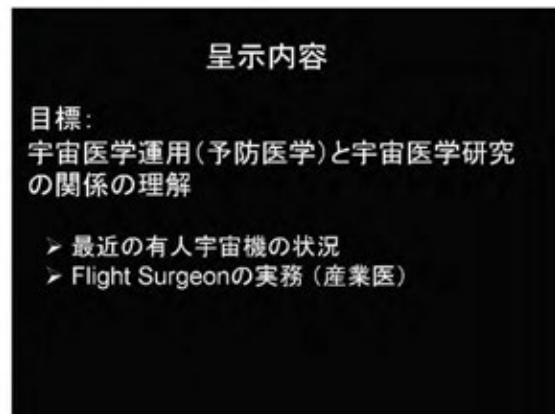
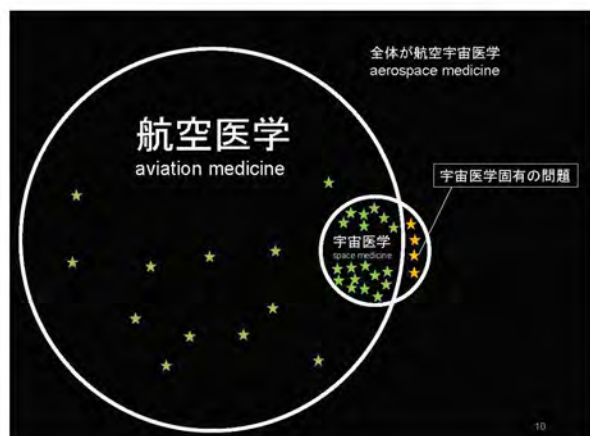


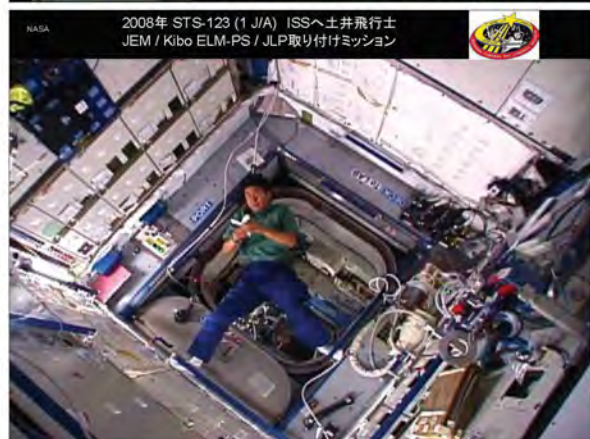
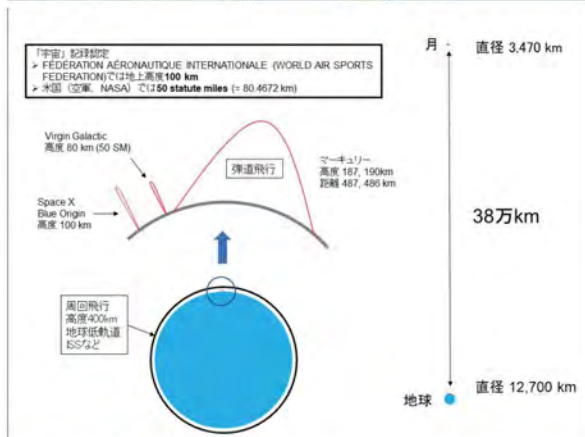
4.1.4. 第4回宇宙医学講義スライド集





2021年は有人宇宙飛行の
歴史的な転換点

まず宇宙飛行はどんなものか。



バイコヌール宇宙基地から打ち上げられたロシア初の実験モジュール「ナウカ」2021年7月29日UTC、ISSへドッキングした。全長13m、質量20トン。ドッキング後3時間の日本時間2021年7月30日1時34分、ISSが姿勢制御を失って回転始めた。



ナウカが下に離れようとしISS全体が540度回転(後方宙返り)。回転角速度が最大0.54度/秒。クルーは窓を見るまで回転を感知せず。ヒューストンは非常事態を宣言

トイレ故障アラームが鳴る220億円宇宙の旅

2021.06.30 22:00 George Donnelly - Qeios US



Inspiration4民間人地球周回ミッション
地球の590km上空の軌道を50周しているさなかにトイレ故障アラームが発動

初の民間人宇宙旅行、成功



* 小児で骨肉腫。金属製のロッドを左足に入れており走れない。



2009年7月31日帰還翌日8月1日
One day after landing

26 August 2023 Crew7 launch Falcon9 KSC LC39A



SpaceX CREW-1 splashdown 2:56 a.m. EDT May 2, 2021
Off the coast of Panama City, Florida SpaceX GO Navigator recovery ship



「ソユーズMS-19」3時間後国際宇宙ステーションに到着 12日間の撮影へ

2021年10月6日 伊藤ユリア・ベレシルド氏(37)とクリム・シベンコ監督。自動ドッキングシステムが作動しなかったため、シュカプロフ氏が手動でドッキング。量出飛行士を含む滞在の7人が、3人を出迎えた。ベレシルド氏は、宇宙飛行士を助けるために軌道に送られた心臓外科医を演じる。このほか、ISSに滞在しているオレグ・ノヴィスキー飛行士とビョートル・デュブロフ飛行士も撮影に参加するという。撮影はISSのロシア区画で行われる。



若田ミッション 2022年10月7日～2023年3月12日
Crew5(ドラゴンカプセル) Expedition 68(交代日程)



現在の有人用宇宙船(弾道)



25

Virgin Galactic Ticket Price Confirmed To Start From \$610,000

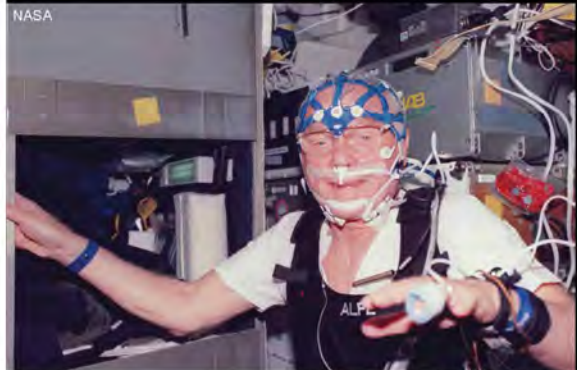


サブ・オービタル(弾道飛行) 高度50statute miles (80.4672 km)



Virgin Galactic

John Glenn @Space Shuttle STS-95 当時77歳 向井飛行士とのフライト



Blue Origin, the launch of Jeff Bezos' New Shepard opens the era of space tourism

July 20, 2021 lifted off at 14:12 BST (09:12 EDT) from a private launch site near Van Horn, Texas

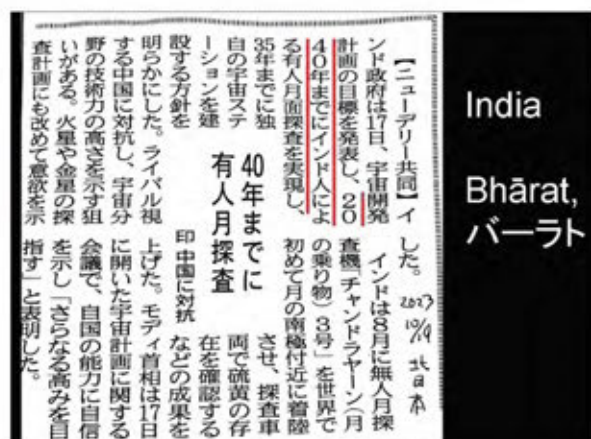


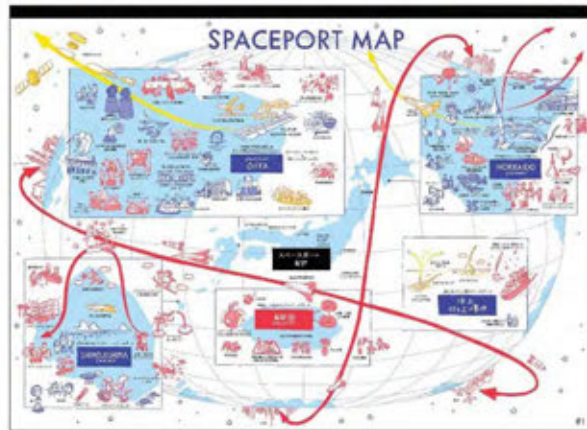
82歳女性、アマゾン創業者の宇宙飛行(弾道100km)で飛行。史上最高齢 Funk氏はVirgin Galacticのチケットも20万ドルで購買済。飛行19,600時間。



中華人民共和国は







産業医:労働衛生の三管理

- 作業環境管理
例: 船外活動服の照明
- 作業管理
例: 船外活動のカフチェックリスト
- 健康管理
例: 船外活動後の問診



62周年

Юрий Алексеевич Гагарин
1934年3月9日 - 1968年3月27日
1961年4月12日 有人宇宙飛行
1時間50分
Кедр
Yuri's Night 毎年4月12日

無人衛星は(スプートニク1957年10月4日)




有人宇宙飛行

- 今まで宇宙へ行った人間は ~600名 ← 急増中
- 最長単回滞在期間は満**437日**
(露ボリャコフ医師)2022年9月20日80歳で死去
- 眼や宇宙酔い、骨粗鬆症など、ちょっと変わった問題あり



Valeri Vladimirovich Polyakov@Mir Feb. 1995 VSS 61

有人 ソユーズロケット・宇宙船

ロシア製。国際宇宙ステーションへ全飛行士と貨物を運ぶ。打上げはカザフスタンのバイコヌール基地、着陸はカザフスタンの草原。有人打上げ~150回。





茨城新聞 2023

県内企業の宇宙事業推進

士井がスパーバイザーに

「宇宙に1歩近い県」

記事要約: 県内企業の宇宙事業推進に関する記事。士井がスパーバイザーに任命されたこと、県内企業の宇宙事業への関与、そして「宇宙に1歩近い県」としての期待が述べられている。

60

現在の有人用宇宙船(周回)



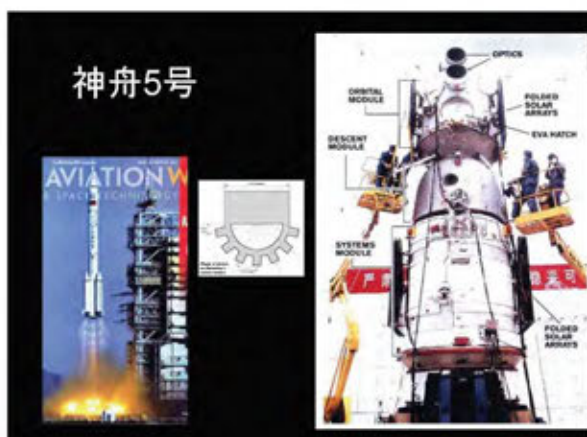
62

SpaceX Crew Dragon (写真はDEMO-2試験飛行ミッションのEndeavourカプセル)

30 May - 2 Aug. 2020



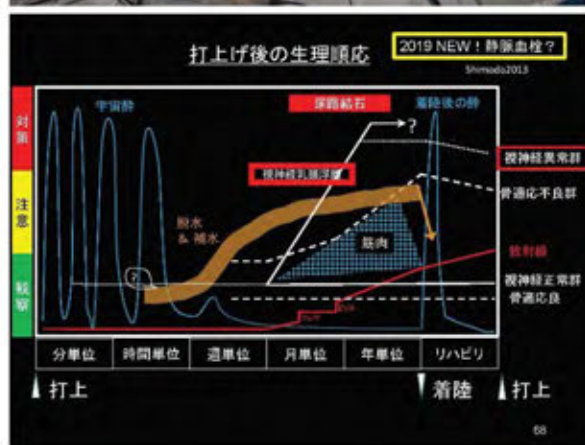
NASA/SpaceX



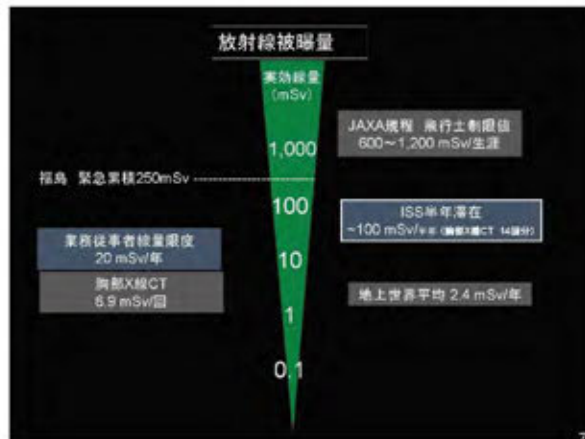
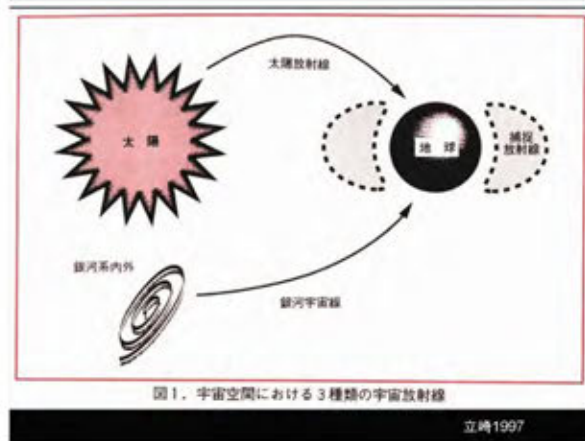
(船内環境)
宇宙環境はどう地上と違うのか？

微小重力
社会的閉鎖 + 大気の閉鎖
放射線

微小重力と放射線が
地上と宇宙船内で異なる



宇宙放射線



月面の総被ばく量推定値			
	地球上	月表面	溶岩洞トンネル内
GCR (mSv/y)		416 (Solar min.) 161 (Solar max.)	43 (Solar min.)
SEP (mSv/event)		2190	
Radioactive elements (mSv/y)	0.48 (external exposure)	~0.3	
合計 (mSv/y)	0.39 (宇宙放射線のみ) 他の線源も合計すると2.1		

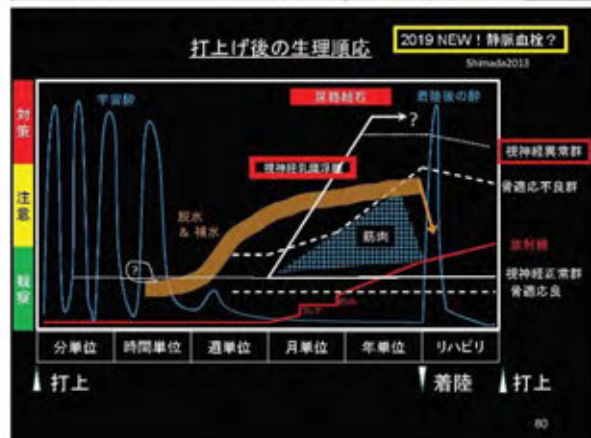
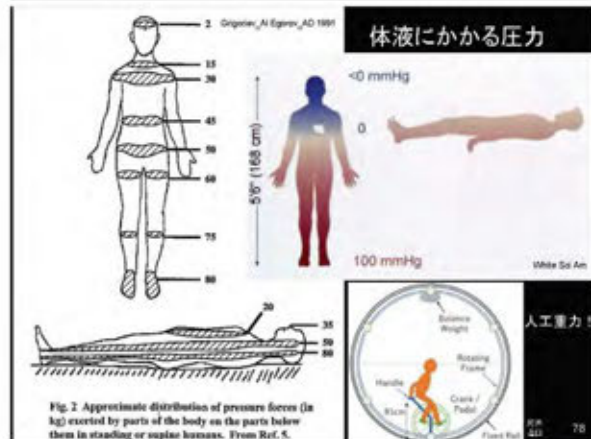
(地球上: UNSCEAR 2008) 2022 立崎 宇宙航空環境医学 59(2)
月面: Naibo M. et al., Radiation dose and its protection in the Moon from galactic cosmic rays and solar energetic particles, at the lunar surface and in a lava tube, J. Radiat. Prot. 40:947-961, 2020



生理対策

- Microgravity
- Partial Gravity

月面・火星面



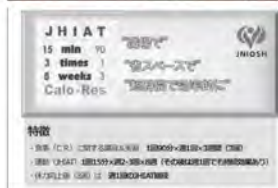


図2 忙しい労働者向けMS対策として考案した運動・食事介入プログラム

表1 実験で用いた2つの自転車運動の特性

内容	運動量
HAT 5分 (VO ₂ maxの60%の負荷量、運動速度70~80 rpm)	180 kcal
2分 (80% 70~80 rpm)	
5分 (80% 70~80 rpm)	
2分 (80% 70~80 rpm)	
5分 (80% 70~80 rpm)	
MCT 40分 (80% 70~80 rpm)	540 kcal

HAT: high-intensity interval aerobic training (高強度インターバル有酸素トレーニング)
MCT: moderate-intensity continuous training (中強度持続性トレーニング)
VO₂max: 最大酸素消費量

宇宙での運動方式を地上にも適用しよう！

JHIAT
メタボリックシンドローム対策の運動
2018 松尾知明 労働安全衛生総合研究所

- 短時間の運動を繰り返す
- 時間が短くなる
40分間 → 13分間
- 強度は少し高くする
60~65% → 50~85%
- ホワイトカラー、高齢者にも適
- 宇宙機では食料を節約できる！



コラム ~宇宙のハイブリッドトレーニング~

運動+電気刺激

久米大学による宇宙実験のコンセプト(代表研究者 志波教授)
下記の実験を計12回実施(週3回を4週間) (2010)



宇宙医学の宿題

20世紀 宇宙酔い



21世紀 眼の異常
(後述)
静脈血栓？



宇宙酔い Phenergan for SMS*

* Space Motion Sickness

- 2020年現在、ISSでは殆ど使われなくなっています。
- 一般名promethazine(プロメタジン)PMZ
- 商品名ピレチア、ヒベルナ、Phenergan
- 医師の飛行士による用法の開発
- 抗ヒスタミン作用
- アレルギー、動揺病、宇宙酔(SMS)に効果あり
- 筋肉注射(効くがすたれた)、経口、座薬
- 健康体での副作用は眠気・めまい・倦怠感・頭痛・耳鳴、他

代替にメトクロプラミド

SCOP-DEX(Scopolamine 0.4 mg, Dextroamphetamine) tablet or patch
intranasal scopolamine試験
METCLOPRAMIDE(プリンペラン)

経口は効きにくい

ISSの感染防止策 (quarantine)



国際宇宙ステーションの「検疫」 (quarantine)

- ✓打上前は10日間隔離
- ✓宇宙機内はふき取り清掃と大気フィルター
- ✓定期で内部表面、水、大気の細菌検査

ISSのカビ問題



Microbial growth on an ISS panel during ISS Expedition 9 SP-2010-3407



コロナバス(ヨーロッパ) きぼう JEM

91

国際宇宙ステーション (International Space Station)

日本は12.8%の三番目のパートナーです。



92

これに税金払いますか？

日本、米国の月着陸に参加 施設建設協力、正式表明へ

共同通信 2019年10月17日 13時56分

内閣府の宇宙政策委員会は17日、米国が2024年までに目指す月面着陸計画への参加を決めた。政府は年内にも正式に米国に伝達する。月を周回し、宇宙飛行士が拠点にする小規模施設の建設で技術協力する方針だが、日本人飛行士が月周回軌道や月面を目指すことができるかどうかは不透明だ。



