

骨格筋とマイクロRNA

秋本 崇之¹, 沢田 秀司²

MicroRNAs in skeletal muscle

Takayuki Akimoto¹ and Shuji Sawada²

¹ 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 再生医療工学部門, 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 (*Division of Regenerative Medical Engineering, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-0033, Japan*)

² 早稲田大学大学院 先進理工学研究科 共同先進健康科学専攻, 〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2 (*Joint Department of Advanced Health Science, Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University, 2-2 Wakamatsu, Shinjuku, Tokyo 162-8480, Japan*)

Received: July 20, 2011 / Accepted: September 27, 2011

Abstract Skeletal muscle is the dominant organ in locomotion and energy metabolism so that maintaining skeletal muscle function is a prerequisite for our health and independent living throughout the life. A loss or decrease in skeletal muscle function leads to increased morbidity and mortality through the development of secondary diseases such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, obesity, cardiovascular and respiratory disease. Identifying mechanisms which influence the processes regulating skeletal muscle function is a key priority. The recent discovery of microRNAs (miRNAs) provides a new knowledge controlling skeletal muscle function. miRNAs suppress gene expression through either in inhibition of protein translation or in degradation of the mRNA transcripts through a process similar to RNA interference (RNAi). This review provides the current understanding in skeletal muscle miRNA biology and focuses on their role and regulation under physiological conditions with exercise.

Jpn J Phys Fitness Sports Med, 61(1): 61-70 (2012)

Keywords : exercise, training, translation, transcription

はじめに

骨格筋は、体重の約40%を占める巨大な組織である。骨格筋の主な働きは、動作や姿勢を制御するための筋収縮と関係している。骨格筋には、環境の変化に順応する能力（可塑性）があり、例えば定期的な運動トレーニングによって、骨格筋の大きさや発揮張力が増加し、疲労への耐性や炭水化物や脂質の酸化能が高まる¹⁻²⁾。一方で、神経筋障害や慢性疾患だけでなく、加齢やセデンタリーな生活、そして不活動によっても、骨格筋の大きさや機能は損なわれる³⁻⁵⁾。多くの疾病やその予後、あるいはQOLの維持において骨格筋が重要な役割を果たすことから、胎児期、生後、そして青年期の成長から、高齢期に起こる変化に至るまで、生涯を通した骨格筋の制御に関わる分子メカニズムを理解することは重要であると考えられる。

近年のマイクロRNA (miRNA; miR) の同定によって、多くの生命現象を制御する小さなRNA分子の作用を理解するための研究分野が新たに確立してきた⁶⁻⁸⁾。この

総説では、どのようにしてmiRNAが骨格筋の発達や機能的適応を制御しているかに関して、現在理解されていることを概説する。

マイクロRNAとは

miRNAは、メッセンジャー RNA (mRNA) と異なりタンパク質をコードしない、いわゆるノンコーディング RNA の一種である。その大きさは約21~23塩基長の小さな1本鎖RNAであり、植物から哺乳類に至るまで大部分が進化的に保存されている⁹⁻¹⁰⁾。miRNAの機能として、mRNAのタンパク質への翻訳の抑制や、mRNA分解による転写後制御が推定されている¹¹⁻¹²⁾。

miRNAは初め、数千ベース長のpri-miRNA (primary microRNA) として核内で転写される¹¹⁾ (図1)。リボヌクレアーゼ (RNase) IIIドメインを持つエンドヌクレアーゼであるDroshaは、DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8) と複合体を形成し、pri-miRNAを約60~70塩基長のpre-miRNA (precursor microRNA) へと切断する¹³⁾。pre-miRNAは輸送タン

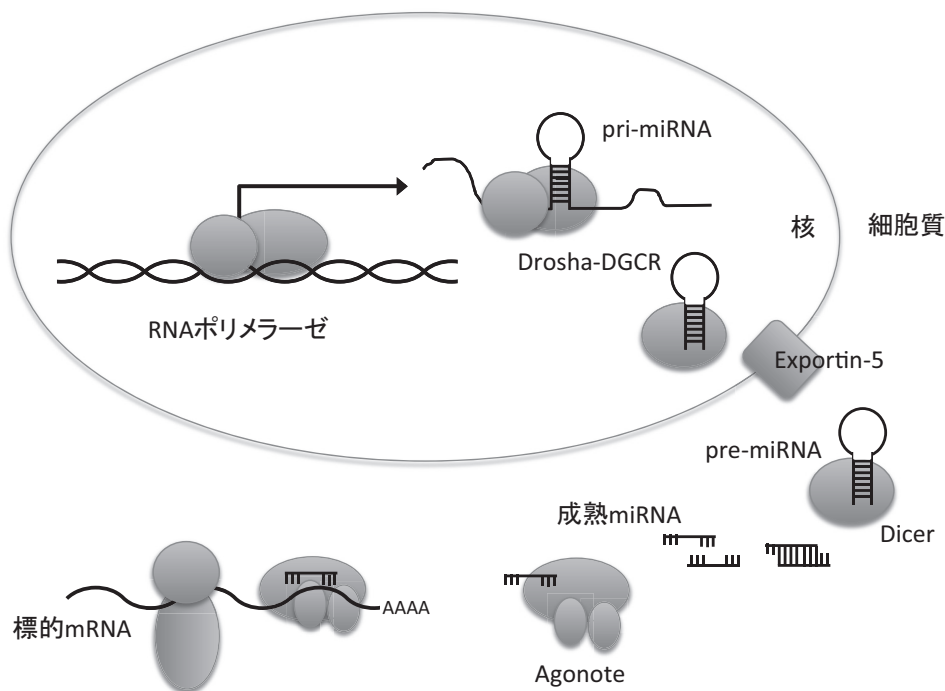


図1 miRNAの転写と機能

miRNAの一次転写産物 (pri-miRNA) がRNAポリメラーゼによって転写される。転写されたpri-miRNAはDrosha-DGCR複合体により、60-70塩基長のヘアピン構造を持つpre-miRNAに切断される。pre-miRNAはExportin-5によって核外に輸送され、細胞質でDicerにより切断され、2本鎖RNAとなる。2本鎖のRNAは開裂し成熟miRNAとなり、Agonoteを中心としたRISC複合体に取り込まれる。miRNAを鋳型にしてRISC複合体は標的mRNAを識別し、タンパク質への翻訳を阻害する (図中のイベントは左上から時計回りに進行する)。

パクであるExportin-5によって核から細胞質へと輸送され¹⁴⁾、そこでRNase IIIエンドヌクレアーゼであるDicer1によって、約22塩基長ほどの二本鎖miRNAへと切り出される¹³⁾。二本鎖miRNAのうち、一本は分解され、もう一本が成熟したmiRNAとなると考えられている。成熟miRNAは、RISC (RNA-induced silencing complex) として知られるRNA-タンパク質複合体に取り込まれ¹⁵⁾、この複合体がmiRNAの部分的相補性を介して標的となるmRNA (通常は標的mRNAの3' 非翻訳領域 (3' untranslated region; 3' UTR)) と対合することでmRNAを分解、もしくは翻訳を抑制する¹¹⁾。miRNAと標的mRNAの結合および作用発現には、miRNAの5' 末端の保存領域 (いわゆるseed領域) が重要であることが明らかになっている¹⁶⁻¹⁹⁾。個々のmiRNAは単独では機能せず、また特定の遺伝子のみを標的とするのではないと考えられている。実際、miRNAは複数の遺伝子標的を持ち、また標的となるmRNAは複数のmiRNAによって調節される¹⁷⁻¹⁹⁾。バイオインフォマティクスを用いた解析により、全遺伝子の1/3がmiRNAによって制御され、二次的な制御も考慮するとほぼ全ての遺伝子発現が、miRNAを含むノンコーディングRNAによって制御される可能性があることが報告されている¹⁹⁾。

骨格筋に存在するmiRNAs

現在までに筋に存在するmiRNAがいくつか報告されており、特にmiR-1-1, miR-1-2, miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-208b, miR-486, miR-499等は骨格筋中に豊富に存在することが確認された²⁰⁻²⁴⁾。これらのmiRNAのうちのいくつかは、同一の染色体上で遺伝子クラスターを形成しており、例えば、マウス18番染色体にコードされるmiR-1-2とmiR-133a-1は1つの転写産物 (transcript) として同時に転写される²⁵⁻²⁶⁾。これら骨格筋に存在するmiRNAの発現は、その多くがMRFs (myogenic regulatory factors) などの転写因子によって制御されていると考えられている。これらの転写因子には、MEF2 (myocyte enhancer factor 2)²⁷⁾やSRF (serum response factor)²⁸⁾、MRTF-A (myocardin-related transcription factor A)²⁴⁾の他、MyoDやmyogenin²⁹⁻³¹⁾も含まれている。

骨格筋に存在するmiRNAは、MRF等の筋分化を制御するカギとなる遺伝子の調節を通して、筋の成熟や機能に多面的な影響を及ぼす^{25-26, 32)}。また、筋中に存在するmiRNAの調節異常によって、筋細胞内シグナルネットワークが破綻する可能性が示されており^{24, 25, 33)}、これによって疾病が引き起こされる可能性がある³⁴⁾。健常や病態においてだけでなく、筋発達の様々な段階における骨

骨格筋中miRNAの機能とその調節を明らかにすることは、間違いなく骨格筋の生物学に関する理解を深め、そして筋疾患もしくは筋成長障害に関連する慢性疾患を標的とした新たな治療に繋がる可能性がある³⁵⁾。

miRNAと筋細胞の増殖と分化

骨格筋の成熟は複雑な過程であり、筋芽細胞の増殖を支配する複合的な因子の協調を必要とする。分化誘導を受けた細胞は細胞周期から脱落し、それに続いて多核の筋管への分化が起こる³⁶⁾。筋分化過程は、いくつかのカギとなる転写因子によって統制されている。これらには、bHLH (basic helix-loop-helix) proteinsに分類されるMyoD, myogenin, Myf5 (myogenic regulatory factor 5), MRF4³⁷⁾の他、MEF2やSRFが含まれる³⁸⁾。

筋におけるmiRNAの機能を詳細に解析したはじめての報告は2006年に米国ノースカロライナ大学のWangらのグループから発表された²⁸⁾。この研究は、その当時は一般に「ジャンクRNA」と考えられ、それほど注目されていなかった22塩基ほどの小さなRNA, miR-1とmiR-133が筋芽細胞の分化と増殖を制御する機能的なRNAであることを示した。同時に彼らは、miR-133aがSRFの抑制を介して筋芽細胞に増殖を促し、一方でmiR-1がHDAC4 (histone deacetylase 4) の抑制によるMEF2の核移行を介して、筋芽細胞の分化を刺激することを明らかにした²⁸⁾(図2)。続いて翌年の2007年にグラッドストーン研究所のSrivastavaのグループからmiR-1-2を欠損させたマウスに関する報告がなされた²⁹⁾。この研究が人々に大きな衝撃を与えたのはmiR-1-2のみを欠失したマウスにおいて、心臓形成を含む多くの筋

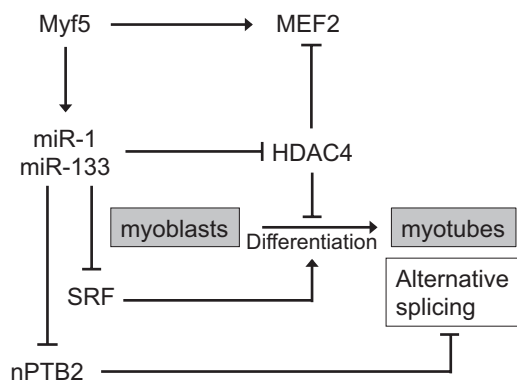


図2 骨格筋分化のmiR-1とmiR-133による制御

miR-1とmiR-133は骨格筋特異的転写因子であるMyf5 (myogenic factor 5) によってその転写が調節されている。MEF2 (myocyte enhancer factor 2) もまたMyf5の下流に位置し、分化に関わる遺伝子を制御する。SRF (serum response factor) は筋分化を促進し、筋中の多くのmRNAのスプライシングをコントロールするnPTB2 (neural polypyrimidine tract-binding protein 2), HDAC4 (histone deacetylase 4) は筋分化を阻害する。

