

ノイズ振動刺激に対する骨形成反応に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 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	http://hdl.handle.net/2297/16947

ノイズ振動刺激に対する骨形成反応に関する研究

岡田 敬史¹、近藤香菜子²、山越憲一¹、田中茂雄³

¹ 金沢大学大学院自然科学研究科

² 金沢大学工学部人間・機械工学科

³ 自然計測応用研究センター人間計測制御研究部門

1. 緒言

骨粗鬆症による骨量減少は高齢社会の現代において解決すべき重要課題の一つである。骨粗鬆症は現在のところ発病後の有効な治療法が無く、予防が必須な疾患である。一方、運動による骨への力学刺激は副作用無しに骨形成反応を促進することから骨粗鬆症予防法として推奨されている。ノイズ振動刺激は、確率共振現象により骨の力学刺激への応答性を高めることが確認されている¹⁾。我々はノイズ振動を骨へ力学刺激として与える方法として電氣的筋収縮の利用に着目した。本法では電気刺激が起こす筋収縮により骨をひずませ、力学的に刺激する。これにより、運動が困難である高齢骨粗鬆症患者や安静骨折患者においても、力学刺激による骨形成促進が可能となる。また、筋力の増強による転倒防止効果も期待でき、骨折リスク低減に貢献できると考えられる。本研究では、ラットを用いて後肢懸垂により生じる骨密度、筋量減少が電氣的筋収縮を利用したノイズ振動刺激により効果的に抑制されるかどうかを調べ、得られた結果から本法の有効性を検討した。

2. 実験方法

2.1 後肢懸垂ラット

本実験動物モデルでは、後肢への力学的負荷が取り除かれ、骨密度および筋量の減少が生じる。このため同モデルは、主に長期ベッド療養や宇宙飛行での無負荷環境が生体へ与える影響を調べるために用いられている。本研究で行ったラットの後肢懸垂のようすを図1に示す。上方に固定した金網から胴体部および尾部を吊り下げることで後肢の懸垂を行う。なお、前肢を接地させることで餌、水は自由に摂取できるようにした。

2.2 電氣的筋収縮制御システム

図2に本研究で作製・使用した電氣的筋収縮システムの概略を示す。Visual Basicにより作成したプログラムによりコンピュータからラット左大腿四頭筋へ約10 mm間隔で刺入した針電極（テルモ 26G針を使用、図1）へ電圧信号を送る。この波形に基づいて筋肉が収縮し、それにより生じた骨ひずみが力学刺激として骨形成を促進する。本システムではラットを直列に接続することで等しい電流値で複数のラットを同時刺激できるようにした。なお、ラットの数や個体差、または電極位置のわずかな違いにより回路のインピーダンスに違いが生じる。そこで、インピーダンスが異なっても大腿四頭筋へ目標電流値が流れるように、同回路内に直列に繋がれた抵抗を流れる電流値を測定し、それが目標値となるように与える電圧をフィードバック制御した。



Fig.1 A hindlimb suspended rat with needle-type electrodes inserted into the anterior muscles of left tight.

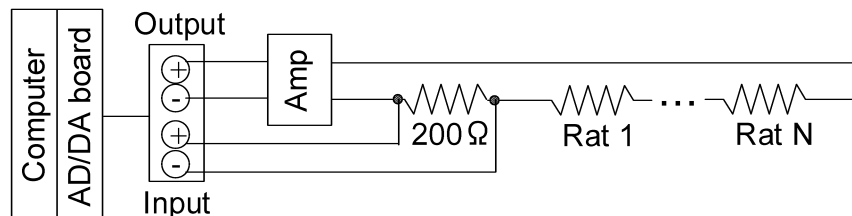


Fig.2 Electrical muscle stimulation system. Rat anterior tight muscles were connected in a series, and current was feedback-controlled to be 1.0 mA using the voltage value measured at a 200 Ω resistance.

2. 3 大腿骨ひずみの計測

後肢懸垂ラットの左大腿四頭筋へ電気刺激を与えた際に生じる大腿骨ひずみの計測を行った。実験には、ネブタール麻酔したSDラット（雌，12週齢，体重213g）を用いた。骨ひずみは、左足大腿骨骨幹中央部前方表面に貼り付けた箔ひずみゲージ（KYOWA，gage length 0.2 mm）により検出した。ひずみ信号は、ひずみアンプ（KEYENCE，NR-ST04）を介して1 kHzのサンプリング速度でコンピュータへ転送した。このように計測された16秒間のデータに対し解析を行った。電気刺激波形として、(1) パルス変調した1 Hzの正弦波（パルス幅521 μsec，デューティー比50%），(2) 準ホワイトノイズ，(3) 正弦波と準ホワイトノイズを重ねあわせたものを用いた（図3）。(1)の波形は、歩行時の筋収縮挙動を模擬するためのものであり，(3)は、確率共振現象の効果が期待できることから採用した。なお、それぞれのピーク電流値は±1.0 mAとした。

