

2020年度（第45回）学術研究振興資金 学術研究報告

学 校 名	同 志 社 大 学	研究所名等	共 同 研 究	
研 究 課 題	宇宙生体医工学を利用した健康寿命の延伸を目指す 統合的研究		研 究 分 野	工 学
キ ー ワ ー ド	①抗重力筋活動 ②メタボリックネットワーク ③リハビリテーションデバイス ④健康寿命 ⑤脳活動 ⑥活性酸素 ⑦宇宙放射線			

○研究代表者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
辻 内 伸 好	理 工 学 部	教 授	抗重力筋活動促進装置の開発

○研究分担者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
大 平 充 宣	研 究 開 発 推 進 機 構	客 員 教 授	神経・筋の適応機構・抑制策の追究
井 澤 鉄 也	ス ポ ー ツ 健 康 科 学 部	教 授	骨格筋—脂肪組織間のメタボリックネットワークの 解明
櫻 井 芳 雄	脳 科 学 研 究 科	教 授	抗重力活動と脳・神経系関連の追及
加 藤 久 詞	研 究 開 発 推 進 機 構	特 別 研 究 員	骨格筋—脂肪組織間のメタボリックネットワークの 解明
河 野 史 倫	松 本 大 学 大 学 院 科 健 康 科 学 研 究 科	准 教 授	神経・筋の適応機構・抑制策の追究
大 平 宇 志	近 畿 大 学 医 学 部	助 教	神経・筋の適応機構・抑制策の追究

宇宙生体医工学を利用した健康寿命の延伸を目指す統合的研究

1. 研究の目的

(1) 超高齢社会を迎えた我が国においては、加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）や骨粗鬆症などによるロコモティブシンドローム（運動器障害）の増加が見られ、また身体の不活動やエネルギー消費のアンバランスにより糖尿病や高血圧を発症するメタボリックシンドローム（代謝障害）も増加している。それらの予防と改善のためにはこれらの身体諸機能の低下が起こる原因の解明と対応策の構築が必須である。ロコモティブシンドロームの最大の原因は抗重力筋活動の低下・抑制にある。抗重力筋活動抑制は筋萎縮のみならず、脳における遺伝子やタンパク質発現の変化等も誘発するとされている。さらに、抗重力筋などの骨格筋は脂肪組織の代謝と相互作用していることから、骨格筋の萎縮はメタボリックシンドロームやサルコペニア肥満に繋がっている。一方、身体諸機能の低下は宇宙環境滞在などの微小重力環境下で助長されることが分かっており、微小重力環境暴露によってロコモティブ・メタボリック両シンドロームの進展過程が増幅されることも分かっている。すなわち、微小重力環境を利用した研究は、両シンドロームの原因と対応策を追究するうえで格段に優れており、地球上での微小重力の模擬環境下や宇宙空間での身体諸機能を追究する「宇宙生体医工学」を応用することで、地球上における健康長寿の獲得を目指した研究が可能となることから、次の各分野において研究に取り組む。

