

2021年度（第46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	
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 健康科学研究科	准 教 授	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

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

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：オスWistar Hannoverラットの老化に伴う骨格筋特性の変化を、MnSOD投与で抑制できるか追究する。15か月齢のラットにおける特性と、2-3か月間のMnSODまたはPBS投与群と比較する。

②生化学：これまでの研究において候補となった鍵遺伝子をノックアウトまたは過剰発現させたADSCを作成し、脂肪細胞への分化能を確認する。候補となった新規アディポカインの生理作用を検討し、脂肪組織-骨格筋のメタボリックネットワークを解明する。

③神経科学：ラットに自発的運動を一定時間行わせることで抗重力筋の活動を賦活し、同時に運動野と大脳基底核の神経細胞活動を測定することで、抗重力筋の賦活に伴う脳活動の変化を定量化する。抗重力筋の活動と脳活動の相関について統計的に解析する。

④生体医工学：試作した「重力免荷能動制御装置」と移動式フォースプレートを組み合わせ、歩行実験により得られた情報を入力して、Hillタイプの全身の筋骨格シミュレーションによる逆運動解析を実施し、低重力下での歩行形態と下肢骨格筋の発揮筋力の関係を明らかにする。筋骨格シミュレーションによる低重力下の歩容を再現することで、廃用性筋萎縮の原因を明らかにし、予防と回復に有効な評価指標を確立する。開発した「シングルベルト式トレッドミル」の、下肢抗重力筋への負荷が効果的となる駆動制御アルゴリズムを開発し、その有効性を検討する。

3. 研究の成果

①生理学：オス老化促進マウスにおける老化に伴う活性酸素産生およびX線照射による生体への悪影響を、MnSOD投与で抑制する実験における骨格筋の反応を追求した。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、骨格筋の分析を実施。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、分析を実施。

これまで実施された動物を使った宇宙実験で、地球帰還後に採取された抗重力筋に損傷が見られたことから、その原因の解明と防止策の開発を目指して、2020年度に同志社大学訪知館実験室に整備した動物用遠心機を利用した実験を実施した。2021年度発表のマウスを使った宇宙実験 (npj Microgravity 7: 34, 2021. doi: 10.1038/s41526-021-00164-6) のスケジュール等に合わせて、30日間の後肢懸垂による抗重力筋活動抑制後、各種レベルの過重力暴露後、抗重力筋であるヒラメ筋の採取・分析を進めている。引き続き学外メンバーと共同にて、2022年度に分析結果をとりまとめる。

また、損傷や萎縮からの骨格筋の再生促進に温熱刺激が有効であるという知見を得ているため、2021年度実施したbupivacaine注入により損傷を誘発したラットヒラメ筋の再生に関する論文投稿に向けて追加実験を実施した。分析は2022年度も進行中である。

②生化学：皮下脂肪組織由来ADSCの脂肪分化能の静水圧負荷に対する応答性を検討したところ、脂肪分化のマスターレギュレーターであるペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) γ タンパク質の発現量が静水圧と正の相関を示し、回帰直線の傾きは運動トレーニング群で対照群と比較して有意に小さくなることが分かった。さらに、内臓脂肪組織由来ADSCについて皮下脂肪組織由来ADSCと同様に、SMG環境と1G環境下における脂肪分化後のRNA-seq解析を行った。GOエンリッチメント解析ならびにKEGGパスウェイ解析の結果、内臓脂肪組織由来ADSCにおいても、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が運動トレーニングの修飾を受けるが、内臓脂肪組織由来ADSCでは、皮下脂肪組織由来ADSCとは異なり、とりわけDNAの発現や複製に関わる経路が運動トレーニングによって強く影響を受けていることが明らかとなった。こうした運動トレーニングの影響は、運動トレーニングラットのADSCをSMG環境下で培養すると、ほぼ消失することがわかった。以上の結果は、新規かつ非常に興味深い知見であるため、2022年度にさらに実験を進め、より堅牢な研究

成果として学会発表、誌上発表を行う予定である。

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さらに小型化して完成させた。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、ラットの微細な運動と運動野の神経細胞活動を同時記録し、その関係について解析を進めた。特に微細な運動計測については、④のグループから助言を得て、より高精度で小型化を進めた。また①のグループと共同で、弾道飛行中のラットから脳活動を記録する準備を進めた。さらに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、ニューラルオペラント条件づけの方法を中心に検討した。

④低重力環境を模擬するために、人の移動に対しても目標となる荷重を常時アクティブに制御可能な、吊り上げ式免荷重装置を開発するため、制御装置の安全性、性能、制御方式の有効性の検証を実施した。PIDコントローラによって制御された本装置によって被験者を安全に免荷するために、被験者に見立てた60kgのおもりを吊り上げ、実験を行った。実験結果から本装置のモデルを同定し、同定されたモデルを用いてカスケード制御系の設計を実施した。その結果、本装置は0.10 Hzから3.0 Hzの周波数範囲で、線形なシステムであることが明らかとなり、提案したモデルおよび制御手法が妥当であることが実証された。

