



〔照 会 先〕
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 部長 澤田泰宏
〒359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1
電話番号：04-2995-3100（内線 7593）
FAX 番号：04-2995-3132
E-mail: sawada-yasuhiro@rehab.go.jp

報道関係者各位

国立障害者リハビリテーションセンター

ロコモの機序“ロコモバイオロジー”に新知見 あん摩・マッサージに似た「周期的圧迫」が 筋萎縮に関与する炎症反応を抑制する分子メカニズムを発見

国立障害者リハビリテーションセンター臨床研究開発部澤田泰宏部長の研究グループは、早稲田大学大学院スポーツ科学研究科などとの共同研究で、あん摩やマッサージに似た「周期的圧迫」が、筋萎縮による炎症作用を抑制する分子メカニズムを発見しました。これは、あん摩・マッサージが、身体不活動による筋萎縮を軽減することを示唆するものです。本成果は、『Clinical Science』2018 年 10 月 12 日発行号に掲載されました。

研究成果のポイント

- ・不動化したマウスの後肢にマッサージ様の「周期的圧迫」を加えると、マクロファージ^{※1}の数が減少するとともに、炎症性タンパク質^{※2}発現の抑制が起こり、筋萎縮も抑制された。
- ・マッサージ様の「周期的圧迫」は、筋肉内の間質流^{※3}を促進することによって、間質部にシアストレス^{※4}を発生させていた。このシアストレスがマクロファージに加わることで炎症性タンパク質の発現が低下することを示唆。
- ・あん摩やマッサージが、「加圧」メカニズムによってではなく、「シアストレス」を発生させることによって、身体不活動がもたらす筋萎縮を抑制する可能性を指摘。

男女合わせた世界の死亡危険因子の 4 位とされている身体不活動^{参考文献 1}は、「骨格筋の痩せ衰え（＝筋萎縮）」を引き起こし、ロコモティブシンドローム（運動器^{※5}の障害のために移動機能の低下をきたした状態）の主な原因となっています。加えて、筋萎縮自体が、身体不活動状態を悪化させ、さらなる身体機能の低下や、脳・心血管系などの重要臓器の障害の誘引など、悪循環を招きます。これまで、身体不活動に伴う障害の予防・治療に対して、適度な運動が極めて有用であることが統計的に明らかとされていますが^{参考文献 2}、この背景にある分子メカニズムは分かっていませんでした。

本研究の意義として、マクロファージの機能を操作・制御することによる筋萎縮の治療・予防法、あるいは、運動したくても運動できない障害を持つ方にも適用可能な、マッサージを応用した治療法の開発につながります。さらには、身体機能制御機構を解明することでロコモティブシンドロームの撲滅・健康寿命の延伸を目指す、ロコモバイオロジーという新たな研究領域の開拓につながるものです。

本研究は「日本学術振興会科学研究費助成事業」および「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」からの支援を受けて行われました。

<背景>

超高齢社会を迎えた日本のみならず、先進諸国においては、社会の継続的かつ健全な発展と医療経済という観点から、健康寿命の延伸が喫緊の課題となっています。ところが、加齢性の疾患・障害に「適度な運動」が有効であることが多い一方で、「適度な運動」の定義は確立されていません。これは、「適度な運動」の効果の背景にある分子機構に未解明なところが多く、分子基盤に立脚した臨床研究をデザインし、実施することができないことが理由となっています。また、運動器の障害などにより運動したくても運動できない方は、適度な運動の欠如によりさらなる身体機能低下を負うことになります。加齢に伴う身体不活動や、肢体不自由障害による身体運動の不足・制限によって、筋萎縮・糖代謝障害（糖尿病）・心血管障害などの二次障害が起こるにもかかわらず、有効で副作用の少ない治療法が確立されていないことは大きな問題です。

身体機能の維持・改善や疼痛（とうつう）緩和を企図して、運動療法、理学療法、ストレッチなど、身体を局所的に動かす、あるいは身体局所に物理的介入を加えることは多くあります。しかし、局所に加わる物理的刺激（メカニカルストレス）による身体機能の維持・改善や疼痛緩和の背景となる分子メカニズム・分子基盤は明らかではありません。

