

Changes in Disuse Atrophy of the Rat Soleus Muscle due to Intermittent Stretching Exercise

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-05-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00014186

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



間歇的伸張運動によるラットヒラメ筋廃用性萎縮の変化

——筋萎縮抑制効果の経時的变化に関して——

Changes in Disuse Atrophy of the Rat Soleus Muscle due to Intermittent Stretching Exercise

久保 あずさ¹⁾ 上野 勝也²⁾ 宮地 諒³⁾ 山崎 俊明⁴⁾

AZUSA KUBO, RPT, MS¹⁾, KATSUYA UENO, RPT, MS²⁾, RYO MIYACHI, RPT, PhD³⁾, TOSHIKI YAMAZAKI, RPT, PhD⁴⁾

¹⁾ Department of Rehabilitation, Kanazawa University Hospital: 13-1 Takaramachi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8641, Japan
TEL +81 76-265-2013 E-mail: azu0926@med.kanazawa-u.ac.jp

²⁾ Department of Rehabilitation, Yawata Medical Center

³⁾ Department of Rehabilitation, Saiseikai Kanazawa Hospital

⁴⁾ Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

Rigakuryoho Kagaku 32(2): 165-170, 2017. Submitted Sep. 5, 2016. Accepted Nov. 2, 2016.

ABSTRACT: [Purpose] The purpose of this study was to investigate the effects of intermittent stretching exercise on disuse atrophy of the rat soleus muscle with respect to site and the change over time in the inhibitory effect on atrophy. [Subjects and Methods] Eighty-three 8-week-old male Wistar rats were divided into 3 groups: a control group which was reared under standard conditions (C0/3/7/10/14), a hind-limb suspension group (HS3/7/10/14), and a stretching exercise group (ST3/7/10/14). After the completion of each experimental period the soleus muscle was cut into proximal, middle, and distal samples, which were stained with hematoxylin and eosin, and the cross-sectional area (CSA) was measured. [Results] The CSA of ST14 was significantly greater than that of HS14. The reduction rate of the CSA in the middle and distal regions of ST14 was small compared to that of HS14. [Conclusion] The results suggest that disuse atrophy is altered over time by stretching exercise, and that there are differences in effect among the longitudinal sites of the soleus muscle.

Key words: intermittent stretching, longitudinal sites, disuse atrophy muscles

要旨:〔目的〕廃用性萎縮筋に対する間歇的伸張運動の筋萎縮抑制効果を、経時のおよび長軸部位別に検討すること。〔対象と方法〕対象は、8週齢Wistar系ラットのヒラメ筋とした。通常飼育をするC群、後肢懸垂を行うHS群、後肢懸垂中に伸張運動を行うST群に分けた。さらにそれぞれ0・3・7・10・14日時点で群分けした。実験期間終了後、筋の近位・中央・遠位部で凍結切片を作成、HE染色を行い、筋線維横断面積(CSA)を測定した。〔結果〕伸張運動開始14日目でHS群のCSAがST群と比較し有意に高値を示した。また、14日目のST群で、中央・遠位部での筋線維横断面積の減少率がHS群に比べて小さかった。〔結語〕廃用性萎縮筋は伸張運動により経時的に変化し、萎縮抑制効果は長軸部位により異なることが示唆された。