文献91)より改変

機能の異常が見つかったことであった。また、miR-1とmiR-206の発現にMyf5が必須であることが、Myf5とMyoDの欠損マウスを用いた解析によって明らかになった³⁹⁾。さらに最近、miR-206の発現はヒト横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma) の筋分化を促進し、腫瘍性の細胞増殖を阻害するという驚くべき結果が報告された⁴⁰⁾。miR-206はMyoDの抑制因子である Id proteinの間接的なダウンレギュレーションを介して、分化プログラムに影響を与えているとされる³²⁾。これらの結果はmiR-206が筋分化において主要な調節を担っていることを示唆する一方、miR-206欠損マウスでは、筋分化に顕著な障害は報告されていない⁴¹⁾。

Pax3とPax7はPax (paired box) ファミリーに属する転写因子で、それぞれが初期の筋発生、筋サテライト細胞の運命決定に重要な役割を果たしている。現在までに、いくつかのmiRNAによるPax3とPax7を介した筋細胞の増殖と分化の調節が報告されている (図3)。miR-1, miR-27bとmiR-206はPax3の3' UTRを標的とし、その発現を抑制することでPax3による骨格筋の終末分化抑制を解除する⁴²⁻⁴³⁾。また、同様にmiR-1とmiR-206はPax7の発現も抑制することが報告されている⁴⁴⁻⁴⁵⁾。

miR-1やmiR-133のように筋芽細胞の増殖から分化への移行にともない発現が亢進するmiRNAもあるが、miR-125b⁴⁶⁾、miR-221やmiR-222⁴⁷⁾のように発現が低下するmiRNAも存在する。miR-125bはIGF-2の発現を抑制することで筋分化を負に制御している⁴⁶⁾。一方、miR-221やmiR-222の発現低下は、細胞周期の抑制に働くp27の発現を増加させることで細胞周期を遅らせ、結果として分化を促進する。

筋特異的転写因子と様々なmiRNAとの相互作用による筋分化の調節は非常に複雑であり、骨格筋の表現型を決定する多くの遺伝子の発現とmiRNAの発現による

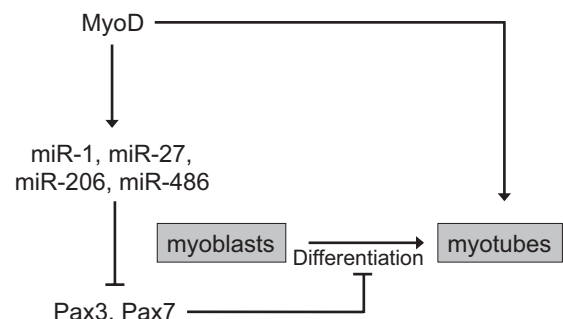


図3 Pax3とPax7による筋芽細胞の増殖と分化の制御

筋芽細胞の転写因子であるPax3 (paired box protein 3) とPax7の発現はその上流のMyoDによってmiR-1, miR-27, miR-206とmiR-486を介してコントロールされている。すなわちMyoDの発現はこれらのmiRNAの発現を増加させることによって、Pax3とPax7を抑制し、筋分化を促進する。

文献91)より改変

その調節を統合的に理解する必要がある。骨格筋中のmiRNAの役割や調節の仕組みを明らかにすることは、骨格筋の分化や胎児や成人における筋の発達と再生に関する理解を深めることになるだろう。

miRNAと骨格筋線維タイプ

げっ歯類の成熟骨格筋は、収縮タンパクであるミオシン重鎖 (MyHC) のアイソフォームにより、主に4つの筋線維タイプに分類され、それぞれMyHC I, IIa, IIbおよびIId/xと呼ばれる⁴⁸⁾。タイプI線維 (遅筋線維) は低い周波数の刺激で動員され、収縮速度は遅いが耐疲労性や酸化的代謝に優れている。それに対し、タイプIIb線維 (速筋線維) は高い周波数の刺激で動員され、収縮速度が速く、発揮張力、解糖系のエネルギー代謝に優れている。一方、タイプIIa線維はタイプI線維とタイプIIb線維の中間の特性を有し、持久性運動などで顕著にその発現が増加する⁴⁹⁾。IId/xの特性はIIaに類似し、ヒトの大部分の骨格筋では、IIbをげっ歯類におけるIId/xが置き換えている⁵⁰⁾。いくつかのミオシン重鎖のイントロンにはmiRNAがコードされている²⁵⁻²⁶⁾。miR-208bとmiR-499は、マウスでは14番染色体上にある遅筋タイプI β -MHC (Myh7) 遺伝子と、2番染色体のMyHC14 (Myh7b) 遺伝子のイントロンにそれぞれコードされている。すなわち遅筋タイプのMyHC遺伝子内にコードされているmiR-208bとmiR-499は、転写因子のSox6 (sex-determining region Y-box 6) を介してMyHC Iの発現を正に制御するフィードバックループを形成している (図4)^{22,51-53)}。Sox6の変異あるいは欠損マウスでは骨格筋の劇的な遅筋化が起こることが知られており^{51,53)}、これらのmiRNAはSox6の3' UTRを標的とし、その発現を抑制することでSox6が負に制御して

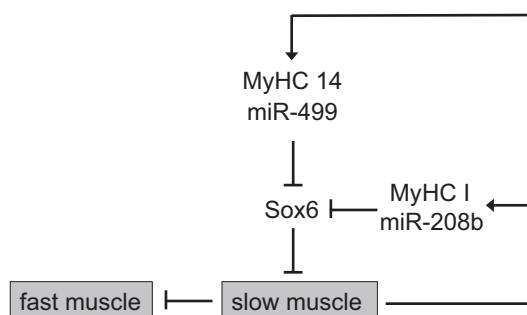


図4 遅筋発生のmiR-208bとmiR-499による制御

miR-208bとmiR-499はそれぞれMyHC IとMyHC 14のイントロンにコードされている。miR-208bとmiR-499はSox6の発現を抑制する。Sox6のノックアウトマウスではMyHC Iが顕著に増加するため、Sox6はslow muscle programを負に制御していると考えられる。すなわち、遅筋型のMyHCと同期して発現する2つのmiRNAがSox6を介してホストの遺伝子を制御するフィードバックループを形成している。骨格筋の遅筋化は相対的に速筋化を抑制する。

いる遅筋プログラムの抑制を解除する⁵³⁾。また、心筋型ミオシンである α MyHCのイントロンにはmiR-208aがコードされている。これらホスト遺伝子のイントロンに存在するmiRNAはホストの遺伝子と同期して発現する。

miRNAと骨格筋の肥大と萎縮

TGF β スーパーファミリーに属するマイオスタチンは筋肥大のネガティブレギュレーターとしてよく知られている。欧州で生産されているBelgian Blueという肉牛種は他の品種に比べ筋量が多くなるに多いことが知られており、1997年にこの原因が遺伝子変異によるマイオスタチンタンパクの活性低下にあることが報告された⁵⁴⁾。一方で、筋量の多い羊として食用にされているテクセル種の羊では、同様の変異は見つかっていなかった。しかし2006年に、テクセル種の羊ではマイオスタチン遺伝子の3' UTRにGからAへの点突然変異が入ることによって、miRNAの標的配列が生成されていることが明らかになった⁵⁵⁾。すなわち、この点突然変異により導入された結合配列にmiR-1とmiR-206が作用することでマイオスタチンの発現が抑制され、その結果、筋肥大がもたらされたと理解できる。この例は、miRNAの標的配列を生み出す変異が個体の表現系に結びついた初めての報告である。miRNAと標的の多様な相互作用の存在は非常に興味深いものであり、miRNAによる遺伝子発現調節異常が原因となっている疾患は、まだ見いだされていない可能性が高く、これらを追求することは先天的もしくは後天的な筋疾患に関係する機序の実証の一助になるだろう。

骨格筋の萎縮には筋特異的ユビキチンリガーゼであるMAFbx/atrogen-1やMuRF1が深く関係しており、数多くの筋萎縮のモデルにおいてその発現が増加する⁵⁶⁻⁵⁷⁾。MAFbx/atrogen-1やMuRF1の転写はフォークヘッド型転写因子 (FoxO) によって調節されていると考えられている⁵⁸⁾。活性化したFoxO3は、miR-1を増加させ、逆に遺伝子操作によって恒常活性型に改変されたAktはFoxO3を負に制御することによってmiR-1を減少させる³³⁾。そしてFoxOはAktを介してインスリン様成長因子 (IGF)-1によって制御されていることから、IGF-1はAkt/FoxO3経路を介してmiR-1を調節していると考えられる (図5)。また最近、我々は、miR-23がMAFbx/atrogen-1とMuRF1の両方の遺伝子をそれぞれの3' UTR依存的に転写後抑制し、その結果、培養骨格筋および動物個体において筋萎縮抵抗性を誘導することを明らかにした⁵⁹⁾。

いくつかの骨格筋萎縮モデルにおいて、変動するmiRNAが報告されている。宇宙飛行あるいは後肢懸垂は、メカニカルストレスの除負荷による骨格筋萎縮モデルであり、11日間の宇宙飛行後のマウス腓腹筋において

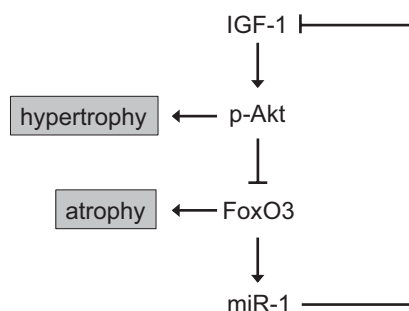


図5 筋肥大のmiR-1とIGF-1による制御

IGF-1（インスリン様成長因子-1）はAktシグナルを介して骨格筋肥大を引き起こす。IGF-1によってリン酸化されたAktは、FoxO3の抑制によりmiR-1の転写を促す。miR-1の発現はIGF-1タンパクの翻訳を抑制する。FoxO3はまたMAFbx/atrogen-1とMuRF1の転写亢進を介して筋萎縮を引き起こす。

miR-206が有意に減少し、miR-1とmiR-133aも減少傾向にあった⁶⁰。後肢懸垂モデルを用いた実験では、ラットのヒラメ筋miR-107, miR-208b, miR-221, miR-499は有意に減少し、miR-23bも減少傾向にあった⁶¹。

miRNAと骨格筋関連疾患

代表的な骨格筋病変には、筋ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患や炎症性筋疾患が含まれる。これらの疾患は臨床的もしくは病理学的の所見によって定義されているが、これらに関連する分子経路についてはあまりよくわかっていない⁶²。miRNAの生物学の進展に伴って、筋関連疾患患者の筋生検において発現が変化するmiRNAを同定する研究がすでに始められている。Eisenbergらは、異なる10種類の筋関連疾患患者において185のmiRNA発現を検討した⁶³。特に興味深かった結果はmiR-146b, miR-155, miR-214, miR-221, miR-222についてであり、これらは解析したサンプルほぼ全てにおいて増加していた。これらのmiRNAの発現増加が筋疾患の病態に関与するかどうか、今後検討する必要がある。いくつかの研究において、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者、mdxマウス、CXMD_J（Canine X-linked muscular dystrophy in Japan）ドッグにおけるmiRNAの発現が検討されている。Grecoらは、DMD患者とmdxマウスにおいて、miR-31, miR-34c, miR-206, miR-222, miR-223, miR-335, miR-449, miR-494が有意に増加し、miR-1, miR-29c, miR-135aが有意に減少することを報告した⁶⁴。同様に、Yuasaらは、mdxマウスの前脛骨筋では、miR-206は増加するが、miR-1は増加しない一方、CXMD_Jドッグの前脛骨筋ではともに減少することを報告した⁶⁵。ヒトDMD患者でもmiR-206は増加するが、miR-1, miR-133a/b, miR-181a/b/cは増加しないという報告もされている⁶⁶。

mdxマウスでは、コントロールのマウスと比較して、miR-206発現が横隔膜において4.5倍もの劇的な増加を示し、足底筋では29%減少するが、ヒラメ筋では変化が見られない⁶⁷。miR-133は、ヒラメ筋では23%微減するが、足底筋や横隔膜⁶⁷、前脛骨筋⁶⁵では変化しない。こうしたmiRNAが筋群ごとに異なる発現パターンを示す理由は明らかではないが、古典的にマウス⁶⁸とヒト⁶⁹では、ジストロフィン欠損による病態が大きく異なることが知られているため、それぞれの種のジストロフィーの表現型とヒトDMDへの関連性の重篤度に、miRNAが関係しているのかもしれない³⁵。

