

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 1 日現在

機関番号：35413

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700564

研究課題名（和文） 足関節筋筋力低下が変形性膝関節症の発症および進行に及ぼす影響

研究課題名（英文） Does muscle weakness of the ankle joint induce the development and progression of osteoarthritis of the knee?

研究代表者

小澤 淳也 (OZAWA JUNYA)

広島国際大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：00435059

研究成果の概要（和文）：毎日 1 時間の低速度走行を行ったラットでは、6 週間後に軟骨基質の主成分である II 型コラーゲンの代謝亢進が示された。一方、腓腹筋に薬物（ボツリヌス毒素）を注射して足関節底屈筋力を低下させると、走行開始 1 週では II 型コラーゲンの同化作用を一過性に亢進させる傾向がみられたが、その後は同化作用が走行距離に依存して減退し、走行群よる軟骨同化作用は相殺された。膝関節の組織学的観察を行った結果、いずれの群においても関節軟骨において著明な損傷・変性所見は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：After running for 6 weeks, serum biomarkers indicated the anabolic effect on type II collagen, a main component of articular cartilage in mature rats. The gastrocnemius muscle weakness caused by the injection of acetylcholine blocking agent (BTX) tended to induce the synergistic effect on running induced cartilage anabolism after running for 1 week. However, such effect was decreased over time, and was counteracted significantly by BTX injection after running for 6 weeks. By light microscopic observation, marked damage or degeneration could not be observed in joint cartilage of the knee in both groups (with and without BTX) after 6 weeks of running.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学

キーワード：

## 1. 研究開始当初の背景

不動や麻痺が生じた関節では軟骨の退行

性変化が生じる一方、関節への機械的負荷の蓄積は軟骨を変性させ、変形性関節症（以

下：0A) を誘導すると考えられる。関節への機械的刺激を制御する因子の一つに下肢筋力があり、膝伸展筋力の低下は膝 OA の発症・進行に関与することが報告されている。

一方、膝関節と同様に足関節もまた床反力に対する衝撃緩衝機能を持つ。さらに底屈筋は膝関節屈伸時の回旋運動にも作用することから、足底屈筋力低下は膝関節の力学的負荷を増大させ、膝関節を不安定化させると推測される。しかし、足関節筋力が関節軟骨に及ぼす影響については不明である。

## 2. 研究の目的

本研究は、1) 低強度の走行が関節軟骨の代謝に及ぼす影響、2) 足関節底屈筋力が低下した状態での走行運動が関節軟骨代謝に与える影響を調査することを目的とした。

## 3. 研究の方法

13 週齢雄性 Wistar rat (合計 35 匹) を使用した。ラットを対照群、走行 1、3、6 週群、BTX+走行 1、3、6 週群 (各群 5 匹) に分けた。走行は、12 m/min の速度で合計 60 分のトレッドミル走行を 5 日/週行った。BTX+走行群のラットには、右腓腹筋に体重 2 U/kg の botulinum toxin type A (BTX) を注射し、足関節底屈筋力を低下させた。注射後 3 日より、走行群と同様の条件で走行を行った。走行後 15 分以内に血液を採取した。また大腿直筋と腓腹筋を採取、筋湿重量を測定した。膝関節も採取し、腓腹筋とともに組織標本作製した。腓腹筋はヘマトキシリン・エオジン染色、膝関節はサフラニン O 染色を行い、光学顕微鏡にて観察を行った。

採取した血液を用い、type II collagen 分解の指標として type II collagen cleavage (CIIC)、type II collagen 合成の指標として type II collagen C-propeptide (CPII)、軟骨基質の主要成分アグリカン合成の指標と

して aggrecan chondroitin sulfate 846 epitope (CS846) の血清濃度を ELISA 法にて測定した。得られたデータは一元配置及び二元配置分散分析を行い、統計学的有意判定の基準は 5% とした。

## 4. 研究成果

### 1) 筋への影響

BTX 注射後、腓腹筋は著明な萎縮が認められた (図 1)。腓腹筋の筋湿重量/体重 (重量比) は、BTX+走行 1、3、6 週群で対照群に対しそれぞれ 90、61、43% といずれも減少した。走行群と BTX+走行群の各走行期間における比較では、いずれの時期においても BTX+走行群で走行群よりも有意な減少を示した (図 2)。

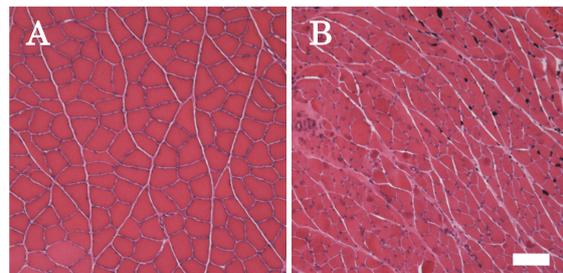


図 1. BTX + 6 週走行群の腓腹筋 BTX 非投与側 (A) および BTX 投与側 (B) の組織像. Scale bar = 100  $\mu$ m