自衛隊が「地上」のイメージ、米政府が日本が「月面」を目指すという関係。右の画像は地球と月を往還する宇宙船。右の大きな天球が月（NASA提供）和国産機

リチウム電池と水処理、二酸化炭素除去装置が候補？トヨタのローバー？

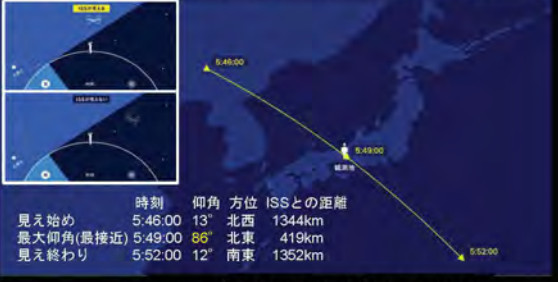
93

きぼうを見よう <https://lookup.kibo.space/>

#きぼうを見よう きぼう予報 きぼうはなぜ見える みんなが見たきぼう

京都のきぼう予報

25(水) 4:09 Δ 2(木) 5:47 Δ 4(土) 5:46 Δ 5(日) 4:58 Δ 6(月) 4:12 Δ 6(火) 5:46 Δ



	時刻	仰角	方位	ISSとの距離
見え始め	5:46:00	13°	北西	1344km
最大仰角(最接近)	5:49:00	86°	北東	419km
見え終わり	5:52:00	12°	南東	1352km

www.heavens-above.com



ISS
14 October 2008
ヒューストン
嶋田撮影



96

ISS の医療キット



ISS CHeCS ラック



訓練支援



黒海

水上サバイバル訓練 ロシア黒海にて



冬季サバイバル訓練
(モスクワ郊外「星の街」)



ロシア星の街

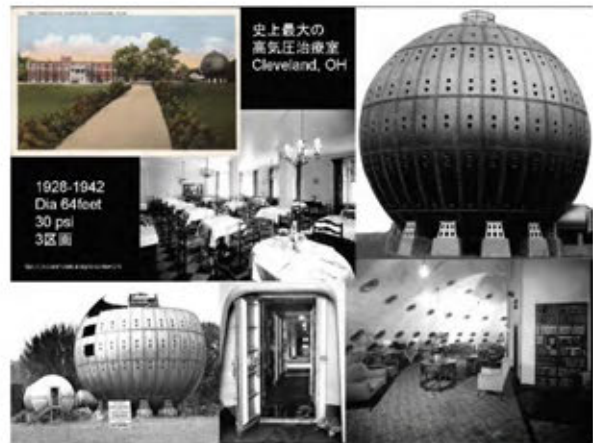


船外活動訓練 つくばにて





2015年7月28日 NEEMO20 15m飽和潜水フロリダ

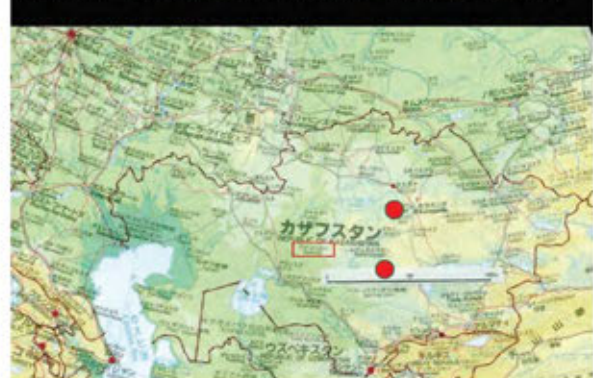


日本高気圧療養・潜水医学会
高気圧酸素治療の適応疾患

レジャーSCUBAでも発生する
ありとあらゆる症状が出る

ア、ガス塞栓症または減圧症
イ、一酸化炭素中毒その他のガス中毒
ウ、高度低酸素環境感受症（貧血感、視覚的異常）または脳室内腫瘍
エ、急性外傷性鼓膜穿孔（耳痛、耳鳴またはコンパニメント症候群）
オ、末梢血管障害
（イ）凍傷と凍瘡
（ロ）凍瘡性潰瘍（糖尿病、動脈または静脈性血管障害、開放等）
カ、放射線障害（下咽を含めた咽頭部、下咽部、喉頭、喉）
キ、骨髄炎
ク、皮膚褥瘡
ケ、熱傷または凍傷
コ、突発性聴覚
サ、急性心筋梗塞
シ、放射線または抗がん剤と併用される悪性腫瘍（咽頭部がん、子宮頸がん、悪性脳腫瘍）
ス、糖尿病
セ、気管支炎
ジ、骨髄・神経疾患
タ、急性死後性（凍死後の凍瘡）
テ、脳梗塞

バイコヌールはカザフスタンにあるが今でもロシア人の街



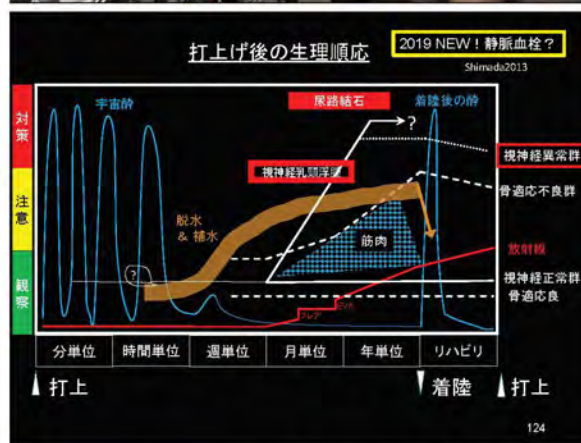




宇宙医学の宿題

21世紀 眼の異常

静脈血栓？



Optic Disc Edema, Globe Flattening, Choroidal Folds, and Hyperopic Shifts Observed in Astronauts after Long-duration Space Flight

Thomas H. Miller, MD, PhD, Robert Gibson, MD, PhD, Anastas F. Prok, MD, PhD, Larry A. Krimm, MD, PhD, Douglas R. Hamilton, MD, PhD, Ashraf Sargayev, MD, PhD, John L. Phillips, PhD, Duc Tran, MD, PhD, William L. Gasky, MD, PhD, Jung Choi, MD, PhD, Claudio Stern, MD, PhD, Raffi Kuzumjian, MD, PhD, James D. Pok, MD, PhD

Ophthalmology 2011; 118:2058-2069

長期宇宙飛行で飛行士に認められた視神経乳頭浮腫、眼球扁平化、脈絡膜皺襞、遠視化

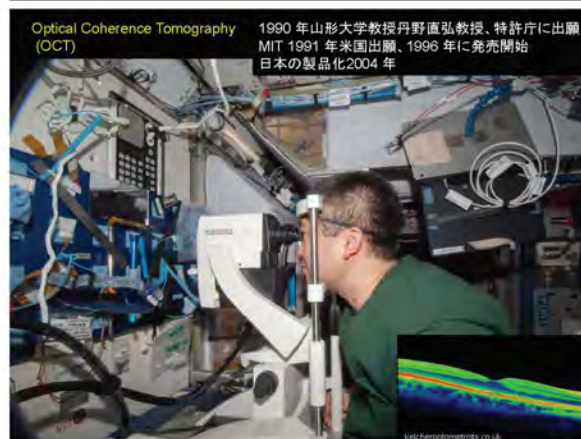
大問題!

視神経乳頭浮腫

飛行前 飛行後

右目 左目

125



日本語アブストラクト

NEJM November 2, 2017 Vol. 377 No. 18

Changes to the Brain in Astronauts after Spaceflight

Video 1

Video 1: Upward Shift of the Brain and Brain Stem

127

図：長期飛行を終えた帰還後の宇宙飛行士に、眼球後部平坦化（青矢印）や視神経鞘拡大（赤矢印）が、MRI画像で報告

2018

128



2009 JAXA 宇宙飛行士選抜 医学要件

① 医学的特性

身長: 158cm以上190cm以下

(注: 宇宙服を着用して船外活動を行うには、約165cm以上が必要です。)

体重: 50kg~95kg

血圧: 最高血圧140mmHg以下かつ最低血圧90mmHg以下

視力: 両眼とも矯正視力1.0以上

(注: 裸眼視力の条件はありませんが屈折度等の基準があります。屈折度: +5.50 ~ -5.50ジオ

プトリ以内、乱視度数: 3.00ジオプトリまで、左右の屈折度の差: 2.50ジオプトリまで。

また、平成20年6月20日時点で、PRK手術・LASIK手術の後、1年間以上を経過して恒久的な副作用

がない場合には医学基準を満たします。それぞれ医学検査時に評価します。)

色覚: 正常

聴力: 正常

② 心理学的特性

協調性、適応性、情緒安定性、意志力等国际的なチームの一員として長期間の宇宙飛行士業務に従事できる心理学的特性を有すること。



(D) 航空身体検査不可の薬剤

- インスリン
- 抗うつ薬
- 中量以上のステロイド内服
- 一部の降圧剤
- 一部の胆石薬
- メラトニン
- 精神・神経に作用するもの各種
- 12~48時間以内の麻酔

JAXA 2011 募集

以下の医学的特性を有すること。

身長 149.5-190.5cm

視力 遠距離視力 両眼とも矯正視力1.0以上
色覚 正常(石原式による)

聴力 正常(背後2mの距離で普通の会話可能)

NASA選抜はプロの飛行士以外は理系修士を新しく義務付けた

- ☐ must be a U.S. citizen
- ☐ master's degrees in science, technology, engineering, and mathematics (STEM) fields
- ☐ two years of relevant professional experience
OR at least 1,000 hours of pilot-in-command time in jet aircraft
- ☐ Teaching experience, including experience at the K - 12 levels with degree in Science, Engineering, or Mathematics
- ☐ A completed doctor of medicine or doctor of osteopathic medicine degree;
- ☐ a nationally recognized test pilot school program

だめな学位は

Technology, (一般) psychology, nursing, exercise physiology, social sciences (geography, anthropology, archaeology, etc.), aviation, aviation management, etc.

過去の選抜の年齢範囲は26~46歳、平均34歳。年齢制限なし。

<https://www.nasa.gov/feature/frequently-asked-questions-0/>



航空身体検査

航空身体検査証明制度
指定航空身体検査医

パイロットでは薬
の制限が厳しい

これから？



米国の2023-2032戦略の例

NATIONAL ACADEMIES
Science
Engineering
Medicine

Thriving in Space - Ensuring
the Future of Biological and
Physical Sciences Research

A Decadal Survey for 2023-2032

Robert A. Pearlman, Stephen D. D'Amico, John D. C. Smith

nationalacademies.org/bps-decadal

REPORT 2020-10

Key Science Themes

ADAPTING TO SPACE



What fundamental processes change when away from Earth?

LIVING AND TRAVELING IN SPACE



What does it take to occupy space en route over the long haul?

PROBING PHENOMENA HIDDEN BY EARTH



What principles are hidden by gravity or revealed only by being in space?

NATIONAL ACADEMIES

Report
of the
Committee on
Space Science

17

Thriving in Space

builds on last decade's momentum of trials, errors, and surprises in many space-environment laboratories

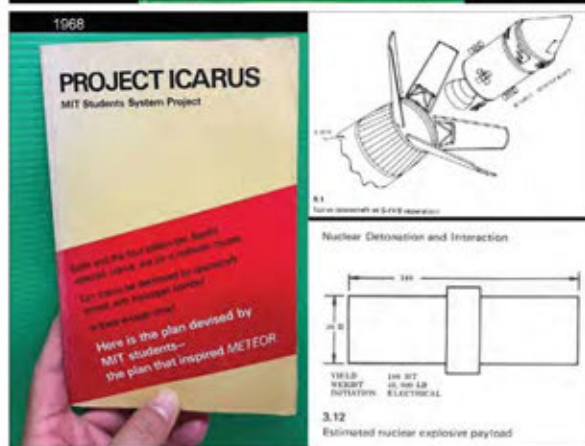
The first experiments on multidimensional growth of crops in space

The study of matter at the coldest temperatures ever achieved

DNA and RNA sequencing in space to allow rapid response to human health changes

3D printing and materials science to enable manufacturing and repair in space

[illegible][illegible]



4.1.5. 第5回宇宙医学講義スライド集

宇宙での骨格筋への影響
—国際宇宙ステーション利用研究と関連研究から
筋骨格系の廃用予防と運動の効果を考える—

久留米大学医学部 整形外科教室
志波 直人



COI: 講演の内容には
Panasonic株式会社との
共同研究のが含まれます

NHK / JAXA

講義内容

- ・ 研究の背景
- ・ 筋骨格系の応用
(「R3モチイブシンドローム」,「サルコペニア」,「フレイル」)
- ・ 宇宙医学研究
- ・ 産学共同研究と装置の市販化
- ・ 運動の全身効果について



加齢による筋骨格系の変化

筋萎縮・筋機能低下、骨粗鬆症
脆弱性骨折(転倒骨折) → 歩行困難 → 寝たきり

重力の存在によって進化した、重力に順応したヒトの身体が
重力に抗しきれなくなる

講義内容

- ・ 研究の背景
- ・ 筋骨格系の廃用
(ロコモティブシンドローム、サルコペニア、フレイル)
- ・ 宇宙医学研究
- ・ 産学共同研究と装置の市販化
- ・ 運動の全身効果について





志波 直人 略歴

- 1982年 久留米大学医学部卒業、同整形外科入局
- 1991年 米国Mayo医科大学整形外科バイオメカ研究室留学
- 2004年 久留米大学病院リハビリテーション部教授
- 2009年 WHO ICD11 Musculoskeletal Topic Advisory Group
- 2012年 久留米大学整形外科学 主任教授 現在に至る
- 2014年 国際宇宙ステーション利用研究実施 PI
- 2015年 日本宇宙航空環境医学会理事 現在に至る
- 2016年 日本運動器科学会理事 現在に至る
- 2017年 第63回日本宇宙航空環境医学会会長
- 2017年 日本整形外科科学会理事(2019年5月まで)
- 2020年 久留米大学病院長、久留米大学理事

重力の存在と共に人類は進化

The diagram illustrates the evolutionary progression of human posture. It features a central image of the Earth. To the left, a quadrupedal primate is shown in a crouched, four-legged stance. A red arrow points from this primate to a more upright, bipedal hominid in the center. Another red arrow points from this hominid to a fully upright, bipedal human on the right. The human figure is shown in profile, highlighting the vertical alignment of the spine and the position of the head and arms. The background is a dark blue space with the Earth's surface visible, suggesting the role of gravity in this evolutionary process.

平均寿命と健康寿命の差

男性

年	平均寿命 (年)	健康寿命 (年)	差 (年)
2001	76.07	69.40	8.67
2004	76.64	69.47	9.17
2007	79.19	70.33	8.86
2010	79.55	70.42	9.13
2013	80.21	71.19	9.02
2016	80.98	72.14	8.84

女性

年	平均寿命 (年)	健康寿命 (年)	差 (年)
2001	84.93	72.65	12.28
2004	85.59	72.69	12.90
2007	85.99	73.36	12.63
2010	86.30	73.62	12.68
2013	86.61	74.21	12.40
2016	87.14	74.79	12.35

資料：平均寿命：2001、2004、2007年、2013年は、厚生労働省政策研究資料「人口健康・保健社会統計年報」（「国民生命表」）
2010年は、厚生労働省政策研究資料「人口健康・保健社会統計年報」（「国民生命表」）
健康寿命：2001～2010年は、厚生労働省科学研究費助成事業「健康寿命における将来予測と生活習慣病対策の費用対効果に関する研究」、2013年は、J厚生科学国際地域保健健康増進事業費助成金費助（2014年10月）

運動器（骨・関節・背骨）の病気と外傷

骨粗鬆症

腎臓や神経の入出口

腰部正位X線造影

腰の痛みを誘発する位

変形性股関節症

大腸骨頭部骨折

□○モ2010P9

ロコモ:ロコモティブシンドロームとは？

運動器症候群:運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態
2007年 日本整形外科学会



日本整形外科学会ロコモチャレンジHPPより改編

Sarcopenia サルコペニア

進行性および全身性の骨格筋肉量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群で、身体機能障害、QOL 低下、死のリスクを伴うもの
Age and Ageing 2010

ICD10疾患コード: M6259

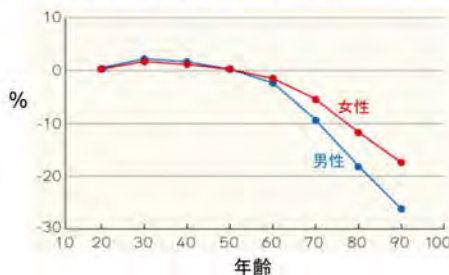
一次性サルコペニア	
加齢性サルコペニア	加齢以外に明らかな原因がないもの
二次性サルコペニア	
活動に関連するサルコペニア	寝たきり、不活発なスタイル（生活）失調や無力状態が原因となり得るもの
薬用性筋萎縮	
疾患に関連するサルコペニア	重症臓器不全（心臓、肺、肝臓、腎臓、脳）、炎症性疾患、悪性腫瘍や内分泌疾患に付随するもの
栄養に関連するサルコペニア	吸収不良、消化管疾患、および食欲不振を起こす薬剤使用などに伴う、摂取エネルギーおよび/またはタンパク質の摂取量不足に起因するもの

Age Ageing 2014; 43(6): 748-759. より改編

日本人筋肉量 加齢変化率

インピーダンス法 18歳以上日本人4,003人(男1,702人、女2,301人)

筋肉量は20歳代後半をピークに年間1-2%減少する。

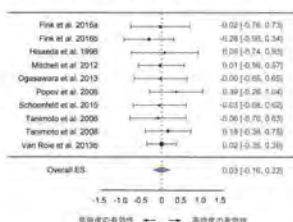


谷本芳美他:日本老年医学 2010 (47) 52-57 より改編

13

Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis

筋タンパク質の合成作用=総負荷量(運動強度 × 運動回数)



低負荷の運動でも運動回数を
やると筋トレ効果がある。

Brad J. Schoenfeld, Jozo Grigic, Dan Osborn, James W. Krieger, JSCR, 2017

サルコペニアとは？

Sarcopenia
サルコペニア



Sarx + Penia
サルコ ペニア
(筋肉) (喪失)

Irwin Rosenberg 1989

Nutrition Forum, How to Prevent Sarcopenia
http://www.nutritionforum.com/blog/how-to-prevent-sarcopenia/

フレイル(Frailty)とは？

2001年Fried 2014年日本老年医学会 ICD10 疾患コード: R54

「加齢とともに心身の活力(運動機能や認知機能等)が低下し、複数の慢性疾患の併存などの影響もあり、生活機能が障害され、心身の脆弱性が出現した状態」

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業) 総括研究報告書 後期高齢者の健康事業のあり方に関する研究

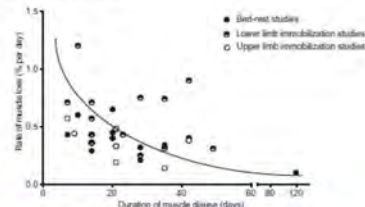


老年医学会誌より改編

12

廃用(臥床)が筋量に及ぼす影響

筋量減少率 (% per day)

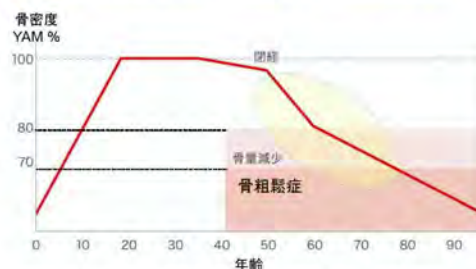


廃用早期の10日の筋萎縮は0.5~1%/day
1~2日の臥床で加齢の1年分の筋肉を失う

Wall BT, et al: Implications for age-related sarcopenia. Ageing Research Reviews, 2013.