加齢による骨格筋萎縮はサルコペニアとして知られており、転倒や骨折のリスクを増加し、自立した生活を妨げる要因となる可能性があると考えられている。高齢者と若年者の骨格筋生検の比較から、加齢によるpri-miR-1-1, pri-miR-1-2, pri-miR-133a-1, pri-miR-133a-2発現の上昇が報告された⁷⁰。しかし、成熟miR-1やmiR-133a, pri-miR-206には変化が認められなかった。miRNAの加齢による発現変化は、加齢変化が原因として起こるのか、あるいは骨格筋機能低下の結果として起こるのか、全く明らかにはなっていない。今後、骨格筋の加齢性変化へのmiRNAの関与を検討するために、サンプルの数を増やした大規模な研究が求められる。

肥満やメタボリックシンドローム患者数の増加は深刻な問題であり、動脈硬化症、がん、2型糖尿病といった重篤な疾患を併発する。miRNAの肥満や2型糖尿病との関連については、膵臓や脂肪細胞や肝臓といった非筋細胞に焦点を当てた総説がいくつかまとめられている⁷¹⁻⁷³。miRNAは、膵臓β細胞の機能や、脂肪細胞の増殖と分化や、コレステロールの生合成の制御を通して、グルコース調節や脂質代謝に重要な役割を果たしているが、糖尿病や肥満において骨格筋機能に果たす役割についてはよくわかっていない。現在までのところ、骨格筋のmiRNA発現がインスリン抵抗性に及ぼす影響に注目した研究は限られている。2型糖尿病モデルであるGoto-Kakizaki（GK）ラットを対象にした報告では、miR-29の発現が亢進しており、インスリン抵抗性との関連が指摘された⁷⁴。同様の手法を用いた別の研究では、miR-24とmiR-126の発現が減少していた⁷⁵。

ヒトを対象とした研究では、骨格筋miRNAに対するインスリンの影響を観察するために、健常対象者で3時間の正常血糖高インスリンランプ前後に外側広筋生検が行われた⁷⁶。その結果、骨格筋において発現が高いmiR-1, miR-133a, miR-206を含む、39のmiRNA発現がインスリンによって低下した。加えて、筋、肝臓、脂肪組織といったインスリン感受性組織で発現が高いmiR-29aとmiR-29cの発現もインスリンによって抑制された。またヒトの培養筋細胞において、インスリンは

SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c) とその抑制因子のMEF2cを介して, miR-1とmiR-133aを抑制する. 一方, ストレプトゾシン処理によるインスリン欠乏マウス (1型糖尿病モデル) において, miR-1やmiR-133aの発現レベルは増加した. ヒトの骨格筋では, 健常なコントロールと2型糖尿病患者とで比較したところ, miR-1とmiR-133aの発現レベルに違いは見られなかったが, インスリン投与によって健常コントロールでのみmiR-1とmiR-133aの発現が減少した⁷⁶⁾. しかし, 2型糖尿病患者と耐糖能障害を有する患者と健常コントロールを比較した別の研究では, miR-1の発現レベルに違いは見られなかった⁷⁷⁾. 以上のように, 現在までに報告された研究では2型糖尿病とmiRNAの関係は明白ではないため, この領域における更なる研究が必要であると考えられる. 肥満や糖尿病におけるmiRNAの役割はまだ探索が始まったばかりであり, miRNAの機能や発現調節メカニズムに関する将来の研究が, これらの疾患やエネルギー代謝に関わるmiRNAの役割を解明することが期待される.

運動による骨格筋中miRNAへの影響

定期的な身体運動によって, 2型糖尿病⁷⁸⁾, がん⁷⁹⁾, 心血管疾患⁸⁰⁾といった慢性疾患の罹患率が減少する可能性が報告されている. 身体運動には主に持久性運動とレジスタンス運動があり, 継続的な持久性運動は, 骨格筋中のミトコンドリア量, 毛細血管の密度, エネルギー基質の酸化能を増加させる^{2, 81-82)}.

現在までに持久性運動がmiRNAに及ぼす影響を検討した報告はいくつかあるが, その結果が一定のコンセンサスを得るまでには至っていない⁸³⁾. 参考までに現在までに報告されている身体運動による骨格筋中miRNAの変化を表1に示した. Nielsenらはヒトを対象に中程度の自転車運動を60分間行い, 骨格筋中miRNAの発現を検討した. その結果, miR-1とmiR-133aは運動後に有意に増加した⁸⁴⁾. 動物を用いた検討でも, 90分の一過性持久性運動によって, マウス骨格筋中のmiR-1とmiR-

181は増加したことが報告されている⁸⁵⁾. miR-1とmiR-133aはゲノム上の2つの遺伝子座から転写されるが, それぞれが遺伝子クラスターを形成しているため, 2つの遺伝子が同期して発現すると考えられている. 一方, miR-181は筋分化にともなってその発現が増加することが報告⁸⁶⁾されており, この結果は運動にともなう筋芽細胞の分化を示唆しているのかもしれない.

ヒトを対象とした持久性トレーニングによる検討では, 骨格筋中に豊富に存在するmiRNAであるmiR-1, miR-133a, miR-133b, miR-206がすべて減少すると報告されている⁸⁴⁾. 一方, マウスを用いた検討では, 4週間のトレッドミルでの持久性トレーニングによって, miR-21の増加と, miR-696, miR-709, miR-720の減少が認められた⁸⁷⁾. このmiR-696の減少は, 転写コアクティベーターであるPGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α)タンパク量と負の相関があり, 筋管におけるmiR-696の一過性の発現は, PGC-1 α の翻訳を抑制することが報告された⁸⁷⁾. PGC-1 α は, 骨格筋において多様な遺伝子発現制御に関わっており, 例えばミトコンドリアのバイオジェネシス, エネルギー基質酸化, 筋線維タイプ⁸⁸⁾, 筋萎縮抵抗性⁸⁹⁾等を規定することが示されている. またAoiらによる研究では, miR-696のノックダウンによるPGC-1 α タンパクの増加が報告されている⁸⁷⁾. これらの結果はmiR-696がPGC-1 α の発現を調節している可能性を示唆する一方, 現在までにmiR-696とmiR-709はヒトでは確認されておらず, またmiR-696の骨格筋での発現はごく少ないと考える研究者もいることから, 結果の解釈には注意が必要であると考えられる.

一方, レジスタンス運動は, 一般に高い強度で短時間行われ, 骨格筋の同化作用を刺激する結果, 骨格筋の肥大や発揮張力の増加をもたらす¹⁾. 現在までにレジスタンス運動がmiRNAに及ぼす影響を検討した報告はごく僅かである. 若年者と高齢者を対象として行った一過性のレジスタンス運動後, 成熟miRNAではmiR-1のみ, 高齢者と若年者において減少したが, miR-133aやmiR-206では変化は認められなかった⁷⁰⁾. また最近の報告⁹⁰⁾でも, レジスタンストレーニングによる骨格筋中miRNA発現への影響に関して一定の見解を得ていない. 動物モデルを用いてレジスタンス運動の効果を推定するために, 機能的過負荷のモデルとしての協働筋切除が用いられている. 7日間の機能的過負荷によってマウスの足底筋が肥大し, いくつかのpri-miRNAとそれらに対応した成熟miRNAが変化した²⁰⁾. この研究によると, 7日間の機能的過負荷により, pri-miR-1-2とpri-miR-133a-2は2倍に増加し, 一方で成熟miR-1とmiR-133aは50%減少した. また, pri-miR-206は18.3倍に増加したが, 成熟miR-206は変化しなかった. pri-miRNAとそ

表1 持久性運動による骨格筋中miRNAの変動

| | 一過性運動 | 運動トレーニング |
|-----|---------------------------------|---------------------------------|
| ヒト | miR-1 ↑ | miR-1 ↓ |
| | miR-133a ↑ <small>文献84)</small> | miR-133a ↓ |
| | miR-133b ↑ | miR-133b ↓ <small>文献84)</small> |
| | | miR-206 ↓ |
| マウス | miR-1 ↑ | miR-21 ↑ |
| | miR-23a ↓ <small>文献85)</small> | miR-696 ↓ <small>文献87)</small> |
| | miR-107 ↑ | miR-709 ↓ |
| | miR-181 ↑ | miR-720 ↓ |

の成熟miRNA転写物質との間で発現量が一致しない理由は明確になっていないが、機能的過負荷にともなって成熟miR-1や成熟miR-133aの発現が減少するとすれば、これらが筋の肥大化に寄与する可能性がある。

これらの研究から、運動はmiRNAレベルを調節する可能性があることが示されている。今後は、運動に起因するどのシグナルがmiRNA発現を変化させるのか、そしてmiRNAの調節がいかにして運動への生理的適応に寄与するのかを明らかにすることが重要になると考えられる。

まとめ

最近のmiRNA関連研究分野の出現は、骨格筋の分化、発達、再生、疾患、機能を制御する分子メカニズムを更に理解する上で、刺激的な機会をもたらした。身体活動や運動に関連する生活習慣が、我々の寿命や生活の質を決定する上で重要な役割を持つことは言を俟たない。身体運動がmiRNA発現に影響するという報告は、いかにして生涯を通じて健康を維持するかを理解する上で重要な意味を持つと考えられる。この分野における当面の研究課題は、培養細胞や動物モデルを用いた実験で、miRNAの機能を詳細に明らかにすることにある。これらの詳細が明らかとなれば、miRNAを治療のツールとして用いることの可能性により焦点が当てられるだろう。また、miRNAは本質的に複数のmRNAを標的にする可能性があるため、今後は標的の特異性の問題がより重要になるだろう。また身体運動の影響を包括的に理解するためには、遺伝子改変動物を用いた検討が必須であると考えられる。

謝辞

本研究の一部は、文部科学省科学研究費 若手研究 (A) (秋本崇之代表, 研究課題番号: 21680049) および基盤研究 (A) (鈴木克彦代表, 研究課題番号: 23240097) によって行われた。

また論文の内容に関する和田正吾氏 (東京大学大学院医学系研究科), 鈴木克彦准教授 (早稲田大学スポーツ科学学術院) との有益なディスカッションに対して、ここに記して謝意を表す。