キーワード: 間歇的伸張運動, 長軸部位, 廃用性萎縮筋

¹⁾ 金沢大学附属病院 リハビリテーション部: 石川県金沢市宝町13-1 (〒920-8641) TEL 076-265-2013

²⁾ やわたメディカルセンター リハビリテーション技師部

³⁾ 石川県済生会金沢病院 リハビリテーション部

⁴⁾ 金沢大学 医薬保健研究域

I. はじめに

廃用症候群とは、安静臥床、低活動によって生じる心身の病的状態の総称であり、不動に対する生理的反応として、筋骨格系、循環器系、呼吸器系などに様々な症状を呈する病態である^{1,2)}。その代表的な症状として廃用性筋萎縮があり、臨床的には、長期のベッドレストや術後の関節固定による骨格筋の非荷重・不活動によって引き起こされる。近年、廃用性筋萎縮の進行抑制また回復促進の手段として、動物実験により伸張運動が有用であるとの報告³⁻¹¹⁾が多くなされている。伸張運動は、特殊な機器を必要とせずベッドサイドでも容易に介入が可能で、ほとんどの理学療法士が使用したことのある治療手段の1つである。しかし、“関節可動域維持・改善”を目的とした治療のために用いられることが多く、伸張運動による“筋萎縮抑制効果”に関しては伸張方法や負荷量などの検討の必要性を有しており、臨床応用するためにはその根拠をさらに明確にしていくことが必要である。

ラットを使用した先行研究においては、筋腹中央部での廃用性筋萎縮過程や伸張刺激に対する反応に関して分析した研究³⁻¹⁰⁾が多く報告されている。さらに、上野ら¹¹⁾は、間歇的伸張運動がラットヒラメ筋廃用性筋萎縮の回復に及ぼす影響を筋の長軸部位別に検討しており、部位ごとにその影響が異なることを報告している。しかし、いずれの先行研究も実験期間2週前後での萎縮抑制効果を分析した検討であり、伸張刺激を加えた際の萎縮進行抑制の経時的変化について検討した報告は見当たらない。

そこで本研究では、後肢懸垂により廃用性筋萎縮を呈したラットヒラメ筋に短時間の間歇的伸張刺激を加え、筋線維横断面積 (Cross-Sectional Area: 以下, CSA) と壊死線維の発生頻度を指標として、廃用性筋萎縮時の筋の経時的変化と伸張運動による筋長軸部位別の萎縮抑制効果を検討することを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対象

8週齢のWistar系雄ラット83匹(体重: 272 ± 26 g)のヒラメ筋とした。なお、本研究は金沢大学動物実験委員会の承認(承認番号: AP-132932)を得て行った。

2. 方法

無処置のまま飼育する群(C群: $n=28$)、後肢懸垂処置にて廃用性筋萎縮を作製する群(HS群: $n=28$)および後肢懸垂期間中に1日5分間の間歇的伸張運動を毎日実施する群(ST群: $n=27$)に振り分けた。さらに、それぞれの群で0・3・7・10・14日時点に振り分けた。

筋萎縮の惹起には、山崎ら⁵⁾の後肢懸垂法を使用した。

ラットに麻酔下で金属支柱を組み込んだジャケットを支柱が背部にくるように装着し、上部・下部体幹および尾部中枢を固定し、前肢のみがケージの床につくよう懸垂した。ラットは前肢を使用してゲージ内を移動することが可能であり、水・餌は自由に摂取できる状態とした。

間歇的伸張運動方法として、木村ら⁹⁾の伸張運動方法を使用した。実験装置に背臥位でラットの股・膝関節90°となるように固定し、さらに装置に設置したアクリル板にマジックテープで足部を固定した。アクリル板は装置に蝶番で固定されており、その先にペットボトルを非伸縮性の糸で滑車を介して接続し、ペットボトルを下垂することでラットの足関節を背屈させた。伸張運動時の張力負荷は、ペットボトルに入れる水の量で調整を行った。伸張運動は筋の随意的収縮を防ぐため、実験小動物用ガス麻酔システム(イソフルラン)を用いて実施した。麻酔の影響を除くため、C群とHS群にもST群と同様に麻酔を実施した。麻酔下にて体重測定を行い、負荷量を設定した。今回は、上野ら¹¹⁾の先行研究をもとに、負荷量を体重の50%として間歇的伸張運動(10秒間足関節背屈保持後、10秒間底屈位、伸張方向の切り替えは徒手的に実施)を実施した。運動時間は臨床的に実施可能である1回5分間とし、実験期間の2週間毎日実施した。

伸張運動実施後は、再び後肢懸垂を継続しながら飼育した。それぞれの実験期間終了後、体重を測定し麻酔下にてヒラメ筋を摘出し、筋湿重量、筋長を測定した。その後、液体窒素で冷却したイソペンタン内で急速凍結し、分析まで -80°C で保存した。