- ①生理学：ラットやマウスにおける重力レベルに応じた発育や老化、日常生活における抗重力筋の張力発揮、運動神経活動や代謝活性レベルが、抗重力筋、脳・運動神経の可塑性に及ぼす機構を追求する。老化や身体活動抑制は、生体に悪影響を及ぼす活性酸素産生を助長し、宇宙環境では、長期間飛行中の宇宙放射線被曝も憂慮される問題である。そこで、マンガン・スーパーオキシド・ディスムターゼ (MnSOD) 等を使ったこれらの抑制処方解明も目指す。
- ②生化学：骨格筋－脂肪組織間のクロストークを仲介する生理活性物質の発現・分泌に及ぼす抗重力筋活動や不活動、老化の影響を追究し、その調節機構の詳細と新規調節物質の同定、ならびに脂肪組織の脱分化・形質転換や体脂肪量・分布を決定する因子を明らかにするための、脂肪由来幹細胞 (ADSC) の分化調節に及ぼす影響を解明する。こうした知見から、肥満症の予防や治療（新規運動療法の提案や創薬）に貢献する基盤的知見を提供し、メタボリックシンドロームを防止・抑制する処方策の開発に繋げる。
- ③神経科学：抗重力筋活動抑制や運動が脳や神経系に及ぼす影響を解明する。動物の筋活動や運動機能の計測と神経回路の活動を測定する電気生理学および免疫組織化学を組み合わせることで、身体機能と脳機能の相互作用を明らかにし、身体運動の負荷により生じる神経細胞の活動や新生を解析することで、衰えた脳機能を活性化するための身体トレーニング法や新たな運動療法、リハビリテーション方策を提案する。
- ④生体医工学：アメリカ航空宇宙局ジョンソンスペースセンター (NASA-JSC) 保有の重力免荷能動制御システム (ARGOS) や反重力トレッドミル、弾道飛行実験による微小・低重力模擬環境下で、歩行やランニングの実験を行い、ウェアラブルな歩行解析システムを使って、下肢抗重力筋の活動状態と機能発揮状況をより詳細に解明する。下肢抗重力筋に有効な刺激や負荷を与え、足首を積極的に動かすことで、自分の意思で歩行面を蹴ることが可能な自走式トレッドミルを開発し、有人探査時の宇宙飛行士の運動処方や飛行前歩行訓練に役立つ新規トレーニング方法の提案、リハビリテーション処方や装置の開発に繋げる。

2. 研究の計画

(1) ①②③の動物実験による基礎研究での検証と④での歩行解析などによるヒトの活動状況の研究により新規の運動療法や装置の開発を目指す。

①生理学：成熟期オスWistar Hannoverラットにおける16日間の後肢懸垂中、毎日MnSODを腹腔内投与する群としない群、およびケージ内飼育群におけるヒラメ筋や脳の特徴を比較して、抗重力筋の機械的張力発揮抑制に伴う筋線維萎縮や速筋化等における活性酸素産生およびその除去効果を追求する。

②生化学：2020年度はADSCの分化に及ぼす重力の影響に焦点を定めるため、微小重力環境下におけるADSCの分化調節機構の解明と、分化した脂肪細胞から分泌される新規候補アディポカイン（ノンコーディングRNAを含む）の探索を行う。さらに、身体活動・微小重力環境下で得た結果と対比させながら、身体不活動（①で作製した後肢懸垂ラット）がADSCの分化に及ぼす影響を明確にする。

③神経科学：ラットに自発的運動を一定時間行わせ、運動中と運動前後の身体方向や動作速度を精密に計測する。その際の抗重力筋の変化をリアルタイムで測定すると同時に運動野と大脳基底核の神経細胞の活動も測定し、それらの結果から、実験システムを最終的に確立する。

④生体医工学：歩行運動解析を表面筋電位も含めて実施し、下肢運動データと足底圧中心点におけるピーク値と発生時間、荷重の積分値、各関節の消費エネルギーを求め、歩行評価指標についてさらにデータを蓄積する。進行方向1軸重力免荷能動制御システムを開発する。また、反重力トレッドミルを用い、同志社大学で実施可能な宇宙環境模擬実験結果と「ARGOS」による実験結果を比較することで、両者の相違点を明らかにする。

①②③では、模擬低重力環境下でラットの細胞と脳に及ぼす影響を明らかにし、運動時の脳活動を計測可能なシステムを開発する。このシステムをヒトの運動時のデータ計測に応用することで、④の反重力トレッドミルと「ARGOS」実験の相違点をより明確に分析することが可能となる。