加齢による骨密度変化(女性)

女性は閉経後に年間1-2% 骨密度が低下する。

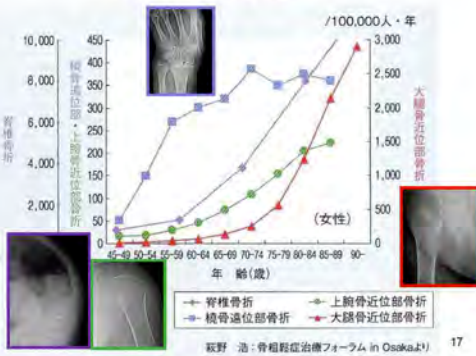


YAM: young adult mean 若年成人平均値、20-40歳健康成人骨密度を100%

WHO Technical report series 843, 1994 より改編

16

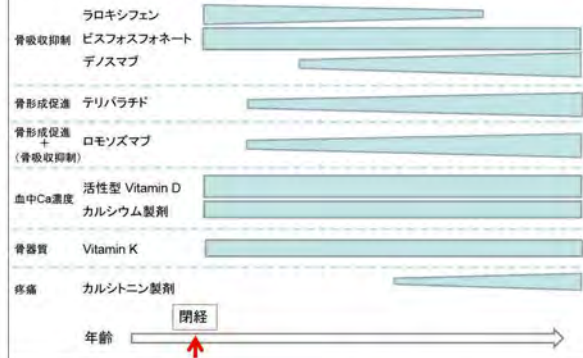
骨脆弱性骨折



坂野 浩: 骨粗鬆症治療フォーラム in Osaka, 2017

閉経後骨粗鬆症治療薬使用イメージ

久留米大学病院骨粗鬆症外来



2017年 大腿骨近位部骨折発生数 総数と施設数での補正

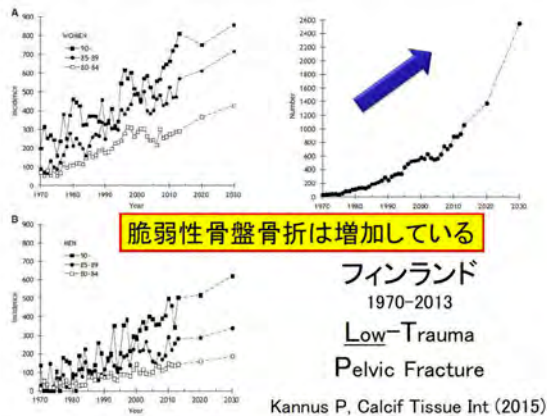
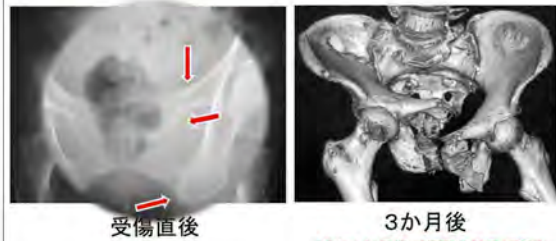


日本整形外科学会 骨粗鬆症委員会

高齢者の骨盤骨折

脆弱性骨盤骨折

81歳 女性 転倒して左股関節部痛出現するも歩行可能。その後、歩行不能となる。



86歳 女性 FFP IIIa 骨折外傷担当教授 白濱正博



臥床廃用による骨量変化

120日間のベッドレスト後の骨量変化ベッドレスト前からの変化率(%) n = 6

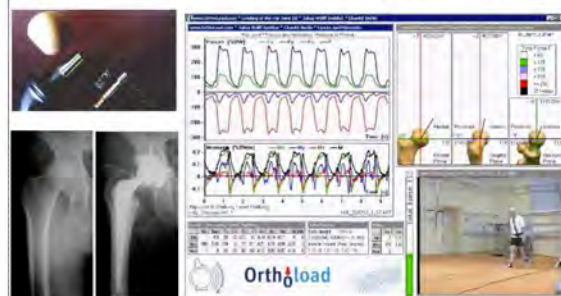
部位	腰椎	大腿骨 頭部	大転子部
変化率(%)	-5.8	-3.6	-4.6
変化率(%)	-1.08%/月	-0.84%/月	-0.92%/月
変化率(%)	-2.4	-3.6	-3.4

臥床1か月で加齢1年分の骨を失う

LeBlanc et al. J Bone Miner Res. 1990.

股関節荷重生体計測

OrthoLoad <http://www.orthoload.com/>



Georg N. Datta. Musculoskeletal loading. J Biomech, 34, 2001

24

抗重力姿勢で身体に加わる負荷

股関節

$aW = bM$
 $M = a/b \times W = 2W$
 $RF = W + M = 3W$
 $(a:b = 2:1)$

脊椎

合力
バランス筋力

片脚立位時、歩行立脚時の外転筋力(M)は体重の約2倍
骨頭合力(RF)は体重の約3倍

Pauwels, 1957 より改編

骨とメカニカルストレス

1892年 Wolff's law
1987年 Frost's Mechanostat Theory

メカニカルストレスが骨を増加させ、与えられたメカニカルストレスに応じて形態や機能が変化

Nordin M & VH Frankel 2012

Mechanosensors & Mechanotransduction

Mechano Pathways

Jaalouk DE: Nat Rev Mol Cell Biol. 2009 一部改編

講義内容

- 研究の背景
- 筋骨格系の応用
(ロコモティブシンドローム、サルコペニア、フレイル)
- 宇宙医学研究
- 産学共同研究と装置の市販化
- 運動の全身効果について

Mayo Clinic Orthopedic Biomechanics lab 1991 - 1992

Mayo Medical School announces national expansion

月面の砂(レゴリス)の拡大写真 Mayo Clinic Jeffrey R Basford 教授提供

長期宇宙滞在による筋骨格系廃用が人体に及ぼす影響

国際宇宙ステーション長期滞在の影響

- 筋力は飛行前の20~30%低下
- 骨量は1か月に1~1.5%低下(部位による)
- 8か月長期滞在で最大20%完全回復に3年以上

大島博 (JAXA宇宙医学G): 第1回宇宙基地医学研究会 2007.6.15.

宇宙飛行士の帰還後筋骨格系外傷

- 94名の米国宇宙飛行士を対象 1987-1995.
- 骨折: 26例, 重篤な靱帯・軟骨等損傷: 36例
- 整形外科的手術: 28例(膝手術19例)
- レクリエーション程度の運動で受傷

Jennings RT: Aviat Space Environ Med. 1996 Aug;67(8):762-6.

国際宇宙ステーションで行われる運動

重力が無いので大がかりな装置で重力に代わる運動負荷を身体に与える

ARED (Advanced Resistive Exercise Device)

Courtesy NASA

宇宙飛行士の骨密度低下はビスフォスフォネートで抑制できる

%Change in DXA BMD (g/cm³)
ISS Controls (n = 14) vs. Bisphosphonate Subjects (n = 5)

◆ Controls ● Bisphosphonate — Control Mean — Bisphosphonate Mean

LeBlanc & Matsumoto, ASBMR, 2011

ES on Forearm and Hand

- paired positions for stimulation
 - dorsiflexion
 - ch1 ECRV-ECRL-ED / EPB-EPL-ED2
 - palmar flexion
 - ch2 FDS / FDP
 - thumb flexion
 - ch3 thenar muscles / FPL

装置作製: 九州工業大学

stimulation patterns

HTS>動作検証

ハイブリッドトレーニング

Hybrid training system: HTS

ハイブリッド = 自発筋収縮 + 電気刺激筋収縮

- 想定した運動は容易に可能
- 抵抗運動 (VR dumbbell exercise)
 - 無重力空間でもダンベル運動
 - 疑似重力運動

数週間にわたり日常生活で装着

- 様々な動作で使用可能
- 筋トレ後の疲労感
- 動作困難などは起こらず

HTS 第1号装置
作製: 九州工業大学

US PAT No 6,456,885 b1,
EU PAT No 2195733
Jpn PAT No 3026007

HTSの仕様 刺激電流について

Carrier frequency: 5.000Hz
Stimulation frequency: 40Hz
Pulse width: 200μs

40Hzが十分な筋収縮力が得られ筋疲労は比較的少ない

志波直人, 橋津祐一, Monthly Book of Medical Rehabilitation 2004

HTSのバリエーション

装置構成

- 電気刺激装置・電源
- 皮膚表面電極
- 関節運動感知センサ

手関節
肘関節
肩関節
腕関節
足関節
歩行
自転車こぎ運動

ハイブリッドトレーニング

Hybrid training system: HTS

ハイブリッド = 自発筋収縮 + 電気刺激筋収縮

コンパクトな装置で重力に代わる運動抵抗を自身の体内で作製する

骨への荷重
拮抗筋: 電気刺激による遠心性筋収縮
電気刺激
電気刺激による抵抗
主動筋: 自発的求心性筋収縮
運動方向

Yanagi T et al: Archives PM & R, 2003.
US PAT No 6,456,885 b1,
EU PAT No 2195733
Jpn PAT No 3026007

「宇宙空間で有効な骨格筋維持装置開発の研究」

(財)日本宇宙フォーラム宇宙環境利用公募地上研究
第6回 (平成14・15年度) 萌芽研究
第8回 (平成17~19年度) 次期宇宙環境利用研究

2009年国際公募 国際宇宙ステーションISS利用研究
2014年 宇宙飛行士を対象にISS実験実施

Research Questions

1. 想定した運動が可能か
2. 安全性
3. 効果
4. 宇宙での運用性

HTS studies

~2020/7

Participants	Intervention period (wk)	Frequency	Total (times)
432	8.8 (4-24)	2.9 (2-3)	10,733

2019

- 1 HTS (elbow)
- 2 HTS (elbow)
- 3 HTS (elbow)
- 4 HTS (elbow)
- 5 HTS (elbow)
- 6 HTS (elbow @ISS)
- 7 HTS (wrist)
- 8 HTS (knee)
- 9 HTS (knee TKA)
- 10 HTS (knee NAFLD)
- 11 HTS (knee NAFLD)
- 12 HTS (knee aged)
- 13 HTS (knee)
- 14 HTS (knee @Kansas)
- 21 HTS (knee bending)
- 42 HTS (ergo NAFLD)
- 43 HTS (shoulder)
- 29 HTS (thigh)
- 30 HTS (thigh aged)
- 31 HTS (thigh locomo)
- 32 HTS (walk metabo)
- 33 HTS (walk Abdomen)
- 34 HTS (walk trunk)
- 35 HTS (jogging)
- 36 HTS (twist exercise)
- 37 HTS (walk abdomen)
- 38 HTS (jogging)
- 39 HTS (twist)
- 40 HTS (twist)
- 22 HTS (walk aged)
- 23 HTS (walk Knee OA)
- 24 HTS (walk @Kansas)
- 25 HTS (cycle, 40% VO2max)
- 26 HTS (cycle, interval)
- 27 HTS (cycle aged)
- 28 HTS (cycle Kidney)

HTS>局所効果検証

上肢実験: 長期肘屈伸実験

1回15分40秒 週3回 8週間

肘屈伸運動

上腕二頭筋断面面積: 14%増加

肘屈筋力: 40%増加

Isometric elbow flexion torque
Maximal isometric torque (Nm)

Hybrid ex group n=6
Isotonic exercise group (IE) group n=6
Electrical stimulation (ES) group n=6

Matsuse H, Shiba H: Aviat Space Environ Med 2005.

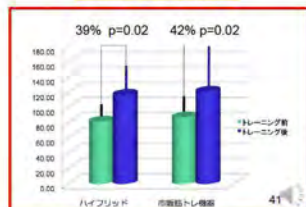
HTS>効果>高齢者

高齢者での週2回、3か月間 膝屈伸トレーニングの膝伸筋力

対象:60歳以上の健康高齢者 平均年齢 66.7歳
18名(男性4名, 女性14名)

- ・ハイブリッド群9名(男性2名, 女性7名)
 - ・市販マシン群 9名(男性2名, 女性7名)
- 週2回, 1回20分間, 12週

高齢者にも効果があった

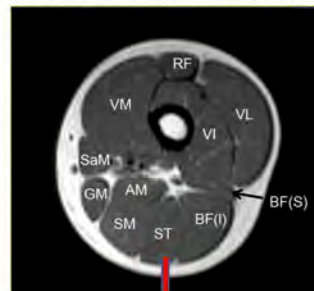


Takano Y, Shiba N: Tohoku J of Exp Med, 2010.

HTS>局所効果検証

筋生検

膝前十字靭帯再建術前に、4週間のHybrid exerciseを実施
靭帯再建に用いた後の不要なsemitendinos muscleを用いた



Matsugaki T: Kurume Medical Journal, 2011.

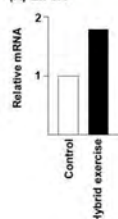
HTS>局所効果検証

筋生検

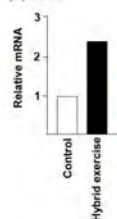
Expression of genes by real-time RT-PCR

DNAマイクロアレイを用いたcomprehensive gene expression解析

(A) EIF5A



(B) PEX6



筋再生に関する
遺伝子が強く発現
していた

EIF5A: translation initiation factor
筋タンパク合成, 骨格筋幹細胞分化に
よる筋再生の強化に関与

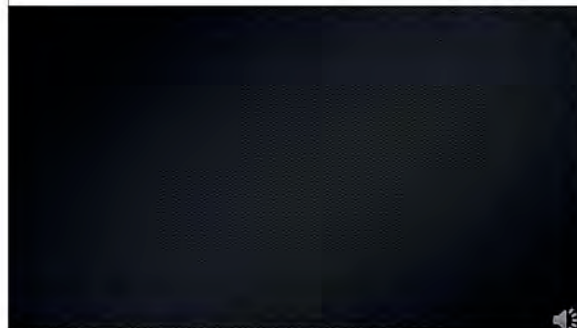
PEX6: peroxisome biogenesis
筋損傷後の筋再生に強い関与

Matsugaki T: Kurume Medical Journal, 2011.

HTS + トレーニングスーツ+VR 2007年

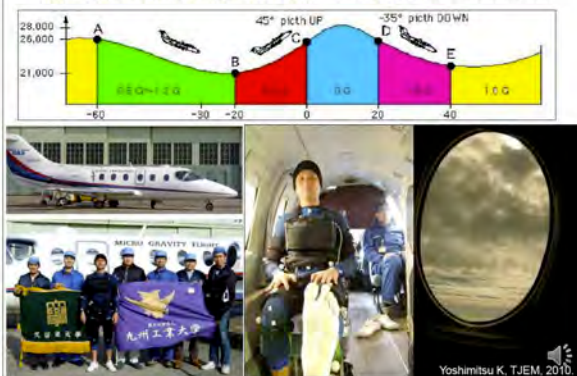
by 古光一浩, M.D., Ph.D.

Jpn PAT No 5122188, 4840926
Korea Pat No 10-113357
China Pat No 200680022005.7
EU PAT No 2166733



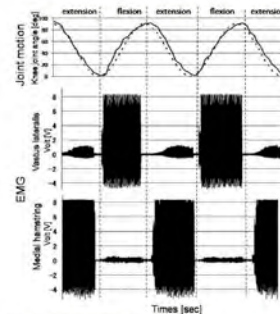
HTS>動作検証>下肢>無重力実験

航空機を用いた無重力実験パラボリックフライト 2007.11.19 ~ 28



Results of parabolic flight μG

exercise of lower limbs, joint motion & EMG of vastus lateralis



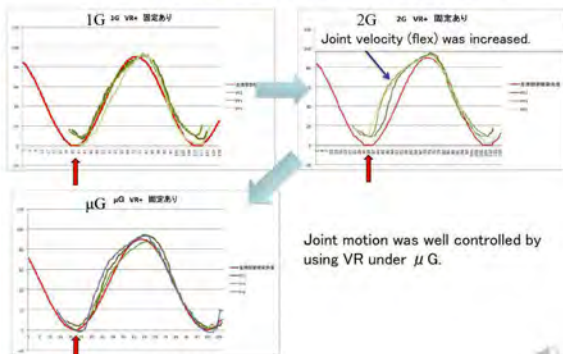
- Hybrid exercise was able to be performed in micro gravity.
- EMG data showed reciprocal stimulation on the quadriceps during knee flexion as the resistance of voluntary contraction of the hamstring, and activity of quadriceps during knee extension.



Yoshimitsu K, TJEM, 2010.

Results

comparison among varied Gs



Yoshimitsu K, TJEM, 2010.

昭和基地での実験 2009年4月~9月



南極昭和基地での実験

平成21年度 第50次南極観測隊

目的
閉鎖環境長期使用での問題点を明らかにする

方法
10名の被験者で、座位膝屈伸HTSを8週間実施

結果
有害事象発生なし
膝屈伸筋力で45%程度筋力増強

考察
閉鎖環境長期使用における装置の問題点
装着性の改善、刺激装置操作簡略化、モチベーション維持
閉鎖環境内での評価方法の検討の問題点

HTS>ISS実験

Test/Session Descriptions (1)

Subject: one astronaut
HTS training 12 times, 3 times/week for 4 weeks

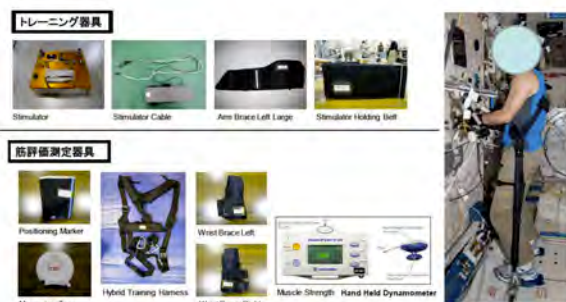
No.	Work contents
1	Preparation for experiment
2	Put on and set HTS Attach the electrodes with supporter only for non-dominant upper arm . Connect the line to the stimulator and activate the system, confirm the threshold, set the stimulation intensities. Stimulation intensity should be set at the level of BDC.
3	HTS training Elbow curls: flexion 2 sec and extension 2 sec, 1set: 10 elbow curls, 10 sets of 10 elbow curls with 1 minute rest interval between sets. 15 minutes 40 seconds/ training
4	Replace HTS Remove the electric wire and the electrodes with the supporter.
5	Store the device Put away the electrodes with supporter, electric wire, and stimulator.
6	Fill the check sheet for 1 st , 2 nd and 3 rd training session.

Shiba N, PLOS ONE, 2015

51

HTS>ISS実験

軌道上の実験装置と評価

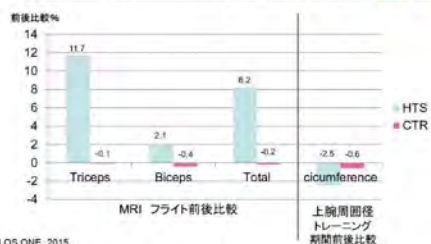


画像提供: JAXA

HTS>ISS実験

結果 MRIによる上腕筋容量（地上）と上腕周囲径（軌道上）

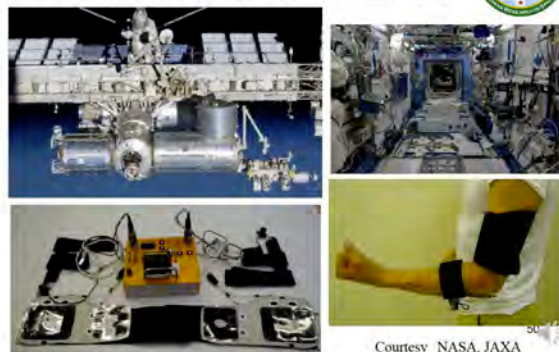
	S1-3	HTS		CTR		HTS	CTR
		Pre	Post	Pre	Post	Post/Pre (%)	Post/Pre (%)
Ground Based Evaluation	Triceps muscle (mm ³)	60504	67559	64599	64526	111.7	99.0
	Biceps muscle (mm ³)	34320	35034	37829	37677	102.1	99.6
	Total (mm ³)	94824	102594	102428	102197	108.2	99.8
Inflight Evaluation	Circumference of arm (cm)	31.5	30.7	31.4	31.2	97.5	96.4



Shiba N, PLOS ONE, 2015

55

2009年度国際公募国際宇宙ステーションきぼう利用ミッション
「国際宇宙ステーションに長期滞在する宇宙飛行士の筋骨格系廃用性萎縮へのハイブリッド訓練法の効果」



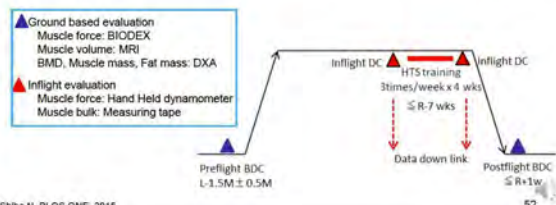
Courtesy NASA, JAXA

HTS>効果>宇宙実験

Test/Session Descriptions (2)

Evaluation

- Evaluations were performed on the ground using high quality evaluation devices such as BDC, and inflight evaluations were also performed using simple evaluation devices.
- HTS training took place toward the end of the flight, starting at less than R-7 weeks.