組織学的分析のために、筋腹中央部における凍結横断切片($10\mu\text{m}$)を作製した。また、長軸部位別検討を実施するためC・HS・STの7日群、C・HS・STの14日群では筋腹中央部に加え、近位部(筋長の25%部位)・遠位部(筋長の75%部位)における凍結横断切片も作製した。その後、筋線維の組織学的観察のためHematoxylin-eosin(以下, HE)染色を実施した。顕微鏡画像をもとに画像解析ソフトImage Jを用い、各筋あたり、中央部・周辺部合わせて200本以上の筋線維を対象にCSAを測定した。また、各群での病理所見の発生頻度を比較するため、顕微鏡画像の観察から壊死線維を特定し、筋壊死線維数の比率(壊死線維数/画像中の全筋線維数 $\times 100$)を算出した。壊死線維については先行研究¹²⁾に準じ、筋線維の染色性が著しく低下したものを、かつ、筋細胞内に貪食細胞の浸潤がみられるものを対象とした。

統計処理として、各実験期間での体重、ヒラメ筋の筋湿重量、相対重量比(筋湿重量を体重で除した値)、筋長の各群間の比較については、一元配置分散分析後、有意差を認めた場合は、Tukeyの方法を適用した。壊死線維比率、CSAに関しては、各実験期間の各群・部位の

交互作用の有無を確認するため、統計処理ソフト SPSS を用いて二元配置分散分析を行い、有意差を認めた場合には Bonferroni の方法を用いて検定を行った。また、交互作用が認められなかった場合は、一元配置分散分析を行い、有意差を認めた場合には Tukey の方法を用いて検定を行った。測定値は平均値 ± 標準偏差で表し、有意水準は 5% とした。

III. 結果

体重と筋湿重量 (表 1) は、3・7・10・14 日において、C 群と比較して HS 群・ST 群は有意に低値を示した。また、HS 群と ST 群との間には有意差は認められなかった。相対重量比〔筋湿重量 (mg) / 体重 (g)〕と筋長 (表

1) は、3・7・10・14 日いずれにおいても、C・HS・ST 群の 3 群間で有意差を認めなかった。

壊死線維割合 (表 2) は、C 群において顕微鏡画像中に壊死線維は認められなかった。HS・ST 群では、3・7・10・14 日いずれも壊死線維を認めたが、HS 群と ST 群との間で壊死線維比率に有意差は認められなかった。実験開始 10 日目までは ST 群は HS 群に比べ高値を示す傾向にあったが、HS 群は経時的に増加したのに対し、ST 群は 10 日にピークに達し減少する傾向にあった。

筋腹中央部での CSA の経時変化 (表 3) については、実験開始 3 日目では、3 群間で有意差は認められなかった。7・10 日目では、C 群と比較し HS 群・ST 群はともに有意に低値を示し、HS 群と比較して ST 群は有意に低値を示した。14 日目でも同様に C 群に比較し HS

表 1 体重、筋湿重量、相対重量比、筋長

群	ラット数	体重 (g)	筋湿重量 (mg)	相対重量比 (mg/g)	筋長 (mm)
C0	5	268 ± 10	111 ± 11	0.41 ± 0.05	24 ± 2
C3	5	252 ± 4	116 ± 14	0.46 ± 0.06	20 ± 2
HS3	8	210 ± 12*	97 ± 14*	0.48 ± 0.06	22 ± 2
ST3	8	218 ± 12*	93 ± 13*	0.43 ± 0.05	22 ± 2
C7	6	258 ± 9	121 ± 12	0.47 ± 0.03	20 ± 1
HS7	6	192 ± 29*	85 ± 10*	0.45 ± 0.09	21 ± 1
ST7	6	202 ± 18*	83 ± 6*	0.41 ± 0.06	20 ± 1
C10	5	282 ± 7	117 ± 14	0.41 ± 0.04	20 ± 0
HS10	7	191 ± 9*	82 ± 16*	0.43 ± 0.08	19 ± 1
ST10	7	189 ± 22*	82 ± 16*	0.43 ± 0.05	19 ± 2
C14	7	309 ± 13	118 ± 9	0.38 ± 0.02	21 ± 2
HS14	7	204 ± 32*	68 ± 14*	0.34 ± 0.11	20 ± 1
ST14	6	207 ± 12*	77 ± 13*	0.37 ± 0.06	20 ± 1

