

氏名・(本籍)	岩本 陽輔 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1019 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>Effect of frequency-modulated repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) on leg muscle atrophy in animal model.</b>  (ラット尾部懸垂モデルにおける下肢廃用萎縮筋に対する周波数変調反復末梢磁気刺激法の効果)
論文審査委員	(主査) 河谷 正仁 教授 (副査) 橋本 学 教授      中永 士師明 教授

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

Effect of frequency-modulated repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) on leg muscle atrophy in animal model.

(ラット尾部懸垂モデルにおける下肢廃用萎縮筋に対する周波数変調反復末梢磁気刺激法の効果)

申請者氏名 岩本陽輔

### 研 究 目 的

疾病による安静臥床などで生じる廃用性筋萎縮の予防や改善は臨床上重要な課題であり、磁気刺激は廃用性緊縮に対する治療法の一つである。磁気刺激は、磁気刺激コイルにパルス電流を流すことにより変動磁場を周囲に発生させ、脳などの中枢神経または末梢運動神経に対する磁気刺激を行う手法である。電気刺激とは異なり、磁気刺激は離れた部位からの磁気パルスにより神経筋刺激を行うことにより、非接触性に筋収縮を引き起こすことが可能な特徴をもつ。特に、連続刺激を行うことにより、持続筋収縮を生じて筋萎縮予防や回復・向上を図ることができる。このような刺激法は、「反復性末梢磁気刺激 (repetitive peripheral magnetic stimulation; rPMS)」と呼ばれ、近年動物実験や臨床研究の報告が増えつつあるが、我々が渉猟し得た限りにおいて、これまでの報告は一定の刺激周波数（定周波数）刺激による報告のみだった。

骨格筋は、速筋・遅筋線維により構成され、各筋の至適収縮応答頻度（周波数）が異なることが知られている。電気刺激では、5～20Hz の低頻度刺激では主に遅筋が興奮し、20～60Hz の高頻度刺激では主に速筋が興奮するとされている。したがって、筋刺激においても、定周波数刺激より、異なる刺激周波数を組み合わせた変調刺激のほうがより刺激効果が高くなる可能性がある。われわれは、周波数変調刺激法が定周波数刺激法より廃用萎縮筋に対する萎縮抑制効果がより高いという仮説を立てた。

本研究の目的は、ラット尾部懸垂モデルによる下肢廃用萎縮筋に対する周波数変調反復末梢磁気刺激法の効果を検討することである。

### 研 究 方 法

対象は6週齢雄SDラットで、control group (C群)、20-Hz constant stimulation group (20Hz群)、5-Hz constant stimulation group (5H群)、20-Hz/5-Hz modulation stimulation group (20Hz/5Hz群) non-stimulation group (N群) の5群に無作為に振り分けた。20Hz、5Hz、20Hz/5Hz、N group は、3週間の尾部懸垂により後肢廃用萎縮筋を作成し、刺激群に対しては、坐骨神経に対して20Hzまたは5Hzの定周波数、もしくは20Hz/5Hzの変調周波数によるrPMSを1日30分2週間実施した。評価項目は、ヒラメ筋の等尺性最大筋収縮力、筋疲労度および、前脛骨筋の筋重量とし、各群間での有意差を統計学的に検証した。

### 研 究 成 績

等尺性最大筋張力は、20Hz群 28.5±3.8、5Hz群 20.1±3.8、20Hz/5Hz群 30.6±2.8、N群 21.1±2.3となり、20Hz群、20Hz/5Hz群は5Hz群、N群とくらべて有意に筋収縮力が強い結果となったが、20Hz群と20Hz/5Hz群に有意な差は認めなかった。

筋疲労試験では、20Hz/5Hz群のみN群より有意に筋疲労度が小さかった ( $p < 0.05$ )、筋重量は、20Hz群 0.56±0.09、5Hz群 0.45±0.91、20Hz/5Hz群 0.67±0.79、N群 0.42±0.71であり、20Hz群、20Hz/5Hz群はN群に比べ優位に重い結果となったが20Hzと20Hz/5Hzに有意な差は認めなかった。

これらの結果より、筋萎縮からの回復程度で比較すると、周波数変調刺激群、定周波数刺激 20Hz群、定周波数刺激 5Hz群の順に回復が良好だった。

### 結 論

ラット尾部懸垂モデルにおける下肢廃用萎縮筋に対して20Hz/5Hz周波数変調刺激 (rPMS) は20Hz定周波刺激と同等もしくはそれ以上の回復が見られ、5Hz定周波刺激よりも回復が良好であった。

## 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：河谷 正仁

申請者：岩本 陽輔

論文題名：Effect of frequency-modulated repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) on leg muscle atrophy in animal model.