負荷制御型トレッドミルの適切な負荷の検証に関しては、定速トレッドミルでの歩行に比べてヒラメ筋の総筋活動量や立脚終期の足関節モーメントが増加することが明らかとなった。また、負荷パターンを調整することで、負荷量を大きくしても疲労度を抑制しながら歩行を続けられることが示唆された。

さらに、下肢装具に空気圧シリンダを取り付けたリハビリテーション装置を開発した。開発した装置には、ポテンショメータ、力覚センサを搭載し、リハビリテーションの有効性を検証可能にした。開発したリハビリテーション装置を用いて、ヒラメ筋、腓腹筋を効果的に刺激するリハビリテーション方法を実験により検討した。実験の結果、開発したリハビリテーション装置を用いて空気圧シリンダによる推力に抵抗しながら運動を行うことでヒラメ筋が最も活性化し、効果的なリハビリテーションを実現できることが明らかになった。

4. 研究の反省・考察

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。

2021年度は、2020年度に引き続き、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、NASA、ARGOS機能に走行負荷制御が可能なトレッドミルを組み合わせた吊り下げ式免荷重実験装置の開発へ計画を見直し、試作を完了した。2021年度は当該制御装置の安全性、性能、制御方式の有効性の検証を実施した。

海外研究機関に向いて実験する方法は、今後も厳しい状況が続くことが懸念されるが、国内での研究に重点を置き、学内研究費を充当し、引き続き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。

5. 研究発表

(1)学会誌等

①

Ohira, T., Y. Ino, Y. Kimura, Y. Nakai, A. Kimura, Y. Kurata, H. Kagawa, M. Kimura, K. Egashira, C. Matsuda, Y. Ohira, S. Furukawa, and H. Hirano. Effects of microgravity exposure and fructo-oligosaccharide ingestion on the proteome of soleus and extensor digitorum longus muscles in developing mice. *npj Microgravity* 7: 34, 2021. doi: 10.1038/s41526-021-00164-6.

Zhang, S.*, D. Ueno*, T. Ohira, H. Kato, T. Izawa, S. Yamanouchi, Y. Yoshida, A. Takahashi, and Y. Ohira. Depression of bone density at the weight-bearing joints in Wistar Hannover rats by a simulated mechanical stress associated with partial gravity environment. *Frontiers Cell Develop. Biol.* 9: 707470, 2021. doi: 10.3389/fcell.2021.707470. *: Equally contributed authors.

Ohira, T., F. Kawano, K. Goto, and Y. Ohira. Responses of neuromuscular properties to unloading and potential countermeasures during space exploration missions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 136: 104617, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104617>.

Hasebe, R., K. Murakami, M. Harada, N. Halaka, H. Nakagawa, F. Kawano, Y. Ohira, T. Kawamoto, F.E. Yull, T.S. Blackwell, J. Nio-Kobayashi, T. Iwanaga, M. Watanabe, N. Watanabe, H. Hotta, T. Yamashita, D. Kamimura, Y. Tanaka, and M. Murakami. ATP spreads inflammation to other limbs through crosstalk between sensory neurons and interneurons. *J. Exp. Med.* 219 (6): e20212019, 2022. <https://doi.org/10.1084/jem.20212019>.

②なし

③

Yury Ivanenko; Daniel P. Ferris; Kyuhwa Lee; Yoshio Sakurai; Irina N. Beloozerova; Mikhail Lebedev. Editorial: Neural Prostheses for Locomotion. *Frontiers in Neuroscience*, 15, November 2021.

Yukitoshi Sakaguchi; Yoshio Sakurai. Paradoxical Enhancement of Spatial Learning Induced by Right Hippocampal Lesion in Rats. *Symmetry*, 13(11) 2138-2138, November 2021.

Yukitoshi Sakaguchi; Yoshio Sakurai. Disconnection between Rat's Left and Right Hemisphere Impairs Short-Term Memory but Not Long-Term Memory. *Symmetry*, 13(10) 1872-1872, October 2021.

Motoki Yamada; Yoshio Sakurai. Medial prefrontal cortex stimulation disrupts observational learning in Barnes maze in rats. *Cognitive Neurodynamics* (In press, published online), September 2021.

Shogo Takamiya; Kazuki Shiotani; Tomoya Ohnuki; Yuma Osako; Yuta Tanisumi; Shoko Yuki; Hiroyuki Manabe; Junya Hirokawa; Yoshio Sakurai. Hippocampal CA1 Neurons Represent Positive Feedback During the Learning Process of an Associative Memory Task. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15(article 718619), September 6, 2021.