C：無処置のまま飼育する群，HS：後肢懸垂にて廃用性筋萎縮を作製する群，ST：懸垂期間中に間歇的伸張運動を実施した群。*：p<0.05 (vs 各実験期間における C 群)。

表 2 壊死線維の発生頻度の変化

	3 日目	7 日目	10 日目	14 日目
C (%)	0	0	0	0
HS (%)	0.12 ± 0.23	0.13 ± 0.35	0.19 ± 0.24	0.26 ± 0.37
ST (%)	0.12 ± 0.35	0.22 ± 0.24	0.34 ± 0.59	0.24 ± 0.41

略称は表 1 と同様。

表 3 筋腹中央部での筋線維横断面積の経時変化

	0 日目	3 日目	7 日目	10 日目	14 日目
C (μm ²)	2019 ± 587	2041 ± 492	2235 ± 638	2127 ± 578	2133 ± 538
HS (μm ²)	—	2001 ± 623	1682 ± 554*	1680 ± 616*	1453 ± 598*
ST (μm ²)	—	2110 ± 673	1564 ± 494*#	1570 ± 563*#	1746 ± 647*#

略称は表 1 と同様。*：p<0.05 (vs C 群)，#：p<0.05 (vs HS 群)。

群・ST群は有意に低値を示したが、HS群とST群の比較ではST群が有意に高値を示した。

実験開始7日目における長軸部位別CSA変化(表4)については、C群と比較しHS群・ST群では全ての部位で有意に低値を示した。近位部ではHS群と比較してST群は有意に高値を示し、中央部・遠位部ではHS群と比較しST群は有意に低値を示した。CSA平均値の変化率は、近位部でC群と比較しHS群36%、ST群32%減少した。中央部ではそれぞれHS群25%、ST群30%減少し、遠位部ではそれぞれHS群15%、ST群28%減少した。実験開始14日目における長軸部位別CSA変化(表5)は、C群と比較し、HS群・ST群ともに全ての部位で有意に低値を示した。近位・中央・遠位部全ての部位でHS群と比較しST群は有意に高値を示した。CSA平均値の変化率は、近位部ではC群と比較しそれぞれHS群34%、ST群31%減少した。中央部ではそれぞれHS群32%、ST群18%減少し、遠位部ではそれぞれHS群26%、ST群14%減少した。

また、7・14日時点での筋腹中央部のCSA分布図(CSAヒストグラム、図1-a, b)を作成した。7日目において、C7群と比較してHS7・ST7群ではピークが左方に位置しており、C7群では2,000-2,200 μm^2 、HS7・ST7群ではともに1,400-1,600 μm^2 でピークを示した。14日目には、7日目と同様にC14群と比べるとHS14・ST14群ではピークが左方に位置していた。HS14群は1200-1400 μm^2 でピークを示し、HS7群と比べてピークが左方へ偏位していた。一方で、ST14群は1600-1800 μm^2 でピークを示し、ST7群と比べてピークが右方へ偏位した。

IV. 考 察

近年、伸張運動が廃用性筋萎縮の抑制に有用であると

の報告³⁻¹²⁾が多くなされている。先行研究の着眼点としては、萎縮抑制に有用な伸張様式や負荷量、介入時間、頻度などが挙げられていたが、廃用性筋萎縮を呈した筋に伸張刺激を加えた際の筋の経時的な変化に関して検討された報告は見当たらなかった。そこで、本研究では、後肢懸垂により廃用性筋萎縮を呈したラットヒラメ筋に間歇的伸運動を加え、伸張刺激による筋萎縮抑制効果とその経時的変化に関して検討することを目的とし実験を実施した。