引用文献

- 1) Fry AC. The role of resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. *Sports Med*, 34: 663-679, 2004.
- 2) Coffey VG & Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med*, 37: 737-763, 2007.
- 3) Jagoe RT & Goldberg AL. What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4: 183-190, 2001.
- 4) Lynch GS. Therapies for improving muscle function in neuromuscular disorders. *Exerc Sport Sci Rev*, 29: 141-148, 2001.
- 5) Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A, Melcon G, Mirabella M, Hoffman EP & Servidei S. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol*, 55: 195-206, 2004.
- 6) Croce CM & Calin GA. miRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell*, 122: 6-7, 2005.
- 7) Chen K & Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nature Rev Genet*, 8: 93-103, 2007.
- 8) Zhao Y & Srivastava D. A developmental view of microRNA function. *Trends Biochem Sci*, 32: 189-197, 2007.
- 9) Hamilton AJ & Baulcombe DC. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. *Science*, 286: 950-952, 1999.
- 10) Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR & Ruvkun G. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 403: 901-906, 2000.
- 11) Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116: 281-297, 2004.
- 12) Stefani G and Slack FJ. Small noncoding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9: 219-30, 2008.
- 13) Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Radmark O, Kim S & Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 425: 415-419, 2003.
- 14) Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE & Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 303: 95-98, 2004.
- 15) Schwarz DS, Hutvagner G, Haley B & Zamore PD. Evidence that siRNAs function as guides, not primers, in the *Drosophila* and human RNAi pathways. *Mol Cell*, 10: 537-548, 2002.
- 16) Lewis BP, Burge CB and Bartel DP : Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 120: 15-20, 2005.
- 17) Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP & Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*, 115: 787-798, 2003.
- 18) Kiriakidou M, Nelson PT, Kouranov A, Fitziev P, Bouyioukos C, Mourelatos Z & Hatzigeorgiou A. A combined computational-experimental approach predicts human microRNA targets. *Genes Dev*, 18: 1165-1178, 2004.
- 19) Farh KK, Grimson A, Jan C, Lewis BP, Johnston WK, Lim LP, Burge CB, Bartel DP. The widespread impact of mammalian microRNAs on mRNA repression and evolution. *Science*, 310: 1817-1821, 2005.
- 20) McCarthy JJ & Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol*, 102: 306-313,

- 2007.
- 21) Callis TE, Deng Z, Chen JF & Wang DZ. Muscling through the microRNA world. *Exp Biol Med (Maywood)*, 233: 131-138, 2008.
 - 22) van Rooij E, Liu N & Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends Genet*, 24: 159-166, 2008.
 - 23) van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Kelm RJ Jr & Olson EN. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev Cell*, 17: 662-673, 2009.
 - 24) Small EM, O'Rourke JR, Moresi V, Sutherland LB, McAnally J, Gerard RD, Richardson JA & Olson EN. Regulation of PI3-kinase/Akt signaling by muscle-enriched microRNA-486. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 4218-4223, 2010.
 - 25) Chen JF, Callis TE & Wang DZ. microRNAs and muscle disorders. *J Cell Sci*, 122: 13-20, 2009.
 - 26) Liu N & Olson EN. MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development. *Dev Cell*, 18: 510-525, 2010.
 - 27) Liu N, Williams AH, Kim Y, McAnally J, Bezprozvanaya S, Sutherland LB, Richardson JA, Bassel-Duby R & Olson EN. An intragenic MEF2-dependent enhancer directs muscle-specific expression of microRNAs 1 and 133. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 20844-20849, 2007.
 - 28) Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, Conlon FL & Wang DZ. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 38: 228-233, 2006.
 - 29) Zhao Y, Ransom JF, Li A, Vedantham V, von Drehle M, Muth AN, Tsuchihashi T, McManus MT, Schwartz RJ & Srivastava D. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*, 129: 303-317, 2007.
 - 30) Rao PK, Kumar RM, Farkhondeh M, Baskerville S & Lodish HF. Myogenic factors that regulate expression of muscle-specific microRNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 8721-8726, 2006.
 - 31) Rosenberg MI, Georges SA, Asawachaicharn A, Anala E & Tapscott SJ. MyoD inhibits Fstl1 and Utrn expression by inducing transcription of miR-206. *J Cell Biol*, 175: 77-85, 2006.
 - 32) Kim HK, Lee YS, Sivaprasad U, Malhotra A & Dutta A. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation. *J Cell Biol*, 174: 677-687, 2006.
 - 33) Elia L, Contu R, Quintavalle M, Varrone F, Chimenti C, Russo MA, Cimino V, De Marinis L, Frustaci A, Catalucci D & Condorelli G. Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions. *Circulation*, 120: 2377-2385, 2009.
 - 34) Eisenberg I, Alexander MS & Kunkel LM. miRNAs in normal and diseased skeletal muscle. *J Cell Mol Med*, 13: 2-11, 2009.
 - 35) Güller I, Russell AP. MicroRNAs in skeletal muscle: their role and regulation in development, disease and function. *J Physiol*, 588: 4075-87, 2010
 - 36) Buckingham M. Myogenic progenitor cells and skeletal myogenesis in vertebrates. *Curr Opin Genet Dev*, 16: 525-532, 2006.
 - 37) Berkes CA & Tapscott SJ. MyoD and the transcriptional control of myogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 16: 585-595, 2005.
 - 38) Molkenkin JD & Olson EN. Defining the regulatory networks for muscle development. *Curr Opin Genet Dev*, 6: 445-53, 1996.
 - 39) Sweetman D, Goljanek K, Rathjen T, Oustanina S, Braun T, Dalmay T & Münsterberg A. Specific requirements of MRFs for the expression of muscle specific microRNAs, miR-1, miR-206 and miR-133. *Dev Biol*, 321: 491-9, 2008.
 - 40) Taulli R, Bersani F, Foglizzo V, Linari A, Vigna E, Ladanyi M, Tuschl T, Ponzetto C. The muscle-specific microRNA miR-206 blocks human rhabdomyosarcoma growth in xenotransplanted mice by promoting myogenic differentiation. *J Clin Invest*, 119: 2366-2378, 2009.
 - 41) Williams AH, Valdez G, Moresi V, Qi X, McAnally J, Elliott JL, Bassel-Duby R, Sanes JR & Olson EN. MicroRNA-206 delays ALS progression and promotes regeneration of neuromuscular synapses in mice. *Science*, 326: 1549-1554, 2009.
 - 42) Crist CG, Montarras D, Pallafacchina G, Rocancourt D, Cumano A, Conway SJ & Buckingham M. Muscle stem cell behavior is modified by microRNA-27 regulation of Pax3 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 13383-13387, 2009.
 - 43) Hirai H, Verma M, Watanabe S, Tastad C, Asakura Y & Asakura A. MyoD regulates apoptosis of myoblasts through microRNA-mediated down-regulation of Pax3. *J Cell Biol*, 191: 347-365, 2010.
 - 44) Chen JF, Tao Y, Li J, Deng Z, Yan Z, Xiao X, Wang DZ. microRNA-1 and microRNA-206 regulate skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by repressing Pax7. *J Cell Biol*, 190: 867-879, 2010.
 - 45) Dey BK, Gagan J, Dutta A. miR-206 and -486 induce myoblast differentiation by downregulating Pax7. *Mol Cell Biol*, 31: 203-14, 2011.
 - 46) Ge Y, Sun Y, Chen J. IGF-II is regulated by microRNA-125b in skeletal myogenesis. *J Cell Biol*, 192: 69-81, 2011.
 - 47) Cardinali B, Castellani L, Fasanaro P, Basso A, Alema S, Martelli F & Falcone G. MicroRNA-221 and microRNA-222 modulate differentiation and maturation of skeletal muscle cells. *PLoS One*, 4: e7607, 2009.
 - 48) Schiaffino S & Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev*, 76: 371-423, 1996.
 - 49) Schiaffino S. Fibre types in skeletal muscle: a personal account. *Acta Physiol (Oxf)*, 199: 451-63, 2010.

- 50) Smerdu V, Karsch-Mizrachi I, Campione M, Leinwand L, Schiaffino S. Type IIx myosin heavy chain transcripts are expressed in type IIb fibers of human skeletal muscle. *Am J Physiol*, 267: C1723-1728, 1994.
- 51) Hagiwara N, Yeh M, Liu A. Sox6 is required for normal fiber type differentiation of fetal skeletal muscle in mice. *Dev Dyn*, 236: 2062-76, 2007.
- 52) Bell ML, Buvoli M & Leinwand LA. Uncoupling of expression of an intronic microRNA and its myosin host gene by exon skipping. *Mol Cell Biol*, 30: 1937-1945, 2010.
- 53) Quiat D, Voelker KA, Pei J, Grishin NV, Grange RW, Bassel-Duby R, Olson EN. Concerted regulation of myofiber-specific gene expression and muscle performance by the transcriptional repressor Sox6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108: 10196-10201, 2011.
- 54) Grobet L, Martin LJ, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, Schoeberlein A, Dunner S, Ménissier F, Massabanda J, Fries R, Hanset R, Georges M. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet*, 17: 71-4, 1997.
- 55) Clop A, Marcq F, Takeda H, Pirottin D, Tordoir X, Bibe B, Bouix J, Caiment F, Elsen JM, Eychenne F, Larzul C, Laville E, Meish F, Milenkovic D, Tobin J, Charlier C & Georges M. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat Genet*, 38: 813-818, 2006.
- 56) Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, Poueymirou WT, Panaro FJ, Na E, Dharmarajan K, Pan ZQ, Valenzuela DM, DeChiara TM, Stitt TN, Yancopoulos GD & Glass DJ. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*, 294: 1704-1708, 2001.
- 57) Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol*, 37: 1974-1984, 2005.
- 58) Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, Walsh K, Schiaffino S, Lecker SH & Goldberg AL. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, 117: 399-412, 2004.
- 59) Wada S, Kato Y, Okutsu M, Miyaki S, Suzuki K, Yan Z, Schiaffino S, Asahara H, Ushida T & Akimoto T. Translational suppression of atrophic regulators by miR-23a integrates resistance to skeletal muscle atrophy. *J Biol Chem*, 286: 38456-38465, 2011.
- 60) Allen DL, Bandstra ER, Harrison BC, Thorng S, Stodieck LS, Kostenuik PJ, Morony S, Lacey DL, Hammond TG, Leinwand LL, Argraves WS, Bateman TA & Barth JL. Effects of spaceflight on murine skeletal muscle gene expression. *J Appl Physiol*, 106: 582-595, 2009.
- 61) McCarthy JJ, Esser KA, Peterson CA & Dupont-Versteegden EE. Evidence of MyomiR network regulation of β -myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy. *Physiol Genomics*, 39: 219-226, 2009.
- 62) Webster C, Silberstein L, Hays AP & Blau HM. Fast muscle fibers are preferentially affected in Duchenne muscular dystrophy. *Cell*, 52: 503-513, 1988.
- 63) Eisenberg I, Eran A, Nishino I, Moggio M, Lamperti C, Amato AA, Lidov HG, Kang PB, North KN, Mitrani-Rosenbaum S, Flanigan KM, Neely LA, Whitney D, Beggs AH, Kohane IS & Kunkel LM. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 17016-17021, 2007.
- 64) Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S & Ferrannini E. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*, 51: 144-151, 2002.
- 65) Yuasa K, Hagiwara Y, Ando M, Nakamura A, Takeda S & Hijikata T. MicroRNA-206 is highly expressed in newly formed muscle fibers: implications regarding potential for muscle regeneration and maturation in muscular dystrophy. *Cell Struct Funct*, 33: 163-169, 2008.
- 66) Gambardella S, Rinaldi F, Lepore SM, Viola A, Loro E, Angelini C, Vergani L, Novelli G & Botta A. Overexpression of microRNA-206 in the skeletal muscle from myotonic dystrophy type 1 patients. *J Transl Med*, 8: 48, 2010.
- 67) McCarthy JJ, Esser KA & Andrade FH. MicroRNA-206 is overexpressed in the diaphragm but not the hindlimb muscle of mdx mouse. *Am J Physiol Cell Physiol*, 293: C451-C457, 2007.
- 68) Moens P, Baatsen PH & Marechal G. Increased susceptibility of EDL muscles from mdx mice to damage induced by contractions with stretch. *J Muscle Res Cell Motil*, 14: 446-451, 1993.
- 69) Khurana TS, Prendergast RA, Alameddine HS, Tome FM, Fardeau M, Arahata K, Sugita H & Kunkel LM. Absence of extraocular muscle pathology in Duchenne's muscular dystrophy: role for calcium homeostasis in extraocular muscle sparing. *J Exp Med*, 182: 467-475, 1995.
- 70) Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA & Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295: E1333-E1340, 2008.
- 71) Lynn FC. Meta-regulation: microRNA regulation of glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 20: 452-459, 2009.
- 72) Pandey AK, Agarwal P, Kaur K & Datta M. MicroRNAs in diabetes: tiny players in big disease. *Cell Physiol Biochem*, 23: 221-232, 2009.
- 73) Heneghan HM, Miller N & Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev*, 11: 354-361, 2010.