Tomoya Ohnuki; Yuma Osako; Hiroyuki Manabe; Yoshio Sakurai; Junya Hirokawa. Over-representation of fundamental decision variables in the prefrontal cortex underlies decision bias. *Neuroscience Research*, 173, 1-13, December 2021.

Yuma Osako; Tomoya Ohnuki; Yuta Tanisumi; Kazuki Shiotani; Hiroyuki Manabe; Yoshio Sakurai; Junya Hirokawa. Contribution of non-sensory neurons in visual cortical areas to visually guided decisions in the rat. *Current Biology*, 31, 1-13, July 12, 2021.

Yuta Tanisumi; Kazuki Shiotani; Junya Hirokawa; Yoshio Sakurai; Hiroyuki Manabe. Bi-directional encoding of context-based odors and behavioral states by the nucleus of the

lateral olfactory tract. *iScience*, 24(4) 102381-102381, April 2021.

④

K.Kitano, A.Ito, and N.Tsujiiuchi. Analysis of Dexterity Motion by Singular Value Decomposition for Hand Movement Measured Using Inertial Sensors. 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (0952.pdf), pp.7143-7146, November 2021. (査読付国際会議議事録)

A.Oshima, T.Wakahara, Y.Nakamura, N.Tsujiiuchi, and K.Kamibayashi. Time-series changes in intramuscular coherence associated with split-belt treadmill adaptation in humans. *Experimental Brain Research*, Vol.239 [DOI: 10.1007/s00221-021-06127-3], pp.2127-2139, July 2021.

(2) 口頭発表

①なし

②

加藤久詞, 大澤晴太, 高倉久志, 井澤鉄也, 「運動トレーニングによって脂肪由来幹細胞から分泌されるエクソソームが脂肪分化に及ぼす影響」、第76回日本体力医学会大会(三重)、2021年9月17日～19日

大澤晴太, 加藤久詞, 高倉久志, 井澤鉄也, 「脂肪由来幹細胞の分化シグナルに及ぼす運動の影響」、第76回日本体力医学会大会(三重)、2021年9月17日～19日

加藤久詞, 井澤鉄也, 「運動刺激による褐色脂肪組織の変容」、シンポジウム①『褐色脂肪を基軸とする新たな健康戦略』、第40回日本臨床運動療法学会学術集会(京都)、2021年9月11日～12日

加藤久詞, 井澤鉄也, 「時間運動学を基盤とした持続的運動トレーニングの最適な実施タイミング」、シンポジウム4『身体機能の最適化・最大化を目指した若手研究者による最新の基礎運動生理学』、第29回日本運動生理学学会大会(東京)、2021年8月20日～21日

③

櫻井芳雄 シン・ブレインマシンインターフェイス—神経活動のオペラント条件 日本行動分析学会第30回年次大会、2021年08月28日

④

寺川翔, 辻内伸好, 伊藤彰人, 大島裕子, 青井伸也(京都大学), 土屋和雄(京都大学) その場歩行とその場走行の遷移現象の解析 第65回システム制御情報学会研究発表講演会、2021年5月

黒川美月, 辻内伸好, 伊藤彰人, 迫田空 筋骨格モデルを用いたトラクタの乗降性評価 日本機械学会2021年度年次大会、2021年9月

友國佑哉, 辻内伸好, 伊藤彰人, 大内陽, 廣瀬圭(久留米工業大学) 負荷制御型トレッドミルの負荷パターンが下肢へ与える影響評価 日本機械学会2021年度年次大会、2021年9月

松岡大成, 辻内伸好, 伊藤彰人, 安田和磨, David Gonzalez Pomares 慣性センサによる手首推定位置に基づいたロボット遠隔教示システムの構築 日本機械学会 Dynamics and Design Conference 2021、2021年9月

北野敬祐, 伊藤彰人, 辻内伸好 慣性センサによる手指動作計測結果に対する特異値分解と階層型クラスタリングを用いた手指巧緻性の解析 LIFE2020-2021 日本機械学会福祉工学シンポジウム2021、2021年9月

三間郭凱, 伊藤彰人, 辻内伸好, 北野敬祐, 植田慎也 慣性センサによるヒトの関節位置を考慮した上体運動計測モデルの構築 日本機械学会第17回「運動と振動の制御」シンポジウム、2021年12月

江上静子, 寺川翔, 大島裕子, 伊藤彰人, 辻内伸好, 青井伸也(京都大学), 土屋和雄(京都大学) 足踏み動作の力学解析—垂直床反力パターンの解析— 2021年度計測自動制御学会関西支部・システム制御情報学会シンポジウム、pp.73-74、2022年

(3) 出版物

なし