伸張運動による筋萎縮抑制効果の経時的変化に関しては、実験開始3日目ではHS群・ST群でCSAにはほぼ差はなかったが、7・10日目ではHS群と比較してST群でCSAが有意に減少していた。また、壊死線維割合も3-10日で増加を認めた。一方、伸張運動開始14日目におけるST群のCSA平均値はHS群に比べ有意に高値を示した。また、ヒストグラムにおいても7日目ではC群と比較しHS・ST群ではともに左方に偏位し、ピークもほぼ同じ位置を示したのに対し、14日目ではST群のピークは右方に偏位し、C群とHS群の間に位置していた。伸張刺激は骨格筋の成長・肥大を左右する重要な因子とされており、先行研究^{3,4)}より、伸張による機械的刺激が加わることで筋線維成長因子(インスリン様成長因子・線維芽細胞成長因子)が発現、この成長因子が筋細胞の修復・再生を制御し、蛋白質の合成を促進すると報告されている。本研究の結果だけで筋萎縮抑制効果のメカニズムを説明することは難しいが、今回の伸張運動条件では、14日目で伸張刺激により蛋白質の合成が促進され、筋萎縮抑制効果が得られたことが示唆された。また、筋線維損傷後の再生過程においても筋線維成長因子が発現する^{13,14)}と報告されている。本研究においても、伸張運動後より筋線維損傷の指標となる壊死線維の増加を確認したが、筋線維の再生の指標となる中心核線維などの測定は実施できていない。しかし、ST群

表4 長軸部位別の筋線維横断面積(7日目)

群	近位部	中央部	遠位部
C7 (μm^2)	2187 ± 731	2235 ± 638	2140 ± 542
HS7 (μm^2)	1410 ± 397*	1682 ± 554*	1831 ± 658*
ST7 (μm^2)	1485 ± 504*#	1564 ± 494*#	1539 ± 606*#

略称、その他説明は表3と同様。

表5 長軸部位別の筋線維横断面積(14日目)

群	近位部	中央部	遠位部
C14 (μm^2)	2154 ± 587	2133 ± 538	2100 ± 605
HS14 (μm^2)	1417 ± 600*	1453 ± 598*	1559 ± 716*
ST14 (μm^2)	1487 ± 755*#	1746 ± 647*#	1799 ± 696*#