- 74) He A, Zhu L, Gupta N, Chang Y & Fang F. Overexpression of micro ribonucleic acid 29, highly up-regulated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 21: 2785-2794, 2007.
- 75) Huang B, Qin W, Zhao B, Shi Y, Yao C, Li J, Xiao H & Jin Y. MicroRNA expression profiling in diabetic GK rat model. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 41: 472-477, 2009.
- 76) Granjon A, Gustin MP, Rieusset J, Lefai E, Meugnier E, Guller I, Cerutti C, Paultre C, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Vidal H & Rome S. The microRNA signature in response to insulin reveals its implication in the transcriptional action of insulin in human skeletal muscle and the role of a sterol regulatory element-binding protein-1c/myocyte enhancer factor 2C pathway. *Diabetes*, 58: 2555-2564, 2009.
- 77) Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, Nielsen AR, Remenyi J, Fischer CP, Roder K, Babraj J, Wahlestedt C, Hutvagner G, Pedersen BK & Timmons JA. Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes. *Genome Med*, 2: 9, 2010.
- 78) Lanza IR, Short DK, Short KR, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner MJ, McConnell JP & Nair KS. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*, 57: 2933-2942, 2008.
- 79) Newton RU & Galvao DA. Exercise in prevention and management of cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 9: 135-146, 2008.
- 80) Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, Fernstrom M, Rezaei K, Lee SJ, Koch LG & Britton SL. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science*, 307: 418-420, 2005.
- 81) Joseph AM, Pilegaard H, Litvintsev A, Leick L & Hood DA. Control of gene expression and mitochondrial biogenesis in the muscular adaptation to endurance exercise. *Essays Biochem*, 42: 13-29, 2006.
- 82) Fluck M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol*, 209: 2239-2248, 2006.
- 83) Drummond MJ. MicroRNAs and exercise-induced skeletal muscle adaptations. *J Physiol*, 588: 3849-50, 2010.
- 84) Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, Laye M. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*, 588: 4029-37, 2010.
- 85) Safdar A, Abadi A, Akhtar M, Hettinga BP & Tarnopolsky MA. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice. *PLoS One*, 4: e5610, 2009.
- 86) Naguibneva I, Ameyar-Zazoua M, Poleskaya A, Ait-Si-Ali S, Groisman R, Souidi M, Cuvellier S & Harel-Bellan A. The microRNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation. *Nat Cell Biol*, 8: 278-284, 2006.
- 87) Aoi W, Naito Y, Mizushima K, Takanami Y, Kawai Y, Ichikawa H & Yoshikawa T. The microRNA miR-696 regulates PGC1 α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298: E799-806, 2010.
- 88) Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R & Spiegelman BM. Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*, 418: 797-801, 2002.
- 89) Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, Goldberg AL & Spiegelman BM. PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 16260-16265, 2006.
- 90) Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, Tarnopolsky MA, Dela F, Helge JW, Timmons JA, Phillips SM. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J Appl Physiol*, 110: 309-17, 2011.
- 91) Braun T & Gautel M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 12: 349-361, 2011.

大学生の腰痛と心理的要因の関連性

遠藤 伸太郎¹, 和 秀俊², 石渡 貴之², 加藤 晴康², 安川 通雄³,
濁川 孝志², 大石 和男²

Relationships between low back pains and psychological factors among college students

Shintaro Endo¹, Hidetoshi Kanou², Takayuki Ishiwata², Haruyasu Katou², Michio Yasukawa³,
Takashi Nigorikawa² and Kazuo Oishi²

¹立教大学大学院コミュニティ福祉学研究科, 〒352-8558 埼玉県新座市北野1-2-26 (*Graduate School of Community and Human Services, Rikkyo University, 1-2-26 Kitano, Niiza-shi, Saitama 352-8558, Japan*)

²立教大学コミュニティ福祉学部, 〒352-8558 埼玉県新座市北野1-2-26 (*College of Community and Human Services, Rikkyo University, 1-2-26 Kitano, Niiza-shi, Saitama 352-8558, Japan*)

³中央大学理工学部, 〒112-8551 東京都文京区春日1-13-27 (*Faculty of Science and Engineering, Chuo University, 1-13-27 Kasuga, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8551, Japan*)

Received: March 26, 2011 / Accepted: September 26, 2011

Abstract The purpose of this study was to clarify the relationship between the low back pain of college students and psychological factors by using a questionnaire for low back pains and five psychological tests. The tests consisted of the Hopkins Symptom Checklist (HSCL), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Purpose in Life (PIL) test, Hassles Scale for students and Type A test. The subjects were 337 college students (126 male, 211 female) ranging in age from 19 to 22 (mean \pm SD: 20.2 \pm 1.3) years. Seventy-four subjects whose lower back pain was thought to be caused by organic factors were excluded. The 263 subjects (102 males, 161 females, mean \pm SD: 20.1 \pm 1.1 years) were divided into three groups (NP: subjects with no pain, PND: subjects with pain but no difficulties in daily life, PD: subjects with pain and difficulties in daily life) by degrees of low back pain. The PD subjects showed a more negative attitude than those in the PND and/or NP groups for four tests, i.e., Hassles Scale and the psychosomatic component of the HSCL and State-Trait Anxiety Inventory tests. It was suggested that low back pain was related to psychological factors such as stress and anxiety.

Jpn J Phys Fitness Sports Med, 61(1): 71-78 (2012)

Keywords : low back pain, stress, anxiety

緒 言

現在、腰痛は日常生活に支障をきたす大きな社会問題とまでいわれている。これまで、老人の病気、症状であると考えられていた腰痛は、最近では、若者から高齢者に至るまで多くの人が訴えるといわれている¹⁾。実際、腰痛の生涯発生率は50~80%とされており²⁾、日本人の1カ月の腰痛有病率は20代男性で29%、女性で22%、30~60代は年齢や性別にかかわらず約30%、70代では男性は28%、女性は47%とする報告がある³⁾。

このように腰痛は大きな問題であると考えられるが、その発生機序については現在でも完全には解明されていない⁴⁾。その理由の1つとして、腰痛の要因が非常に複雑かつ、多岐にわたることが挙げられる。腰痛の要因は

大きく分けて、腰椎分離症や椎間板ヘルニアなどの器質的要因と、精神医学的問題や心理的ストレスなどの非器質的要因の2つに大別される⁴⁾。器質的要因は、さらに脊柱とその周辺組織に由来する腰痛と脊柱以外の臓器に由来するものと分けられる⁵⁾。加えて、腰痛全体の85%は明らかな原因が特定できない非器質的要因であるとされている⁶⁾。

近年、これらの要因のうち心理的要因に注目した研究が多くみられる。すなわち不安、気分の落ち込み、心理的圧力など種々の心理的ストレスが腰痛発症の要因であるとする考えである。実際、疼痛には「心」の問題が関連していることが推察されており、例えば、同じ進行度の癌における疼痛でも、在宅と病院で同じ治療をした場合、在宅で治療されている患者はさほど疼痛を訴えな

い. このように, 患者によって疼痛が異なることが知られている⁴⁾.

欧米ではすでに腰痛と心理的要因の関連について研究され, 腰痛にはストレス, 不安, 抑うつなどの心理的要因が深く関連しているとされている⁷⁻¹¹⁾. ストレスについては, ストレスのある単調な仕事, 高い心理的負荷, 仕事の不満などが腰痛の発症に関連していることが社会人を対象とした調査から示唆されている⁷⁾. また, Croft et al.⁸⁾は, 現在において腰痛を有していない者は, その後のストレス経験後において腰痛を発症する可能性があることを報告している. さらに不安については, 腰痛を有する者に共通して不安症状が表れること^{9,10)}, 抑うつ傾向も腰痛に関連していることがFrymoyer¹⁰⁾, Krishnan et al.¹¹⁾の調査から明らかにされている. 一方, 国内のこれまでの研究では幅広い年齢層, もしくは特定の年齢層を対象に日本人の腰痛発症に関連する心理的要因を明らかにしようとする研究¹²⁻¹⁴⁾や, 器質的要因よりも心理的要因の影響が大きいと考えられる腰痛の治療についての研究が行われている¹⁵⁻¹⁸⁾. 腰痛の発症に関連する心理的要因を明らかにしようとする研究では, いくつかの自覚ストレスや心理的状态などの要因を設定し, それらがどのように腰痛の発症に関連するのか分析している. そしてそれらの結果の多くは, 自覚ストレスの高さ, 不安やうつなどの心理的状态の不調が腰痛の発症に関わっている可能性を示している. その中でも長谷川¹⁹⁾は, 心理的要因による腰痛の発症について緊張性筋炎症候群 (Tension Myositis Syndrome: TMSと略す) と呼ばれるサーノの仮説²⁰⁾を支持し, そのメカニズムについて報告している. 具体的には, ストレスや不安, 怒りの抑圧により自律神経系が大きく影響を受け, 筋や神経, それに腱や靭帯の一部において血管収縮による虚血が発生する. その結果, 活性酸素が生じることで細胞を損傷し, 疼痛が引き起こされるといえるものである. 一方, 心理的要因の影響が大きいと考えられる腰痛の治療についての研究では, 腰痛患者の心理的側面の評価および認知行動療法, 家族療法など心理療法を外科的治療と合わせて行うことで, より効果的に腰痛が軽減することが報告されている. 加えて, 一般の人だけでなく, 腰痛を有するスポーツ選手の心理的, 身体的特徴についての研究も実施され, その特徴が報告されている²¹⁾.

しかしながら, 腰痛の発症と心理的要因に関する先行研究には以下のような問題点が指摘できる. まず, 腰痛の要因は多岐にわたるため, 器質的要因に起因する腰痛が心理的ストレスを引き起こしている可能性があるにもかかわらず, 多くの研究ではこのような心理的要因を考慮することなく調査が行われていることである. 次に, 調査対象者自身が腰痛をどのように捉えているかについての調査がなされていないこともあげられる. 先行研究

では, 腰痛の有無のみに主眼が置かれているため, 自覚的な腰痛の程度については考慮されていない. すなわち, 日常生活に影響する腰痛を抱えている者と日常生活に影響しない腰痛を抱えている者が同様に扱われている可能性がある. さらに心理的要因を検討した研究であっても, ほとんどの場合において調査項目が少なく, 腰痛の要因となりうる心理尺度が多岐に渡っていない. 特に, 先行研究の多くは自覚的ストレスやうつ傾向などのストレスとなる出来事やストレスに伴う心理的反応について測定していることが多い¹²⁻¹⁴⁾. しかしながら, ストレス反応はストレスに対する認知的評価の影響を受けるため, 個人の価値観や考え方の違いが影響する²²⁾. したがって, 腰痛と心理的要因について調査を行う場合, 器質的要因と心理的要因をできる限り鑑別しながら腰痛の程度の評価を行うこと, さらに認知的評価に影響を与える価値観や考え方と腰痛との関連性についても考慮することが重要になる.

