

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19569

研究課題名(和文)筋運動が自己免疫性筋炎に与える影響

研究課題名(英文)Effects of muscle exercise on autoimmune myositis

研究代表者

木村 直樹(KIMURA, Naoki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00736184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：トレッドミルによる運動負荷群では筋炎が抑制され、ギプス固定群で重症の筋炎を発症し、運動負荷が筋炎発症に対し保護的に働く可能性が示されたが、その後の再現実験では有意差を認めなかった。運動プロトコルを複数試みたが、免荷群との差を見出すことはできなかった。筋炎重症度の個体間のばらつきが大きかったため、ギプス固定法を改良し、さらに同一個体で片方の後肢のみ固定し、もう片方の非固定側との比較をしたところ、固定側でより重症な筋炎を発症した。しかし、ギプス固定では、筋が免荷されると同時に虚血に陥っている可能性が否定できず、免荷のみの影響を評価するためには、別の免荷法でも同様の結果となるか確認する必要がある。

研究成果の概要(英文)：C protein-induced myositis was suppressed in mice that were running on treadmill after immunization, while it was significantly severer in mice those hindlimbs were immobilized with casts. This result suggested that muscle exercise is protective against autoimmune myositis. However, it was not reproducible in spite of several trials with different protocols of running. We modified the way of cast-immobilization and compared the immobilized limb with the free limb of the same mice because the severity of myositis was too variable inter-individually to obtain significant results. Severer myositis developed in muscles of the immobilized limb. We need to show the relationship of muscle exercise and severity of myositis by experiments with another way of unloading since the cast-immobilized limb may not only be unloaded but also be ischemic.

研究分野：自己免疫性筋炎

キーワード：多発性筋炎 自己免疫性筋炎 マウスモデル 筋運動 免荷

1. 研究開始当初の背景

多発性筋炎/皮膚筋炎の治療は未だ課題が多く、既存の治療法だけでは筋の炎症を制御できない例、筋力が十分に回復しない例があり、再燃を防ぐために半永久的に薬を飲み続ける必要がある。既存の治療法とは異なる新たな治療標的を見つけることが、このような状況を打開するには不可欠である。また、筋力回復のためには、運動療法も重要であると考えられるが、筋運動が自己免疫性筋炎の発症や再燃を誘発するのか、また治療に悪影響を与えるのかは明らかになっておらず、従って筋炎治療における運動療法のあり方も明確ではない。

本研究室が開発した多発性筋炎マウスモデルである C 蛋白誘導性筋炎 (CIM) による病態解析により、自己免疫性筋炎の病態には標的筋組織の免疫学的環境が影響していることが明らかとなった。一方、筋運動によって筋組織におけるサイトカイン産生が変化することが知られている。筋運動が自己免疫性筋炎に対しても保護的に作用することがマウスモデルで実証されれば、筋炎治療においても運動療法を積極的に推し進めることができ、またその機序を解明することで、新規薬物療法の開発が期待される。

2. 研究の目的

本研究では筋運動もしくは免荷が筋局所の免疫学的環境を変化させることで、自己免疫性筋炎の病態に影響を与えるのかマウスモデルを用いて検証する。

3. 研究の方法

CIM を誘導すべく 8 週齢の C57BL/6 マウスに C 蛋白断片を完全フロイントアジュバント (CFA) と混ぜて乳化し 50 μ L ずつ tail base に 2 ヶ所、両前肢根部 1 ヶ所ずつ計 4 ヶ所に皮内投与した。百日咳毒素 250ng を腹腔内投与した。

マウスの運動量を制御するために、トレッドミルによるランニング群 (E)、日常運動群 (通常飼育) (DR)、免荷群に分けた。

トレッドミルによるランニングは方法 (1) では免疫 3 日後から筋回収日まで 0% grade, 8 ~ 27m/min, 4min/set, 10sets/day, 6days/week で行った。方法 (2) では、免疫 3 週間前から of 60-70% maximum, 0% degree, 60mins/day, 5days/week, for total 5 weeks で筋回収日まで行った。

免荷は免疫 3 日後から 14 日後の筋回収日まで、尾部懸垂 (TS) またはギプス固定 (CI) を行った。ギプス固定は後肢と腹部にサージカルテープを巻き、足関節、膝関節、股関節運動を制限した。

後肢の筋を回収し、筋炎の重症度を、組織学的スコアを用いて判定した。また筋負荷、免荷の指標として大腿四頭筋湿重量を測定した。

4. 研究成果

トレッドミルによるランニング群 (方法 (1) のプロトコル)、日常運動群と比べギプス固定群で筋重量の有意な低下が認められた。

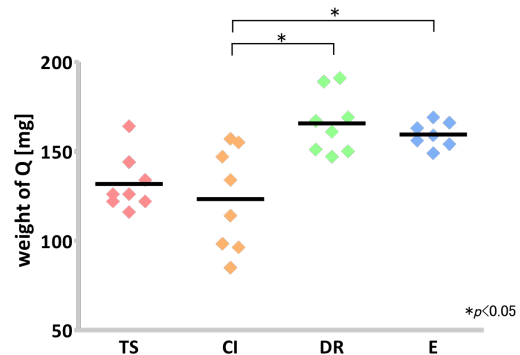


図 1. 筋運動および免荷による大腿四頭筋湿重量の違い

TS:尾部懸垂群、CI:ギプス固定群、DR:日常運動群、E:ランニング群

後肢筋の筋炎重症度を組織学的スコアで評価すると、ランニング群では筋炎が抑制され、ギプス固定群で重症の筋炎を発症した。筋運動が筋炎発症に対し保護的に働く可能性が示された。