3. 研究の成果

(1) ①生理学、②生化学、③神経科学、④生体医工学の4つの研究テーマ毎に、個々の成果を導出した。

①生理学：オランダ・ノールトウェイク市に設置されたヨーロッパ宇宙技術研究センター（ESTEC）における動物用遠心機を用いたマウスの30日間にわたる3-G負荷実験は、COVID-19感染拡大の影響により延期となった。オスWistar Hannoverラットにおける老化および身体活動減少に伴う活性酸素産生増大による生体諸機能への悪影響の抑制が、骨格筋等の特性に及ぼす影響を追求する実験を実施し、骨格筋の分析に着手している。ラット後肢の遅筋（ヒラメ筋）と速筋（足底筋）のアキレス腱を交互に接続した場合の筋の反応を追求した実験の分析も実施した。

②生化学：微小重力（simulated microgravity、SMG）環境下におけるADSC分化実験は概ね順調に進み、次のような新規知見を得た。9週間の運動トレーニングを実施したラットの皮下脂肪組織由来ADSCはSMG環境に暴露すると1G環境下に比べ脂肪分化が促進し、RNA-seqに対応したGOエンリッチメント解析ならびにKEEGパスウェイ解析の結果、運動トレーニングは細胞骨格や細胞接着パスウェイに関連する遺伝子の発現を強く修飾することが明らかになった。とりわけ、インテグリンやその下流の分子群の発現が運動トレーニングによって有意に増加し、これらの分子群が運動の「標的分子」に含まれている可能性が浮き彫りにされた。しかしながら、内臓脂肪組織由来ADSCと皮下脂肪組織由来ADSCの分化能の違いを明らかにするには至らなかった。

脂肪組織-骨格筋のメタボリックネットワークを仲介する新規アディポカイン探索については、皮下脂肪組織由来ADSCから放出されるエクソソームのmiRNAマイクロアレイ解析を行い、miRN-325-5pが運動トレーニングによって有意に増加することを発見した。このエクソソーム内miRN-325-5pを抽出し、マウス由来筋芽細胞株C2C12と共培養したところ、インスリン刺激によるインスリンシグナルの有意な増強が起こることを明らかにした。ADSCの分化能に及ぼす老化・運動・薬理的介入の影響を検討予定であった、老齡ラットのメラトニン投与または自発運動の介入実験には至らなかった。しかし、前年度から引き続き実施された研究、「運動トレーニングや肥満がADSCの多分化能や細胞内代謝プロファイルに及ぼす影響」、「小脳における炎症性サイトカイン発現変化などの解明」、「Hox遺伝子と褐色脂肪細胞の脱共役タンパク質発現」、「運動トレーニングによる脂肪分解反応増強機構と時計遺伝子発現リズムとの関係」などの成果は誌上発表に結びついた。

- ③神経科学：ラットの運動・筋活動・神経細胞活動を精細に同時計測するシステムを開発した。小型の3D深度カメラを改良し、加速度センサー、ジャイロセンサー、ヘッドアンプを一体化した超小型の集積回路を作製した。そのシステムを活用し、ラットの微細な運動と運動野・大脳基底核の神経細胞活動の対応について解析を進め、特に抗重力筋の活動抑制や活動促進が脳活動に及ぼす影響についても解析を開始した。運動-筋活動-神経細胞活動の関係を明らかにしながら、脳機能を活性化するためのトレーニング法やリハビリテーション法についても検討を開始した。これらの実験システムの開発には生体医工学グループから助言があり、実験も連携しながら進めている。
- ④生体医工学：重力免荷能動制御システムの第1次試作を完了し、重力制御アルゴリズムとして「速度ベース型出力フィードバック制御」を開発して搭載した。60kgのダミーウェイトを搭載してシステムの動特性を計測し、振幅依存性が生じるものの歩行制御が可能であることを確認した。安全性を向上するためフェールセーフ機構の改造を実施するとともに、ヒトの懸架をサポートするためのジンバル装置に第1次試作を実施しており、年度末に納入される。本装置を用いれば、空間的な制約を受けることなく負荷状態や関節角度、表面筋電位に基づく下腿骨格筋群の筋活動量を計測し、反重力トレッドミルの解析結果との比較が可能となる。
開発したシングルベルト式の負荷制御型トレッドミルに一定負荷を与えることで、下肢三頭筋の筋活性度が向上できることを確認し国際学会で成果を公表した。リハビリテーションに適した負荷制御アルゴリズムを開発するため、歩行周期に対して様々な負荷パターンで実験を行い、疲労負荷が少なく筋活動度が向上できる負荷パターンが有ることを確認した。今後、被験者の数を増やすことで、最適な負荷パターンを探索する。
臥床状態で歩行状態を模擬し、アクチュエータをモータとし、ベルト駆動を導入することで足関節をアクティブに動作可能なリハビリテーション装具の仕様検討を完了した。
③のマウス用運動負荷装置を用いて得られた抗重力筋と神経活動の相互関係の実験結果に基づき、重力免荷能動制御システムを用いてヒトの運動負荷を計測することで、例えばリン酸化低下を筋収縮による機械的刺激で防ぐために必要な張力発揮量や神経細胞の活動などの定量的な結果を有効に活用する。