2. 4 後肢懸垂ラットへの電気刺激実験

実験ではSDラット37匹（雌，11～12週齢，体重217±12g）を用いた。電気刺激波形は、前述のひずみ計測で用いたものと同じものである（(1)をSine群，(2)をNoise群，(3)をSine+Noise群とした）。三つの刺激群の他に、ケージ内で飼育したControl群と後肢懸垂のみを行ったSham control群

を設けた。電気刺激は、1日30分間とし、4週間連続で与えた。刺激実験終了後、左右の大腿骨および大腿四頭筋を摘出し、骨密度、筋量を各群間で比較した（各群：n=5~12）。骨密度評価では、摘出大腿骨を単純X線撮影し、得られたX線像の平均輝度をPhotoshopにより算出し、それを同時撮影したアルミニウム製ファントムのスケール値へ変換した値を評価パラメタとして用いた。筋量の評価は、電子天秤を用いた重量計測より行った。得られたデータに対し、分散分析による有意差検定を行い、有意な場合はDunnet法によりControl群に対する違いを各群で調べた。なお、検定の有意水準は5%とし、統計解析にはKaleidaGraph（HULINKS）を使用した。

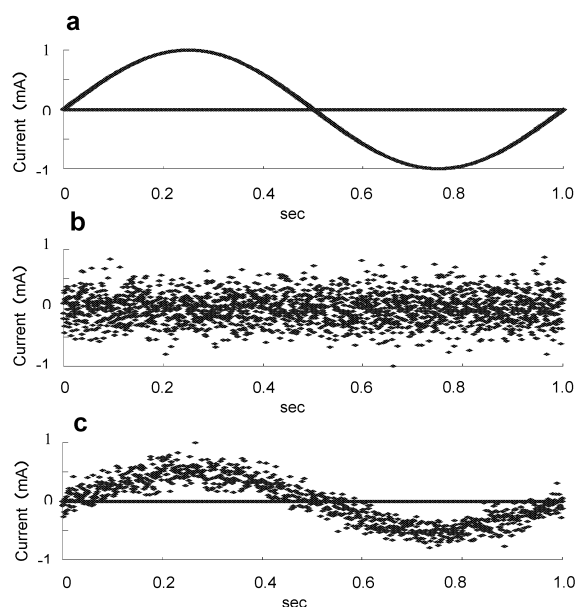


Fig.3 Waveforms of electrical stimulation to left anterior tight muscles with an amplitude of 1.0 mA. (a) Pulse-modulated sine at 1Hz, (b) Quasi-white noise, (c) Sine + Noise ((a) combined with (b)).

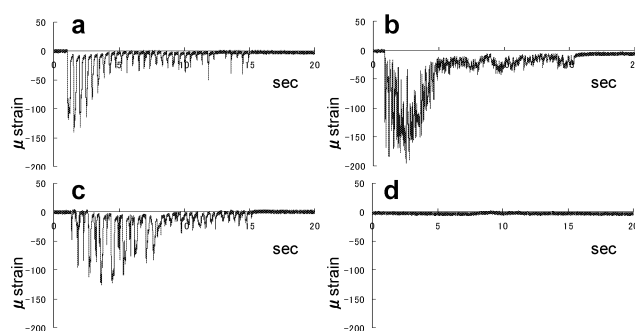


Fig.4 Strain waveforms on the anterior surface of femoral mid-shaft induced by electrically-controlled muscle contraction. (a) Pulse-modulated sine at 1 Hz, (b) Quasi-white noise, (c) Sine + Noise ((a) combined with (b)), (d) non stimulated (sham control).

