

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10752

研究課題名（和文）低酸素誘導因子の制御による関節リウマチの運動療法の開発-サルコペニアの克服-

研究課題名（英文）Development of exercise therapy for rheumatoid arthritis by controlling hypoxia-inducible factor

研究代表者

中川 周士（Shuji, Nakagawa）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：30643382

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチに対する運動療法の関節破壊やサルコペニアに与える影響について検討した。動物関節炎モデルをmildな負荷のトレッドミル走行を行い関節破壊や炎症、下肢周囲筋の筋萎縮の程度について評価した。関節炎モデルに対してのトレッドミル走行は関節破壊を抑制し、TNF- $\alpha$ やConexin43といった炎症性因子を抑制した。また下肢筋は関節モデルの自然経過では著明な筋萎縮および線維化を生じていたのに対して、トレッドミルを行った群では筋萎縮および線維化は軽度であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ患者に対する運動療法は関節破壊を助長する可能性があるためこれまで積極的に日常診療では行われてこなかった。本研究では適切な時期にmildな負荷量であるトレッドミル走行を行うことで関節破壊や筋萎縮を改善させる効果が明らかになった。関節リウマチに対する治療として薬物療法に加えて運動療法を併用して行うことで安全かつ効率的に治療効果を高める可能性を示したことが本研究の意義と考える。

研究成果の概要（英文）：The effects of exercise therapy for rheumatoid arthritis on joint destruction and sarcopenia were investigated. Animal models of arthritis were subjected to mild treadmill running, and the degree of joint destruction, inflammation, and muscle atrophy in the periprosthetic muscles of the lower limb were evaluated. In the arthritis model, treadmill running suppressed joint destruction and inflammatory factors such as TNF- $\alpha$  and Connexin43. The lower extremity muscles showed marked atrophy and fibrosis in the natural course of the arthritic model, whereas atrophy and fibrosis were mild in the treadmill group.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：関節リウマチ 運動療法

### 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)に対する薬物治療はパラダイムシフトを迎え生物学的製剤を用いることで関節炎の寛解や関節破壊を最小限に抑えることが可能となってきた。しかし薬物療法の進歩にも関わらず依然としてサルコペニアの罹患率が高く RA 患者の ADL 障害の大きな要因となっている。運動療법은サルコペニアに対する有効なリハビリテーション医療であるが、RA 患者に対して十分なトレーニングを行うことは難しい。このため最小限の負荷で筋力の増強を図る方法が望まれている。一方、筋組織は自発収縮時の負荷に応じて低酸素環境となり、恒常性維持のため hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  を発現する。HIF-1 $\alpha$  には筋力増強効果があるが、RA 患者で高負荷の筋収縮を繰り返して誘導することは困難である。また一旦誘導しても筋組織内が定常酸素環境に戻れば、プロリル水酸化酵素(PHD)によりすぐに不活化の後に分解され持続的に作用させることができない。HIF-1 $\alpha$  の発現を安定化できれば低負荷でも筋力増強効果が高まると考えられるが、RA 患者への適切な運動療法の方法については明らかにされていない。

運動療법은安全性と利便性から、関節疾患のみならず様々な全身疾患に有用とされている。運動療法にはストレッチ、筋力トレーニング、可動域訓練などがあるが、トレッドミルを用いた運動療法は変形性関節症患者の関節軟骨や軟骨下骨の保護効果、骨棘形成や骨破壊の抑制、関節症状の改善効果があることが報告されている。また、トレッドミル運動は心疾患や肺疾患を持つ患者の心肺機能の改善や ADL の向上に寄与することが報告されている。このように運動療法は関節症状の改善だけでなく、体系的な ADL の改善にも寄与する。RA に対する運動療法も関節症状を改善し、筋力や心肺機能の改善により身体機能や ADL を向上させることが報告されている。コクランレビューでは RA に対する全身運動療法を強く推奨しているが、RA に対する運動療法の分子・生物学的メカニズムは解明されておらず、関節破壊やサルコペニアへの影響も不明である。RA における運動療法が関節および関節周囲筋に与える影響を解析することで、RA およびサルコペニアに対する適切な運動療法の開発につながる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は動物関節炎モデルに対して運動療法を行うことが関節破壊および下肢関節周囲筋に与える影響について検討することである。

### 3. 研究の方法

8 週齢の Dark Agouti (DA) ラットにおける関節炎 (CIA) モデルを用いた。型コラーゲンを皮内注射することで関節炎を惹起した。2 週経過してから、1 日 30 分、週 5 回のトレッドミル (TMS8D、MEQUEST) を用いた強制走行を 4 週間を行った (図 1)。トレッドミルは 12m/min に設定した。CIA モデルのうちトレッドミルでの強制走行を行わなかったものを対照群とした。コラーゲン感作 6 週間後に犠牲死としてヘマトキシリンエオジン染色およびサフラニン O 染色を用いて足関節の関節破壊について組織学的に検討した。関節破壊の程度について組織スコアをまた TNF- $\alpha$  および connexin43 (Cx43) の免疫染色を行うことで関節内の炎症反応について評価した。同様にヒラメ筋 (soleus) および長趾伸筋 (EDL) を採取しピクロシリウスレッド染色を行い筋萎縮および線維化の程度を評価した。



図 1. 動物用トレッドミル

#### 4. 研究成果

対照群での足関節は炎症性細胞の浸潤、滑膜増生が著明であった。一方、トレッドミル走行を行った群では前者に比べて関節炎および関節破壊が軽度であった（図 2）。関節破壊に関する組織学的スコアを用いて検討したところ CIA モデルにトレッドミル走行を行った群では対照群に比べて有意に関節破壊が軽度であった（図 3）。滑膜の免疫染色でもトレッドミル走行を行った群で TNF- および Cx43 陽性細胞が有意に少なかった（図 4）。