Shiba N, PLOS ONE, 2015

52

HTS>ISS実験

結果

- 2014年4月実験実施
- NRS: #1:0, #2:0, #3:0
- HTSトレーニング, モニタリング, 画像

全て問題なく完了

HTSトレーニング所要時間

- 初回準備時間: 35分 (含む刺激強度設定)
- 二回目以降平均準備時間: 8.3 ± 1.6分 (6-10分) (刺激強度設定なし)
- 平均収納時間: 6.1 ± 0.3分 (6-7分)
- トレーニング時間15分40秒を加えて、2回目以降は合計で30分程度
- 総運用予定時間640分を548分で実施

Shiba N, PLOS ONE, 2015

54

HTS>ISS実験

結果 DXA フライト前後

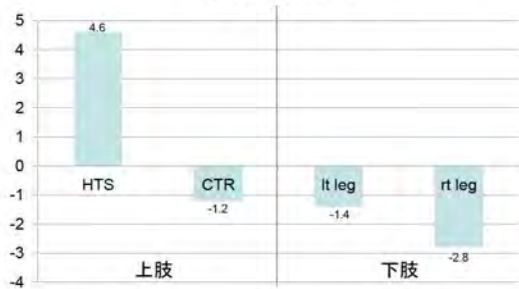
	HTS		CTR		HTS	CTR
	Pre	Post	Pre	Post	Post/Pre (%)	Post/Pre (%)
BMD (g/cm ²)	0.786	0.822	0.848	0.833	104.6	98.2
Lean (muscle) (g)	2979	3294	3087	3087	110.6	100.0
Fat (g)	21	18	21	20	85.7	95.2



Shiba N, PLOS ONE, 2015

56

DXA結果 四肢骨密度 (フライト前後 %)



Shiba N. PLOS ONE. 2015

57

考察 2. 宇宙医学実験特殊性

1. 宇宙環境の特殊性

- ①無重力
- ②極限的閉鎖環境

2. 宇宙実験の特殊性

- ①実験装置打ち上げ・ISS搬入における制約
- ②被験者数・時間の制約
- ③装置のNASA基準、莫大な書類の作成
- ④公的支援、宇宙専門家の協力が不可欠

公的助成: 科研費宇宙生命科学分野、国際公募ISS利用実験

JAXA, JSP: 宇宙医学や運用上の指摘や助言、NASAとの調整

59

考察. 宇宙実験を実施してわかったこと

1. 宇宙実験実施概要

1. 国内での事前準備、リハーサル
2. NASA ジョンソンスペースセンター JSC
リハーサル 事前準備
地上データ取得 打ち上げ前、帰還後
3. 筑波宇宙センターTKSC管制室
画像・音声 評価・トレーニング実施状況確認
ISS内データ取得 ISSより地上へデータダウンリンク
4. ISS内ではGMT
JSTとの時差9時間

58

考察 3. トレーニング効果の評価

長期宇宙滞在での筋骨格系雇用予防効果検証

1. 軌道上評価: トレーニング期間前後

ISS内での評価は極めて限定的: 実験計画時JAXA独自の評価装置なし
他エージェント(NASA, ESA)の装置の借用は困難(交渉、時間制約)
大掛かりな新規評価装置は打ち上げ困難
新たな実施可能な方法の確立と検証(被験者一人で行えることが基本)

2. 地上評価: ISS滞在期間前後(打ち上げ前、帰還後)

再現性の高い装置で評価
トレーニングをISS滞在期間のできるだけ後半として帰還直後のデータ取得

3. データシェア: NASAなどとのデータ共有

実験計画、IRB申請の段階で要求

60

考察 4. 飛行士トレーニング実験の特殊性

1. 身体的影響

疲労などによる通常業務への影響
他の実験への影響

2. 時間的影響

トレーニングの繰り返しで長期間実施
評価など累積すると長時間

限られたリソース(被験者数、時間)の中で調整が必要。
実験を実施、実現するための妥協点を見つける。

61

ISS利用実験

当初の実験要求と最終プロトコル

最終プロトコルでの評価項目

1. 長期宇宙飛行での宇宙飛行士への安全性
2. 無重力環境での操作性、運用性
3. 被験者1名で片方上肢への4週間の効果
筋骨格系への影響左右比較(筋力、筋量、骨量)
メカニカルストレスの筋骨格系への影響

62



2013.7.9~12 Houston NASA Johnson Space Center





NEWS Search, updates & more...
MISSIONS Current, future, past...
MULTIMEDIA Images, videos, audio...
CONNECT News, media, documents &...
ABOUT NASA Learning, opportunities, contact, careers & more

For Public | For Educators | For Students | For Media

Space Station
Research & Technology
Crews & Expeditions
International Cooperation
Launches & Landings
Ground Facilities
Images & Videos
Space to Ground
Facts & Figures
News & Media Resources
All NASA Websites

International Space Station

Effect of the Hybrid Training Method on the Disuse Atrophy of the Musculoskeletal System of the Astronauts Staying in the International Space Station for a Long Term-initial verification in ISS (Hybrid Training) - 03.19.14

Overview | Description | Application | Cooperation | Research | Publications | Images

ISS Science for Everyone

Science Objectives for Everyone

A "hybrid training" approach has been developed to counter the effects of bone and muscle atrophy by using electrical stimulation to the...
...the effects of bone and muscle atrophy by using electrical stimulation to the...
...the effects of bone and muscle atrophy by using electrical stimulation to the...

小型の宇宙船で地球の軌道を超えて有人探査を行う際、
有用なトレーニング装置となる可能性がある。

エリソン オニヅカ宇宙飛行士

1986年1月28日チャレンジャー号事故で殉職
父方の地元である久留米近郊の浮羽町のオニヅカ飛行士を記念した橋

Research results on STS-95
NIH Bild. 10

2000.1.28

HTS 特許取得日
2000.1.28

2014.5.20 ヒューストンでオニヅカ飛行士の奥様ローナ・オニヅカ様とお会いすることができた。ヒューストンに事務所を構えて日本人宇宙飛行士の支援を行う

コンピュータシミュレーション AnyBodyによる解析

側臥位HTSエルゴ駆動実験

センサー 電気刺激装置

大木将之: 宇宙航空環境医学, 2019

田川義彦: 宇宙航空環境医学, 2017
2018年度最優秀論文賞

PLOS ONE

Naoto Shiba, et al: Electrically Stimulated Antagonist Muscle Contraction Increased Muscle Mass and Bone Mineral Density -Initial Verification on the International Space Station- 2015

Summary

- 宇宙飛行士1名を対象にISSで実験を実施。
- 肘屈伸運動100回を週3回4週間計12回実施。
- 問題なく予定通りに実験完了。
- HTSを用いた上肢で筋量、骨密度が増加。
- 1名の被験者ではあるが、HTSは宇宙環境でも運用上の問題なく筋骨格系廃用予防が可能。
- 将来の有人宇宙探査で有用な装置となる可能性。

HTS>効果>宇宙実験

米国 NASA TV で放映された実験映像

Progress 55
MISSION EVENTS
WEDNESDAY, APRIL 9

- 10:15am Progress 55 Launch Coverage
- 10:26am Progress 55 Launch from Baikonur, Kazakhstan
- 3:45pm Progress 55 Docking Coverage
- 4:20pm Progress 55 Docking to ISS

2014.4.9 NASA TV

HTS>効果>エルゴ実験>無重力実験

Parabolic flight experiment (Mitsubishi MU-300)

2017.1.16-20

The 3rd International Moon Village Workshop & Symposium

Dec 5-8, 2019
Dec 5-8, 2019 Workshop | Tokyo Univ. of Sci. & Kyoto Univ., Japan
Dec 7-8, 2019 Symposium/Outreach Event | Kyoto Univ., Japan

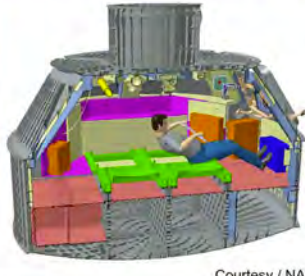
Time	Session Title	Theme	Speaker
13:10-14:30	Keynote Lecture #1 General Session (TUS)	"What space is going to do for the Moon? DRECT"	Takashi Nakamura (Japan)
		"The Moon: How we got there, why we went, and what it means?"	John Horack (Ohio State University)
		"Moon and UN COPULS, promoting cooperation, norms and energy?"	Domin Prosser (Astronaut and former Chairman of COPULS)
		"The International Astronautical Federation - Connecting the Space People to Move Forward to the Moon?"	Christian Fehderling (IAF Executive Director)
14:30-15:45	General Session #2 General Session (TUS)	"Functional action tasks improve the QOL in moon village"	Takashi Nakamura (Tokushima University)
		"Effect of hypogravity on human physiology on the Moon surface"	Satoshi Iwase (Jichi Medical University)
		"Effect of the Hybrid Training Method on the Disuse Atrophy of the Musculoskeletal System of the Astronauts Staying in the International Space Station for a Long Term"	Naoto Shiba (Shizuoka University)
		"Moon Olympic?"	Makoto Aoki (Zemco Inc.)

火星探査機 ORION で使用されるトレーニング装置

Rowing machine by NASA

Resistive Overload Combined with Kinetic Yo-Yo (ROCKY)

HTSとの併用により、より効果的・効率的なトレーニングが可能



Courtesy / NASA

講義内容

- 研究の背景
- 筋骨格系の廃用
[ロコモティブシンドローム、サルコペニア、フレイル]
- 宇宙医学研究
- 産学共同研究と装置の市販化
- 運動の全身効果について



装置の市販化 Panasonic社

Panasonic
久留米大学
産学共同研究



2015.8.21 release
Ca 10,000 units mkted



PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0134736 August 21, 2015

Panasonicとの共同研究 歩行で使用できるHTS



電気刺激のタイミング: 大腿四頭筋群: 踵接地する直前から刺激を開始し、踵離地まで。
ハムストリングス: 踵離地から刺激を開始し、踵接地まで。



高齢者の変形性膝関節症への効果

対象: 変形性膝関節症患者11名(女性10名、男性1名)、平均年齢72.6±8.2歳
独歩可能、筋力や運動能力に影響する神経筋疾患の既往なし
現在通院加療中の運動器疾患なし
(KL1から3)

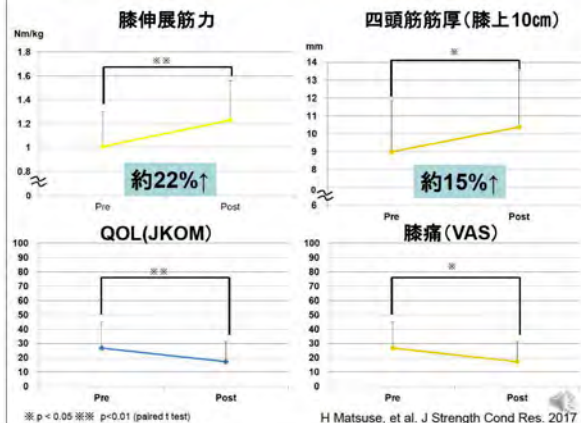
運動: 30分間歩行、週3回、12週間



評価: 等速性膝伸筋力(角速度60度)
大腿直筋筋厚(膝上10cm, 15cm)
10m歩行時間(最大)(10m)
6分間歩行距離
Timed up & go test (TUG)
開眼片脚起立時間
ファンクショナルリーチテスト
QOL評価(ロコモ25, JKOM)
膝痛(visual analog scale: VAS)



H Matsuse, et al. J Strength Cond Res. 2017



産学共同研究 2015年8月市販開始 2018年2月改良型



ひざトレナー、誕生



Panasonic



読書やテレビを楽しみながら
座った姿勢でトレーニングできる



椅子に座って使うコースです。
読書やテレビを見ながらのトレーニング
が可能です。立って使う場合よりもラクに
トレーニングできるので、運動に慣れてい
ない方にも適しています。



たとえばこんな
シチュエーション



「座ってでもトレーニング」
「座ってでもトレーニング」
椅子に座ってでもトレーニングを
行うことができます。読書や
テレビを見ながらでも、コ
ツティに運動することができます。

79

下肢用HTS装置市販化 「ひざトレナー」



2015.6.12 テレビ東京「ワールドビジネスサテライト」トレンドたまご

80

膝痛を有する肥満患者におけるHTS歩行効果 米国カンザス大学との国際共同研究

目的

膝関節筋力増強と膝痛改善効果を検証する。



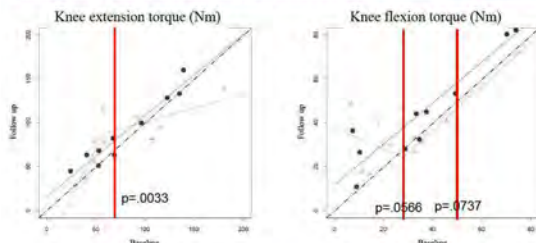
方法



- 被検者: 膝痛を有する肥満女性28名 (BMI 30–45kg/m², age 39–70)
- 介入: 歩行30分、週2回12週間
- 歩行+sensoryTENS14名; Control群、歩行+電気刺激14名; HTS群
- 評価: 等速性膝伸・屈筋力 (60度/秒)、身体機能、KOOS

Matsuse H, Segal NA, Rabe KG, Shiba N. Am J Phys Med Rehabil. 2020

開始時の膝筋力が大きい場合にHTS歩行による筋力増強効果がsensory TENS歩行よりも有意に大きい



● HTSW group; △, control group; solid line, relation of the HTSW group based on the regression model; dashed line, relation of the control group based on the regression model.

Matsuse H, Segal NA, Rabe KG, Shiba N. Am J Phys Med Rehabil. 2020

FDA アメリカ食品医薬品局

2017/12/17

<https://www.fda.gov/medical-devices/consumer-products/electronic-muscle-stimulators>

EMS: electrical muscle stimulation (筋肉電気刺激装置)

- 調査の結果、EMSには痩身や腹筋がシックスバックに割れるような効果は認められなかった。
- このような誇張した販促が多いことから、EMS装置は医学的な管理が必要な装置として、FDAの管理下に置かれることになった。
- 米国でEMS装置を販売する企業はFDAの要求に応じた資料を提出し、認可を受ける必要がある。
- 米国内では医療専門家の指示の下で、使用/販売しなければならない。

85

講義内容

- 研究の背景
- 筋骨格系の廃用
 - ロコモティブシンドローム、サルコペニア、フレイル
- 宇宙医学研究
- 産学共同研究と装置の市販化
- 運動の全身効果について



結果

Change in Outcome Measures from Baseline to 12-Week Follow-Up

Variable	HTS Group (N=10)	Control Group (N=10)	P-value comparing groups
Knee extension torque (Nm/kg)	0.10 ± 0.07* (.02)	0.063* ± 0.07 (.53)	0.72
Knee flexion torque (Nm/kg)	0.96 ± 0.04* (.02)	0.065* ± 0.04 (.22)	0.62
20m-walk time (sec)	-0.53 ± 0.9 (.09)	-0.52 ± 1.5 (.29)	0.98
Chair stand test (sec)	-1.5 ± 1.5 (.01)	-2.4 ± 2.9 (.03)	0.41
Stair climb test (sec)	-0.79 ± 0.5 (.001)	-1.4 ± 1.4 (.01)	0.21
KOOS pain (point)	-5.4 ± 4.0 (.002)	-5.3 ± 4.9 (.007)	0.96

#Mean ± Standard Error; (within group p-values)

両群とも身体機能と膝痛は改善した。
一方で膝屈伸筋力はHTS歩行のみ有意に増加した。

Matsuse H, Segal NA, Rabe KG, Shiba N. Am J Phys Med Rehabil. 2020



2019 PM&R
Best Original Research Award

2019年 米国リハビリテーション医学会最優秀論文賞

米国カンザス大学との国際共同研究

International collaboration with University of Kansas and Kurume University

Neil Segal, MD, MS, Professor Dept of Rehab The University of Kansas

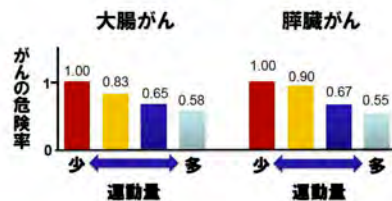
Hiroo Matsuse, MD, PhD, Associate Professor, Div of Rehab Kurume University Hospital

Evaluation of the Combined Application of Neuromuscular Electrical Stimulation and Volitional Contractions on Thigh Muscle Strength, Knee Pain, and Physical Performance in Women at Risk for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial

94



運動とがん



運動は乳がん・子宮体がんに対する予防効果もある。

Tsugane and Inoue. Cancer Sci. 2010;101:1073-9.

日本人のためのがん予防法

座って仕事をしている人なら、ほぼ**毎日計60分**の歩行などの適度な身体活動に加えて、**週に1回は活発な運動(60分 程の早歩きや30分程のランニングなど)**を加えましょう。

毎日6,000歩+週1回の運動

Skeletal muscle: a secretory organ

Cross talk = 組織連関



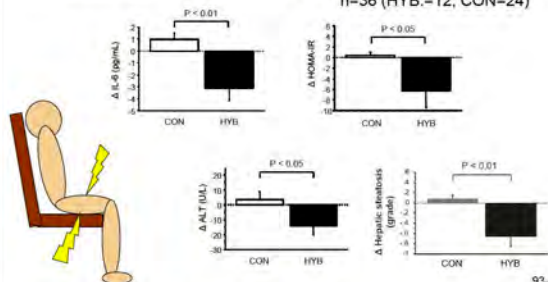
Benatti, F. B. & Pedersen, B. K. Nature Reviews Rheumatology 2015

HTS>効果>メタボ

メタボリックシンドローム (NAFLD) への応用

週2回 12週間の膝屈伸トレーニング

homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR
インスリン抵抗性 検査 空腹時の血中インスリン濃度 $\mu\text{U} / \text{ml} \times$ 空腹時血糖値 $\text{mg} / \text{dl} / 405$
 $n=36$ (HYB=12, CON=24)



Kawaguchi T, Shiba N. Journal of Gastroenterology, 2011

HTS膝屈伸 健康人の運動後急性期のMyokine分泌

Knee extension



対象・方法

16名 健康男性。HTS膝屈伸運動10x10回(20分間)直後の血清をBio-Plexにより52項目マーカー測定

結果

3項目で有意に増加

- ① CTACK: cutaneous T-cell-attracting chemokine
- ② EPO: erythropoietin
- ③ TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

考察

①皮膚創傷治癒促進、②抗動脈硬化・血管新生増強、③重症下肢虚血患者の下肢骨格筋における抗炎症・抗アポトーシス効果。がそれぞれ期待できる。
閉塞性動脈硬化症などの重症下肢虚血患者における運動療法としてHTSが貢献できる可能性を示す。

Sasaki, K.: Hybrid training system-induced myokine secretion in healthy men. Cytokine, 11: 176-181, 2018

マイオカイン オリジナル文献

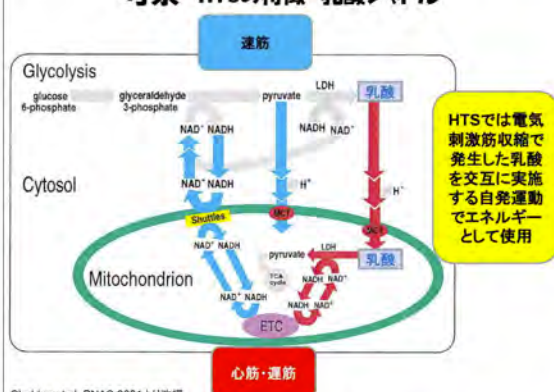
Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?