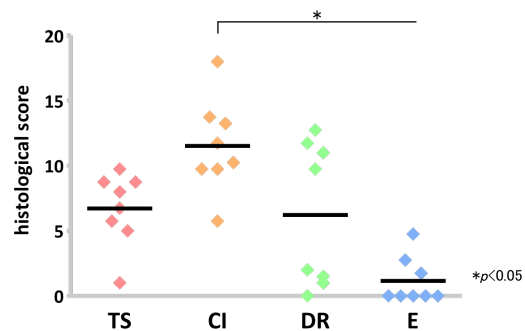


図 2. 筋運動および免荷による CIM の重症度の違い

TS:尾部懸垂群、CI:ギプス固定群、DR:日常運動群、E:ランニング群

しかし、その後の再現実験では有意差を認めなかった。尾部懸垂による免荷では安定した結果が得られなかった。

運動プロトコルを方法 (2) に変更して複数回試みたが、日常運動群、免荷群との差を見出すことはできなかった。

筋炎重症度の個体間のばらつきが大きかったため、ギプス固定法を改良し、さらに同一個体で片方の後肢のみ固定し、もう片方の非固定側との比較をした。固定側の大腿四頭筋湿重量は非固定側より有意に軽く、萎縮が誘導されたと考えられた。

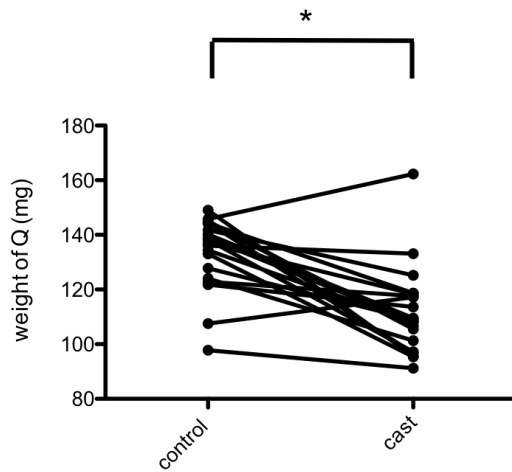


図3.片側後肢のギプス固定による大腿四頭筋湿重量の違い
control:非固定側 cast:固定側

後肢筋炎の重症度を、非固定側と固定側で比較したところ、非固定側で有意に重症な筋炎を発症した。

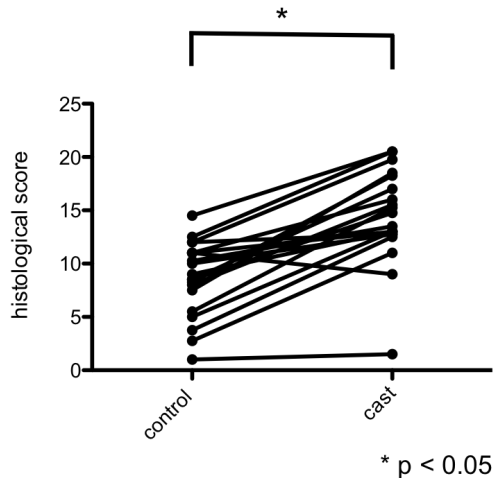


図4.片側後肢のギプス固定による CIM 重症度の違い
control:非固定側 cast:固定側

この結果から、筋運動で自己免疫性筋炎は抑制され、筋免荷では自己免疫性筋炎が悪化する可能性が示された。

しかし、ギプス固定では、筋が免荷されると同時に虚血に陥っている可能性が否定できず、免荷のみの影響を評価するためには、別の免荷法でも同様の結果となるか確認する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 直樹 (KIMURA, Naoki)
東京医科歯科大学医学部附属病院・
膠原病・リウマチ内科・助教
研究者番号：00736184

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

神谷 麻理 (KAMIYA, Mari)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・大学院生

高田 秀人 (TAKADA, Hideto)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・大学院生

桐 雄一 (KIRI, Yuichi)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・学生

梅澤 夏佳 (UMEZAWA, Natsuka)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・大学院生

佐々木 広和 (SASAKI, Hirokazu)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・大学院生

笠原 秀美 (KASAHARA, Hidemi)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・技術補佐員

山崎 佳津子 (YAMASAKI, Katsuko)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
膠原病・リウマチ内科学・技術補佐員