略称、その他説明は表3と同様。

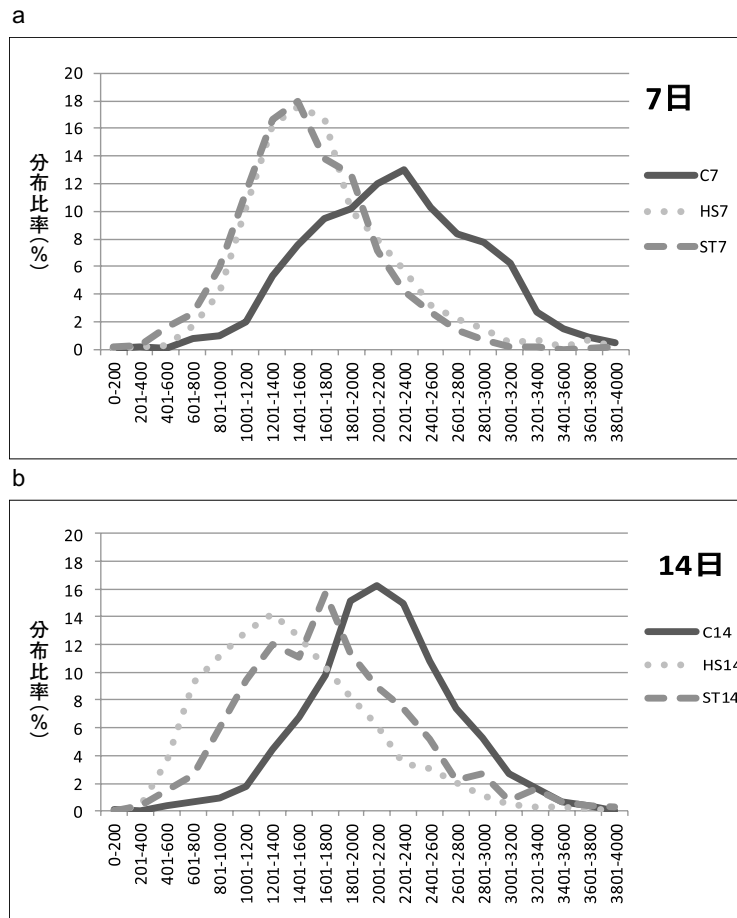


図1 筋線維横断面積ヒストグラム a: 7日目, b: 14日目. 略称は表1と同様.

のヒストグラムにおいて、7日目に比べて14日目ではピークが右方に偏位し、2峰性のグラフを示したことから、筋線維の再生が生じていることが示唆された。これらの結果から、14日間の伸張運動により筋萎縮抑制効果が得られた要因として、伸張刺激によるタンパク質合成の促進に加え、筋線維損傷後の再生過程の進行が考えられた。

また、長軸部位別のCSAの変化に関しては、筋萎縮の程度は7・14日ともに遠位部に比べ近位部ほどCSAの減少率が高いという結果となった。Heinemerierら¹⁵⁾は、腱組織が骨格筋と異なる萎縮過程を示し、筋組織重量の急速な変化を防ぐといった保護メカニズムが働いている可能性があることを報告している。本研究においても、アキレス腱との筋腱移行部である遠位部でCSAの減少率が小さかったことから、上記のような保護メカニズムが働いたため遠位部に比べ近位部で筋萎縮が著明になったと考えられ、筋の長軸部位によって筋萎縮の進行速度が異なることを示唆している。また、伸張刺激に対する反応に関してもヒラメ筋の長軸部位によって異なる結果が得られた。近位部では、7・14日ともにCSA

の減少率には大きな変化は見られなかった。一方で、中央部・遠位部において、7日のCSA平均値は、HS群に比べST群で有意に低値を示し、さらに減少率はST群で30%であったが、14日目には、CSA平均値はHS群に比べST群で有意に高値を示し、減少率は中央部18%・遠位部14%となり筋萎縮抑制効果を認めた。Dixら¹⁶⁾は伸張刺激に対する筋線維および腱線維の影響を組織学的および遺伝子学的に分析し、その結果筋線維の伸張はタンパク質転換の重要な因子であり、特に張力依存性の高い筋腱移行部の貢献が大きいと報告している。本研究においても、アキレス腱により近い遠位部にて筋萎縮抑制効果が高く、先行研究を支持する結果となった。7日目に中央部・遠位部でST群のCSAが減少したことに関しては、7日間では萎縮抑制効果が十分に発揮されなかったことに加え、7日目では筋線維の再生よりも伸張刺激による損傷が上回っていた可能性が示唆された。本研究では筋腹中央部でのみ壊死線維比率を測定したが、先行研究より¹¹⁾伸張運動後の壊死線維発生率が長軸部位によって異なることが報告されており、長軸部位における壊死線維の発生率に関して今後検討する必要

がある。以上のことから、ヒラメ筋の長軸部位によって筋萎縮の速度に加え、伸張刺激による萎縮抑制効果にも差が生じるということが示唆された。

本研究の限界としては、筋損傷の経時的变化に関しては壊死線維の発生頻度を指標に検討を実施したが、筋線維の再生に関しては測定を実施していなかったことがあげられる。今後は再生の指標となる中心核線維・小径線維を経時的に測定することで、筋萎縮抑制効果と筋線維の損傷・再生の関係が明らかになると考える。さらに、今回は1日5分間毎日の間歇的伸張運動により2週間で筋萎縮抑制効果を得ることができたが、本実験とは異なる伸張運動条件（伸張様式・負荷量・介入時間・頻度）を用いた場合の筋線維の病理学的な変化を検証することで、筋線維に対する適刺激についても検討することができると考える。また、筋線維はそのタイプによって感受性が異なることや非荷重の影響による筋萎縮抑制効果も筋線維タイプにより異なることが報告されている^{6,17)}。このことから今後は、伸張刺激に対する筋線維タイプ別の経時的な変化についても検討していきたい。