一方、あん摩・マッサージも、疼痛を緩和し快楽を与えるとされていますが、その効果のメカニズムについては不明であり、漠然と血流改善などと考えられてきました。あん摩・マッサージは、科学的な基盤が欠如した民間療法と位置付けられ、その手技開発や効果判定が、主として施術者の経験に基づいて行われ、科学的根拠がないまま提唱されるという実状から脱却できていません。

最近、身体不活動によって生じる障害も含め、多くの加齢性疾患や生活習慣病に炎症が関与することが明らかにされています^{参考文献2}。そこで、研究チームは、あん摩・マッサージを、身体運動によって局所に生じる抗炎症性メカニカルストレスの再現と捉え、その炎症及び筋萎縮に対する抑制効果を分子レベルで検証しました。

<研究内容>

- （１）身体不活動で生じる筋萎縮に免疫細胞マクロファージが引き起こす炎症反応が関与することを確認

マウスの両側後肢に金属コイルを巻いて不動化すると、後肢の筋肉において MCP-1^{*6}や TNF- α ^{*7} といった炎症性タンパク質の発現促進およびマクロファージ数の増大が認められました。

- （２）マッサージ様の周期的圧迫により、不活動で生じるマクロファージの炎症反応、さらには筋萎縮が抑制される

軽度～中等度の収縮時に生じる筋内圧^{*8}の変化（50 mmHg）を再現した、周期的圧迫を加える装置を作成。1日に30分間、マウス後肢の金属コイルを外して周期的圧迫を加えたところ、マクロファージ数が減少し、炎症性タンパク質の発現が抑制されました（図1）。

- （３）マッサージ様の周期的圧迫により筋内の間質液が流れることで、間質部に約 1 Pa（パスカル）のシアストレスが加わる

マウス下腿部の筋肉に造影剤を注入した上で、周期的圧迫を加えて間質液の動態を CT にて解析したところ、周期的圧迫により秒速約 50 μm で間質液が流れることが分かりました。間質液の粘性などから、このような間質流により、間質に存在する細胞に加わるシアストレ

スは約 1 Pa と算出されました。1 Pa というのは動脈の内壁にある細胞（内皮細胞）が血流により受けるシアストレスの大きさに匹敵します。

（4）培養マクロファージにシアストレスを加えると炎症反応が抑制される

培養マクロファージに 50 mmHg の静水圧^{*9}を加えたところ、炎症性タンパク質の発現が促進されました。一方、培養マクロファージにシアストレスを加えたところ、炎症性タンパク質である MCP-1 の発現が低下しました。このことは、マウス下腿の周期的圧迫によるマクロファージへの作用は「加圧」ではなく、間質液が流れることで生じるシアストレスを介することを示します（図2）。

（5）マクロファージを除去する薬剤を投与すると、周期的圧迫による筋萎縮抑制効果はなくなる
循環血液中の単球^{*10}を枯渇させる薬剤であるリポゾーム化クロドロネートを投与すると不
動化による筋萎縮の程度が軽くなるとともに、周期的圧迫による筋萎縮抑制効果がなくな
りました。これは、循環血液から動員されるマクロファージ（注1）が、不動化による筋萎縮
と周期的圧迫によるその緩和に重要な役割を果たしていることを示します。

<今後の展望>

マクロファージは、全身のどの組織・臓器の炎症にも関与します。今回、マッサージ様の周期的圧迫の効果を検証しましたが、筋肉以外の組織においても、間質流で生じるシアストレスによるマクロファージの炎症反応抑制が、その機能制御に関与していることが考えられます。今回の研究によって、マクロファージの機能を操作・制御することによる筋萎縮の治療・予防法、さらには運動したくても運動できない障害を持つ者にも適用可能なマッサージを応用した治療法の開発につながる可能性が見いだせました。

