

研究論文

スタティック・ストレッチングの 継続施行が血管新生に及ぼす影響

Effect of continuous static stretching on angiogenesis

新野 弘美

Hiromi Shinno

要約

スタティック・ストレッチングの継続施行による、血管新生、血管内皮機能および動脈ステイフネスに及ぼす影響を検討した。その結果、スタティック・ストレッチングの介入3ヶ月後は、柔軟性の改善と血管内皮機能に有意な改善を認め、介入6ヶ月後では、柔軟性の改善、血管内皮機能及び動脈ステイフネスにおいても有意な改善を認めた。しかしながら、血管新生に影響する血液性状は介入6ヶ月後も統計的な変化を認めなかった。介入後6ヶ月間の脱介入後では、柔軟性、血管内皮機能及び動脈ステイフネスは介入前の状態に戻り、獲得した効果の可逆性を認めた。6ヶ月間のスタティック・ストレッチング施行は、抗動脈硬化の運動種目の一つとして貢献すると考えられたが、血管新生に影響する血液性状には統計的な差を認めなかった。

キーワード：血液性状、血管内皮機能、動脈ステイフネス、柔軟性、スタティック・ストレッチング、可逆性

Abstract

We studied the effects of 6 months static stretching intervention on vascular endothelial function (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), arterial stiffness (brachial-ankle pulse wave velocity), and angiogenesis and investigated the reversibility of these effects after 6 months detraining period after intervention completion. Body flexibility and vascular endothelial function improved significantly after 3 months of static stretching. In addition, arterial stiffness improved significantly after the 6 months intervention.

However, no statistical changes were observed in the blood properties that affect angiogenesis even after 6 months. Furthermore, after the 6 months of detraining period after intervention completion, flexibility, vascular endothelial function, and arterial stiffness returned to the pre-intervention state,

demonstrating the reversibility of the observed effects. Intervention period of 6 months static stretch was considered to contribute to one of the exercises for anti-arteriosclerosis, but no statistical difference were observed in blood properties affecting angiogenesis.

Keywords: angiogenesis, endothelial function, arterial stiffness, flexibility, static stretching, reversibility

1. Introduction

血管新生は既存の血管から内皮細胞が増殖、遊走し娘血管枝を形成する狭義の血管新生 (Angiogenesis) と血管内皮前駆細胞と造血幹細胞から全く新たに血管と血液細胞に発生分化する血管形成 (Vasculogenesis) とに分けられ、これらの一連の過程における分化、遊走、増殖には各血管新生因子による刺激が関わっている。血管新生因子には、VEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor)、IL-8 (interleukin-8)、EGF (epidermal growth factor)、HGF (hepatocyte growth factor)、angiopoietin-1、angiopoietin-2 などが知られている¹⁾。

血管には動脈、静脈、毛細血管があり、動脈は心臓から血液を送り出す働き、静脈は心臓に血液を戻す働き、そして毛細血管は身体の各組織に酸素や栄養を届け、二酸化炭素や老廃物を回収し、それぞれを処理する器官に運ぶ働きをしている。そのため、血管は臓器の恒常性維持や組織再生に不可欠である。血管は内腔を覆う血管内皮細胞とその周囲を取り囲む壁細胞から構成される。成人の血管内皮細胞はまれにしか分裂しないが、虚血に陥り低酸素状態となった組織においては、血管内皮細胞の増殖を刺激する血管新生促進因子が産生され、血管の修復および再生が起こる²⁾。毛細血管は単層の血管内皮細胞で構成され、2~3 個の内皮細胞が互いに接し、管内腔形成をしている。血管内皮細胞は毛細血管新生の中心となり、基底膜の分解、遊走、増殖、管腔形成という過程を経て血管新生を行う³⁾。

運動の継続施行は、骨格筋の持久力を向上させるためにミトコンドリア容量の増加、骨格筋の血管新生因子が増加、毛細血管密度を増加することで筋委縮を抑制する。多様な運動様式の中でも有酸素運動は、毛細血管を新生させる働きがあり、毛細血管の増加は円滑な血流をもたらし、血圧は低下しやすくなる⁴⁾。

われわれは既にスタティク・ストレッチングの施行により、骨格筋の伸張度と並走する血管が同等に伸張していること⁵⁾、血管内皮機能の改善⁶⁾および動脈スティッフネスの改善効果を報告^{6,7)}している。機序としてはスタティク・ストレッチング時のメカニカルストレスおよびシエアストレスの相乗効果が血管内皮に影響し、動脈スティッフネスの改善に寄与したと考察^{6,7)}している。

これまでも有酸素運動 (持久的トレーニング) により骨格筋毛細血管数が増加する報告^{8~11)}

がある。しかしながらスタティック・ストレッチングの施行による血管新生の影響を検討した報告は見当たらない。そこで本研究は、スタティック・ストレッチングの継続施行による血管新生、血管内皮機能および動脈スティフネスに及ぼす影響を検討した。