本研究において廃用性筋萎縮に対する伸張運動の萎縮抑制効果が介入期間や部位によって異なることが示唆された。このことは、萎縮抑制効果の出現時期や筋の部位を考慮した効果的かつ効率的な理学療法介入方法を考える一助となり、理学療法の基礎データとして有用であると考えられる。

謝辞 本研究はJSPS科研費JP24500575, JP16K01500の助成を受けたものです。

引用文献

- 1) 岡崎哲也, 蜂須賀研二: 廃用性筋萎縮の病態と臨床. 総合リハビリテーション, 2002, 30: 107-112.
- 2) 森 啓至: 理学療法から診る廃用症候群「基礎・予防・介入」. 文光堂, 東京, 2014, pp12-23.
- 3) Goldspink DF: The influence of immobilization and stretch on protein turnover of rat skeletal muscle. *J Physiol*, 1977, 264: 267-282.
- 4) Yang H, Alnaqeeb M, Simpson H, et al.: Changes in muscle fibre type, muscle mass and IGF-I gene expression in rabbit skeletal muscle subjected to stretch. *J Anat*, 1997, 190: 613-622.
- 5) 山崎俊明, 立野勝彦, 灰田信英・他: 麻酔下における短時間筋伸張位保持がラットの廃用性筋萎縮予防に及ぼす効果. 理学療法ジャーナル, 1995, 29: 135-138.
- 6) 塩本祥子, 山崎俊明, 山口倫加: ストレッチ週内頻度がラットヒラメ筋の廃用性萎縮に及ぼす影響. 石川県理学療法学雑誌, 2001, 1: 3-6.
- 7) 井上貴行, 沖田 実, 高橋裕司・他: 不動終了後のラットヒラメ筋に対する間歇的伸張運動が関節可動域と筋線維に及ぼす影響. 理学療法学, 2007, 34: 1-9.
- 8) 荒木景子, 沖田 実, 吉田大輔・他: 不動によるラット骨格筋の廃用性筋萎縮に対する持続的伸張運動と間歇的伸張運動の影響. 理学療法学, 2007, 34: 88-94.
- 9) 木村繁文, 山崎俊明, 西川正志: 伸張刺激負荷量の相違によるラットヒラメ筋の廃用性筋萎縮抑制効果への影響—筋線維タイプ別組織化学的検討—. 理学療法ジャーナル, 2010, 44: 721-727.
- 10) Cornachione AS, Cação-Benedini LO, Benedini-Elias PC, et al.: Effects of 40min of maintained stretch on the soleus and plantaris muscles of rats applied for different periods of time after hindlimb immobilization. *Acta Histochem*, 2013, 115: 505-511.
- 11) 上野勝也, 久保あずさ, 宮地 諒・他: ラットヒラメ筋廃用性萎縮に及ぼす間歇的伸張運動の効果—筋線維タイプおよび長軸部位別の検討—. 理学療法科学, 2015, 30: 15-20.
- 12) 埜中征哉: 筋の再生「筋病理学」. 文光堂, 東京, 1989, pp61-68.
- 13) Hill M, Wernig A, Goldspink G: Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat*, 2003, 203: 89-99.
- 14) Chargé SB, Rudnicki MA: Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev*, 2004, 84: 209-238.
- 15) Heinemeier KM, Olesen JL, Haddad F, et al.: Effect of unloading followed by reloading on expression of collagen and related growth factors in rat tendon and muscle. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106: 178-186.
- 16) Dix DJ, Eisenberg BR: Myosin mRNA accumulation and myofibrillogenesis at the myotendinous junction of stretched muscle fibers. *J Cell Biol*, 1990, 111: 1885-1894.
- 17) 山崎俊明: 筋力改善の理学療法. 筋機能改善の理学療法とそのメカニズム, 第2版. ナップ, 東京, 2007, pp25-54.