Febbraio MA, Pedersen BK. Exerc Sport Sci Rev. 2005. Jul;33(3):114-9.

- コペンハーゲン大学 Pedersen教授グループの長年の研究成果。IL-6は収縮する骨格筋の筋細胞で産生、血中に動員される。
- 活動筋から分泌されるサイトカインということで、IL-6をマイオカイン (myokine) と呼ぶ。

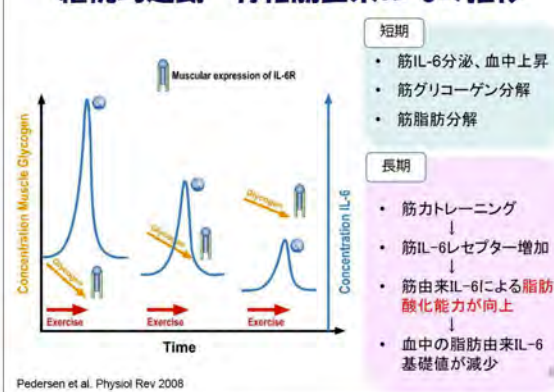


考察 HTSの特徴 乳酸シャトル



Gladden et al. PNAS 2001より改稿

継続的運動 骨格筋由来IL-6の推移



Pedersen et al. Physiol Rev 2008

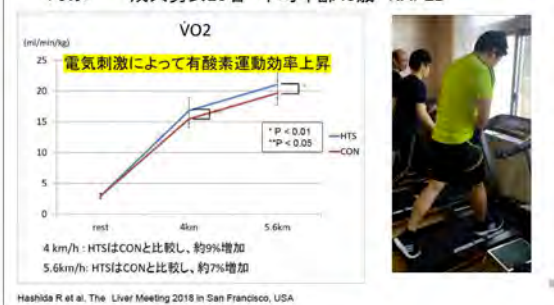
HTS>効果>歩行実験>トレッドミル実験

トレッドミルでのHTS歩行

訓練内容 30分間の歩行訓練(時速4.8km/時)を、3回/週、6週間

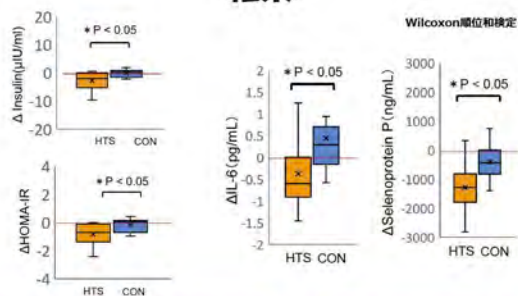
※全て監視下でリハビリテーション室で行い、毎日、食事、体重管理を日誌にて管理

対象 成人男女20名 平均年齢45歳 NAFLD



Hashida R et al. The Liver Meeting 2018 in San Francisco, USA

結果



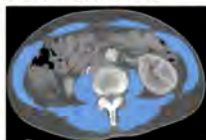
メタ病患者 6週間HTS歩行で、インスリン抵抗性、IL-6、Selenoprotein P改善

Hashida R et al. The Liver Meeting 2018 in San Francisco, USA

骨格筋量と関連するマイオカイン

Myokine Associated with Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis

- 39 patients with liver cirrhosis
- age 75 [41-84], female/male 19/20
- BMI 22.1 [14.0-33.6], Child-Pugh score 6[5-10]
- L3 vertebra on CT image using Image J
- Evaluated by ELISA



Variable	Estimate	95% CI	P
Age	7.694225	-20.93564-36.324089	0.5875
Child-Pugh score	-0.045779	-1.898424-1.7978657	0.9999
Cathepsin B	0.0151027	-0.068423-0.0986281	0.7148
Myostatin	-0.000696	-0.001615-0.0002227	0.1325
Irisin	-0.081161	-0.398361-0.2360594	0.6055
Decorin	9.0019772	8.4233e-6-0.092146	0.0483

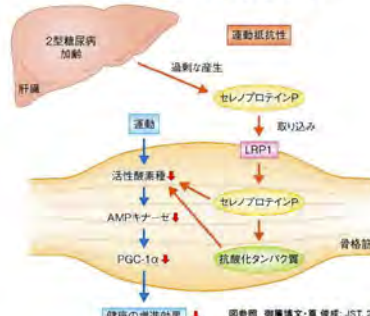
Hashida R, et al. Poster#485, AASLD The Liver Meeting 2017 in Washington D.C.
Bekki M, et al. IJSM Rapid Communications, 2018.

Summary

- 宇宙の無重力環境では筋骨格系に著しい廃用性変化を来す
- 臨床と宇宙の筋骨格系廃用には共通点も多く、ともに対策が必要
- 力学的負荷を効果的に与えることが重要
- 宇宙で使用可能な装置を開発し、ISS実験を行った
- Panasonicとの共同研究で装置を市販した
- 運動の全身効果に関する研究が加速

101

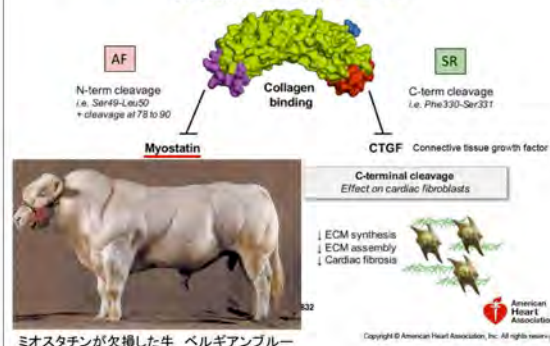
Serenoprotein Pは受容体LRP1を介して運動抵抗性を誘発する



Misu H, et al. Nature Medicine, 23: 508-516, 2017

98

Decorin はMyostatinの作用を抑制して骨格筋を肥大させる



ミオスタチンが欠損した牛 ベルギアンブルー

HTS 参加研究施設・研究者

久留米大学

赤字: 博士課程修了 11名
青字: 修士課程修了 16名

整形外科・リハビリ科: 佐野美佐 (博士), 柳東次郎 (博士・非常勤講師), 梅津祐一 (元准教授), 岩崎敏彦, 松瀬博夫 (博士・講師), 名護健 (博士・講師), 吉光一浩 (博士), 松野亨 (博士・講師), 大本利之 (博士), 横田竜樹 (博士), 戸次将史 (博士大学院), 原光司 (博士大学院), 岩永壮平 (博士大学院), 田川善彦 (工学博士客員教授), 山本直輝 (工学助教)

他教室: 川口巧 (消化器内科・講師), 桑野剛一 (聴覚学教室・教授), 橋本隆 (皮膚科・元教授), 長田周治 (放射線科・講師), 佐々木健一郎 (循環器内科・助教), 深木圭 (腎臓内科・教授)

理学療法士: 田嶋久実, 前田貴司 (修士), 今石喜成 (修士), 岩佐聖彦, 中島義博, 広田桂介 (修士・博士学生), 成田新 (修士), 五嶋佳子 (修士・博士), 高野吉郎 (修士・博士), 佐藤孝二 (修士・博士), 甲斐龍造 (修士・博士), 羽田圭宏 (修士), 佐々木祐二 (修士), 神川達郎 (修士), 政所和也 (修士・博士), 本山浩司 (修士), 白石大地 (修士), 山本千晶, 黒川由貴, 天本美奈子, 神谷俊次 (修士・博士大学院), 塚田裕也 (修士・博士大学院), 福島竜也, 天本亮, 岸本直也 (修士), 小池秀和 (修士), 谷口南紀 (修士), 山崎貴弘, 穂方悠太 (修士大学院), 工藤芽衣

作業療法士: 岩佐剛正 (修士), 山口仁美 (修士), 長綾子, 原口正邦

他の協力部署: 放射線診療部, 臨床検査部

学外研究施設

九州工業大学, 久留米工業大学, 国際医療福祉大学, 徳島大学, カンザス大学

企業

アクティブリンク株式会社, 積水化成工業, ゴールドウィン株式会社, 千代田アドバンス・ソリューションズ, パナソニック株式会社

宇宙関連施設

JISF, JAXA宇宙医学生物学研究室, JAXA ODF team, JAMSS, JAXA宇宙環境利用センター, NASA



4.1.6. 第6回宇宙医学講義スライド集

無重力曝露時の生理的变化

愛知医科大学，江南厚生病院
岩瀬 敏



Today's talk

- What is space environment?
- What is spaceflight deconditioning?
 - Space motion sickness
 - Cardiovascular deconditioning
 - Myatrophy (Amyotrophy)
 - Osteoporosis
 - Its countermeasure
- Multilateral Countermeasure Research AGREE Project

Question:

- Do you want to return to 1G environment on the Earth?
- Yes. Space medicine is necessary
- No. Please adapt to microgravity in space environment.



Space medicine that investigate the deconditioning

What is space medicine?

- Human in space
- Need to live in space
- Special environment, that is space
- To investigate the effect of space environment on physical and mental effect, and utilize the results for space development
- To clarify the mechanism of deconditioning associated with space environment, to solve it, and to prevent it

Special environment as space

Defensible by pressure and bulkhead

1. Vacuum (hypobaria)
2. Acceleration on launch and re-entry
3. Microgravity
4. Extreme temperature
5. Space debris
6. Space radiation
7. Isolation and confinement

これからの宇宙開発

- 1. 月ゲートウェイ
- 2. 月基地
- アルテミス計画
- 3. 火星往復，2年半のmicrogravity

Microgravity in the vehicle on the orbit

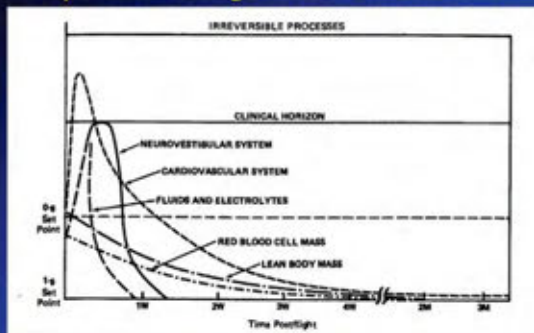
The vehicle on the orbit is always falling on earth



Changes in human body in space

- Space motion sickness—neurovestibular
- Cardiovascular
- Bone metabolism
- Musculoskeletal
- Hematological and Immunological
- Radiation
- Isolation and confinement

Systemic change in the time course



Space motion sickness

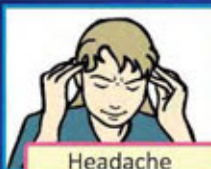
Orientation on the earth
↓
Sensed by otolith organs: gravitational acceleration and somatosensory sensation
Microgravity
↓
Loss of orientation
↓
Disorientation of own body position



Symptoms of SMS



Nausea & Vomiting



Headache



Appetite loss



Pallor

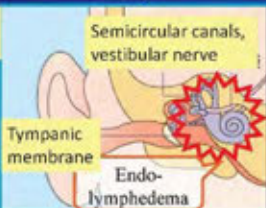
Sensory Conflict



When you receive unusual sensory stimulation, sensory conflict will occur in your brain, and motion sickness appears.

Fluid shift theory

Change in body fluid distribution
launch, μ G, adopted, returned



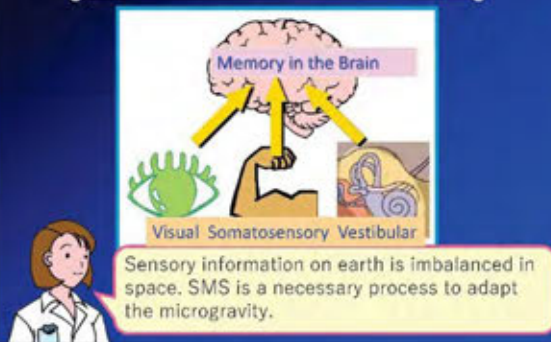
Brain edema, endolymphedema

Otolith asymmetric theory



Otolith is a sensor of gravity and acceleration (linear acceleration). Asymmetric otolith function causes vestibular dysfunction.

Orientation adaptation theory



Coutermeasure



1. No sudden head movement

Prevention of SMS

- Drug therapy
- Orientation recognition
- Adaptation to motion



Cardiovascular

- Cardiovascular adaptation to μG
 1. Blood centralization
 2. Cardiopulmonary receptor loading
 3. Suppression on sympathetic nervous system
 4. Increase in urine volume/Fluid shift to extracellular to intracellular
 5. Blood volume loss

Ground-based simulation

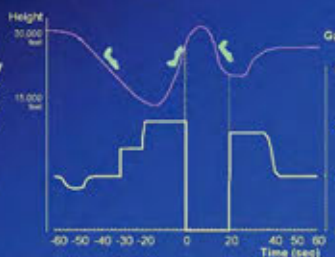
- Parabolic flight
- Head-out water immersion
- Dry immersion
- Bed rest
- -6° head-down bedrest

Sympathetic activity measurement

- Recording of sympathetic nerve activity: microneurography
- From the tibial or peroneal nerve
- Tungsten microelectrode into the nerve: Tip diameter of $1 \mu m$, shaft diameter: $100 \mu m$, Impedance of 3-5 M Ω .

Parabolic Flight

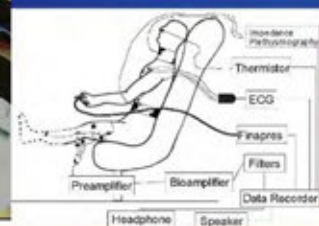
- Only maneuver to obtain microgravity on earth, although duration is only 20 sec.
- Jet aircraft with $\frac{1}{2}$ output would be thrown at 45°
- 2 G $\rightarrow \mu G \rightarrow 1.8$ G

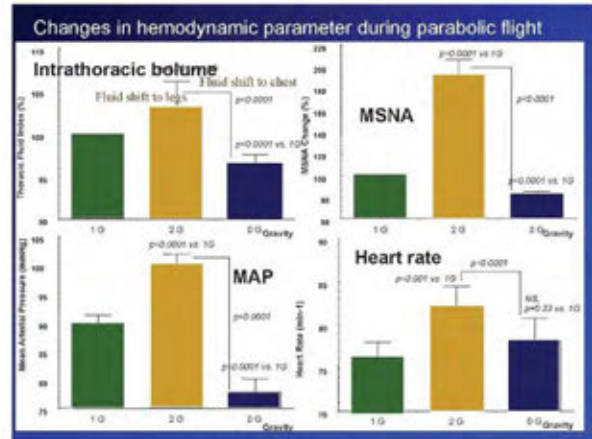
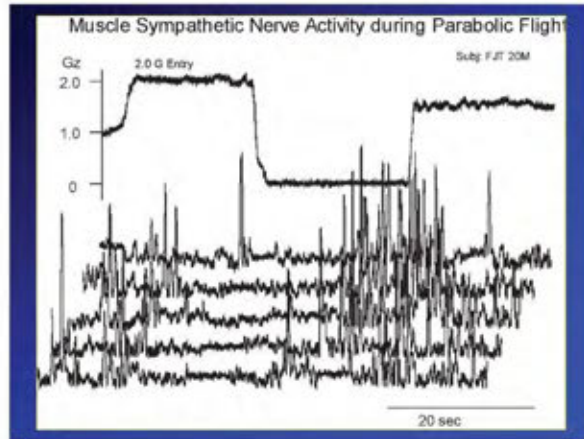
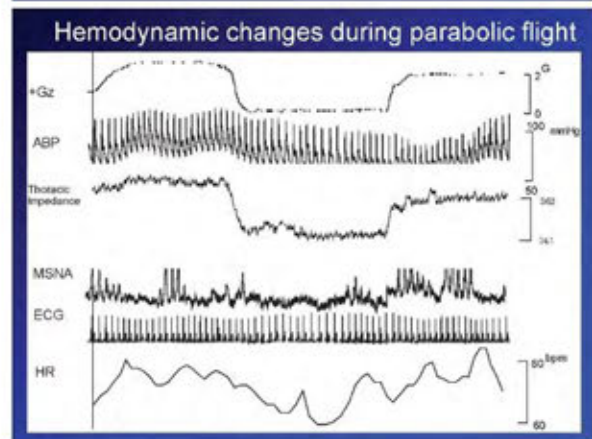
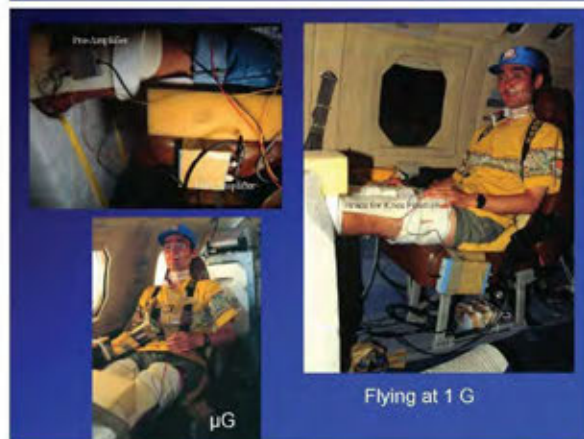


Astronaut Chiaki Mukai MD as a subject



Set-up of recordings





- Changes in MSNA during short period of microgravity**
- MSNA is suppressed during microgravity produced by parabolic flight
 - MSNA is activated during hypergravity before and after the microgravity
 - The changes are dynamic rather than static (change against to differentiation)

- Ground-based simulation**
- Parabolic flight
 - Head-out water immersion
 - Dry immersion
 - Bed rest
 - -6° head-down bedrest

Bedrest facility in Nagoya University

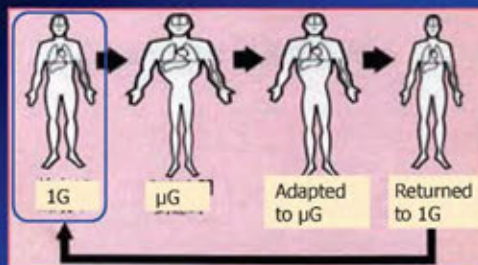


- Capacity for 20 subjects
- 24 hour care by nursing care staff
- School of Health Science (Daiko Campus)

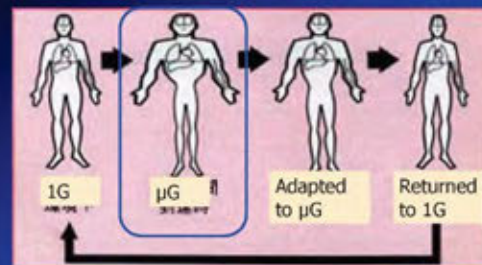
Bedrest experiment



Centralization of Blood into the Thorax



Centralization of Blood into the Thorax



Facial edema under μG



Astronaut Mukai
On Earth

Astronaut Mukai
under μG

Subjective
Facial edema
Jugular vein
distension

Objective
Nasal stiffness
Facial
expansion
Headheaviness

Bedrest and facial edema



Changes associated with fluid shift

- Dynamic changes were difficult to be described during bedrest.
- Water immersion is suitable for dynamic fluid shift change.
- Head-out water immersion/dry immersion
- Microgravity simulation by hydrostatic pressure and buoyancy

Head-out water immersion

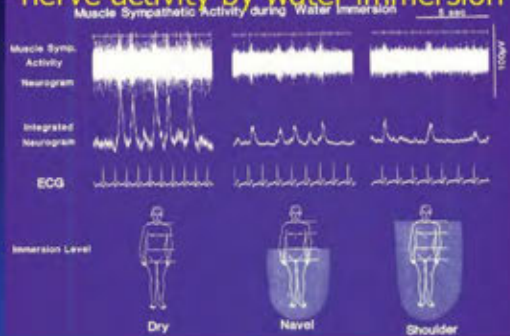
• Simulates the microgravity by hydrostatic pressure and buoyancy by irrigating thermoneutral water of 34.5°C into the immersion tank.