以上のように, 腰痛と心理的要因の関連性を検討する際には考慮すべき点がいづつか指摘できるが, これらの点がすべて配慮された先行研究は, 日本においてはほとんどなされていないのが現状である. 特に大学生のような, 器質的に比較的良好と考えられながら, 実際には腰痛を訴える年代を対象とした調査は皆無といえる. したがって, これらの指摘を踏まえて研究を行うことは, 青年期における腰痛の実態の把握に加え, 腰痛の防止や軽減あるいは良好な精神状態の在り方などを模索する上で意義のあることと考えられる. そこで本研究は, 大学生を対象にして器質的要因による腰痛をできる限り排除したうえで, 腰痛の程度と心理的要因の関連性について様々な心理尺度を用いて横断的に検討することを目的に実施された.

方 法

調査対象者 調査対象者は, 19歳から22歳までの首都圏の大学生337名 (男性126名, 女性211名, 平均年齢 20.2 ± 1.3 歳) であり, 彼らの32%はスポーツ系の学科に所属し, 過去, 現在とスポーツ活動を行っていた. 本研究は, 「立教大学ライフサイエンスに係る研究・実験の倫理及び安全に関する規程」に則り実施された. すなわち, 調査開始前に, 調査対象者には文書と口頭とで調査の趣旨および, 対象者の自由意思に基づく調査であること, 調査に参加しない場合でも何ら不利益が生じないことを十分説明した. また, 調査は無記名であり調査結果は本調査の目的以外で使用しないことを説明した. さらに, 調査対象者に対して文書で調査への参加の同意を得てから調査を実施した.

調査内容

腰痛に関する質問紙 通常の臨床場面では、医学的診断をもとに腰痛の要因を器質的要因と心理的要因などの非器質的要因に分類することを試みるが^{17,23)}、頻度の高い器質的疾患には、椎間板ヘルニアや腰椎椎間板症がある。これらは、単純な筋肉痛とは異なり、症状として下肢痛や筋力低下が起こることが報告されている²⁴⁻²⁷⁾。つまり、腰痛に伴い下肢痛や筋力低下が起こっている場合、器質的疾患が原因である可能性が高いと考えられる。そのため、本研究を実施するにあたり、こうした症状を器質的要因が大きく影響した可能性がある腰痛の特徴として、鑑別するように努める必要がある。しかしながら、腰痛の要因を厳密に器質的要因、心理的要因を含んだ非器質的要因に区別することは非常に困難である。加えて、大人数を対象とした調査では、それらの試技を実施することは経済性の面から現実的ではない。そこで本研究では、経験を積んだ整形外科医師の指導のもとに作成した以下に示す設問で構成された質問紙を用いて、器質的要因による影響の大きい腰痛と、心理的要因などの非器質的要因の影響を多分に受けているだろうと推察される腰痛を区別することを試みた。

腰痛に関する質問内容

Q1: これまでの腰痛の有無について、「はい」か「いいえ」の2件法での回答。

Q2: Q1で「はい」と回答した場合に、腰痛の問題をどのように感じているのかについて、「大きな問題である」、「時々辛くなる」、「あまり問題ではない」のいずれかで回答。

(なお、Q1の腰痛の有無についての質問で「はい」と回答した調査対象者には引き続きQ3に進むよう指示)

Q3: 「腰痛を経験している期間」の下肢痛(尻から大腿の裏へかけての痛みや痺れ)の有無について、「はい」か「いいえ」の2件法で回答。

Q4: 「腰痛を経験している期間」および「筋力低下があったかどうか」について、「はい」か「いいえ」の2件法での回答。

非器質的要因による腰痛の程度

本研究ではQ3あるいはQ4において、「はい」と回答した者を器質的要因が大きく影響した腰痛である可能性がある者と判断し、Q3、Q4ともに「いいえ」と回答した者を器質的要因だけでなく、心理的要因などそれ以外の要因の影響を受けている腰痛である可能性がある者と判断した。

その結果、Q1で「腰痛がない」と回答した者、つまり、これまでに腰痛を経験していない者を「腰痛なし群(NP: subjects with no pain)」とした。次に、Q2で「あまり問題ではない」、「時々辛くなる」と回答した者をこれまでに腰痛を経験しているものの、日常生活には影響

がないと考えている者として「日常生活に影響なし腰痛あり群(PND: subjects with pain but no difficulties in daily life)」とした。さらに、Q2で「大きな問題である」と回答した者を、これまでに腰痛を経験し、日常生活に影響があると考えている者として「日常生活に影響あり腰痛あり群(PD: subjects with pain and difficulties in daily life)」とした。

心理尺度 本研究で調査した5項目の心理尺度の具体的な内容は、以下の通りである。緒言でまとめたように、腰痛に関連すると考えられる尺度として、ストレス、不安、抑うつ、怒り、そしてストレスに対する個人の認知的評価に関連する価値観が挙げられる。しかしながら、大学生を対象に腰痛とこれらの概念の関連を調査した研究はみられない。そこで本研究では、これらの概念を測定することができると考えられ、かつ十分な信頼性、妥当性を有する尺度を選定した。なお、使用に当たって著作権が発生する項目については発売元へ連絡し、必要な手続きをすべて済ませ使用が承認された後に調査が実施された。

学生用ハッスルスケール

学生用ハッスルスケールは、中野²⁸⁾により開発された49項目からなる質問紙である。中野²⁸⁾は、このハッスルスケール学生用と精神身体的健康尺度であるCMI(Cornell Medical Index)における各症状との関連に関する分析を行い、日常生活で体験するストレスを的確に把握し、精神身体症状の予測に優れたテストであることを証明している。調査対象者は、各項目のハッスル(イライラした経験の内容)を前の月1ヵ月間に体験したか否かについて回答し、経験したハッスルについては、その出来事で苦労した程度を3段階(多少苦労した場合を1、苦労した場合を2、かなり苦労した場合を3)で回答させるものである。

日本語版Hopkins Symptom Checklist〔HSCL〕

日本語版HSCLは、Nakano & Kitamura²⁹⁾により開発された54項目からなる自己報告式の症状調査票であり、心身症状、強迫症状、対人関係過敏症状、不安症状、抑うつ症状の5つの下位症状の測定にあたって高い妥当性と信頼性があることが示されている。54の質問は外来患者によくみられる症状を元に作成され、その症状にどの程度悩まされたかを4段階(「ぜんぜんない」を0、「たまにある」を1、「時々ある」を2、「たびたびある」を3)で回答させ、症状は上記の5つの側面に分けられる。

日本版State-Trait Anxiety Inventory〔STAI〕

STAIは、Spielberger³⁰⁾の「不安の状態・特性モデル」に基づいて開発された尺度である。STAIでは不安は状態不安と特性不安に分けて考えられている。状態不安は、一過性の不安を示し、特性不安は比較的安定した個人差としての不安傾向のことである。日本語版STAIは、中里・

水口³¹⁾によって, 専門学校生を対象に信頼性と妥当性が検討されており, 高い信頼性と妥当性があることが報告されている. STAIの質問は全部で40項目あり, Q1~20が状態不安に関する項目, Q21~40が特性不安に関する項目となっており, 状態不安の場合は「全くちがう」から「その通りだ」の4件法で回答させ, 特性不安は「ほとんどない」から「しょっちゅう」の4件法で回答させる. KG式日常生活質問紙

KG式日常生活質問紙は, 山崎ら³²⁾より開発された日本独自のタイプA傾向を測定する質問紙である. 全部で55項目ある各項目に3件法(「はい」, 「?」, 「いいえ」)で回答する. また, タイプA得点の他に, タイプAを構成する3つの下位尺度, すなわち「攻撃・敵意性 (aggression-hostility)」, 「精力的活動・時間切迫性 (hard-driving-time urgency)」, 「行動の速さ・強さ (speed-power)」の得点を得ることが可能となる. ちなみに, 山崎ら³²⁾はこの質問紙の信頼性, 妥当性を検討しているが, 十分な結果が得られていることを報告している.

Purpose-in-Lifeテスト [PILテスト]

PILテスト日本語版は, Sato & Tanaka³³⁾により開発されたPart-A, B, Cの3つの部分からなるが, 今回の調査ではPart-Aのみを使用した. PILテストのPart-Aは, 生きがいの中心的な6成分のうち目標・夢, 人生の意味, 存在価値, 生活の充実感の4成分を測定するものであり, 生きがい感を測定するための方法として妥当であると判断した. PILテストPart-Aは20項目からなる質問紙法であり, 「1」から「7」の7件法で回答するものである. なお, PILテストについても, これまでに信頼性および妥当性が十分に高いことが確認されている^{33,34)}.

統計処理 統計処理はSPSS (ver.15 for Windows) および統計解析ソフトRを用いて実施した. 本研究では, 各心理尺度のデータはノンパラメトリック手法のJonckheere-Terpstra検定により解析し, 統計的に有意($P<0.05$)であった場合, さらにSteel-Dwass検定により多重比較を行った.

結 果

大学生における腰痛の現状 本研究では, 全回答者337名のうち自覚的に腰痛を持つ調査対象者は204名であった(61%). この204名のうち, 腰痛に関する質問紙のQ3, 4において「あり」と回答した者, すなわち器質的要因による影響が大きいと考えられる腰痛の可能性が高いと判断された者は74名であった. 本研究ではこれらの者を分析の対象から除外し, 残りの263名(男性102名, 女性161名, 平均年齢 20.1 ± 1.1 歳)を分析対象者とした.

次に本研究で作成した腰痛に関する質問紙から, これら263名をNP群, PND群, それにPD群の3群に分類した. その結果, NPは全体の51% ($n=133$ 名, 男性50名, 女性83名), PNDは32% ($n=85$ 名, 男性31名, 女性54名), そしてPDは17% ($n=45$ 名, 男性20名, 女性25名)となった.

腰痛と心理尺度の関連性 腰痛の程度別に分類した3つのカテゴリー(NP, PND, PD)における各心理尺度の得点について, それぞれJonckheere-Terpstra検定を実施した(Table 1). その結果, 有意差がみられたのは, 学生用ハッスルスケール ($p=0.016$), HSCLの心身症状得点 ($p=0.001$), それにSTAIの状態不安得点 ($p=0.014$), 特性不安得点 ($p=0.025$) の4つの心理尺度であった.

次に, 有意差が認められたこれら4つの質問項目において, それぞれの3群に多重比較であるSteel-Dwass検定を実施した. その結果, ハッスルスケール学生用では, NPとPDに有意差 ($p=0.032$) が観察された(Fig 1). HSCLの心身症状においては, NPとPND, それにNPとPDに有意差(それぞれ $p=0.030$, $p=0.009$) が(Fig 2),

Table 1. Results of Jonckheere-Terpstra test for each psychological scale.

| | Scale | Group | Median | Z | P |
|---------------------------------------|-------|-------|--------|-------|--------|
| Hassles Scale (ver. college students) | | NP | 34.50 | 2.41 | <0.05 |
| | | PND | 38.00 | | |
| | | PD | 43.50 | | |
| Psychosomatics | | NP | 19.00 | 3.34 | <0.001 |
| | | PND | 21.00 | | |
| | | PD | 23.50 | | |
| Obsessive-compulsive | | NP | 20.00 | 0.90 | n.s. |
| | | PND | 20.00 | | |
| | | PD | 22.00 | | |
| HSCL Interpersonal sensitivity | | NP | 18.50 | 1.86 | n.s. |
| | | PND | 20.00 | | |
| | | PD | 21.00 | | |
| Anxiety | | NP | 13.00 | 0.43 | n.s. |
| | | PND | 14.00 | | |
| | | PD | 13.50 | | |
| Depression | | NP | 21.00 | 0.35 | n.s. |
| | | PND | 22.00 | | |
| | | PD | 23.50 | | |
| STAI State-anxiety | | NP | 40.00 | 2.46 | <0.05 |
| | | PND | 42.00 | | |
| | | PD | 45.00 | | |
| STAI Trait-anxiety | | NP | 47.00 | 2.24 | <0.05 |
| | | PND | 48.50 | | |
| | | PD | 51.50 | | |
| Type A | | NP | 41.00 | 0.64 | n.s. |
| | | PND | 43.50 | | |
| | | PD | 42.00 | | |
| KG Hostility | | NP | 21.00 | 0.13 | n.s. |
| | | PND | 20.00 | | |
| | | PD | 20.00 | | |
| KG Hard-driving | | NP | 12.00 | 0.42 | n.s. |
| | | PND | 12.00 | | |
| | | PD | 12.00 | | |
| KG Speed | | NP | 14.00 | 0.57 | n.s. |
| | | PND | 14.00 | | |
| | | PD | 13.00 | | |
| PIL test | | NP | 98.00 | -0.92 | n.s. |
| | | PND | 93.00 | | |
| | | PD | 94.00 | | |

そしてSTAIの状態不安については、NPとPD、PNDとPDに有意差(それぞれ $p=0.010$, 0.044)が観察された(Fig 3). STAIの特性不安(Fig 4)においては、NPとPDに有意差($p=0.017$)が観察された(Fig 4).

