup>S6K</sup>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<sup>9)</sup>。また、骨格筋のIGF-I受容体を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<sup>10)</sup>。さらに、ストレッチによるmTOR/p70<sup>S6K</sup>経路の活性化を負に制御する新たな分子(REDD2)が発見され<sup>11)</sup>、このREDD2はAktに依存しないmTOR/p70<sup>S6K</sup>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, Yabusaki 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<sup>1)</sup>は、柔軟性が低下した人は平均的な人 비해2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<sup>2)</sup>。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られる。

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す遠心性収縮 (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<sup>3)4)</sup>。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<sup>5)6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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。

それでは、理学療法の対象となるような関節可動域制限や筋萎縮の状態に負荷を加えても筋傷害が生じるのか、さらにはストレッチによる予防効果はあるのだろうか。そこで我々は、関節可動域制限と筋萎縮を惹起するギプス固定モデルを用いて、ストレッチによる筋傷害予防効果を検証した<sup>8)</sup>。実験にはラットを用い、無処置の対照群と足関節を最大底屈位で4週間ギプス固定を行う固定群、ギプス固定を除去した後に通常飼育する通常飼育群、さらに同期間の通常飼育中にストレッチを実施するストレッチ群を設定した。ストレッチ群はラットを麻酔下で装置に固定し、4秒に1回のサイクルで下腿三頭筋を伸張した。なお、1回目のストレッチは固定除去直後の再荷重前に実施した。その結果、固定除去後1日後において、通常飼育群では単核細胞によって浸潤された損傷線維が著明に観察されたが、ストレッチ群では通常飼育群に比べると損傷線維の発生が減少していた。すなわち、事前にストレッチを行うことで損傷線維の発生が抑制されたと推察される。一方、非荷重による筋萎縮の発生を模したモデルとして後肢懸垂モデルがある。先行研究においては、10日間の非荷重の後に再荷重を行うと、1～3日後に損傷線維が増加し、筋傷害が発生することが報告されている<sup>9)10)</sup>。しかし、このモデルを用いてストレッチによる筋傷害予防効果は検証されておらず、その効果は明らかではない。自験例や先行研究から、ギプス固定後や非荷重後において、再荷重といった負荷を加えることで筋傷害が生じる可能性が推察される。しかし、ストレッチによる影響については未だ十分に研究がなされておらず、今後さらなる検証が必要である。

ストレッチによる筋傷害予防効果については、未だ不明な点が多いのが現状である。それはヒトを対象とした研究、動物を用いた研究ともに、「筋傷害予防」という視点からストレッチの効果を検証した研究が非常に少ないためと思われる。今後は、「筋傷害予防に対してストレッチの効果は認められない」とするこれまでの研究結果だけから判断するのではなく、動物実験によって示されたストレッチによる筋傷害予防効果の可能性に着目して、ストレッチの効果を再考していく必要があるだろう。

## 文 献

- 1) Pope RR, Herbert RD, *et al.*: Effects of ankle dorsiflexion range and pre-exercise calf muscle stretching on injury risk in Army recruits. *Aust J Physiother.* 1998; 44: 165-177.
- 2) Small K, McNaughton L: A systematic review into the efficacy of static stretching of a warm-up for the prevention of exercise-related injury. *Res Sports Med.* 2008; 16: 213-231.
- 3) Koh TJ, Brooks SV: Lengthening contractions are not required to induce protection from contraction-induced muscle injury. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2001; 281: R155-R161.
- 4) Pizza FX, Koh TJ, *et al.*: Muscle inflammatory cell after passive stretch, isometric contractions, and lengthening contractions. *J Appl Physiol.* 2002; 92: 1873-1878.
- 5) Koh TJ, Peterson JM, *et al.*: Passive stretches protect skeletal muscle of adult and old mice from lengthening contraction-induced injury. *Gerontology.* 2003; 58: 592-597.
- 6) Lockhart NC, Brooks SV: Protection from contraction-induced injury provided to skeletal muscles of young and old mice by passive stretch is not due to a decrease in initial mechanical damage. *Gerontology.* 2006; 61: 527-533.
- 7) Lockhart NC, Baar K, *et al.*: Activation of Akt as a potential

mediator of adaptations that reduce muscle injury. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38: 1058-1064.

- 8) Inoue T, Suzuki S, *et al.*: Effects of passive stretching on muscle injury and HSP expression during recovery after immobilization in rats. *Patobiology.* 2009; 76: 253-259.
- 9) St-Pierre BA, Tidball JG.: Differential response of macrophage subpopulations to soleus muscle reloading after rat hindlimb suspension. *J Appl Physiol.* 1994; 77: 290-297.
- 10) Frenette J, St-Pierre M, *et al.*: Muscle impairment occurs rapidly and precedes inflammatory cell accumulation after mechanical loading. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282: R351-R357.

## ストレッチと拘縮改善

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
理学・作業療法学講座 基礎理学療法学研究室  
沖田 実

ストレッチは、拘縮の治療に頻繁に用いられる理学療法テクニックであるが、Harveyら<sup>1)</sup>が行った関節可動域 (range of motion; 以下, ROM) 制限に対するストレッチのシステマティックレビューでは明らかな臨床効果は認められていない。また、Moselyら<sup>2)</sup>は足関節骨折後にギプス固定を行った症例を対象にROM制限に対する持続的ストレッチの効果をランダム化比較対照試験で検証しているが、この結果でもストレッチの効果は認められていない。このように、ROM制限の改善をアウトカムとした場合、現状ではストレッチの臨床効果は見いだされていない。ただ、これらの報告を詳細に検討してみると、対象者やストレッチの方法などの統制が不十分で、少なからずバイアスが存在している可能性も否定できない。一方、小動物の四肢の関節をギプスなどで不動化する拘縮の実験動物モデルを用いた検索では、ROM制限の改善にストレッチは効果があると報告されており<sup>3)</sup>、臨床研究とは異なった結果が示されている。これは、動物実験がバイアスの少ない画一した条件設定が可能で、ストレッチの効果そのものを検証できる利点を有しているためと思われる。基礎医学的研究手法を用いて拘縮に対するストレッチの効果を明らかにすることは理学療法のエビデンスを確立する上でも重要と考えられる。

周知のごとく拘縮とは、皮膚、骨格筋、腱、関節包、靭帯など、関節周囲に存在する軟部組織の器質的変化に由来したROM制限を言うが、その発生初期段階の責任病巣の中心は骨格筋にあると言われている<sup>4)</sup>。そして、拘縮発生時の骨格筋は「硬く、伸びない」と感じ取られることが多いが、これは筋長の短縮と伸張性低下が生起しているためであり、特に後者は拘縮の進行と関連がある<sup>5)</sup>。骨格筋の伸張性は一部、筋線維によって発揮されるものの、その多くは筋膜によって発揮され、特に筋線維を直接包み込んでいる筋内膜には筋線維の長さ変化に対応するための十分な伸張性が備わっている。そして、この伸張性を生み出すひとつの要素に、筋内膜を構成する個々のコラーゲン線維が円滑に可動することがあげられ、実際、正常な骨格筋が弛緩している状態では、筋内膜の多くのコラーゲン線維は筋線維の長軸方向に対して横走しているが、伸張した状態ではコラーゲン線維が縦走すると言われている<sup>6)</sup>。しか