Research Institute of Environmental
Medicine, Nagoya University



Suppression of muscle sympathetic nerve activity by water immersion



Cardiac dimension during water immersion



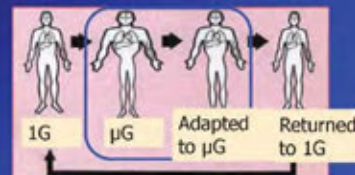
Measurement of cardiac dimension



- By echocardiography

Adaptation from edematous state to μG

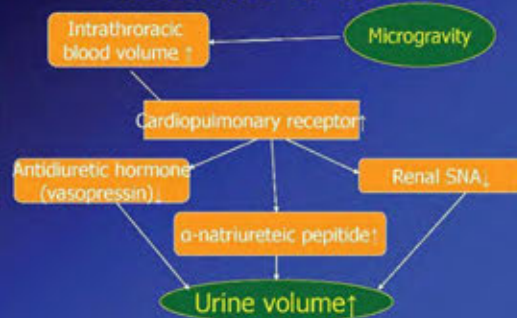
- Water excretion as urine
- Shift from interstitial space to intracellular
- Increase in hematocrit



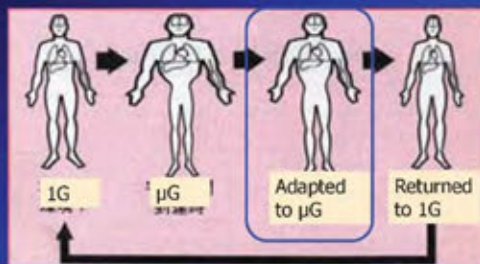
Decrease in intravascular circulatory plasma volume

- Increase in urine volume (2nd day max)
- Insensitive evaporation increase due to low humidity in spaceship
- Stabilized on the 5th day, but 15% of plasma volume loss
- Increase of fluid shift from intravascular to interstitial, interstitial to intracellular.

Mechanism of urination



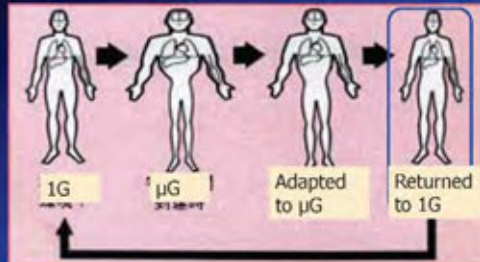
Centralization of Blood into the Thorax



Cardiovascular effect

- Adaptation from microgravity to 1G state
 1. Fluid shift to the lower body
 2. Orthostatic intolerance
 3. Sympathoexcitation (no change in responsiveness)
 - Baroreflex sensitivity ↑
 - Cardiopulmonary reflex sensitivity ↓
 4. No change in heart rate
 5. Hyperresponsiveness of HR to orthostasis

Centralization of Blood into the Thorax



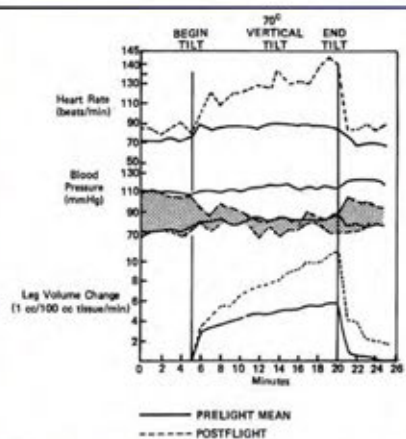
Sympathetic activity during microgravity exposure?

Sympathetic nerve recording in space --- Neurolab

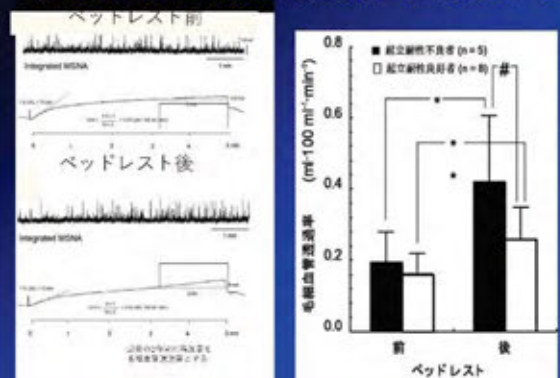
- Recording of sympathetic nerve activity, which controls blood pressure by microneurography, sticking small needle into the peripheral nerve in situ.

Postflight orthostatic intolerance

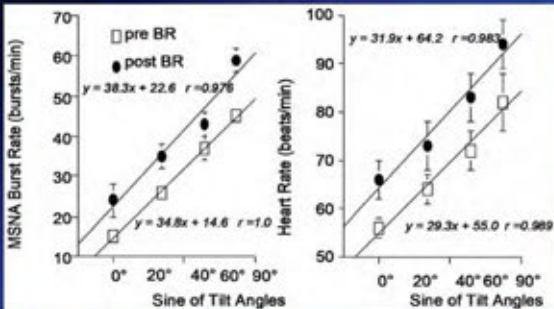
After 14 days of microgravity exposure by Gemini 7



毛細血管透過率は微小重力曝露により亢進する



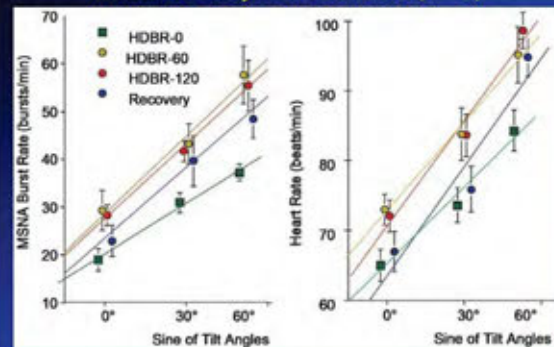
MSNA and HR after 6 days of bedrest



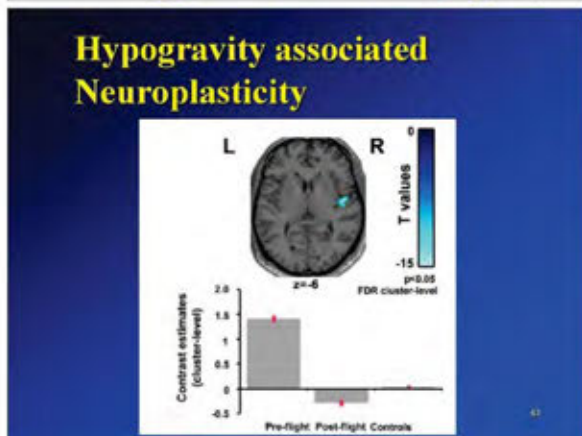
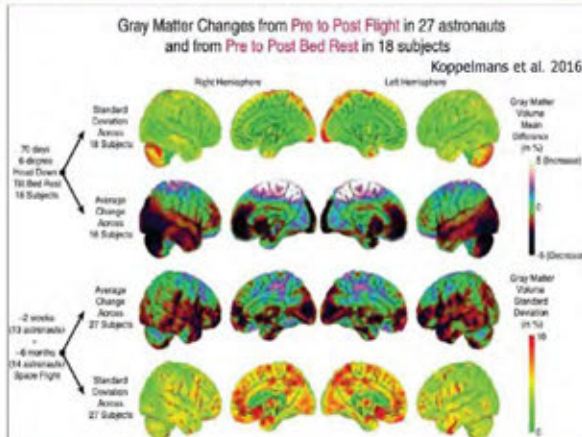
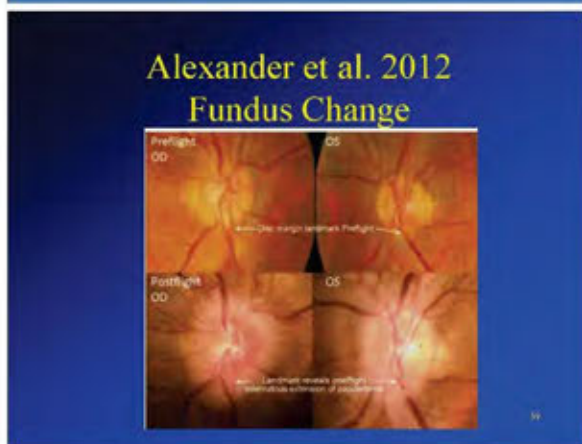
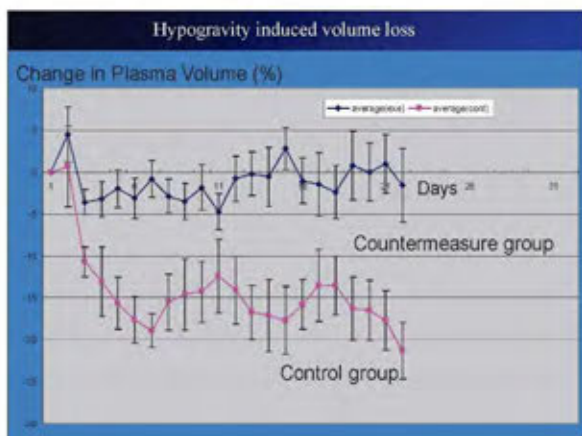
120 days of bedrest in Russia



Changes in MSNA and HR associated with 120 days of bedrest (n=6)



Fluid Shift



Problems of Fluid Shift (1)

- SANS: Spaceflight associated neuro-ocular syndrome

Life 2014, 4, 621-635; doi:10.3390/life4040621

Review

Microgravity-Induced Fluid Shift and Ophthalmic Changes

Emily S. Nelson ^{1,*}, Leanne M. Gupta ² and Jerry G. Myers ¹

¹ NASA Glenn Research Center, 21600 Brookpark Rd., Cleveland, OH 44135, USA; ² Cleveland Space Research Association, Division of Space Life Sciences, 3600 Bay Area Boulevard, Houston, TX 77058, USA; E-Mail: leanne.gupta@csrna.org

¹ NASA Glenn Research Center, 21600 Brookpark Rd., Cleveland, OH 44135, USA; E-Mail: Jerry.G.Myers@nasa.gov

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: Emily.S.Nelson@nasa.gov; Tel.: +1-216-433-1266; Fax: +1-216-433-8000

Problems of Fluid Shift (2)

- Hypogravity-induced Neural Plasticity

npj Microgravity

PERSPECTIVE OPEN

Brain structural plasticity with spaceflight

Vincent Koppelman^{1,2}, Jacob D. Blosberg¹, Ajit Kumar P. Moolenaar¹ and Richard D. Seldin^{1,2}

Human undergoes extensive sensorimotor adaptation during spaceflight due to altered vestibular inputs and body unloading. No studies have yet evaluated the effects of spaceflight on human brain structure despite the fact that recently reported optic nerve structural changes are hypothesized to occur due to increased intracranial pressure occurring with microgravity. This is the first report on human brain structural changes with spaceflight. We evaluated retrograde longitudinal T2-weighted MRI scans and baseline data from 27 astronauts (10 men, 17 women) and 18 non-astronauts (10 men, 8 women) from the International Space Station crew members to determine spaceflight effects on brain structure, and whether any pre- to post-flight brain changes are associated with balance changes. Data were obtained from the NASA Lifetime Surveillance of Astronaut Health. Brain scans were segmented into gray matter maps and normalized into MNI space using a region-specific approach through subject-specific templates. Non-parametric permutation testing was used to analyze pre- to post-flight volumetric gray matter changes. We found extensive volumetric gray matter decreases, including large areas covering the temporal and frontal poles and around the orbits. This effect was larger in International Space Station versus shuttle crew members in some regions. There were bilateral focal gray matter increases within the medial primary somatosensory and motor cortex, i.e., the central areas where the lower limbs are represented. These intriguing findings are observed in a retrospective data set; future prospective studies should probe the underlying mechanisms and behavioral consequences.

npj Microgravity (2016) 2:2 | doi:10.1038/s41526-016-0001-9

Hypogravity associated Neuroplasticity

npj Microgravity

REVIEW ARTICLE OPEN

Spaceflight-induced neuroplasticity in humans as measured by MRI: what do we know so far?

Angelique Van Oortbergen^{1,2}, Steven Laureys¹, Stefan Tuckert³, Elena Tondokony⁴, Paul M. Parise⁵ and Floris L. Wuyts^{1,2}

Space travel poses an enormous challenge on the human body: microgravity, sensory reduction, absence of circadian rhythm, confinement and isolation are just some of the features associated with it. Obviously, all of the latter can have an impact on human physiology and even induce detrimental changes. Some organ systems have been studied thoroughly under space conditions, however, not much is known on the functional and morphological effects of spaceflight on the human central nervous system. Previous studies have already shown that central nervous system changes occur during and after spaceflight in the form of neuroendocrine problems, alterations in cognitive function and sensory perception, cytoskeletal fluid shifts and psychological disturbances. However, little is known about the underlying neural substrates. In this review, we discuss the current limited knowledge on neuroplastic changes in the human central nervous system associated with spaceflight (actual or simulated) as measured by magnetic resonance imaging-based techniques. Furthermore, we discuss these findings as well as their future perspectives, since this can encourage future research into this delicate and intriguing aspect of spaceflight. Currently, the boundary suffers from heterogeneity experienced on-site and therefore, the lack of comparability of findings among studies. However, the cerebellum, cortical sensorimotor and somatosensory areas and vestibular-related pathways seem to be involved across different studies, suggesting that these brain regions are most affected by (simulated) spaceflight. Extending this knowledge is crucial, especially with the eye on long-duration interplanetary missions (e.g. Mars) and space tourism.

npj Microgravity (2017) 3:2 | doi:10.1038/s41526-016-0010-6

Microgravity associated deconditioning

- Fluid shift
- Somatosensory maladaptation
- Musculoskeletal weakness
- Bone metabolism
- Hematological and Immunological problems
- Autonomic dysregulation

交感神経活動

- 交感神経活動は微小重力下でどのように変化し、それが起立耐性にどのような影響を及ぼすのか。



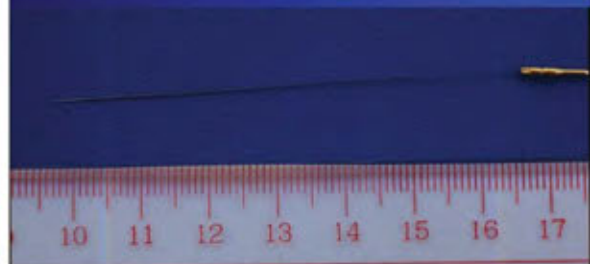
Microneurography

- Recording
 - MSNA
 - Governed by circulatory system
 - Important for blood pressure change
 - SSNA
 - Governed by thermoregulatory system
 - Important for body temperature change



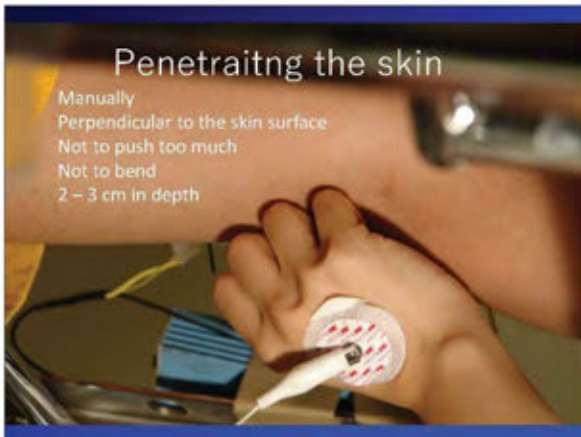
Electrode

7.2 cm in length, 1 μ m in tip diameter, 100 μ m in shaft diameter 3-5 M Ω in impedance



Penetrating the skin

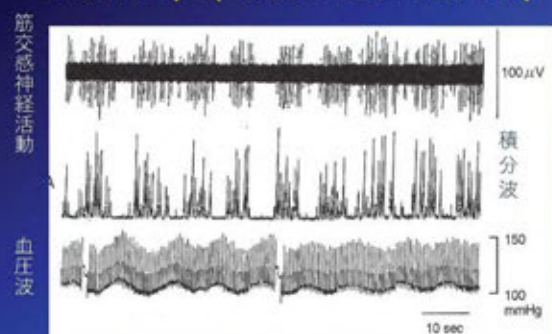
Manually
Perpendicular to the skin surface
Not to push too much
Not to bend
2-3 cm in depth



Recording in case of needle electrode as reference



Muscle sympathetic nerve activity



Neurolab in 1998



Nerve sticking at peroneal
—in NASA, Kennedy Space Center

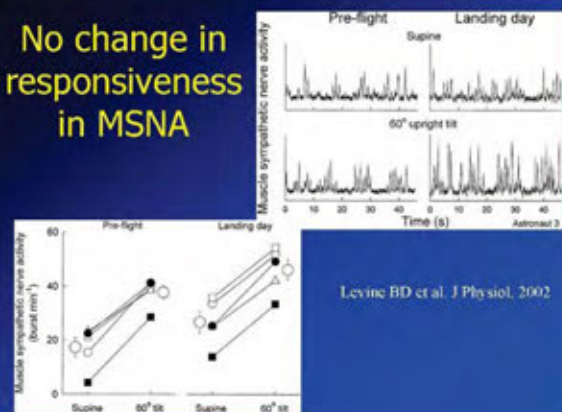
Neurolab experiment in 1998



Researchers in Neurolab



No change in responsiveness in MSNA

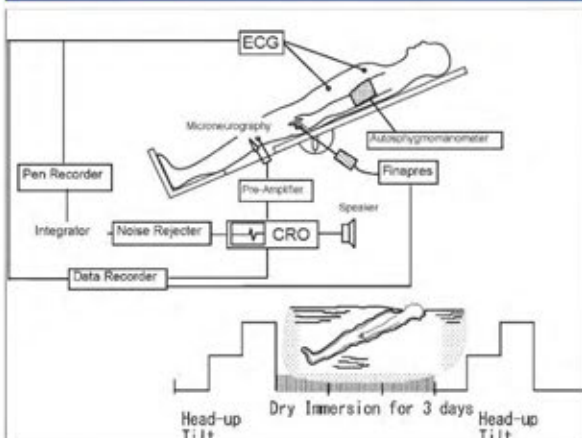


Cardiopulmonary receptor function

- Baroreflex function mediated by cardiopulmonary receptor was suppressed.
- This suppression is one of the cause of cardiovascular deconditioning.

Dry immersion in Russia

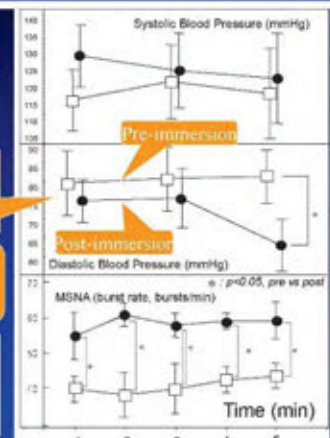
- Rubber sheets on 34°C thermoneutral water, and dipped.

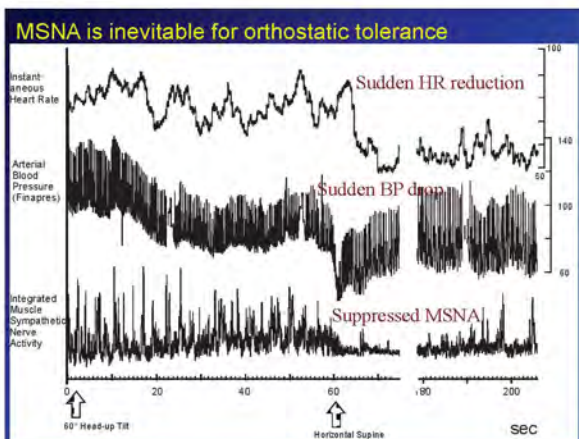


BP and MSNA before and after 6 days of dry immersion

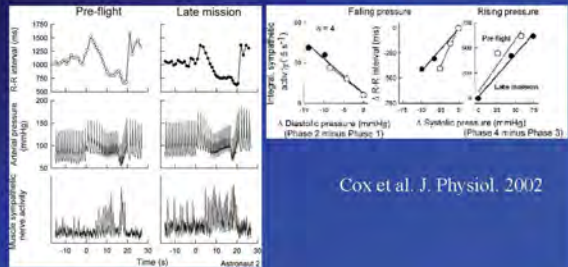
BP drop in spite of MSNA enhancement

Due to decrease in vascular responsiveness?