2. Methods

1) 対象者及び介入期間

対象者は40歳以上で閉経前、喫煙習慣のない健常女性22名で、無作為に介入群（ $n=11$ 名・年齢 48.6 ± 2.8 歳）とコントロール併用群（ $n=11$ 名・ 46.9 ± 3.6 歳）の2群とした。介入期間は6ヶ月間とし、介入群は毎日15分間のスタティック・ストレッチングを1日1回以上施行した。コントロール併用群は3ヶ月間を未介入とし、その後3ヶ月間は介入群同様に毎日15分間のスタティック・ストレッチングを1日1回以上施行した。両群共に3ヶ月後および6ヶ月後に介入前と同様の血液性状検査と測定項目、さらに脱介入6ヶ月後に介入前と同様の測定項目を評価した。本研究は、関西医科大学医学倫理委員会の承認（関医倫第1666号）を得て、関西医科大学倫理規定に則り、すべての対象者に対して本研究の主旨、実施内容及び注意点について説明し、参加については書面にて同意を得て実施した。

2) 測定項目

①血液性状

血液性状は、介入前と3ヶ月後、6ヶ月後の3回検査をした。血管新生に関与するCPK アイソザイム（BB・MB・MM）、インスリン、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1c（NGSP）、HbA1c（JDS）、グルコース、中性脂肪（TG）、CK（CPK）、IL-1 β 、高感度CRP、VEGFを項目とした。午前中の採血は、前日22時以降の水以外の飲食を禁止し、翌朝も水以外の絶食後に採血した。午後の採血は、朝食後6時間は水以外の飲食を禁止し、絶食後に採血した。椅座位安静時で左前腕肘静脈より採取し、分析は株式会社エスアールエルに依頼した。

②体組成

体組成は、身長、体重、BMI、体脂肪率、腹囲を測定した。体重と体脂肪率はInBody 720（BIOSPACE社製）を用い、腹囲は臍周りをメジャーにて測定した。

③柔軟性

関節弛緩度テスト（Looseness Test）として手首、肘、肩、膝、腰椎、足首、股関節の7項目の可動域について関節弛緩性を確認した。伸展下肢拳上テスト（SLR; Straight Leg Raising）、長座体前屈、上背部及び腰部の屈曲角度を測定した。SLRは、東大式関節角度計（有限会社堤製作所製）で測定した。基本軸を床と平行な線とし、移動軸を大転子と大腿骨外顆の中心を結ぶ線とした。上背臥位姿勢で体幹の代償を防ぐため両上肢は胸の前で組み、非測定側の大腿部を基本

軸に固定し、測定側の脚を挙げ、基本軸からの股関節屈曲角度を左右各 1 回測定した。長座体前屈は、長座体前屈計 T.K.K 5112（竹井機器工業株式会社製）で測定した。壁に背面と臀部を付け、足関節の角度は固定しない長座姿勢をとる。上肢は肩幅の広さで両手のひらを下に向けて、台の上に置き、両肘を伸ばした状態を初期姿勢とする。膝関節を伸展したままゆっくりと前屈し、初期姿勢から最大に前屈した時の距離を 3 回測定し、諸外国で採用されている 3 回の平均値とした。

④身体活動量

身体活動能力指標（SAS; Specific activity scale）は、基本的な日常活動と酸素摂取量に対応している問診表に、自記式にて記入依頼した結果から算出した。身体活動量は、国際標準化身体活動質問票（IPAQ; International physical activity questionnaire short version, usual week 2002 年 8 月版）の質問紙に、自記式にて記入依頼した結果から算出した。

⑤血管内皮機能・動脈スティフネス

血管内皮機能は、Endo-PAT 2000（Itamar Medical 社製）を用いて反応性充血指数（RH-PAT index; reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index）を測定した。空腹時かつ安静時に仰臥位で、両手中指の指尖に PAT プローブを装着し、左上腕にカフを巻いた。カフは被験者の安静時の拡張期血圧 +60 mmHg で加圧した。測定プロトコルは、駆血前に 5 分間の PAT シグナルの平均振幅を測定した後、5 分間の駆血を行い、駆血解放後 5 分間の PAT シグナルの平均振幅を測定した。RH-PAT index は、駆血側と非駆血側の PAT シグナル比により計算し、データは Endo-PAT 2000 ソフトウェアによって自動解析した。

動脈スティフネスの指標である脈波伝播速度（baPWV; brachial-ankle Pulse Wave Velocity）は、血圧脈波検査装置 BP-203 RPEⅢ（オムロンコーリン社製）を用いて測定した。仰臥位にて安静状態にした後、四肢にカフを装着し、上腕と足関節での脈波を採取し、2 点間の時間差と距離を求めることにより、速度を算出した。2 回測定し、2 回の平均値を採用した。