4. 研究の反省・考察

(1) 本研究プロジェクトは学内に運営委員会をおき、自己評価、外部評価をふまえて研究の進捗を点検、次年度の計画に反映させる体制をとり、研究計画の変更などにも応じた研究のマネジメントを実施している。

2020年度は、当初予定のESTECの施設を利用した共同実験が、COVID-19感染拡大の影響等で中断している。海外連携機関とは情報交換を引き続き実施し、国内でオスWistar Hannoverラットにおける老化および身体活動減少に伴う活性酸素産生増大による生体諸機能への悪影響の抑制が、骨格筋等の特性に及ぼす影響を追求した。

また、NASA-JSCとの共同研究についても、上述の状況により、当初計画から研究の遅れが懸念されるが、NASA-JSCでの実験に替えて、国内での負荷制御の実験に対応する重力免荷能動

制御システムの開発へ計画を見直し、試作を完了した。

海外研究機関に出向いて実験する方法は、次年度も厳しい状況が続くことが懸念されるため、国内での研究に重点を置き、プロジェクト内の成果の導出に繋げる予定である。

負荷制御型トレッドミルの制御アルゴリズムは、既に使用されている床反力計が搭載されたトレッドミルであれば搭載可能であるため、研究成果の公開を進め、リハビリテーション機関等への導入を展開する予定である。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Kawano, F., T. Ohira, K. Goto, and Y. Ohira. Role(s) of gravitational loading on the growth and development of neuromuscular properties. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*, 2020, V. 54, No 6, p. 73-79. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-6-73-79.
- ② Osawa, S., Kato, H., Maeda, Y., Takakura, H., Ogasawara, J., and Izawa, T. Metabolomic profiles in adipocytes differentiated from adipose-derived stem cells following exercise training or high-fat diet. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2):966, 2020.
Kato, H., Ogasawara, J., Takakura, H., Shirato, K., Sakurai, T., Kizaki, T., and Izawa, T. Exercise training-enhanced lipolytic potency to catecholamine depends on the time of the day. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(18):6920, 2020.
Kato, H., Ario, T., Kishida, T., Tadano, M., Osawa, S., Maeda, Y., Takakura, H., and Izawa, T. Homeobox A5 and C10 genes modulate adaptation of brown adipose tissue during exercise training in juvenile rats. *Exp. Physiol.*, 106(2):463-474, 2020.
Sugiyama, A., Kato, H., Takakura, H., Osawa, S., Maeda, Y., and Izawa, T. Effects of physical activity and melatonin on brain-derived neurotrophic factor and cytokine expression in the cerebellum of high-fat diet-fed rats. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 40(3):291-296, 2020.
- ③ Shiotani, K., Tanisumi, Y., Murata, K., Hirokawa, J., Sakurai, Y. and Manabe, H. (2020) Tuning of olfactory cortex ventral tenia tecta neurons to distinct task elements of goal-directed behavior. *eLife*, 9, e57268.
Ohnuki T., Osako Y., Manabe H., Sakurai Y., Hirokawa J. (2020) Dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons supports coherent representations between task epochs. *Communications Biology*, 3, article 464.