間質流で生じるシアストレスは、マクロファージ以外の細胞においても、抗炎症などの恒常性維持に作用している可能性があります。今後は、骨格筋以外の組織・臓器における身体不活動性の障害・疾患の病態に対する、間質液で生じるシアストレスの関与を明らかにして、運動による身体機能維持・改善効果の普遍的メカニズム（図3）の解明、ひいてはロコモティブシンドロームの撲滅・健康寿命の延伸を目指したいと考えています。

<参考文献>

- 1 Lee IM¹, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Lancet 2012;380:219-29
- 2 Prasad S, Sung B, and Aggarwal BB. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: role of chronic inflammation. Prev Med. 2012;54 Suppl:S29-37

<参考図>



図1. 周期的圧迫は身体不活動で生じる筋肉の炎症と萎縮を緩和する

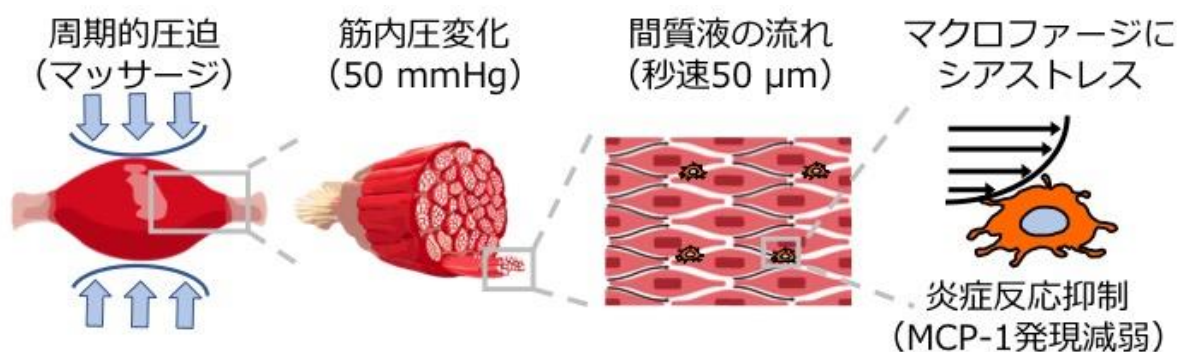


図2. 周期的圧迫時の筋内圧変化で生じる間質流が局所のマクロファージにシアストレスを与え、炎症反応を抑制する

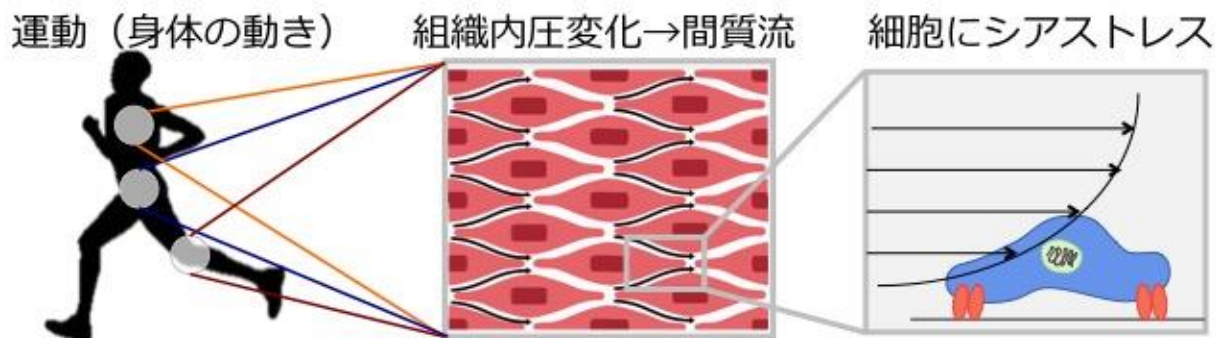


図3. 運動は身体の様々な部位の細胞にシアストレスを与える

<用語解説>

※1 マクロファージ：白血球の1種。貪食能を有し、生体組織内をアメーバ様に移動しながら、死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や侵入した細菌などの異物を捕食し、掃除屋の役割を果たす免疫細胞である。組織に存在するマクロファージには循環血液中の単球に由来するものと組織に常在するものとがあるが、特に前者は MCP-1（注4）、TNF- α （注5）といった炎症性タンパク質^{※2}を多く発現・産生し、炎症増悪に作用することがある。本研究で不活動による筋萎縮に参与することが明らかとなったマクロファージも前者である。