3) スタティック・ストレッチング

介入群は 6 ヶ月間、コントロール併用群は 3 ヶ月のコントロール後 3 ヶ月間、15 分間のスタティック・ストレッチングを 1 日 1 回以上施行した。伸張部位は、立位、椅座位、座位もしくは臥位姿勢で僧帽筋、前腕屈筋群、三角筋、上腕三頭筋、上背部（僧帽筋・菱形筋）、大胸筋、広背筋、腓腹筋、ヒラメ筋、股関節外転筋群、股関節内転筋群、大腿四頭筋、ハムストリングス、大臀筋、脊柱起立筋下部の 15 部位とした。伸張時間は、各部位 20 秒～30 秒間、VAS（Visual Analogue Scale）は少し痛いから痛い、RPE（Rating of Perceived Exertion）では少しきつからきついという感覚で施行した。介入時の施行記録は、記入用紙に自記式にて記入依頼し、1 週間に 1 度の頻度で電子メールにて施行記録について、やり取りをした。

4) 統計処理

統計処理は、測定値はすべて平均値±標準偏差で表した。血液性状においては t 検定、各測定値の比較は、Mann-whitney の U 検定を用いた。統計処理は、統計解析ソフト SPSS 26.0 J for Windows 用い、有意水準は 5% 未満とした。

3. Results

1) 血液性状

Table 1 に介入群の介入前、介入 3 ヶ月後と 6 ヶ月後の 3 回の血液性状を示した。全ての血液性状において、介入前に比し介入 3 ヶ月後、介入 3 ヶ月後に比し 6 ヶ月後、介入前後に統計的な差を認めなかった。Table 2 にコントロール併用群の介入前、3 ヶ月のコントロール後、介入 3 ヶ月後の血液性状を示した。全ての血液性状において介入前に比しコントロール 3 ヶ月後、コントロール 3 ヶ月後に比し介入 3 ヶ月後、期間前後に統計的な差を認めなかった。

2) 対象者特性と体組成変化

Table 3 に両群の対象者特性、体組成、looseness test、SAS、IPAQ を示した^{6,7)}。介入群は介入前に比し介入 3 ヶ月後、介入 3 ヶ月後に比し 6 ヶ月後、介入前後、6 ヶ月間の脱介入後において、すべての項目に有意な差を認めなかった。

コントロール併用群は 3 ヶ月のコントロール後に比し介入 3 ヶ月後では、腹囲は有意な減少、

Table 1 Changes in Blood Characteristics during the study period

Blood Characteristics	Full Intervention Group (n = 11)		
	Pre	3 months	6 months
CPK Isozyme BB	0.9 ± 0.5	0.8 ± 0.9	1.8 ± 0.9
CPK Isozyme MB	3.3 ± 1.1	4.3 ± 1.6	4.0 ± 1.1
CPK Isozyme MM	95.8 ± 1.4	94.9 ± 2.1	94.2 ± 1.6
Insulin	4.5 ± 3.6	5.6 ± 4.0	4.5 ± 2.8
HDL-cholesterol	73.3 ± 13.5	77.5 ± 8.4	79.4 ± 9.9
LDL-cholesterol	127.0 ± 30.5	121.5 ± 32.8	129.8 ± 34.5
HbA1c (NGSP)	5.3 ± 0.2	5.3 ± 0.2	5.3 ± 0.2
HbA1c (JDS)	5.0 ± 0.2	4.9 ± 0.2	5.0 ± 0.2
Glucose	90.9 ± 7.0	92.8 ± 8.9	91.4 ± 7.8
TG (Triglyceride cholesterol)	88.7 ± 43.4	64.7 ± 31.4	74.7 ± 47.5
CK (CPK)	84.1 ± 43.1	96.9 ± 46.4	90.5 ± 39.0
IL-1β	4.0 ± 3.4	1.9 ± 1.4	0.7 ± 31.42
High sensitivity CRP	80.1 ± 1407.4	353.0 ± 408.0	331.2 ± 512.1
VEGF	47.5 ± 28.7	28.6 ± 21.9	30.2 ± 14.2

Results are expressed as means ± SD.

Table 2 Changes in Blood Characteristics during the study period

Blood Characteristics	Half Intervention Group (n = 11)		
	Pre	3 months	6 months
CPK Isozyme BB	0.9 ± 0.3	1.6 ± 1.4	1.3 ± 0.9
CPK Isozyme MB	3.3 ± 1.1	4.1 ± 1.4	4.0 ± 1.3
CPK Isozyme MM	95.8 ± 0.9	94.3 ± 2.5	94.7 ± 2.0
Insulin	3.2 ± 1.7	4.1 ± 1.7	5.3 ± 3.0
HDL-cholesterol	67.8 ± 4.4	70.7 ± 5.7	78.5 ± 21.9
LDL-cholesterol	100.1 ± 18.5	100.6 ± 26.9	111.0 ± 38.6
HbA1c (NGSP)	5.3 ± 0.2	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.2
HbA1c (JDS)	4.9 ± 0.1	4.8 ± 0.2	4.8 ± 0.2
Glucose	87.8 ± 6.1	90.1 ± 6.4	91.4 ± 4.8
TG (Triglyceride cholesterol)	81.3 ± 32.2	80.4 ± 33.1	59.3 ± 26.9
CK (CPK)	92.7 ± 40.9	89.6 ± 39.9	107.1 ± 72.2
IL-1β	7.0 ± 12.4	7.6 ± 17.7	7.2 ± 714.5
High sensitivity CRP	202.6 ± 245.0	200.8 ± 294.3	820.5 ± 2164.2
VEGF	28.6 ± 21.9	22.7 ± 7.8	27.9 ± 12.4

Results are expressed as means ± SD.