Sakaguchi, Y. and Sakurai, Y. (2020) Left-right functional difference of the rat dorsal hippocampus for short-term memory and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 382, 112478.
Ishikawa, J., Sakurai, Y., Ishikawa, A. and Mitsushima, D. (2020) Contribution of the prefrontal cortex and basolateral amygdala to behavioral decision making under reward/punishment conflict. *Psychopharmacology*, 237,639-654.
Song, K., Takahashi, S. and Sakurai, Y. (2020) Reinforcement schedules differentially affect learning in neuronal operant conditioning in rats. *Neuroscience Research*, 153, 62-67.
Takamiya, S., Yuki, S., Hirokawa, J., Manabe, H. and Sakurai Y. (2020) Dynamics of memory engrams. *Neuroscience Research*, 153, 22-26.
- ④ Y. Nakamichi, N. Tsujiuchi, A. Ito, K. Hirose and A. Kondo. Dynamic motion analysis using a wearable sensor system in a stabilometer installed with generation function of disturbance from a floor. *Proceedings 2020*, 49, 164, ISEA 2020 [DOI: 10.3390/proceedings2020049164] (2020)
Y. Ouchi, N. Tsujiuchi, A. Ito and K. Hirose. Gait Analysis Using Load-Controlled Single- and Split-Belt Treadmills. *Proceedings 2020*, 49, 48, ISEA 2020 [DOI: 10.3390/proceedings2020049048] (2020)
A. Kondo, K. Hirose, N. Tsujiuchi and A. Ito. Motion and Force Analysis in Load Control Type Treadmill Using Wearable Sensor System. *Proceedings 2020*, 49, 14, ISEA 2020, [DOI: 10.3390/proceedings2020049014] (2020)
H. Okabe, Tak Ohira, F. Kawano, L. Ohira, Tomo Ohira, K. Kamibayashi, K. Goto, H. Naito, and Y. Ohira. Role of active plantar-flexion and/or passive dorsi-flexion of ankle joints as the countermeasure for unloading-related effects in human soleus. *Acta Astronautica* 175 174 – 178, 2020年10月
J. Zhang, H. Murai, A. Ito, N. Tsujiuchi, T. Inoue, K. Murakami, F. Hanzawa, K. Kishimoto, and J. Ozawa. Assist Timing Decision Method for Wire Type Walking Assist Suit by Hip Joint Angular Acceleration. *Proceedings of 2020 IEEE 9th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE) (1570656570.pdf)*, (2020), pp.795~798

(2) 口頭発表

- ① 大平充宣 「抗重力筋や脳の特異調節における筋活動由来の感覚神経の関与」 体力科学 70 (1)、第75回日本体力医学会・特別講演。(誌上発表)
- ② 加藤久詞、井澤鉄也 「脂肪由来間葉系幹細胞の分化機構に及ぼす運動トレーニングの影響」第

98回日本生理学会大会・第126回日本解剖学会総会・全国学術大会合同大会シンポジウム（肥満症の病態整理とエネルギー代謝機構）、名古屋、2021年3月28日、（WEB開催）

大澤晴太、加藤久詞、前田優希、只野愛実、井澤鉄也 「ラット脂肪由来幹細胞の脂肪細胞への分化に及ぼすL-leucineの影響：高脂肪食摂取および運動トレーニングの影響」、第74回日本栄養・食糧学会大会（宮城，仙台）（誌上開催）

高倉久志、高橋和也、須藤みず紀、安藤創一、加藤久詞、大澤晴太、井澤鉄也 「持久的運動後に短時間低酸素曝露を行うトレーニングプロトコルが骨格筋有酸素性代謝能力に及ぼす影響について」、第75回日本体力医学会大会（鹿児島）（WEB開催）