※2 炎症性タンパク質：マクロファージなどの免疫細胞、あるいはその他の細胞が産生し炎症促進に作用するタンパク質。

※3 シアストレス（shear stress）：日本語では、「ずり応力」。物体内部のある面の平行方向に、すべらせるように作用する応力のこと。本研究で解析したシアストレスは、「力壁ずり応力（wall shear stress）」。

※4 間質液・間質流：組織・臓器の実質以外の部分は間質、間質に存在する体液は間質液と呼ばれる。間質液は、細胞外液のうち血管内を流れる血液とリンパ管の中を流れるリンパ液を除く液体であり、量は血液の4倍を占め、細胞外液としては圧倒的に最大である。間質液の流れが間質流。

※5 運動器：身体運動に関わる骨、筋肉、関節、神経などの総称。

※6 MCP-1（monocyte chemoattractant protein-1）：マクロファージに分化する白血球である単球を引き寄せる液性因子（タンパク質）であり、循環血液から組織へのマクロファージの動員やマクロファージの増殖に参与する。

※7 TNF- α （tumor necrosis factor-alpha）：腫瘍壊死を誘導する液性因子であるが、リウマチなどの疾患や加齢・老化現象でも重要な役割を果たす代表的な炎症性タンパク質の一つ。

※8 筋内圧：筋肉組織の内部の圧力。正常な筋肉では弛緩時（非収縮時）の筋内圧は10 mmHg以下であるが、収縮時には100 mmHgを超えることもある。また、外傷（内出血）などでも筋内圧は上昇する。

※9 静水圧：静止している水中において働く圧力。言い換えれば、純粋な「圧力」。

※10 単球：白血球の1種で、血管内から血管外に浸潤し、組織においてマクロファージに分化する細胞。

<発表雑誌>

雑誌名：Clinical Science

論文タイトル：Local Cyclical Compression Modulates Macrophage Function *In Situ* and Alleviates Immobilization-Induced Muscle Atrophy（周期的な局所圧迫はその部のマクロファージの機能を制御し不活動で生じる筋萎縮を緩和する）

著者：斎藤久美子^{1,2}、徳永正邦¹、吉野大輔³、崎谷直義¹、前川貴郊¹、柳泳在¹、長尾元史¹、中元秀樹⁴、齋藤琢⁴、川西範明⁵、鈴木克彦⁶、緒方徹¹、幕内充⁷、高嶋淳⁸、澤田圭祐⁹、川村俊輔¹⁰、中里浩一¹¹、鴻崎香里奈¹¹、原田伊知郎¹²、市原克則^{1,13}、澤田泰宏^{1,14}（人名の後の数字は、所属機関）

¹ 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、⁷ 脳機能系障害研究部、⁸ 福祉機器開発部、¹⁴ 病院臨床研究開発部

² 早稲田大学大学院スポーツ科学研究科

³ 東北大学学際フロンティア研究所

⁴ 東京大学大学院医学系研究科整形外科

⁵ 千葉工業大学先進工学部

⁶ 早稲田大学スポーツ科学科

⁹ フィラデルフィア小児病院細胞病理部

¹⁰ チューリッヒ工科大学バイオシステムズ・工学部

¹¹ 日本体育大学大学院体育科学研究科

¹² 名戸ヶ谷病院名戸ヶ谷研究所

¹³ 鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学

論文公開 URL : <http://www.clinsci.org/content/ppclinsci/132/19/2147.full.pdf>

公開号 : 132 号 (2018 年 10 月 12 日発行号)