Table 3 Changes in body composition and IPAQ during the study period^{6, 7)}

	Full Intervention Group (n = 11)				Half Intervention Group (n = 11)			
	Pre	3 months	6 months	After 6 months	Pre	3 months	6 months	After 6 months
Age (years)	47.9 ± 2.2				46.9 ± 3.6			
Height (cm)	157.8 ± 7.0				161.0 ± 4.6			
Weight (kg)	54.0 ± 11.6	54.1 ± 11.3	53.9 ± 11.5	54.1 ± 11.9	53.6 ± 8.6	53.6 ± 8.5	53.5 ± 8.2	53.7 ± 8.0
Body Mass Index (kg/m ²)	21.6 ± 4.3	21.7 ± 4.2	21.6 ± 4.3	21.7 ± 4.4	20.8 ± 4.2	20.8 ± 4.2	20.8 ± 4.0	20.8 ± 3.9
Body fat percentage (%)	25.4 ± 9.8	26.6 ± 9.7	25.5 ± 9.4	25.5 ± 8.8	26.0 ± 7.2	25.9 ± 8.2	25.2 ± 7.7	25.5 ± 7.9
Abdominal circumference (cm)	75.7 ± 11.7	75.8 ± 11.7	74.6 ± 10.5	75.9 ± 11.3	75.8 ± 7.4	75.9 ± 7.5	73.8 ± 7.4**	75.2 ± 7.9*
Looseness Test	1.0 ± 1.1				1.5 ± 1.5			
SAS	8 or more				8 or more			
IPAQ (kcal/day)	139.8 ± 100.2	144.2 ± 97.3	143.5 ± 96.0	139.2 ± 94.2	168.8 ± 247.8	168.0 ± 247.1	177.3 ± 255.6	166.9 ± 246.4

Results are expressed as means ± SD.

Asterisks show statistically significant difference (*p<0.05, **p<0.01)

IPAQ: International physical activity questionnaire

3ヶ月の介入後6ヶ月間の脱介入後においては、腹囲は有意に増加を認めた。介入前に比し3ヶ月のコントロール後、期間前と6ヶ月間の脱介入後では、すべての項目に有意な差を認めなかった。

3) 柔軟性

Table 4 に柔軟性の評価項目の値を示した^{6, 7)}。介入群の6ヶ月間のスタティック・ストレッチング施行率は、80.9 ± 14.7% であった。介入群の長座体前屈、SLR 右、SLR 左は、介入前に比し介入3ヶ月後に有意な増加を認めた。介入3ヶ月後に比し6ヶ月後では、長座体前屈、SLR

Table 4 Changes in flexibility during the study period^{6, 7)}

	Full Intervention Group (n=11)				Half Intervention Group (n=11)			
	Pre	3 months	6 months	After 6 months	Pre	3 months	6 months	After 6 months
Straight Leg Raising (Right・Degrees)	85.7 ± 15.9	95.6 ± 14.9**	102.8 ± 13.4**	87.4 ± 17.7**	88.0 ± 21.5	89.2 ± 21.8*	96.0 ± 23.1**	87.7 ± 21.3**
Straight Leg Raising (Left・Degrees)	87.4 ± 15.5	92.6 ± 14.2**	98.5 ± 13.3**	87.8 ± 15.4**	90.2 ± 17.8	87.6 ± 17.5	94.5 ± 20.1**	88.7 ± 18.0**
Trunk flexion (Average・cm)	34.7 ± 13.6	39.6 ± 8.8*	44.9 ± 9.0**	35.0 ± 13.7**	39.8 ± 11.0	39.9 ± 10.9	46.0 ± 11.8**	40.7 ± 11.6**

Results are expressed as means ± SD.

Asterisks show statistically significant difference (*p<0.05, **p<0.01)

右、SLR 左に有意な増加を認めた。6ヶ月間の介入前後では、長座体前屈、SLR 右、SLR 左に有意な増加を認めた。6ヶ月間の脱介入後の長座体前屈、SLR 右、SLR 左には有意な低下を認めたが、介入前と6ヶ月間の脱介入後では有意な差を認めなかった。

コントロール併用群のコントロール後、3ヶ月間のスタティック・ストレッチング施行率は、 $81.0 \pm 17.4\%$ であった。介入前に比しコントロール3ヶ月後に有意な差を認めなかった。コントロール3ヶ月後に比し、3ヶ月の介入後の長座体前屈、SLR 右、SLR 左では有意な増加を認めた。期間前後では、長座体前屈、SLR 右、SLR 左に有意な増加を認めた。介入後と6ヶ月間の脱介入後の長座体前屈、SLR 右、SLR 左に有意な低下を認めたが、期間前と6ヶ月間の脱介入後では有意な差を認めなかった。