(ラット尾部懸垂モデルにおける下肢廃用萎縮筋に対する周波数変調反復末梢磁気刺激法の効果)

### 要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、ラット尾部懸垂モデルを用いて、周波数変調反復抹消磁気刺激法の効果を非刺激、定刺激刺激と比較して筋重量、筋収縮力、筋疲労度を用いて評価したものである。

一般的に廃用筋に対して一定の刺激周波数（定周波数）での効果は報告されている。しかしながら骨格筋は、速筋・遅筋線維により構成され、各筋の至適収縮応答頻度（周波数）が異なることが知られているため筋刺激においても、定周波数刺激より、異なる刺激周波数を組み合わせた変調刺激のほうがより刺激効果が高くなる可能性があるが周波数変調反復末梢磁気刺激の効果は不明である。著者らは初めてラット尾部懸垂モデルにおける周波数変調反復末梢磁気刺激の効果について検討した。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

#### 1) 斬新さ

廃用性筋萎縮に対す磁気刺激は、磁気刺激コイルにパルス電流を流すことにより変動磁場を周囲に発生させ、末梢運動神経に対する磁気刺激を行う手法である。電気刺激とは異なる特徴は、磁気刺激は、離れた部位からの磁気パルスにより神経筋刺激を行うことにより、非接触性に筋収縮を引き起こすことが可能なことである。磁気刺激は、末梢運動神経に対して連続磁気刺激を行うことにより、持続筋収縮によるトレーニング効果で、筋萎縮予防や回復・向上を図ることができる。このような刺激法は、近年では「反復性末梢磁気刺激 (repetitive peripheral magnetic stimulation; rPMS)」と呼ばれ、動物実験や臨床研究の報告が増えつつあるが、これまでの報告は一定の刺激周波数（定周波数）刺激による報告のみだった。骨格筋は、速筋・遅筋線維により構成され、各筋の至適収縮応答頻度（周波数）が

異なることが知られている。したがって、筋刺激においても、定周波数刺激より、異なる刺激周波数を組み合わせた変調刺激のほうがより刺激効果が高くなる可能性がある。本研究ではその効果を実証された初の報告であり、斬新さがあるといえる。

#### 2) 重要性

廃用症候群は、長期臥床などにより心身の活動性が低下してきたことによって引き起こされる障害の総称である。廃用症候群は、筋骨格系、呼吸循環器系、泌尿器・消化器系、代謝・内分泌系、免疫系、認知・行動系などに様々な悪影響を与える。特に、不活動により筋活動が低下すると、筋萎縮（廃用性筋萎縮）が生じて運動機能の低下を招くため、不活動を助長する。呼吸循環器系や他の臓器・組織の機能が低下すると不活動がさらに進み、疾病の状態悪化や回復により時間を要する状態に陥る可能性がある。それ故に、廃用性筋萎縮の進行を抑制し、さらに廃用性緊縮を回復することは、廃用症候群およびその原因疾患に対する予後を改善する意味においても重要である。

本研究では周波数変調反復末梢磁気刺激のラット尾部懸垂モデルにおける筋萎縮予防効果を実証した。この結果より廃用萎縮筋に対しても周波数変調反復末梢磁気刺激の効果が期待され臨床上非常に重要である。

#### 3) 実験方法の正確性

本研究では、評価に使用した検体はすべての個体で同様の手順で採取した。さらに、各評価項目の測定を同一検者で行い、測定に関する検者間のバイアスを除去している。前脛骨筋筋重量、禁酒祝力、筋疲労度試験は自施設内で測定可能であり、過去の研究と同様の手順で正確に測定している。

さらに、全ての結果は統計学的検討が加えられており、実験方法は客観的で正確性がある。

#### 4) 表現の明瞭さ

本研究の持つ意味、尾部懸垂による下肢廃用モデルの作成、各周波数の磁気刺激を一定期間行なった後の各種計測方法、評価項目、得られた結果、考察は簡潔かつ明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。