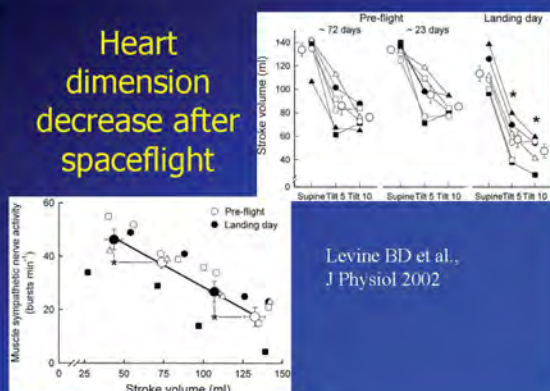




Vagal response is attenuated after spaceflight (from Neurolab experiment)



Heart dimension decrease after spaceflight



Cardiovascular deconditioning

- Volume loss
- Capillary permeability increase?
- Decrease in MSNA responsiveness via cardiopulmonary receptors?
- Decrease in vasoconstrictive responsiveness to sympathetic stimulation?
- Decrease in cardiac function?
- These factors are combined and developed?

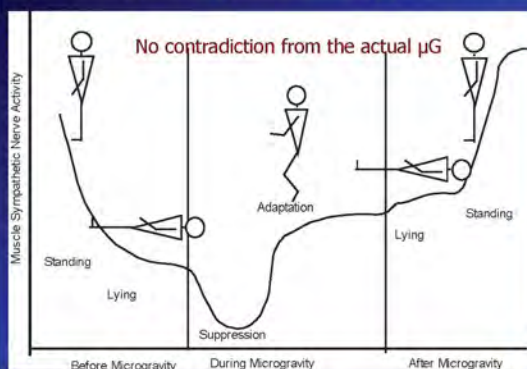
Cause of cardiovascular deconditioning

1. Circulatory blood volume loss (main)
2. Decrease in vasoconstrictive responsiveness due to lack of shear stress
3. Decrease in cardiac dimension due to physical inactivity
4. Attenuated baroreceptive reflex

Then, what is the significance of recordings of MSNA

- It would be an index of how humans are adapted to microgravity.

Chronological change in MSNA during μ G exposure



Bone Mineral Metabolism

- Space motion sickness /neurovestibular
- Cardiovascular
- Bone and Ca metabolism
- Musculoskeletal
- Hematology and Immunology
- Space radiation
- Isolation and confinement

Bone and Ca Metabolism

Tissue for supporting the body under 1G environment

Ca: 1~1.2 kg in total
99% in bone

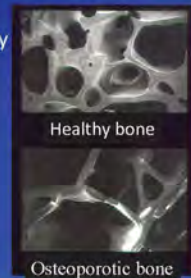
P: 400~500g
Approx. 85% in bone

Bone is a storage for Ca and P

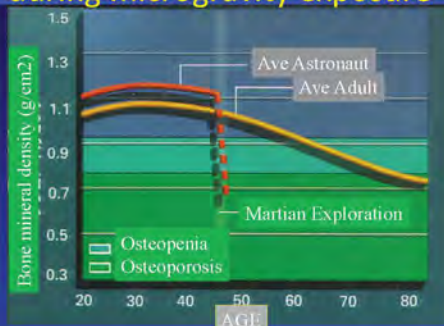


Effect on Bone and Ca metabolism

- Too much Ca and P is excreted to urine and feces under microgravity
- Ave. 3.2% loss during 10 days of microgravity exposure
- Problems:
 - Osteoporosis
 - Renal stone (urolithiasis)
 - Easy fracturability



Changes in bone mineral density during microgravity exposure



Reduced aerobic capacity

- Aerobic capacity reduced 10% by 10 years after 25 years old.
- 1 – 26% reduction by bed rest
- But preventable to some extent by muscular training in supine position.

Reduced basal metabolic rate

- Reduced muscle mass
 - Tissue reduction of energy source utilization
 - Expenditure tissue → Storage tissue (adipose tissue)
- Difficulty in disintegrating carbohydrate and fat
 - Reduced insulin responsiveness
 - Reduced HDL cholesterol
 - Increased LDL cholesterol

Osteoporosis

- Developed when body weight bearing lost

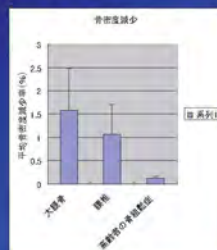
Osteoclastic activity during bone absorption becomes active

Bone loss in cancellous bone

- Bone mineral density reduction after 35 yo 1%

宇宙飛行中における平均骨密度減少率

- スペースシャトルとミール



骨代謝に及ぼす影響

- 宇宙飛行士には尿路結石が起こりやすい。
- 1. 薄暗い宇宙船内
- 2. 高濃度の二酸化炭素濃度
- 3. 骨格への重力負荷の減少

骨格への重大な影響

カルシウム喪失は早い、回復は遅い

カルシウムのホメオスタシス



Bone and Ca Metabolism

Tissue for supporting
the body under 1G
environment

Ca: 1~1.2 kg in total
99% in bone

P: 400~500g
Approx. 85% in bone

Bone is a storage for Ca and P

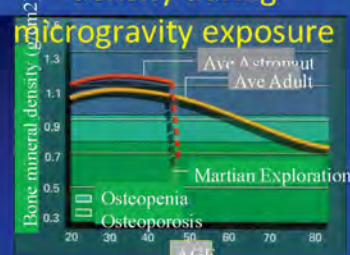


Effect on Bone and Ca metabolism

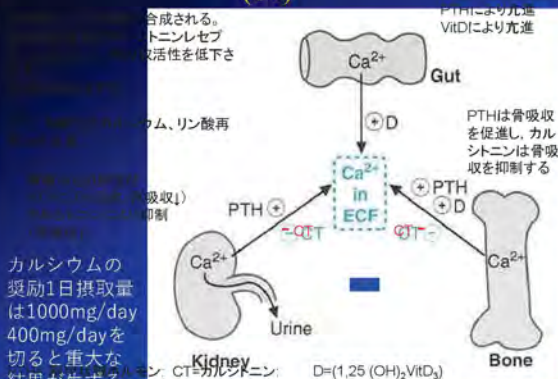
- Too much Ca and P is excreted to urine and feces under microgravity
- Ave. 3.2% loss during 10 days of microgravity exposure
- Problems:
 - Osteoporosis
 - Renal stone (urolithiasis)



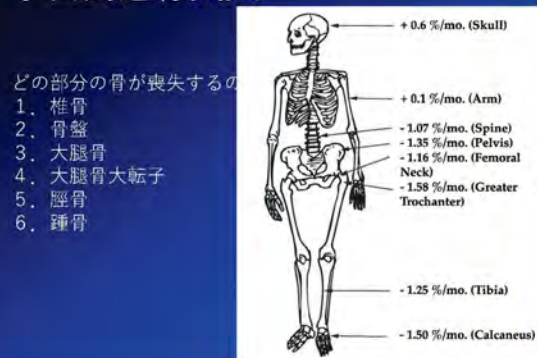
Changes in bone mineral density during microgravity exposure



カルシトニン
(CT)



宇宙関連骨喪失

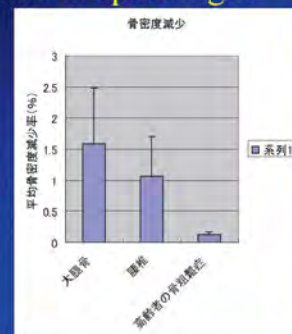


骨喪失に対する薬物療法

1. ビスフォスフォネート
2. サイアザイド系利尿剤
3. 酢酸カリウム
4. 選択的エストロゲン受容体調節剤
5. スタチン類
6. Parathyroid Hormone
7. 人工重力（後述）

Reduction rate in spaceflight

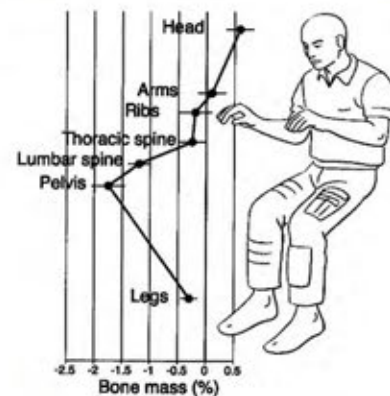
- Shuttle and Mir



Bedrest for 3 weeks

- Recovery training needs 4 – 6 weeks
- Elongated period in case of elderly

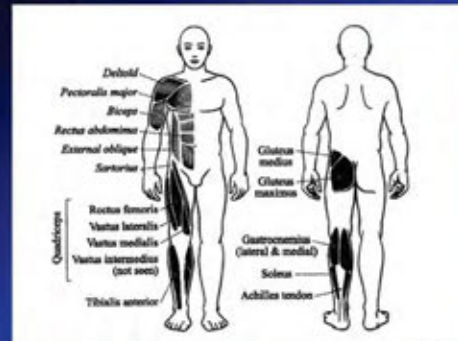
Bone mass loss during microgravity exposure



Myatrophy

- Bed rest for 1 week
 - 20% skeletal muscle volume loss
- Bed rest for 3 weeks
 - 35% skeletal muscle volume loss
- Skeletal muscle volume loss of 3 kg/10 years after 35 years old

Major skeletal muscle in the human body



宇宙飛行に関連した筋生理学

- 無重力状態では抗重力筋を持続的に収縮しなくても良い。
- 運動が速筋に変化する。
- 筋萎縮
 - 非活動と廃用
 - 栄養低下とストレス
 - 酸化ストレス
 - ホルモンの影響
- 床上安静（ベッドレスト）の筋に対する影響
- 宇宙飛行の骨格筋に対する影響
 - 筋容量
 - ホルモン変化
 - 栄養
 - 酸化ストレス

宇宙における筋喪失へのアプローチ

- 有酸素運動
- ストレッチ
- 筋力トレーニング
- 電気刺激
- 人工重力
- 薬剤投与
 - 抗酸化剤
 - 成長ホルモン
 - 成長因子
 - 抗筋萎縮剤
 - クレブタロール
 - アナボリックステロイド
 - アミノ酸

有酸素運動



ストレッチ：ペンギンスーツ



筋力トレーニング



神経筋電気刺激 (EMS)



3週間のベッドレストで

- 回復訓練には4-6週間を要す
- 高齢者ではさらに延長する

筋萎縮

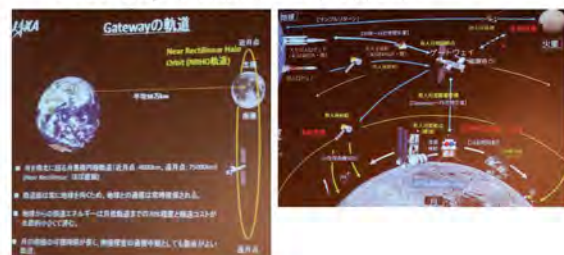
- 1週間のベッドレストで
 - 骨格筋の20%の容量が減少
- 3週間のベッドレストで
 - 骨格筋の35%の容量が減少
- 骨格筋の容量喪失は、
 - 35歳以降では10年間で3 kgの減少

Spaceflight Deconditioning

1. Neurovestibular --- Sensory-motor system
 1. Space motion sickness
 2. Posture and gait
2. Cardiovascular
 1. Fluid shift
 2. Dehydration
 3. Orthostatic hypotension after spaceflight
3. Musculoskeletal
 1. Myatrophy
4. Bone and Metabolism
 1. Osteoporosis
5. Autonomic deconditioning
 1. Cardiovascular
 2. Thermoregulatory

Future extension of Space Medicine

- Gateway → Moon Base → Martian



今後の宇宙探査に対する 宇宙医学的対抗措置

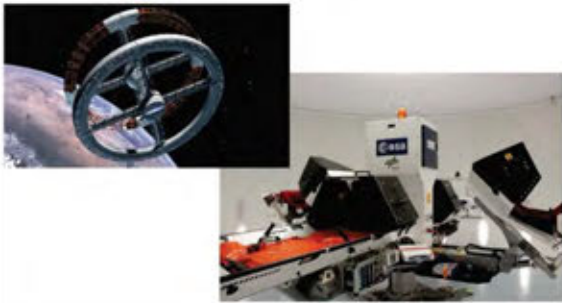
- 各種系の問題点(神経系, 眼系, 筋骨格系, 骨代謝系, 自律系, 免疫系)は, 地球の1Gに戻る事が前提である.
- その各種系が, μG , 0.16G, 0.38Gに適応し, 可逆的に1Gに再順応出来るかと言うことは, 不明である.
- いつまでならば1Gに再適応できるか, という point of no returnの時期は不確定である.
- それが判明しない限り, 人工重力で1Gの下で居住するか, 人工重力+運動負荷を毎日行うことには, 合理性がある.

Countermeasures for Deconditioning

- Artificial Gravity for all modes of



Short Radius Centrifuge vs Long Radius Centrifuge



Our Previous Centrifuge



Centrifuge in rotation



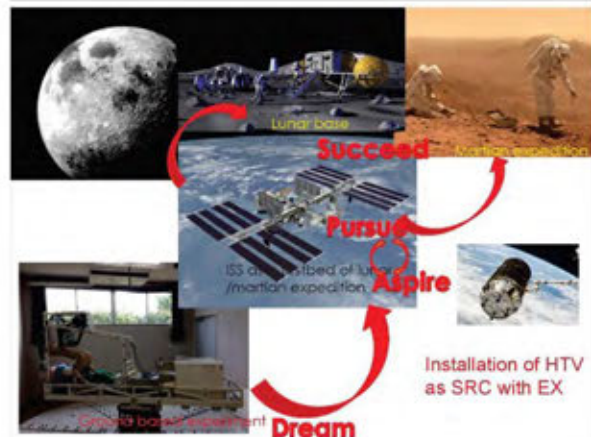
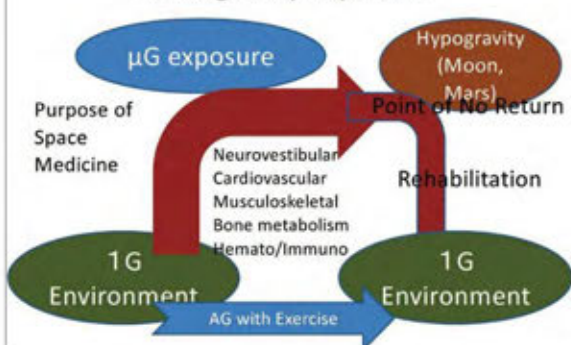
Ergometric exercise



Centrifuge at EnviHab, DLR in Köln



Spaceflight deconditioning followed by microgravity exposure



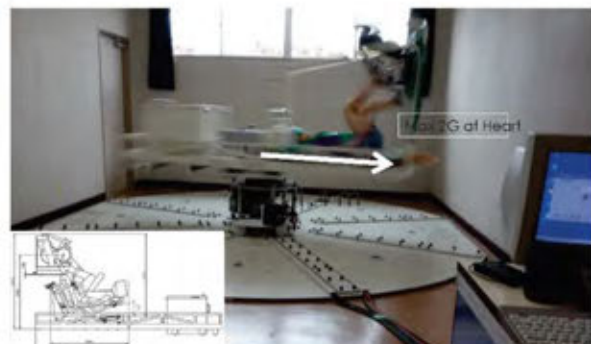
Our Previous Centrifuge



Centrifuge in rotation



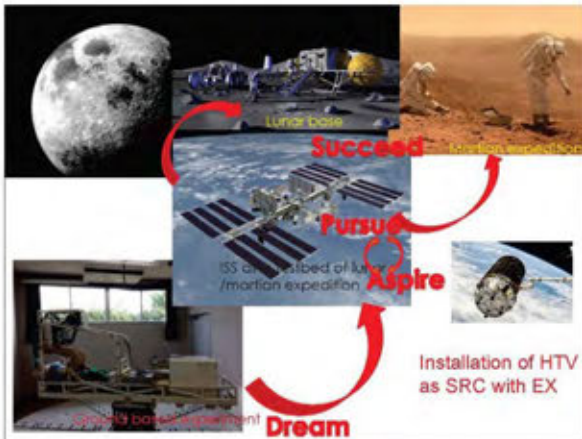
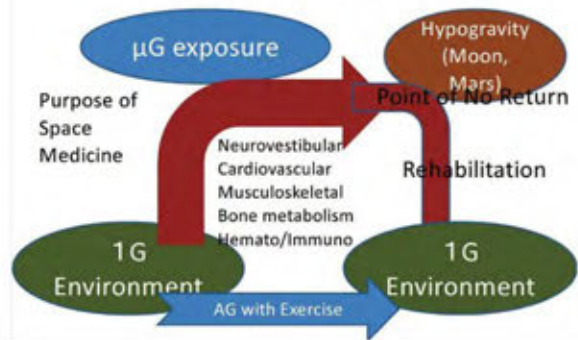
Ergometric exercise



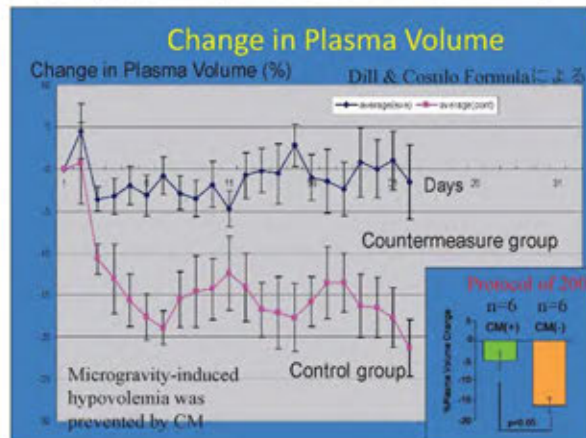
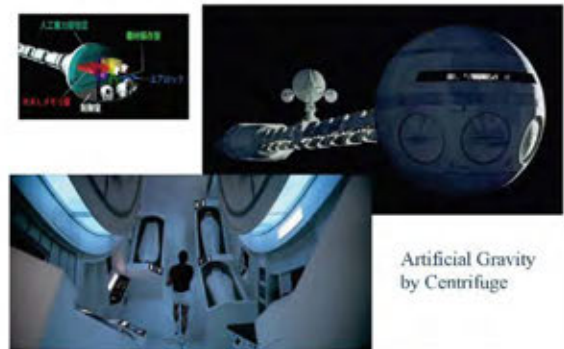
Centrifuge at Envihab, DLR in Köln



Spaceflight deconditioning followed by microgravity exposure



2001 Space Odyssey, Discovery



Everyday step-up protocol with AG+EX for 30 min

deconditioning	Symptoms	Effective-ness
Cardiovascular	Orthostatic intolerance, cardiac hypofunction	Suppress
Musculoskeletal	myatrophy	Partially
Bone-metabolism	osteoporosis	Suppress
Thermoregulation	thermocysregulation, dehydration	Suppress
Endocrinology	s-NE, PRA ↑	Suppress
Autonomic	MSNA ↑	Suppress



ESA Centrifuge in Toulouse and DLR Centrifuge in Köln



DLR - Short-Arm Human Centrifuge



ESA Short Arm Centrifuge



AGREE Project

- AGREE proposes the first in-flight testing of the effectiveness and acceptability of short radius artificial gravity (AG) as a countermeasure to human deconditioning on orbit.
- The ground based, multi-center research supporting the in-flight AG validation proposed has been extensive, and includes research at ground centrifuges under the direction of the members of the investigator team in;
 - Nagoya/Nagakute,
 - Houston/Galveston,
 - Boston,
 - Antwerp,
 - Köln
 - and Toulouse.