4) 血管内皮機能及び動脈スティフネス

Table 5 に血圧、RH-PAT index、baPWV の値を示した^{6, 7)}。介入群の血圧は、介入前に比し3ヶ月後の収縮期血圧に有意な低下を認めた。介入3ヶ月後に比し6ヶ月後では、収縮期血圧、拡張期血圧共に有意な低下を認めた。介入前後では、収縮期血圧に有意な低下を認めた。介入後と6ヶ月間の脱介入後の拡張期血圧は有意な増加を認めた。

コントロール併用群の血圧は、3ヶ月コントロール後に比し3ヶ月間の介入後の収縮期血圧に有意な低下を認めた。介入前に比し3ヶ月コントロール後、3ヶ月介入後と6ヶ月間の脱介入後、期間前と6ヶ月間の脱介入後では有意な差を認めなかった。

血管内皮機能の指標である RH-PAT index は、介入群においては介入前に比し3ヶ月後 ($1.55 \pm 0.22 \rightarrow 2.02 \pm 0.68$, $p < 0.01$) および介入3ヶ月後に比し6ヶ月後 ($2.02 \pm 0.68 \rightarrow 2.63 \pm 0.83$, $p < 0.01$) に有意な増加を認めた。6ヶ月間の介入前後に有意な増加 ($1.55 \pm 0.22 \rightarrow 2.63 \pm 0.83$, $p < 0.01$) を認めた。介入後と6ヶ月間の脱介入後では有意な低下 ($2.63 \pm 0.83 \rightarrow 1.63 \pm 0.29$, $p < 0.01$) を認めたが、介入前と6ヶ月間の脱介入後に有意な差を認めなかった。

コントロール併用群では、介入前に比し3ヶ月のコントロール後は、有意な差を認めなかった。3ヶ月のコントロール後に比し、3ヶ月の介入後に有意な増加 ($1.65 \pm 0.32 \rightarrow 2.25 \pm 0.49$, $p < 0.01$) を認めた。期間前後では、有意な増加 ($1.55 \pm 0.20 \rightarrow 2.25 \pm 0.49$, $p < 0.01$) を認めた。介入後と6ヶ月間の脱介入後に有意な低下 ($2.25 \pm 0.49 \rightarrow 1.57 \pm 0.19$, $p < 0.05$) を認めたが、期間前

Table 5 Changes in blood pressure, RH-PAT index, baPWV during the study period^{6, 7)}

	Full Intervention Group (n=11)				Half Intervention Group (n=11)			
	Pre	3 months	6 months	After 6 months	Pre	3 months	6 months	After 6 months
Systolic blood pressure (mmHg)	112.0±13.7	108.8±12.3*	102.8±10.6**	105.3±13.5	113.4±13.0	111.2±14.4	107.4±11.5*	110.7±14.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	70.5±9.9	67.9±9.5	63.0±7.5*	67.0±8.4*	68.0±10.4	66.8±9.9	64.9±10.1	66.6±12.3
mean blood pressure (mmHg)	37.3±4.6	36.3±4.1	34.3±3.5	35.1±4.5	37.8±4.3	37.1±4.8	35.8±3.8*	36.9±5.0
pulse pressure (mmHg)	55.4±5.1	54.6±5.1	53.0.8±4.2	51.0±6.8	60.5±3.5	59.2±6.1	56.7±1.9*	58.8±3.5
RH-PAT index	1.55±0.22	2.02±0.68**	2.63±0.83**	1.63±0.29**	1.55±0.20	1.65±0.32	2.25±0.49**	1.57±0.19*
baPWV (cm/sec.)	1159.0±116.0	1145.0±149.0	1079.0±110.2**	1156.3±116.8**	1161.7±135.4	1155.6±147.6	1120.4±156.7	1150.4±142.6

Results are expressed as means±SD.

Asterisks show statistically significant difference (*p<0.05, p<**0.01)

と6ヶ月間の脱介入後には有意な差を認めなかった。

動脈スティッフネスの指標である baPWV は、介入群では介入前に比し介入3ヶ月後は、有意な差を認めなかった。介入3ヶ月後に比し6ヶ月後に有意な低下 (1145.0±149.0→1079.0±110.2, p<0.01) を認め、介入前後に有意な低下 (1159.0±116.0→1079.0±110.2, p<0.01) を認めた。介入後の6ヶ月間の脱介入期間後に有意な増加 (1079.0±110.2→1156.3±116.8, p<0.01) を認めたが、介入前と6ヶ月間の脱介入後には有意な差を認めなかった。

コントロール併用群は、介入前に比し3ヶ月のコントロール後、3ヶ月のコントロールに比し3ヶ月の介入後、介入後と6ヶ月間の脱介入後、期間前と6ヶ月間の脱介入後においても有意な差を認めなかった。

4. Discussion

1) 血液性状

血管の内腔側は、一層の内皮細胞で覆われている。内皮細胞の生理的な機能は、物質透過性の調節、抗血栓性、血管緊張性の調節、血管新生能が個体維持のための創傷後の治癒過程にも認められる。しかしながら血管新生は成人の場合、殆どが病態と関連しており、その代表例としては悪性腫瘍があり¹²⁾、血管新生の結果、他の細胞が異常に増殖し病態を悪化させる。