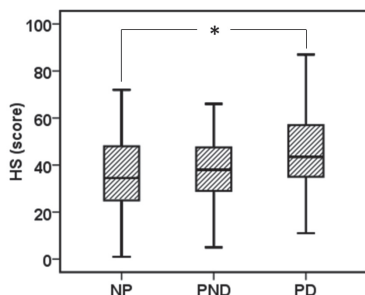


Fig 1. Box plots of Hassles Scale (HS) scores among three groups. (NP: group of subjects with no pain, PND: group of subjects with pain but no difficulties for usual life, PD: group of subjects with pain and difficulties for usual life, *: $p<0.05$)

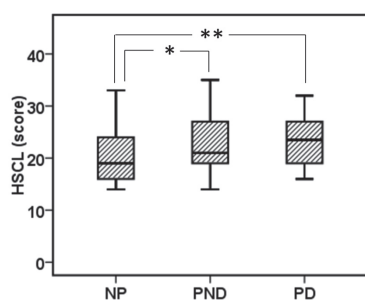


Fig 2. Box plots of HSCL (psychosomatics) scores. (NP, PND, and PD are the same abbreviation for Fig 1, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$)

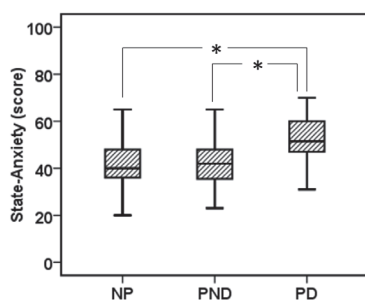


Fig 3. Box plots of State-Anxiety scores. (NP, PND, and PD are the same abbreviation for Fig 1, *: $p<0.05$)

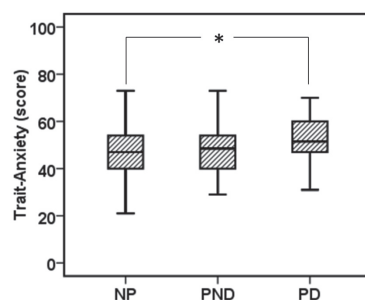


Fig 4. Box plots of Trait-Anxiety scores. (NP, PND, and PD are the same abbreviation for Fig 1, *: $p<0.05$)

考 察

大学生における腰痛の現状 本研究では、全回答者337名のうち自覚的に腰痛を持つ調査対象者は204名であった(61%)。つまり、大学生という若年層においても、半数以上が過去に腰痛を経験していることが明らかになった。さらに、本研究において器質的要因による影響が大きいと考えられる腰痛を有する調査対象者を除外した結果、腰痛なしの者が133名(51%)であったのに対して、器質的要因だけでなく、心理的要因などそれ以外の要因の影響を受けていると考えられる腰痛を有する者は130名(49%)となった。このことから、半数近くが器質的要因ではない別の要因、すなわち心理的要因を含んだ非器質的要因による腰痛を経験していることが示唆された。

腰痛と心理尺度の関連性 前述のように、ストレスなどの心理的な負荷は、生理的な反応を介して腰痛に影響を及ぼしていることが推測されている。実際に、欧米ではCraft⁸⁾が腰痛の発症にストレスが関連している可能性を示しており、国内でも自覚的ストレスが腰痛と関連があるという鈴鴨¹³⁾や竹内ら¹⁴⁾の報告がある。また、辻下ら³⁵⁾は座位作業を中心とした女性従業員の職業性腰痛と日常の苛立ち事尺度との間に有意に関連があることを報告している。加えて田口ら^{16,17)}は、日常生活における出来事と腰痛との関連を分析した結果、家族の無理解や家族のいがみあいのような家庭環境と、進路の転換やいじめなどの学校環境が腰痛と関連していたことを報告している。

本研究におけるハッスルスケール学生用の結果についてみると、NPとPDの間に有意差が得られた。この結果は、日常生活において厄介な出来事を経験し、より心理的負荷を感じることで腰痛の程度との間には何らかの関連がある可能性を示している。したがって、本研究ではストレスと腰痛が密接に関連しているという先行研究を支持する結果が得られたものと考えられる。

HSCLの心身症状は、身体の機能に障害があるという感覚からくる苦痛を指し、自律神経系に関連した身体機能に関する訴え、身体に対する不安を含んでいる²⁰⁾。本研究では、HSCLの心身症状においても腰痛の程度との間に有意な関連性が得られた。したがってこの結果は、日ごろから身体に対する苦痛を感じる程度が強いことと腰痛の程度は関連していることを示唆している。しかしながら、逆に腰痛自体が身体の機能に障害があるという感覚を生成し、より大きな苦痛を感じているためにHSCLの心身症状の得点が高くなった可能性もあり、腰痛の程度が重いということを心身症状という言葉で置き換えただけである可能性がある。

また、腰痛と心理的要因の関連を検討した欧米、国内の研究では、抑うつが腰痛と関連している可能性が報告されている^{10,11,36-37}。それに対して本研究では、抑うつ症状を含めたHSCLの強迫症状、対人関係過敏症状、不安症状得点と腰痛の有無や程度との間に有意な関連性がみられなかった。これらの結果は単純に腰痛との関連がないという可能性を示唆しているが、別の要因が関与している可能性もある。遠藤ら³⁸の大学生を対象とした調査では、スポーツ活動の継続年数が長くなるにつれてHSCLの得点が有意に低くなることを報告している。またEndo et al.³⁹は、調査当時にスポーツ活動を実施していた者の方がしていなかった者に比べて上記の症状が有意に低かったことを報告している。本研究では、調査対象者の32%がこれまでに過去にスポーツ活動を行っているか、もしくは調査当時にスポーツ活動を行っていた可能性が高い調査対象者であった。このことが本研究の結果に影響していた可能性は否定できない。したがって、今後は調査対象者のスポーツ活動の有無を考慮する必要があると考えられる。

不安との関連では、Krishman et al.⁹やFrymoyer et al.¹⁰が不安と腰痛が関連しているという結果を報告している。本研究ではSTAIの状態不安および特性不安の両方において、腰痛の程度の違いにより有意差が得られた。また多重比較の結果、状態不安ではNPとPD、およびPNDとPDの間に有意差が、特性不安はNPとPDの間に有意差が観察された。これらの結果から、状態不安および特性不安の傾向の強さは腰痛の程度と何らかの関連があることが示唆された。サーノは彼の仮説の中でTMSの発症に関連する心理的要因として不安をあげており、不安を抑圧することで腰痛が発症することを示唆しているが¹⁹、本研究の結果はこの仮説を間接的に支持するものと考えられる。また先行研究をみると、Krishman et al.⁹やFrymoyer et al.¹⁰は不安症状との関連を調査するに留まり、一方でサーノは漠然とした将来に対しての不安としか述べていない。それに対し本研究では、本人の本来の特性である特性不安、および今現在の不安の程度を表す状態不安の両方が腰痛の程度と関連していることが示され、より詳細に不安と腰痛の関連性が明らかになったものと考えられる。一方、菊田ら⁴⁰は腰痛を有する者は、将来的な経済問題、男女関係など様々な心理的問題とそれらに対応できない不安を抱いていたことを報告している。そのため、腰痛を経験することが状態不安や特性不安を高めた可能性もある。加えて、伊藤ら⁴¹の報告では、必ずしも不安と腰痛に悩む期間には関連がみられなかったとされているため、今後、これらの関係についてはより詳細に検討していく必要がある。

本研究では、タイプA傾向を測定するKG式日常生活質問紙、およびストレスの認知に影響を及ぼすと考えら

れるPILの生きがい感の程度と腰痛との関連を調べた。その結果、両者の間には有意な関連性が得られなかった。サーノの仮説では、TMSの発症に怒りが関連していることが指摘されている。しかし、一般に日本人のタイプA傾向は欧米人と比較して攻撃敵意性が低いと考えられているため⁴²、腰痛の発症およびその程度の違いとは関連しなかったものと推察される。一方、特に慢性の腰痛には生きがい感のような個人の価値観の違いが影響することが示唆されているため⁴⁰、日本人用に開発された別の生きがい感尺度の適用なども含めて、今後、より詳細な検討が必要であると考えられる。

以上のように本研究では、腰痛が心理的要因と関連しており、腰痛の程度が心理的負荷の大きさと関連している可能性が示された。しかし、大平ら¹²は高齢者を対象とした調査で、心理的要因と腰痛の関連性に女性の高齢者のみに抑うつが関連しており、男性には心理的要因が関連していなかったことを報告している。伊藤ら⁴¹も、中高年者を対象にして、腰痛と抑うつや不安との関連を調査しているが、抑うつや不安の程度と治療効果および腰痛に悩む期間に相関関係はないと報告している。このように調査によっては、腰痛と心理的要因の関連性について否定的な結果も存在するため、今後、より詳細に調査していく必要がある。

また、白木原ら⁴³は65歳以上の高齢者を対象とした調査の結果、生活満足度のアンケートにおいて「人の役に立てない」という因子が関連していることを示唆し、丹羽ら⁴⁴は、高齢者の喪失体験が発端となり腰痛が生じる可能性を報告している。しかし、若年層を対象とした調査では、学校の環境にポジティブな認知を示す者は自覚症状としての腰痛の訴えが少なくなることや⁴⁵、学校環境や家庭環境におけるストレスフルな出来事が腰痛発症に関わっている可能性が報告されている^{16,17}。このように、調査対象者の年齢層のちがいがあっても腰痛と心理的要因には同様の関連性が報告されているが、その年齢層の調査対象者が所属する環境、状態などの特有の要因の影響も考慮されるべきであろう。特に大学生の場合、田口ら^{16,17}の指摘した学校環境、家庭環境の他に就職活動など今後の自身の方向性を決める重要な活動があるため、それらの影響について考慮する必要があると考えられる。

加えて、本研究のように多人数を調査対象とする場合には、理学的診断を用いることが困難であるため、器質的要因による腰痛と非器質的要因による腰痛とを厳密に区別できない可能性がある。そのため本研究では、経験を積んだ整形外科医師の指導により作成した質問紙をもとに分類を行った。したがって、3群による分類の中に器質的要因による腰痛を抱えた者を含んでいる可能性は完全には否定できない。今後は、さらに調査対象者の数

を増やし、調査で使用した質問紙による分類の妥当性の検証を視野に入れ、簡便に分類を行うことができる尺度を開発していく必要がある。

今後の課題と展望 以上のことから今後、腰痛と心理的要因の関連性を調査するにあたって、以下の3点について注意をする必要があると考えられる。まず個人の考え方、価値観の影響について検討する点。次に、調査対象者のスポーツ活動による影響の可能性を考慮する点。そして、同じ年齢の者を対象とした場合であっても、調査の方法などにより、結果が異なる可能性がある点である。