Investigator Team

Principal Investigator: Prof Satoshi Iwase, MD, PhD (Japan)
Trilateral undertaking – JAXA, NASA, ESA

Co-Investigators:

USA:

James Luckner, PhD

William H. Paloski, PhD

Laurence R. Young, ScD

Japan:

Yoshie Aizawa, PhD

Kazuo Katayama, PhD

Naoaki Nishimura, PhD

Naoki Sugimoto, MD, PhD

Europe:

Gilles Clement, PhD

Rupert Gernert, MD, PhD

Joan R. Swearing, MD, PhD

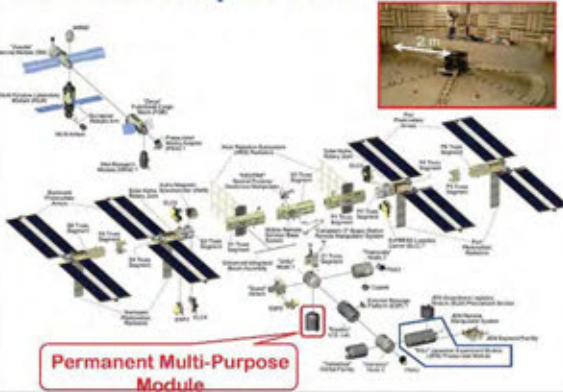
Dr. JAXA, Winston, PhD

Rong W. Wu, PhD

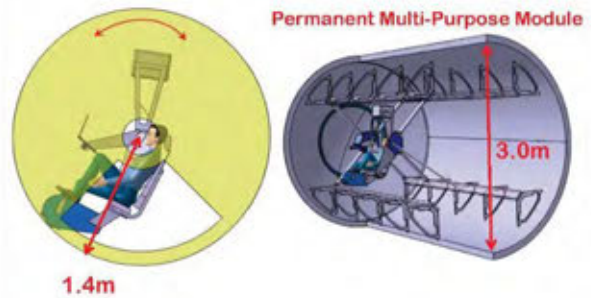
2009年「国際宇宙ステーション（ISS）利用 ライフサイエンス及び宇宙医学分野国際公勢」

研究番号	テーマ名	代表研究者	研究機関	備考
#1	Effect of the Hybrid Training Method on the deconditioning of the musculoskeletal system of the astronauts staying in the International Space Station for a long term. (長期宇宙滞在による骨格筋の萎縮抑制効果の検証)	教授 渡辺 大 (大阪大学)	研究者が提案した国際宇宙ステーション滞在による人工重力トレーニングの効果検証。骨格筋萎縮抑制効果の検証。	ICP対象(国際宇宙ステーション)・研究費提供機関未定
#2	Visual and Vestibular Contributions to Perceived Head and Body Tilt during Long-term Space Life. (長期宇宙滞在における頭部と身体傾きの知覚に視覚と前庭感覚の寄与の検証)	教授 佐藤 孝 (奈良先端科学技術大学院大学)	宇宙での視覚と前庭感覚の知覚に視覚と前庭感覚の寄与の検証。人工重力による知覚の変化の検証。	ICP対象(国際宇宙ステーション)・研究費提供機関未定
#3	Human central autonomic regulation during long-duration spaceflight. (長期宇宙滞在における中枢自律神経調節機能の検証)	教授 宮内 大 (大阪大学)	宇宙での自律神経調節機能の検証。人工重力による自律神経調節機能の変化の検証。	ICP対象(国際宇宙ステーション)・研究費提供機関未定
#4	Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex and its countermeasure. (前庭-心血管反射の可塑性とその対策)	教授 宮内 大 (大阪大学)	宇宙での前庭-心血管反射の可塑性の検証。人工重力による可塑性の変化の検証。	ICP対象(国際宇宙ステーション)・研究費提供機関未定
#5	Artificial gravity with ergonomic exercise as the countermeasure for space deconditioning in humans. (ICPにおける宇宙飛行者に対する人工重力による宇宙飛行者に対する人工重力の効果検証)	教授 佐藤 孝 (奈良先端科学技術大学院大学)	宇宙内で運用可能な人工重力装置を用いた人工重力による宇宙飛行者に対する人工重力の効果検証。	ICP対象(国際宇宙ステーション)・研究費提供機関未定

International Space Station

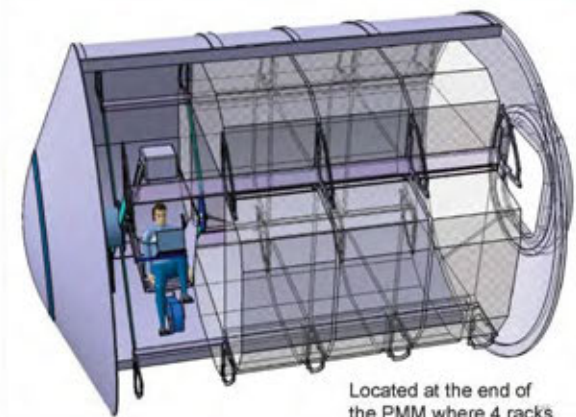
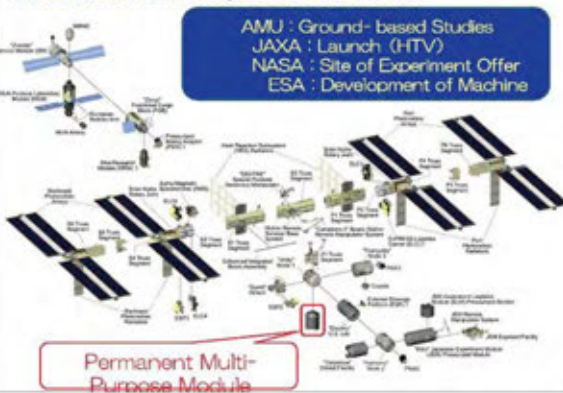


The short radius centrifuge with ergometer on the ISS proposed by ESA

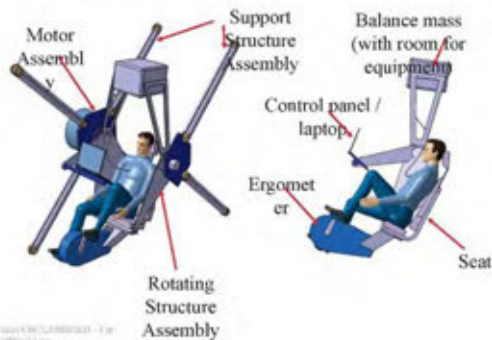


Analysis performed for worst case mass (95th percentile American male)

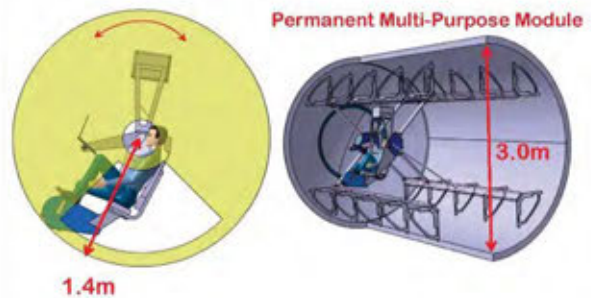
International Space Station



Preliminary design: Baseline concept

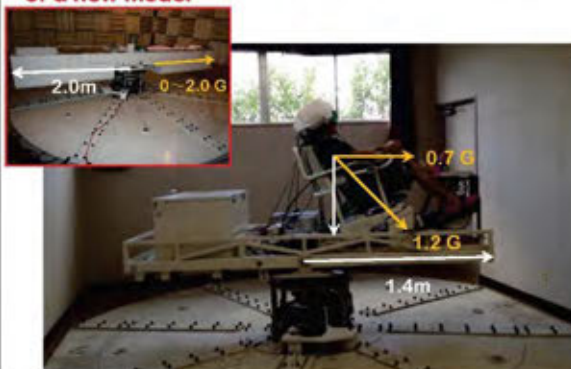


The short radius centrifuge with ergometer on the ISS proposed by ESA



Analysis performed for worst case mass (95th percentile American male)

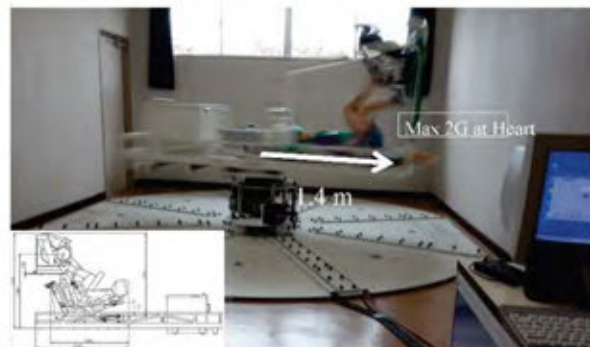
Artificial gravity with ergometric exercise device of a new model





Short Radius Centrifuge for ISS installation

Aichi Medical University and Gifu University of Me



Summary

Although preliminary;

1. New AG device provided an effectiveness to improve the orthostatic intolerance during microgravity exposure
2. New AG device prevents arterial stiffness caused by shear stress lacking.
3. New AG device improved the bone metabolism to some extent.
4. Small new AG device of 2.8 m in diameter seemed to be effective to prevent the spaceflight deconditioning.

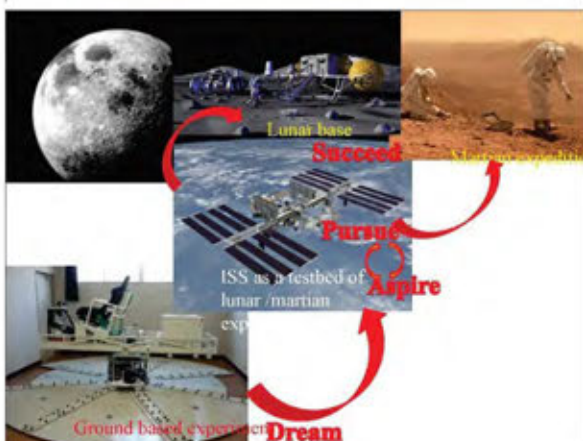
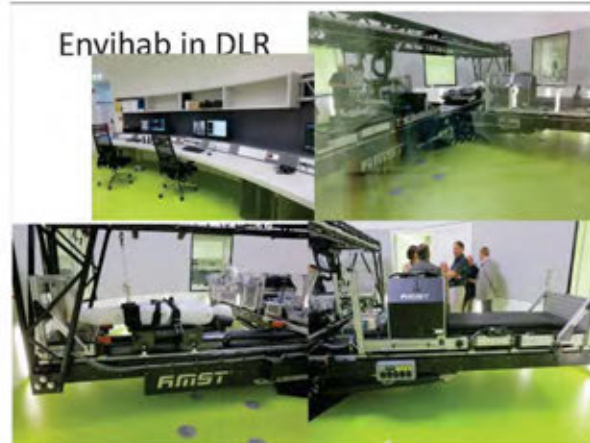
The Way to Realization

- Sept. 2010 (Tokyo): Kick-off Meeting
- Oct. 2010 (Prague): Scientific Meeting
- Jan. 2011 (Tokyo): IWG-1
- March 2011 (Paris): Scientific Meeting
- April 2011 (Houston): Scientific Meeting
- June 2011 (ESTEC, Netherlands): IWG-2
- Oct. 2011 (San Jose): Scientific Meeting
- Nov. 2011, ESR, Experimental Scientific Requirement submitted
- April 2012 (Köln) : suspended by budget problem???
- March 2013: Cancelled
- March 2014: New Proposal?

Envihab in DLR



Envihab in DLR



New Proposal for Large Human Centrifuge for Space Habitation

- Jack van Loon et al. ESA Team for LHC



The Martian, The Hermes equipped with Artificial Gravity facility during trip to the Mars



Artificial Gravity Workshop

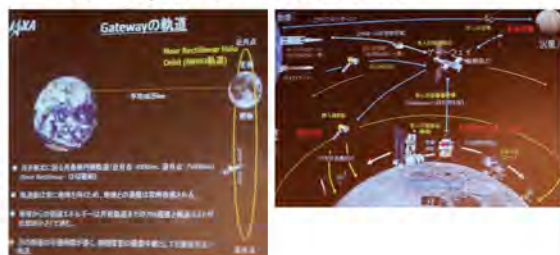
- International Workshop on Research and Operational Considerations for
- Artificial Gravity Countermeasures
- NASA Ames Research Center, Moffett Field, CA
- February 19-20, 2014
- New Proposal for AGREE project by Young LR.

Conclusion

- AG provides significant amelioration in Space flight deconditioning during long duration flight.
- In combination with ergometer or squatting facility the effect would be enhanced.
- Simulations in 1/3 G analogues (Mars) or 1/6 G analogues (Moon) should be promoted.

Future extension of Space Medicine

- Gateway → Moon Base → Martian



今後の宇宙探査に対する 宇宙医学的対抗措置

- 各種系の問題点(神経系, 眼系, 筋骨格系, 骨代謝系, 自律系, 免疫系)は, 地球の1Gに戻る事が前提である.
- その各種系が, μG , 0.16G, 0.38Gに適応し, 可逆的に1Gに再順応出来るかと言うことは, 不明である.
- いつまでならば1Gに再適応できるか, というpoint of no returnの時期は不確定である.
- それが判明しない限り, 人工重力で1Gの下で居住するか, 人工重力+運動負荷を毎日行うことには, 合理性がある.

Covid-19後遺症の神経障害 の特徴と治療

愛知医科大学神経内科,
江南厚生病院脳神経内科
岩瀬 敏

Covid-19感染後の神経障害

- 愛知医科大学メディカルクリニックにて新型コロナウイルス感染後障害を行っている.
- そのなかで神経障害, 特に記憶障害, 鬱を呈する患者について神経内科にリファーがある.
- 2022年2月でメディカルクリニックが閉鎖になったので, 治療を江南厚生病院に移した.
- 呼吸器内科は, 愛知医科大学メディカルセンターで後遺症治療を行っており, そのなかで神経障害の治療を希望する患者に対し, 江南厚生病院に紹介がある.

年齢	性別	病名	経過	治療経過	アブノーマリ
44歳	男性	脳神経科	2017年7月13日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
45歳	男性	脳神経科	2017年8月13日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
46歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
47歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
48歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
49歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
50歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
51歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
52歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
53歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
54歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
55歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
56歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
57歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
58歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
59歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
60歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
61歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
62歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
63歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
64歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
65歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
66歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
67歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
68歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
69歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
70歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
71歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
72歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
73歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
74歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
75歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
76歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
77歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
78歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
79歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
80歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
81歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
82歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
83歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
84歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
85歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
86歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
87歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
88歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
89歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
90歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
91歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
92歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
93歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
94歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
95歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
96歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
97歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
98歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
99歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査
100歳	男性	脳神経科	2017年8月21日	脳神経科受診、MRI検査	脳神経科受診、MRI検査

症例の概略

- 男性14名(44±15)、女性5名(35±16)
- 中止 7名
- 治療完了 4名
- 治療中 8名
- 患者は男性が多い、仕事に不都合を感じるからか、診断書を必ず書く。
- 免疫系の検査は行っていない。
- 典型的な44歳男性について症例報告を行う。

症例:44歳男性1977-09-

- 既往歴:冠縮性狭心症、**01生**症候群のため、埋め込み型AEDを2016年1月11日に埋め込み
- 頸椎性椎間板ヘルニア術後 C4/5、C5/6(2013-05)
- 2020年11月、新型コロナウイルスに感染、ホテル隔離となり、40度台の発熱続き、入院先を探したが、受け入れ先がないまま、回復、自宅療養、6-17、藤田医科大学脳神経内科受診、治療法に困り、7-2、愛知医大メディカルクリニック後遺症外来受診、認知症ではないかということで、紹介により、
- 7-13、脳神経内科受診(岩瀬外来)

現症

- 主訴:覚えられない。
- 病歴を詳細に検討すると、2021-2月頃までは、自覚症状なし、仕事はM自動車のシステムエンジニア、その頃は自宅勤務で、Web会議、ファイルの作成などを行っていた。独身で一人暮らし、3月頃になって、会社の上司から、もう少し能率よく仕事が出来ないか、という指摘が入る。過去のファイルを検討してみると、同じような内容のファイルが何個も作られていた。これはおかしい、とのことで、藤田医科大脳神経内科受診。MRIは撮れないが、SPECT、採血で異常なし、神経心理学的検査で、全般的知能の軽度低下、注意、特に言語性短期記憶や、遂行機能、処理速度、思考の柔軟性が低下が目立つ。

7月6日の中京TV、キャッチでの放映

- ナースとの会話で、あれ、なにをしゃべっていたんだったかねえ。
- ときどき何を考えていたか分からなくなるんです。

7月13日の初診時に、
2、3の言葉しか覚えられないんです。
話を聞いていても、3分後には何を話していたかを忘れてしまう。
Working Memory Lossの症状
段取りが出来ない→何を構成するかを忘れてしまう
ブレインフォグに入る→何を考えていたかを忘れてしまう。

ブレインフォグの状態とは

- ビデオを見ていたり、考え事をしていたりすると、徐々に何をやっているかが分からなくなる。頭が真っ白になる感じで、白い空間になる。そうしていると、5分ぐらいで晴れる。長く持続すると20分ぐらいフォグに入ることもある。このとき、前に何をしていたかは覚えていない。忘れてしまう。その時にノートを開いても、何をやってたかを覚えていない。
- 書き写しは、最初は2、3文字しか覚えておけなくて、それを移すことから始まったので、75分くらいかかっていて、今はだいたい中日春秋を書き写すのに650字で30分くらいで出来るようになった。

脳炎後自己免疫性記憶障害による前頭前野障害

- ステロイドの投与:経口ステロイド漸減療法
- まず60mg x 4Wから開始
- 作業療法:ノート取り、ポストイットの活用
- ①会話の内容をすべてノートに取る。
- ②そのノートを常に見直す
- ③周囲に同じ事を何度も指摘してもらう
- 宿題:新聞コラムの書き写し(何分で写せるか、640文字)
- TODOをポストイットに書き留め、一日のvertical scheduleのどこに落とし込むかを考え、それを図式化する。



15mgの壁

10月26日

- ・順調に減量は進んでいたが、3錠から2錠に減らした途端、症状が元に戻る、という現象が出現。
- ・そこで、日によって投与錠数を変える方法を採用。
 - これは以前、顔面血管の治療をした時の経験
 - 3:1:1:1:3の繰り返しで投与し、これをしばらく続けてみる。
 - 中間日の1錠の日の減りが悪いので。
- ・1月中旬から3:1:2:1:3、2月から3:1:3:1:3に変更すると、記憶力が良好となり、この投与量を4月8日まで続ける。
- ・これ以上は減らせないため、ステロイドパルスの導入を検討する。1gのメチルプレドニゾロンを3日続けて、静注。その後、1日の観察を終えて退院。その後、1週間の観察期間をとり、経過を観察するかどうかを判断する。

ステロイドパルス

- ・1gのメチルプレドニゾロンを3日間連続静注。
- ・2、3日目に副作用、睡眠障害があった程度で問題なく退院。
- ・その後も離脱症状なし。
- ・記憶障害なし。
- ・ブレインフォグなし、として、完治。

名古屋市総合リハビリテーションセンター

4月11日、14日

- ・理学療法的評価:問題なし。
- ・作業療法的評価:注意力、記憶力の低下、作業手順の低下、切り替えが悪い(前頭前野症状)。
- ・言語療法的評価:文章読解課題低下、聴覚的把持力低下、口頭指示では忘却が心配。
- ・5月20日
- ・心理評価:知的機能(WAIS-IV)問題なし。
- ・記憶機能:問題なし。1か月前よりも改善。
- ・注意情報処理:かなひろい、D-CAT、PASAT、異常なし。

まとめ

- ・19名のCovid-19感染後の神経障害をステロイド漸減療法とSSRIにて治療した。
- ・すべてステロイド漸減療法に反応し、5名が完治した。
- ・そのうち典型的な1例の詳細な病歴を紹介した。
- ・漸減療法に反応しても15mg未満に反応しなくなる例があり、ステロイドパルスで中止できた。
- ・自己免疫障害が基礎にあると思われるので、そのメカニズムの探査がこれからの課題である。
- ・自律神経失調と言われた患者は、鬱症状が基底にある可能性が高い。