血管新生は、既存の血管から新たな血管枝が分岐して血管網を構築する生理的現象である。広義の血管新生 (Neovascularization) のプロセスには、狭義の血管新生 (Angiogenesis)、動脈新生 (Arteriogenesis)、脈管新生 (Vasculogenesis) の3つの機序が存在する^{13, 14)}。これらのうち、Angiogenesis と Vasculogenesis は新たな血管の発生を伴うが、Arteriogenesis は既存の小動脈の発達過程を意味し、血管再構築 (Vascular remodeling) の過程である。実際に血管形成が行われている組織では、3つの機序が複合して生じているものと考えられる。血管新生の主要な生理学的刺激には、組織虚血、低酸素、炎症、剪断ストレスが含まれ、血管成長因子、炎症性サイトカイン、接着分子、および血管内皮細胞が産生する血管弛緩物質の NO (Nitric oxide)¹⁵⁾を含む血管

新生を刺激または阻害する多くの特定の因子がある。血管内皮機能の低下は、VEGF による血管新生により改善され、増加した VEGF は虚血および他の刺激に応答して血管の成長を促進する循環糖タンパク質であり、NO 活性を増加させることが報告¹⁶⁾されている。NO は、複数のメカニズムを介して血管新生に関与し、内皮増殖および移動を刺激し、内皮生存因子として機能することで、局所血流の血管拡張誘導による増加を通じ血管新生を増強し得る¹⁷⁾。VEGF は、内皮細胞の細胞膜上に発現している血管内皮細胞増殖因子受容体に結合し、この受容体の刺激により活性化された内皮細胞はタンパク質分解酵素の一種である MMP (Matrix metalloproteinase) を放出する。MMP は血管の基底膜及び細胞外マトリックスを分解し、血管透過性を亢進させる。さらに内皮細胞の細胞外マトリックスへの遊走及び増殖により新しく直鎖状の血管が作られ、その周囲は平滑筋細胞や血管壁細胞により支持されて安定した血管となる¹⁸⁾。

有酸素運動の継続により、肺や心臓の働きが強化されることで毛細血管が発達^{19, 20)}し、筋線維への血流量が多くなる。多くの酸素を取り込むことで、酸素運搬能力が高まり長時間のエネルギー供給が可能となる。低強度で長時間の運動プログラムを行うことが毛細血管網の発達につながるとされてきたが、数十秒の全力運動を数分の休息を挟んで複数回反復するスプリントインターバルトレーニングによっても、毛細血管網が発達することが報告²¹⁾されている。

近年は、運動器官である骨格筋から様々なサイトカインが産生されると報告²²⁾があり、マイオカイン (Myokine) と命名されている。Myokine には、インターロイキンが含まれており、骨格筋における脂質代謝、糖代謝、筋委縮の改善をはじめ、血管新生、肝グリコーゲンの分解促進、骨形成促進、白色脂肪の褐色脂肪化によるエネルギー消費の促進、膵臓におけるインスリン分泌促進など、健康増進効果に関わっている²²⁾。今回の結果では、インターロイキンも有意な変化を認めなかった。

血管新生に対して影響がみられなかった要因として、今回施行したスタティック・ストレッチングは 15 部位で全身的に筋を伸張したが、伸張時間は各部位 20~30 秒間で運動時間としては短く、メカニカルストレスから発生するシェアストレスも短時間になることが考えられた。スタティック・ストレッチングの 3 ヶ月間および 6 ヶ月間の継続施行により、筋の柔軟性、血管内皮機能が有意に改善され、6 ヶ月間の継続施行では動脈スティフネスにも有意な改善が認められ血管内皮細胞と血管性状への影響がみられたが、血液性状の検査結果からは血管新生や毛細血管網の発達等への影響までは期待できないことが示唆された。

2) 柔軟性 (関節可動域) の向上

介入群の 6 ヶ月間のスタティック・ストレッチング施行率は $80.9 \pm 14.7\%$ 、コントロール併用群の 3 ヶ月間の施行率は $81.0 \pm 17.4\%$ であり、1 週間当たりの頻度としては 5 回以上に相当する。1 部位に対しての伸張時間は 20~30 秒とし、奨励されている時間で施行した²³⁾。伸張強度

に関しては、痛みを伴う強度のストレッチング方法が関節可動域改善には有効であり、60%の伸張より85~100%の伸張時に優位に大きな柔軟性が得られたという報告²⁴⁾もあるが、ストレッチング時の伸張強度は主観的な感覚である為、数値化するのには困難で、組織が耐えられる限界を越すような強度での施行は、怪我が生じる可能性も考えられる。今回の施行では、1週間の約5回以上の施行頻度、1部位に対して20~30秒という伸張時間、少し痛いから痛いもしくはすこしきつからきついという感覚での強度、3ヶ月以上の施行期間が、柔軟性の改善に貢献したと示唆された。

