

一般演題4 O4-1

骨格筋圧挫損傷急性期においてHBOは活性窒素種を介して筋内血管新生・筋再生を促進する

山本尚輝<sup>1) 2)</sup> 小柳津卓哉<sup>1) 3)</sup> 榎本光裕<sup>1)</sup>

堀江正樹<sup>2)</sup> 大原敏之<sup>2)</sup> 塩田幹夫<sup>2)</sup>

大川 淳<sup>1)</sup> 柳下和慶<sup>2) 4)</sup>

山田実貴人<sup>2)</sup>

- 1) 東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科
- 2) 東京医科歯科大学医学部附属病院 高気圧治療部
- 3) 済生会川口総合病院 整形外科
- 4) 東京医科歯科大学 スポーツ医歯学診療センター

【背景】

高気圧酸素治療 (HBO) はスポーツ外傷に対し筋損傷の治癒を促進し<sup>1)</sup>, 腫脹や疼痛を軽減させ<sup>2)</sup>, 競技復帰期間を短縮<sup>3)</sup>するが, その作用機序はよくわかっていない。我々は作用機序解明のために骨格筋圧挫損傷ラットモデルを作成しHBOが筋再生を促進する報告<sup>4)</sup>をしている。今回我々は, HBOは末梢循環障害において血管新生を促進すると言われており, 筋損傷後血管新生は筋再生に必須であると言われていることから, その筋再生に至るプロセスの中でも血管新生に着目した。ここで筋損傷後の血管新生は, 損傷6時間後にVEGF (血管増殖因子) が上昇<sup>5)</sup>し, 損傷3日後に血管内皮細胞増殖がピークとなり<sup>6)</sup>, 損傷5日後に未熟血管が異常に増生し, 異常増生血管が調整され損傷7~14日後に成熟血管がピーク<sup>7)</sup>となり, 筋再生は7-21日後に起こる<sup>8)</sup>。また損傷後VEGFを増加させる経路の中でHBO中に増加し<sup>9)</sup>, 血管新生に関与<sup>10)</sup>していると言われている活性窒素種 (RNS) に着目し, HBOを施行することでRNSが増加し, 血管新生が促進されることで筋再生が促進するという仮説をたて, これを調査した。そのため本研究の目的は, 骨格筋圧挫損傷ラットモデルを用いて, HBOがRNSを介して血管新生・筋再生を促進するかどうかを調査することである。