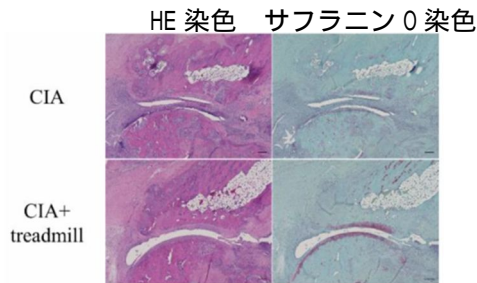


図 2. トレッドミル走行による関節破壊抑制効果

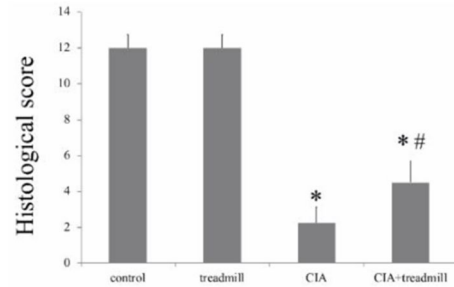


図 3. 組織学的スコア

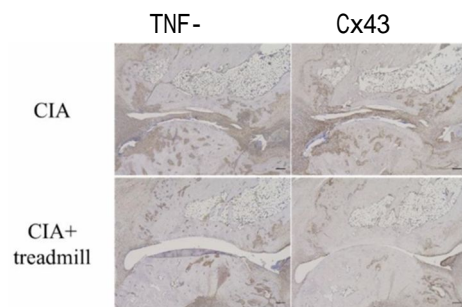


図 4. トレッドミル走行による炎症反応の改善効果

対照群では soleus で著明な筋萎縮および線維化を生じていた（図 5）。一方、CIA モデルにトレッドミルを行った群では筋萎縮や線維化は軽度であった。このことから関節炎を生じている動物モデルにおいても適切な運動療法をおこなうことで関節破壊および下肢筋萎縮を抑制できる可能性があると考えた。

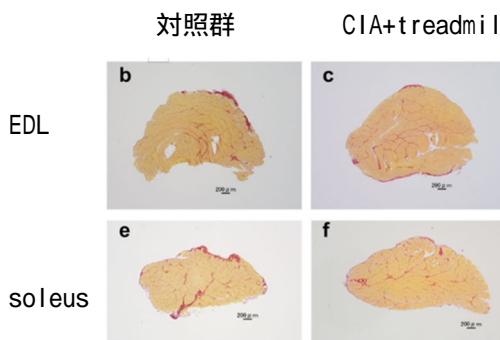


図 5. トレッドミル走行による筋萎縮抑制効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimomura S, Inoue H, Arai Y, Nakagawa S, Fujii Y, Kishida T, Ichimaru S, Tsuchida S, Shirai T, Ikoma K, Mazda O, Kubo T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Treadmill Running Ameliorates Destruction of Articular Cartilage and Subchondral Bone, Not Only Synovitis, in a Rheumatoid Arthritis Rat Model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E1653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms19061653.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Yuta, Inoue Hiroaki, Arai Yuji, Shimomura Seiji, Nakagawa Shuji, Kishida Tsunao, Tsuchida Shinji, Kamada Yoichiro, Kaihara Kenta, Shirai Toshiharu, Terauchi Ryu, Toyama Shogo, Ikoma Kazuya, Mazda Osam, Mikami Yasuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Treadmill Running in Established Phase Arthritis Inhibits Joint Destruction in Rat Rheumatoid Arthritis Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5100 ~ 5100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20205100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Kamada Y, Toyama S, Inoue H, Nakagawa S, Fujii Y, Kaihara K, Arai Y, Mazda O, Takahashi K
2. 発表標題 Analysis of muscle atrophy and fibrosis in fast and slow muscles in a rat model of arthritis
3. 学会等名 2021 ORS annual meeting（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujii Y, Inoue H, Arai Y, Shimomura S, Nakagawa S, Tsuchida S, Kamada Y, Kaihara K, Mazda O, Mikami Y
2. 発表標題 Treadmill running suppressed joint destruction in a rheumatoid arthritis rat model
3. 学会等名 66th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaihara K, Nakagawa S, Arai Y, Fujii Y, Inoue H, Tsuchida S, Kamada Y, Mazda O, Mikami Y
2. 発表標題 Effect of hif-1 stabilization by deferoxamine on chondrocyte and articular cartilage
3. 学会等名 66th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kamada Y, Inoue H, Arai Y, Shimomura S, Nakagawa S, Tsuchida S, Fujii Y, Kaihara K, Mazda O, Mikami Y
2. 発表標題 Analysis of reaction to tensile stress in chondrocytes in hypoxic environment
3. 学会等名 66th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井雄太, 井上裕章, 新井祐志, 下村征史, 中川周士, 土田真嗣, 鎌田陽一郎, 貝原健太, 松田 修, 久保俊一
2. 発表標題 トレッドミル走行がラット関節炎モデルの足関節に与える組織学的影響
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujii Y, Inoue H, Arai Y, Shimomura S, Nakagawa S, Tsuchida S, Ichimaru S, Mazda O, Kubo T
2. 発表標題 Treadmill Running Ameliorates Articular Cartilage Destruction and Synovitis Histologically in a Rheumatoid Arthritis Rat Model
3. 学会等名 65th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	新井 祐志  (Yuji Arai)  (50347449)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授   (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------