3) 血管内皮機能の改善

両群の介入前のRH-PAT indexは、血管内皮機能の基準値である1.67以下²⁵⁾を示していた。両群共に介入期間後は有意な改善を認め、基準値の1.68~2.09以上の値を示した。血管は壁周張力による変化によって血管平滑筋に伸張刺激が加わり、血管内腔に面している内皮細胞には血流の増加によるシェアストレスが加わる。ストレッチングの施行により長軸上に筋線維が伸張し、筋形状変化に伴い、筋と並走している血管も伸張される為、血管形状の物理的变化として血管径が減少し、一時的な血流制限が起こる²⁶⁾。スタティック・ストレッチング施行後に筋血流量が増加するのは、一時的な血液遮断の解放後の血流増加であり、反応性充血が生じたと考えられる。血流が作り出す血管内皮に作用する刺激は、シェアストレスと伸展張力、そして血圧により生じる圧縮である²⁷⁾。筋束長の伸張が大きいほど筋血流量は減少し、開放による血流増加により血管内皮細胞にシェアストレスがかかり^{28, 29)}、血管内皮細胞からNOやEDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor)などの血管拡張因子が放出される。NIRS (Near-infrared spectroscopy)を用いた先行研究においても、ストレッチング後に安静レベルよりも筋組織酸素飽和度 (StO₂; muscle oxygen saturation)が増加、筋酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb; muscle oxygen-Hemoglobin)が増加することが報告³⁰⁾されている。StO₂とOxy-Hbは、筋組織への酸素供給と消費のバランスに依存して変動することから、スタティック・ストレッチングの施行により伸張部位の筋血流量が増加して、筋組織への酸素供給が消費酸素を上回り、StO₂が増加したことを示唆している³⁰⁾。これらのことからスタティック・ストレッチングの施行により伸張部位へのメカニカルストレスが筋血流量の充進に寄与し、内皮細胞に対して影響をもたらしたと推察される。また今回の対象者は、閉経前の女性であり、血管内皮機能の改善にはエストロゲンの関与³¹⁾が考えられた。エストロゲンの動脈硬化の抑制作用として、血管内皮細胞でのNO産生の増加や血管平滑筋増殖の抑制などがあり³²⁾、スタティック・ストレッチングの施行によるメカニカルストレスおよびシェアストレスとの相乗効果も考えられた。

4) 動脈スティフネスの改善

一過性のスタティック・ストレッチング直後の baPWV が改善されることが報告³³⁾されている。介入前の baPWV の値は介入群 1159.0 cm/s、コントロール併用群 1155.6 cm/s であり、これらの値は対象者と同年齢の基準値 1106.0～1229.0 cm/s の範囲内であった。両群の3ヶ月間の介入では、RH-PAT index は有意に高値となり改善がみられたが baPWV の値は有意な差を認めず、介入群の6ヶ月間の介入後に有意な低値が認められた。血管内皮機能が向上し、それに伴い同時に血管性状が変化し、動脈スティフネスの改善³⁴⁾に寄与するものと考えていたが、今回は介入3ヶ月間では差を認めなかった。これらの結果から、血管内皮機能が向上し、動脈スティフネスの改善を獲得するには、3ヶ月以上の期間を要する可能性が考えられた。

5) 限界と課題

スタティック・ストレッチングの施行を継続することにより抗動脈硬化作用を示唆した知見は、臨床的意義が高いと考えられる。しかしながら本研究の検討テーマであった血管新生に対する影響がみられなかったことから、いくつかの限界が存在する。今後の課題として、施行強度や時間、サンプルサイズを増やす、異なる年齢層での検討、毛細血管網の拡大を含む血管新生の検討、更に抗動脈硬化の運動様式としての更なる成果や1ヶ月程度の期間においての検討が必要である。

5. Conclusion

スタティック・ストレッチングの継続施行による、血管新生、血管内皮機能および動脈スティフネスに及ぼす影響を検討した。その結果、スタティック・ストレッチングの介入3ヶ月後は、柔軟性の改善と血管内皮機能に有意な改善を認め、介入6ヶ月後では、柔軟性の改善、血管内皮機能及び動脈スティフネスにおいても有意な改善を認めた。しかしながら、血管新生に影響する血液性状は6ヶ月後も統計的な変化を認めなかった。介入後6ヶ月間の脱介入後では、柔軟性、血管内皮機能及び動脈スティフネスは介入前の状態に戻り、獲得した効果の可逆性を認めた。6ヶ月間のスタティック・ストレッチング施行は、抗動脈硬化の運動種目の一つとして貢献すると考えられたが、血管新生に影響する血液性状には統計的な差を認めなかった。