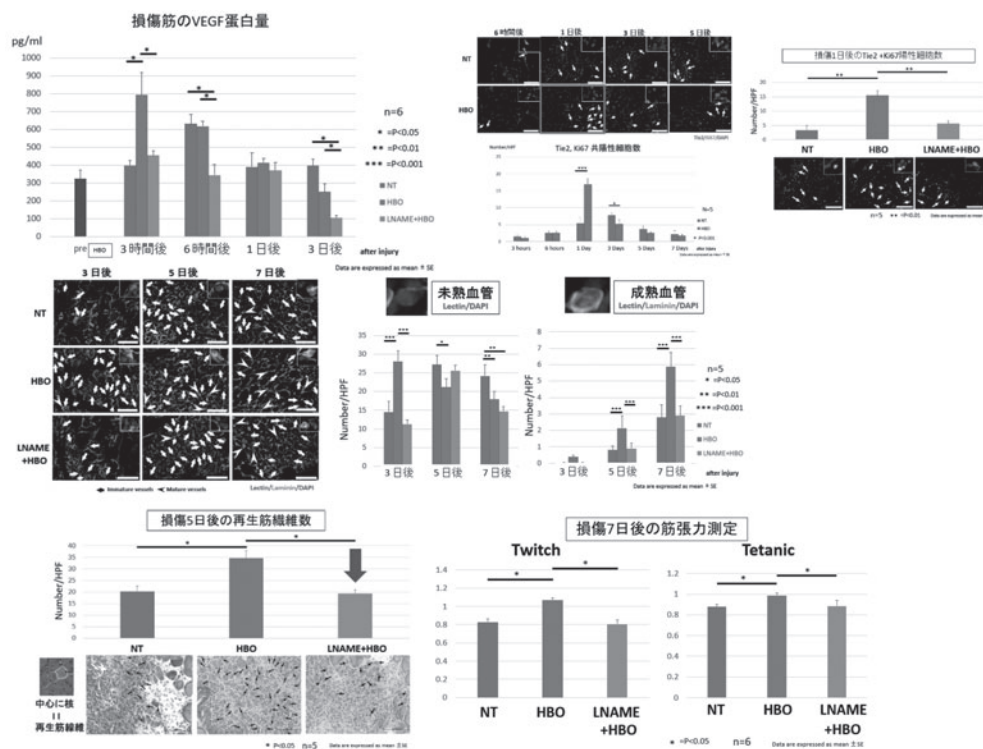
【方法】

急性期骨格筋圧挫損傷モデルラットはDrop mass methodを用いて作成し, 損傷後HBO群とNT群に分け, HBO群は0.15Mpa, 120分

酸素吸入で1日1回, 週5回のHBOを施行した。またRNSの重要性を調査するためRNSのみ阻害するニトロLアルギニンメチルエステル (LNAME) をHBO施行前30分に損傷前日から連日投与し, HBOの効果が阻害されるかどうか調査した。また評価方法は, VEGFはELISA法で測定し, 血管内皮細胞増殖は血管内皮細胞特異的なTie2受容体を赤で, 細胞増殖を示すKi67を緑で染色し, 血管新生は, 血管特異的なトマトレクチンと基底膜を表すラミニンで染色し, 過去の報告に則り, 未熟血管, 成熟血管数をカウントした。再生筋線維は中心に核をもつ筋線維を再生筋線維とみなし損傷5日後にカウントした。筋張力は脛骨神経刺激による腓腹筋の引っ張り応力を測定し, 瞬発力を示すTwitchと持続力を示すtetanicを測定後, 患側の値を健側の値で割った割合で比較した。統計はtwo way ANOVA検定を行いBonferroni補正を行った。

【結果・結語】

HBO群においてVEGF蛋白量は損傷3時間後に, 増殖期の血管内皮細胞数は損傷1日後に, 未熟血管新生は損傷3日後, 成熟血管新生は損傷5~7日後に有意に増加していた。次にRNS阻害後HBOを施行した結果だが, RNS阻害+HBO群において, VEGF蛋白量は損傷3, 6時間後に抑制され, 損傷1日後の血管内皮細胞の増殖も抑制され未熟・成熟血管新生はともに抑制されており, 再生筋線維数はNT群で同等数となり, 筋張力も十分に回復しなかった。そのため, 急性期骨格筋圧挫損傷後, HBOはRNSを介して血管新生, 筋再生を促進していることが示唆された。



文献:

- 1) Bennet HM, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. Cochrane Database Syst Rev.2012;17(10)
- 2) Yagishita K, et al. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Reduction of Edema and Pain in Athletes With Ankle Sprain in the Acute Phase: A Pilot Study. Sport Exerc Med Open J. 2017; 3(1): 10-16
- 3) 柳下和慶. スポーツ外傷に対する高気圧酸素療法. 整形外科 58(8): 1170-1171. 2007
- 4) Oyaizu T, et al. Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. Scientific Reports. 2018;8:1-12
- 5) Nicolas NN, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Mediates Angiogenic Activity during the Proliferative Phase of Wound Healing American Journal of Pathology. 1998;152(6):1445-1452
- 6) Richrd LB, et al. Griffonia simplicifolia isolectin B4 identifies a specific subpopulation of angiogenic blood vessels following contusive spinal cord injury in the adult mouse. The Journal of Comparative Neurology 2008;507:1031-1052.
- 7) Latroche C, et al. Skeletal Muscle Microvasculature: A Highly Dynamic Lifeline. PHYSIOLOGY.2015;30: 417-427.
- 8) Iwata A, et al. CHARACTERISTICS OF LOCOMOTION, MUSCLE STRENGTH, AND MUSCLE TISSUE IN REGENERATING RAT SKELETAL MUSCLES. Muscle Nerve. 2010;41:694-701
- 9) Stephen R Thom. Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy. Plast Reconstr Surg.2011;127(1):131S-141S.