3. 実験結果及び考察

3.1 大腿骨ひずみ計測

骨ひずみ計測結果を図4に示す。大腿四頭筋を電気刺激し、筋収縮させることにより、大腿骨前方表面には圧縮ひずみのみが生じた。これは大腿四頭筋の収縮により大腿骨に前方向の曲げが生じたためからだと考えられる。いずれの電気刺激波形に対しても刺激開始から5~8秒間は100~200 μ strain程度のピークひずみが観察されたが、その後、ひずみ値は、約4分の1に低下した。これは、筋疲労による収縮力の低下が原因と考えられる。

3.2 後肢懸垂ラットへの電気刺激実験

図5は各群における大腿四頭筋の重量を示したものである。Control群に比べSham control群は、筋重量が約34%低く、後肢懸垂による筋量の有意な減少が確認できた(p<0.001)。またどの刺激群においても、電気刺激を与えていない右側の大腿四頭筋では同様に有意に筋重量が減少していた(図5a)。一

方、電気刺激を与えた左側においても Control 群より筋重量が小さいものの、Sham control 群よりは平均値が高く、Sine 群を除いて Control 群との有意差は確認されなかった (図 5b)。図 6 は、各群における骨密度をファントムスケール値で示したものである。Sham control 群は Control 群に比べスケール値が約 7.7% 低く、後肢懸垂による有意な骨密度の減少が確認できた ($p < 0.05$)。どの刺激群においても、刺激を与えていない右側ではスケール値の減少が起こった (図 6a)。なお Sine+Noise 群では Control 群との有意差は確認できなかった。一方、電気刺激を与えた左側においてもスケール値の減少は起こるものの Control 群との有意差は無かった (図 6b)。特に Sine+Noise 群が最も Control 群との差が小さかった。

以上の結果は、電氣的筋収縮を利用した骨の力学刺激は後肢懸垂により生じる骨密度、筋肉減少を抑制する効果があることを示している。特に、単純な正弦波刺激よりもノイズ振動を含む刺激の方がより効果的であると考えられた。しかしながら、最も効果的に骨形成を促進する刺激条件の決定には電気刺激時の筋疲労やノイズ振動の確率共振現象への関与についてのさらなる調査が必要である。

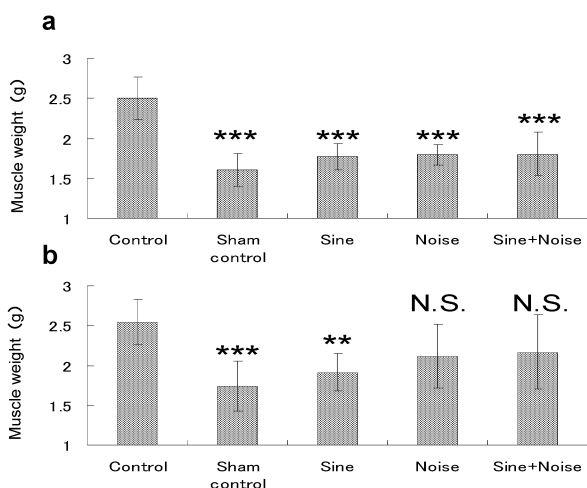


Fig.5 Effect of electrical muscle stimulation on the weight of quadriceps femoris. (a) Non-stimulated right muscles. (b) Stimulated left muscles. Symbols: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, N.S. no significant difference, versus control.

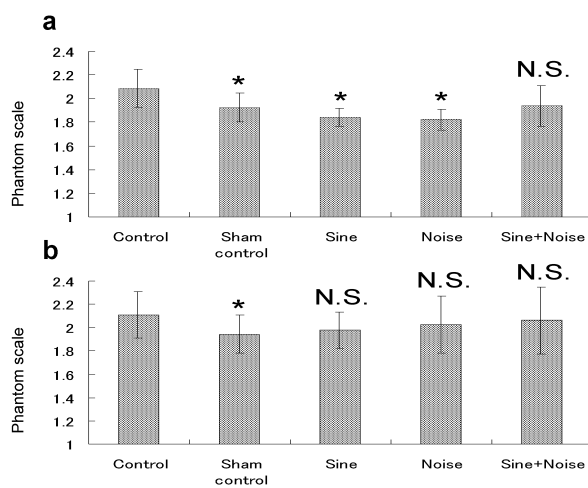


Fig.6 Effect of electrical muscle stimulation on femoral bone density. (a) Non-stimulated right femur. (b) Stimulated left femur. Symbols: * $p < 0.05$, N.S. no significant difference, versus control.

4. 結言

本研究では、電氣的筋収縮制御により後肢懸垂ラットにおいて生じる大腿骨密度および大腿四頭筋量の減少が抑制されることを確認した。また、通常正弦波刺激よりもノイズ振動刺激またはノイズ振動と正弦波を組み合わせた刺激の方がより高い抑制効果を持つと考えられた。

参考文献

1) Tanaka, S.M., et al.: FASEB Journal, Vol.17, No.2, pp.313-314, 2003.

謝辞

本研究は、平成 18 年度学長戦略経費 (若手の萌芽的研究) により行われた。