また、本研究の結果から今後は、先行研究で報告されているように外科的な治療だけでなく心理的な改善も大学生において必要であることが示唆された。これまでの研究では、松永ら¹⁵⁾による従来の治療法に加えて行われた家族療法の腰痛への治療効果や、本田¹⁸⁾による腰痛への認知行動療法の軽減効果の報告がある。さらに近年、この両面において効果が期待される方策として運動療法の一つである腰痛体操が注目を浴びている。腰痛体操は腰痛軽減だけでなく心理面においてもその改善効果がこれまでに報告されている^{46,47)}。したがって本研究の結果も踏まえて、今後は腰痛に対して身体的アプローチだけでなく、積極的に心理的アプローチも行っていくべきであると考えられる。

結 語

本研究は、大学生を対象にして器質的要因による腰痛をできる限り排除したうえで、腰痛の程度と心理的要因の関連性について様々な心理尺度を用いて横断的に検討することを目的に実施された。その結果、日常生活の厄介な出来事の有無とその程度を測定する学生用ハッスルスケール、ストレスによる症状を測定するHSCLの心身症状、状態不安・特性不安を測定するSTAIにおいて、各得点が腰痛の程度と関連していることが見出された。このことから、大学生の腰痛と日常生活の厄介な出来事や不安などのストレスが密接に関連していることが示唆された。本研究では、腰痛の発症機序に心理的要因がどのように関わるかなどについては明らかにされず、いくつか改善すべき点も見出された。今後は、こうした問題点を改善し、腰痛と心理的要因の関連について明らかにしていく必要がある。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、研究にご協力いただいた関係者の皆様に心より感謝いたします。なお、本研究は科研費「要介護社会における腰痛と心理的要因の関連性検討」(22530628)の一部を使用して実施された。関係者の皆様に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 福原俊一. 日本人の腰痛有病割合と腰痛有訴者のRDQ基準値, RDQ日本語版マニュアル-腰痛特異的QOL尺度, 東京: 医療文化社, 28-31, 2004.
- 2) 長総義弘, 菊地臣一, 紺野慎一. 腰痛, 下肢痛, 膝痛に関する疫学的検討, 整・災害, 37: 59-67, 1994.
- 3) 高橋奈津子, 菊地臣一, 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 紺野慎一, 森田智視, 岩本幸英, 中村孝志. 腰痛特異的QOL尺度: Roland-Morris Disability Questionnaireの性・年齢階層別基準値の測定, 臨整外, 39: 315-320, 2004.
- 4) 菊地臣一. 腰痛, 東京: 医学書院, 2003.
- 5) Deyo RA, Rainville J and Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? JAMA, 268: 760-765, 1992.
- 6) 野尻肇訳(鈴木信治監訳), 腰痛第2版, 東京: 医歯薬出版, 1993.
- 7) Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit ES, Silman AJ, and McBeth J. Risk factors for new-onset low back pain amongst cohorts of newly employed workers. Rheumatology, 42: 959-968, 2003.
- 8) Croft PR, Papageorgiou AC, Ferry S, Thomas E, Jayson MI, and Silman AJ. Psychological distress and low back pain. Evidence from a prospective study in the general population. Spine, 20: 2731-2737, 1995.
- 9) Krishnan KR, France RD, Pelton S, McCann UD, Davidson J, and Urban BJ. Chronic pain and depression. II. Symptoms of anxiety in chronic low back pain patients and their relationship to subtypes of depression. Pain, 22: 289-294, 1985.
- 10) Frymoyer JW, Pope MH, Costanza MC, Rosen JC, Goggin JE, and Wilder DG. Epidemiologic studies of low-back pain. Spine, 5: 419-423, 1980.
- 11) Krishnan KR, France RD, Pelton S, McCann UD, Davidson J, and Urban BJ. Chronic pain and depression. I. Classification of depression in chronic low back pain patients. Pain, 22: 279-287, 1985.
- 12) 大平哲也, 中村知佳子, 嶋本喬, 磯博康. 肩こり, 腰痛と身体心理的因子・生活習慣との関連についての疫学研究(プライマリーケア・一般内科, 一般口演, 情動ストレス研究の進歩と心身医学, 第49回日本心身医学会総会ならびに学術講演会), 心身医, 48: 549, 2008.
- 13) 鈴鴨よしみ, 紺野慎一, 菊地臣一, 出江紳一, 福原俊一. 日本人の腰痛発生に関連する心理社会的要因(腰痛・疼痛と心理, ポスタ, 一般演題, 実学としてのリハビリテーションの継承と発展, 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会), リハ医学, 44: S549, 2007.
- 14) 竹内武昭, 中尾睦宏, 野村恭子, 錦谷まりこ, 矢野栄二. ストレス自覚度ならびに社会生活指標が腰痛・関節痛, 肩こりに及ぼす影響: 都道府県別データの解析, 心身医, 47: 103-110, 2007.
- 15) 松永美佳子, 福井弥己郎, 町田英世, 柴田政彦. 家族療法が奏功した慢性疼痛の3症例, ペインクリニック, 18: 949-952, 1997.
- 16) 田口敏彦, 河合伸也, 金子和生, 豊田耕一郎, 藤本英明. 若年者における心因性腰痛の検討, 中部整災誌,

- 44: 1429-1430, 2001.
- 17) 田口敏彦, 豊田耕一郎, 藤本英明. 若年者心因性腰痛の臨床的検討, 脊椎脊髄ジャーナル, 17: 725-728, 2004.
 - 18) 本田哲三. 慢性腰痛に対する認知行動療法, 日腰痛会誌, 11: 20-26, 2005.
 - 19) 長谷川淳史監訳, サーノ博士のヒーリングバックペイン-腰痛・肩こりの原因と治療-, 東京: 春秋社, 3-36, 46-47, 1999.
 - 20) Sarno, J.E. Mind over Back Pain: A Radically New Approach to the Diagnosis and Treatment of Back Pain. William Morrow & Co. 1984.
 - 21) 岩井一師, 中里浩一, 入江一憲, 安達巧, 中嶋寛之. 腰痛を有する大学レスリング選手の心理的特徴-心理的コンディションインベントリーにおける検討-, 体力科学, 52: 179-187, 2003.
 - 22) 嶋田洋徳. 心理学的ストレス理論, 臨床心理学キーワード(補訂版), 坂野雄二編, 東京: 有斐閣双書, 12-13, 2005.
 - 23) 石川知志. 椎間板ヘルニアとは, 腰痛の運動・生活ガイド-運動療法と日常生活の手引き-, 菊地臣一・武藤芳照・伊藤晴夫編, 東京: 日本医事新報社, 11-12, 1998.
 - 24) 関口美穂, 菊地臣一. 脊柱管狭窄症とは, 腰痛の運動・生活ガイド-運動療法と日常生活の手引き-, 菊地臣一・武藤芳照・伊藤晴夫編, 東京: 日本医事新報社, 13-17, 1998.
 - 25) 大石芳彰, 下垣浩一, 高田治彦, 夏恒治, 中村友彦, 古高慎司. 下肢筋力低下を伴う腰部脊柱管狭窄症の検討, 中部整災誌, 50: 1015-1016, 2007.
 - 26) 鈴木亨暢, 松村昭, 小西定彦, 寺井秀富, 辻尾唯雄, 加藤相勲, 豊田宏光, 堂園将, 高山和士, 前野考史, 高岡邦夫, 中村博亮. 腰椎椎間板ヘルニアによる筋力低下発生及び改善遅延に関わる危険因子解析, 日脊椎脊髄病会誌, 19: 311, 2008.
 - 27) 荒川直人, 大木健資, 松原公護. 心理的荷重を有する腰痛症の診断と治療に関する研究, 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 心身症の診断および治療予後に関する研究, 207-214, 1990.
 - 28) 中野敬子. ストレスと精神的健康, ストレスマネジメント入門, 東京: 金剛出版, 2005.
 - 29) Nakano K. and Kitamura T. The relation of anger subcomponent of Type A behavior to psychological symptoms in Japanese and International students. Jpn Psychol Res, 43: 50-54, 2001.
 - 30) Spielberger CD. Conceptual and methodological issues in anxiety research. In: *Anxiety : current trends in theory and research* (2th ed.), edited by Spielberger CD. New York, Academic Press, 481-493, 1966.
 - 31) 中里克治, 水口公信. 新しい不安尺度STAI日本語版の作成. 心身医, 22: 107-112, 1982.
 - 32) 山崎勝之. 日本版成人用タイプA質問紙-KG式日常生活質問紙標準化の過程と実施・採点方法-. タイプA, 3: 33-45, 1992.
 - 33) Sato F. and Tanaka H. An experimental Study on the Existential Aspect of Life: Part1-The cross-cultural approach to purpose in Life-. Tohoku Psychologica Folia, 33: 20-46, 1974.
 - 34) 佐藤文子. 実存心理テスト-PIL-, 岡堂哲雄編, 東京: 垣内出版, 323-343, 1975.
 - 35) 辻下守弘, 永田昌美, 田辺暁人. 座位作業を主体とした女性従業員の職業性腰痛と心理社会的要因および生活習慣との関連性について, 甲南女子大学研究紀要(看護学・リハビリテーション学編), 2: 89-97, 2003.
 - 36) 山家邦章, 倉持素樹, 岡島美朗, 阿部隆明, 加藤敏. うつ病患者の心気症状の臨床的検討, 精神誌, 106: 867-876, 2004.
 - 37) 吉田勝也, 加藤敏. うつ病における腰が重いという訴えと自殺意図-腰の症状をどのように診るか-, 精神科治療, 20: 89-92, 2005.
 - 38) 遠藤伸太郎, 石渡貴之, 加藤晴康, 大石和男, 濁川孝志. スポーツの継続性と心理的状态についての調査研究, 第36回日本スポーツ心理学会大会抄録集, 216-217, 2009.
 - 39) Endo S, Oishi K, Kato H, Ishiwata T, Kanou H, Nigorikawa T, and Yasukawa M. Positive mental attitude in young people may be enhanced by habituations of sports. 15th annual Congress of European College of Sport Science, Book of Abstract, 325-326, 2010.
 - 40) 菊田洋子. ソーシャルワーカーの立場から(慢性腰痛に対する集学的アプローチ), ペインクリニック, 28: 1583-1588, 2007.
 - 41) 伊藤之一, 木村智政, 小松徹. ペインクリニック初診時の心理テストの結果と治療効果, 病悩期間との関係, 日ペインクリニック会誌, 12: 380-384, 2005.
 - 42) Hayano J, Taleuchi S, Yoshida S, Jozuka H, Mishima N, and Fujimot T. Type A behavior pattern in Japanese employees: Cross-cultural comparison of major factors in Jenkins Activity Survey (JAS) responses. J Behav Med, 12: 219-231, 1989.
 - 43) 白木原憲明, 岩谷力, 飛松好子, 大井直往, 吉田一成, 漆山裕希, 近藤健男. 高齢者の腰背部痛と身体, 生活および生活の質との関連, 日腰痛会誌, 7: 65-72, 2001.
 - 44) 丹羽真一, 田子久夫, 柳沼雅枝. 治療 保存療法の適応と限界 精神医学的アプローチ 高齢者の治療にあたって必要な心理ケア, Orthopaedics, 14: 52-56, 2001.
 - 45) 高倉実, 小林稔, 宮城政也, 小橋川久光, 和氣則江, 岸本 梢. 小中学生における心理社会的学校環境と自覚症状との関連性の構造化: WHO Health Behaviour in School-aged Children Studyの構成概念を適用して, 学校保健研, 48: 18-31, 2006.
 - 46) 白土修, 伊藤俊一, 金田清志. 腰痛体操-その意義と効果-. 脊椎脊髄, 8: 847-853, 1995.
 - 47) 澤田小夜子, 林宏樹, 佐藤恵子, 海野順子. 職場で継続できる腰痛予防体操の提案. 日職災医会誌, 58: 24-28, 2010.