Declaration of Conflicting Interests

著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しない。

Acknowledgements

本研究を行うにあたり、研究趣旨をご理解いただき、快く協力して下さった全被験者の皆様、ご協力ご教示いただきました先生方に深謝いたします。

References

- 1) Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 54-71
- 2) Wakabayashi T, Naito H, Suehiro J, et al. CD 157 marks tissue-resident endothelial stem cells with homeostatic and regenerative properties. *Cell Stem Cell*, 2018; 22: 384-397
- 3) 中村文香. 骨格筋損傷にともなう毛細血管の新生について. 愛知教育大学保健体育講座研究紀要. 2017; 42: 64-67
- 4) 渡部一郎, 渡部朋子. 微鏡血流観察による有酸素運動前後の毛細血管血流速度の定量. 日温気物医誌. 2015; 78(4) : 353-362
- 5) Shinno H, Kurose S, Yamanaka Y at al. Evaluation of Extension of Blood Vessels during Static Stretching Using Ultrasound 2 D Speckle Tracking Imaging. *Global Journal of Health Science.* 2017; 9(8) : 1-9
- 6) 新野弘美, 山中裕, 黒瀬聖司 他. スタティックストレッチング介入による動脈スティフネス及び血管内皮機能への効果の検討. 日本臨床運動療法学会 2018; 19(2) : 27-31
- 7) Shinno H, Kurose S, Yamanaka Y at al. Evaluation of a static stretching intervention on vascular endothelial function and arterial stiffness. *Eur J Sport Sci.* 2017; 17(5) : 586-592
- 8) D Gute, M H Laughlin, J F Amann. Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of interval-sprint and low-intensity, endurance-trained rats. *Microcirculation.* 1994; 1(3) : 183-93
- 9) D Gute, C Fraga, M H Laughlin at al. Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of high-intensity endurance-trained rats. *J Appl Physiol.* 1996; 81(2) : 619-26
- 10) L. Hermansen, M. Wachtlova. Capillary density of skeletal muscle in well-trained and untrained men. *J Appl Physiol.* 1971; 30: 860-863
- 11) Poole DC, Mathieu-Costello O. Relationship between fiber capillarization and mitochondrial volume density in control and trained rat soleus and plantaris muscles. *Microcirculation.* 1996; 3(2) : 175-186
- 12) 豊田淑江, 森田育男, 室田誠逸. 内皮細胞の機能と血管新生. 日薬理誌. 1996; 107: 99-107
- 13) Simons M. Angiogenesis. Where do we stand now?. *Circulation.* 2005; 111(12) : 1556-1566
- 14) Semenza GL. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis. Mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem.* 2007; 102: 840-847
- 15) Maeda M, Miyauchi T, Kitayama T, et al. Effects of exercise of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide in healthy young humans. *Life Sci.* 2001; 69: 1005-1016
- 16) Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacology and Therapeutics.* 2004; 102: 87-96
- 17) Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation.* 2002; 105: 2133-2135.
- 18) Yokota Y, Nakajima H, Wakayama Y, et al. Endothelial Ca (2+) oscillations reflect VEGFR signaling-regulated angiogenic capacity in vivo. *Elife.* 2015; Nov 20:4
- 19) Andersen, P., Henriksson, J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J. Physiol.* 1977; 210: 677-690
- 20) Ingjer, F. Effects of endurance training on muscle fibre ATP-ase activity, capillary supply and mito chondrial content in man. *J. Physiol.* 1979; 294: 419-432
- 21) Matthew Cocks, Christopher S Shaw, Sam O Shepherd et al. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *Journal of Physiology.* 2013; 641-656
- 22) 杉本研. サルコペニアにおける骨格筋ミトコンドリア機能と Myokine の意義. 日本老年医学会雑誌. 2012; 49(2) : 199-202
- 23) Bandy WD, Irion JM, The effect of time on static stretch on the flexibility of the hamstring muscle. *Physical*

- therapy. 1994; 4(9) : 845-850
- 24) Walter J, Figoni SF, Andres FF, et al. Training intensity and duration in flexibility. *Clinical Kinesiology*. 1996; 50(2) : 40-45
 - 25) Maiorana A. et al.:Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*. 2003; 33: 1013-1035
 - 26) Cui J, Blaha C, Moradkhan R, et al. Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. *J Physiol*. 2006; 576: 625-634
 - 27) Takeda H, Komori K, Nishikimi N, et al. Bi-phasic activation of eNOS in response to uni-axial cyclic stretch is mediated by differential mechanisms in BAECs. *Life Sci*. 2006; 79(3) : 233-239
 - 28) Ando J, Kamiya A, Blood flow and vascular endothelial cell function. *Med Biol Eng*. 1993; 5: 245-264
 - 29) Yamamoto K, Takahashi T, Asahara T, et al. Proliferation differentiation and tube formation by endothelial progenitor cells in response to fluid shear stress. *J Appl Physiol*. 2003; 2081-2088
 - 30) McCully KK, Hamaoka T, Near-infrared spectroscopy what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle?. *Exercise Sport Science Rev*. 2000; 28(3) : 123-127
 - 31) Hayashi K, Miyachi M, Seno N, et al. Variations in carotid arterial compliance during the menstrual cycle in young women. *Exp physiol*. 2006; 91: 465-472
 - 32) Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003; 107: 3152-3158
 - 33) Hotta K, Kamiyama K, Shimizu R, et al. Stretching exercises enhance vascular endothelial function and improve peripheral circulation in patients with acute myocardial infarction. *Int Heart J*. 2013; 54(2) : 59-63
 - 34) Wallance SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2007; 50(1) : 228-233