高倉久志、井澤鉄也 「低酸素環境と運動トレーニングの様々な組み合わせが筋組織での酸素供給系及び利用系に及ぼす影響について」、第28回日本運動生理学会大会（沖縄）

③ 大迫優真、大貫朋哉、眞部寛之、櫻井芳雄、廣川純也（2020）ラット視覚皮質における内的な感覚状態のポピュレーション表現 第43回日本神経科学大会（動画配信方式）、2020年7月29日－8月1日

大貫朋哉、大迫優真、櫻井芳雄、廣川純也（2020）選択方向の神経表象は嗅周皮質における神経細胞の動的協調によってイベント間で保持される 第43回日本神経科学大会（動画配信方式）、2020年7月29日－8月1日

谷隅勇太、塩谷和基、廣川純也、櫻井芳雄、眞部寛之（2020）嗅皮質亜領域ごとに異なる、匂い－行動シーン応答 第43回日本神経科学大会（動画配信方式）、2020年7月29日－8月1日

塩谷和基、谷隅勇太、廣川純也、櫻井芳雄、眞部寛之（2020）風味弁別に内側前頭前野が重要な役割を果たす 第43回日本神経科学大会（動画配信方式）、2020年7月29日－8月1日

④ 張浚源、村井大海、辻内伸好、伊藤彰人、井上剛（産業技術総合研究所）、小澤順（産業技術総合研究所）、村上健太（パナソニック）、半沢文也（ATOUN）、岸本一昭（ATOUN）股関節角度に基づくワイヤ型アシストスーツのアシストタイミング決定手法の提案、[日本機械学会Dynamics and Design Conference 2020（2020.9）]

伊藤和朗、廣瀬圭（テック技販）、伊藤彰人、辻内伸好、近藤亜希子（テック技販）、仲道泰洋 ウェアラブルセンサシステムを用いた関節トルク推定の歩行解析への適用に関する研究、[日本機械学会シンポジウム：スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス2020（2020.11）]

辻裕志、辻内伸好、伊藤彰人、太平充宣、上林清孝 荷重免除時の歩行動作が筋活動に与える影響、[日本機械学会2020年度年次大会（2020.9）]

吉見恭平、廣瀬圭（テック技販）、辻内伸好、伊藤彰人、仲道泰洋 帯状慣性センサを用いたカーブ時の座面形状推定、[日本機械学会シンポジウム：スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス2020（2020.11）]

北野敬祐、竹田正樹（同志社大学スポーツ健康科学部）、友野一希（同志社大学スポーツ健康科学部）、近藤亜希子（テック技販）、辻内伸好、廣瀬圭（テック技販）慣性センサを用いたフィギュアスケート・ジャンプの回転軸推定と解析に関する研究、[日本機械学会シンポジウム：スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス2020（2020.11）]

廣瀬圭（テック技販）、友野一希（同志社大学スポーツ健康科学部）、近藤亜希子（テック技販）、辻内伸好、北野敬祐、竹田正樹（同志社大学スポーツ健康科学部）慣性センサ・地磁気センサを用いたIEKF・クォータニオンによるフィギュアスケート・ジャンプにおける回転軸推定の3次元化に関する研究、[日本機械学会シンポジウム：スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス2020（2020.11）]

西片雄斗、辻内伸好、伊藤彰人、廣瀬圭（テック技販）、平野貴司 低重力環境模擬のための吊り上げ式免荷重装置の開発、[日本機械学会関西支部第96期定時総会講演会（2021.3）]

大島惇史、村井大海、若原卓、辻内伸好、上林清孝 「スプリット型トレッドミル歩行による筋間コヒーレンスの変化」、第2回碁ひろば2020年6月13日

(3) 出版物

①

大平宇志、太平充宣 宇宙医学を地球上の健康増進に活かそう - 抗重力筋線維の反応 医学のあゆみ 276 (No. 13): 21603-21604、医歯薬出版、2021

②なし

③

櫻井芳雄（2021）第12章 脳と機械をつないだときに－脳エンハンスメントの未来 同志社大学良心学研究センター（編）良心から科学を考える 岩波書店（東京）、pp. 147-158

④なし