

O-0811

悪液質に伴う炎症性サイトカイン発現及び筋萎縮に対する中周波電気刺激の予防効果

田中 稔^{1,2)}, 田中 孝平¹⁾, 竹垣 淳也¹⁾, 藤野 英己¹⁾¹⁾神戸大学大学院保健学研究科, ²⁾大阪行岡医療大学**key words** 悪液質・中周波電気刺激・筋萎縮**【はじめに, 目的】**

悪性腫瘍や敗血症による全身性炎症に伴う疾患では悪液質を発症する。悪液質状態では炎症性サイトカインが増加し、その影響により全身性に急激な筋萎縮が惹起される。筋萎縮は筋タンパク質同化の抑制と異化の亢進により惹起され、悪液質に伴う筋萎縮では筋タンパク質異化の亢進が大きく影響する。一方、電気刺激は安静に伴う廃用性筋萎縮時の筋タンパク質異化の亢進を抑制すると報告されている。そこで、本研究では悪液質に伴う筋萎縮に対し、中周波電気刺激による筋萎縮予防効果について形態学的、生化学的手法を用いて検証した。また、炎症性サイトカインの発現に与える影響についても検証した。

【方法】

本実験には、5週齢の雄性 ICR マウスを用いた。実験動物を対照群 (Cont 群)、リポポリサッカライド (LPS) 投与による悪液質を惹起した群 (LPS 群)、LPS 投与期間中に中周波電気刺激を実施した群 (LPS+ES 群) に区分した。LPS 投与期間は4日間とし、LPS+ES 群では、LPS 投与開始日から前脛骨筋に経皮的に中周波電気刺激を実施した。刺激強度は超最大刺激とし、中周波電流を 100 Hz の正弦波様に変調した変調波を用いた。刺激時間は1秒間とし、2秒間隔で20回、6セットを1日2回実施した。実験期間終了後、血液と前脛骨筋を採取し、血清から炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF- α) 発現量を ELISA で測定した。筋サンプルから作製した薄切切片に Hematoxylin-Eosin (HE) 染色を施し、筋線維横断面積を計測した。また、筋サンプルの Akt 及びユビキチン化タンパク質発現量を Western Blot 法で測定した。TNF- α は Cont 群で検出されなかったため統計解析には、Student の t 検定を用いた。また、筋サンプルデータの統計解析には一元配置分散分析と Tukey-Kramer の多重比較検定を用い、有意水準は5%未満とした。

【結果】

Cont 群の血中 TNF- α 発現量は、ELISA 測定の下限值以下 (<8pg/ml) で検出不能であり、炎症所見は観察されなかった。一方、LPS 群及び LPS+ES 群の TNF- α 発現量は高値を示し、全身性に炎症状態であることが確認できた。また、LPS 群と LPS+ES 群の血中 TNF- α 発現量間に有意な差は認めなかった。筋線維横断面積は LPS 群及び LPS+ES 群で Cont 群に比較して有意に低値を示したが、LPS+ES 群では LPS 群に比較して有意に高値を示した。Akt の総タンパク質発現量におけるリン酸化タンパク質発現量の割合は LPS 群及び LPS+ES 群で Cont 群に比較して有意に低値を示したが、一方で、LPS+ES 群では LPS 群に比較して有意に高値を示した。ユビキチン化タンパク質発現量は LPS 群及び LPS+ES 群で Cont 群に比較して有意に増加したが、LPS+ES 群は LPS 群に比較して有意に減少した。

【考察】

本研究では、電気刺激によりユビキチン化タンパク質発現量の抑制効果を示した。一方、電気刺激群においても炎症性サイトカインの抑制効果を認めなかった。悪液質による筋萎縮時の筋タンパク質異化亢進にはユビキチン-プロテアソーム系が主要な役割を果たすと報告されており (Tisdale 2009)、ユビキチン化タンパク質の増加は筋タンパク質異化亢進の一つの指標になる。また、筋萎縮時には、筋タンパク質異化の制御因子である Akt の活性低下によりユビキチン-プロテアソーム系が活性化する (sandri 2004)。それに対して、電気刺激を用いて萎縮筋へ負荷を与えることで、Akt の活性低下を抑制し、ユビキチン-プロテアソーム系の活性を抑制すると報告されている (Kim 2009)。そのため、本研究では、電気刺激による炎症性サイトカインの抑制効果ではなく、電気刺激により筋に対して適度な負荷を与えたことが、Akt 活性低下の抑制を介してユビキチン-プロテアソーム系の活性を抑制し、結果として、筋タンパク質異化亢進の抑制につながったと考える。これらの結果から電気刺激は悪液質に伴う筋萎縮予防に効果的であることが示唆された。

【理学療法学研究としての意義】

悪液質状態では、症状の重症度から鑑みて、運動療法の実施は困難であると考えられる。それに対して、電気刺激は、運動療法が行えない症例においても、効果的な筋萎縮予防手段になりえると考えられる。本研究において、悪液質に対して中周波電気刺激を実施することで、萎縮予防効果が確認された。本研究の成果から悪液質に伴う筋萎縮に対する新たな予防手段になり得ることが示唆されたため、理学療法分野において意義があると考えられる。