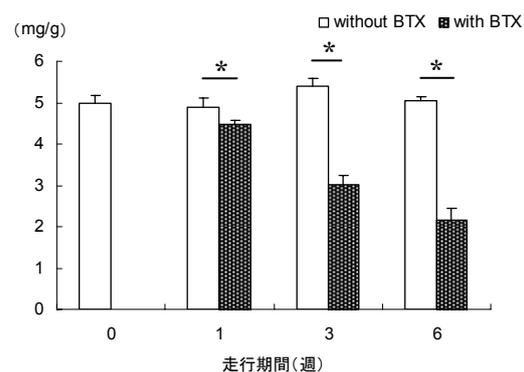


図 2. 腓腹筋筋湿重量比の変化. \* $P < 0.05$

### 2) 血清バイオマーカー

CIIC 濃度について、対照群と走行 1、3、6 週群、および対照群と BTX+走行 1、3、6 週群

では有意差は認められなかった。走行群と BTX+走行群との二元配置分散分析では、走行距離と BTX 投与の有無で有意な交互作用と、走行 6 週の走行群と BTX+走行群間で単純主効果が認められた (図 3A)。

CPII、CS846 濃度は一元配置、二元配置分散分析ともに有意な差は認められなかった (図 3B, C)。

Type II collagen 代謝を反映する CPII/CII は、走行群では走行距離依存的に増加し、走行 6 週群で対照群の 150%と増加を示した ( $P < 0.05$ )。一方、BTX+走行群では、走行 1 週で対照群の 148%と増加傾向がみられたが ( $P = 0.059$ )、その後は 135% (3 週)、107% (6 週) に減少した。二元配置分散分析による走行群と BTX 群との比較では、CIIc、CPII/CIIc 比は走行距離と筋力 (BTX 投与の有無) で有意な交互作用と、走行群 6 週群と BTX+走行 6 週群間で単純主効果が認められた (図 3D)。

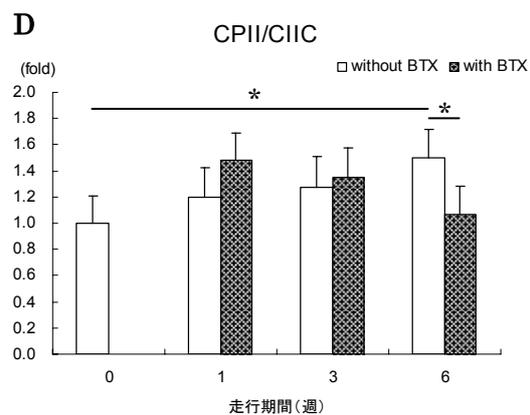
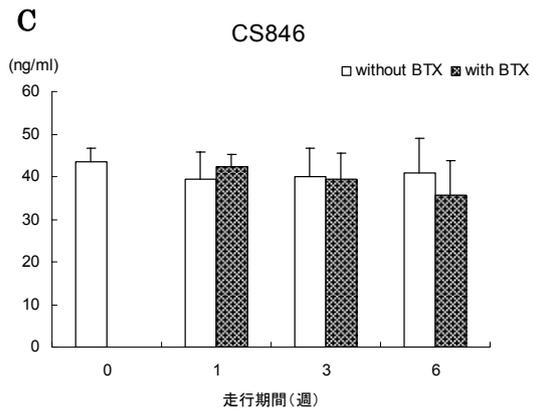
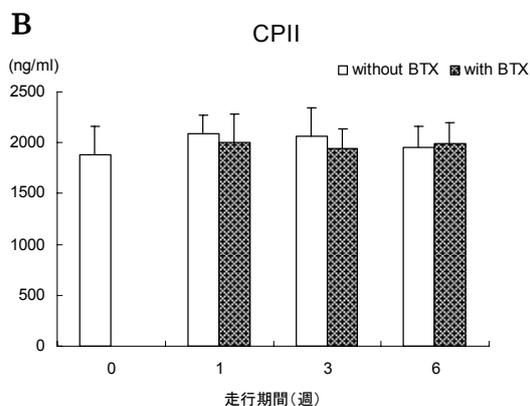
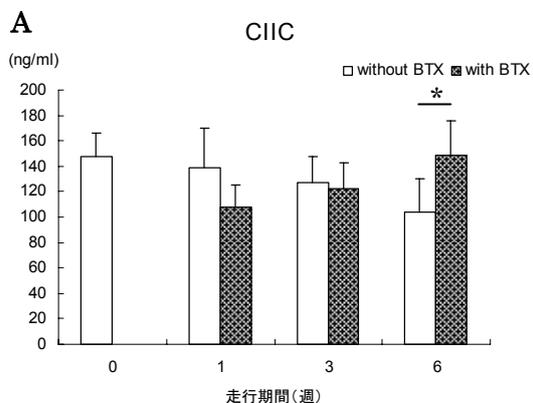


図 3. 軟骨代謝マーカーの変化. CIIc (A)、CPII (B)、CS846 (C)、CPII/CIIc (D)を表す。  
\* $P < 0.05$ .

### 3) 膝関節への影響

対照群、走行 6 週群、BTX + 走行 6 週群の膝関節の組織学的観察を行った。いずれの群も軟骨・軟骨下骨において著明な損傷、変性は認められなかった。走行 6 週群では軟骨基質のプロテオグリカンが他の群と比べて濃染される傾向が見られた。

以上の結果から、低強度の走行運動は軟骨基質の合成を促進させることが示唆された。一方、底屈筋力低下が生じたラットでは、走行に伴う軟骨合成を一過性に促進させるものの、その後は促進効果が減退した。これは、底屈筋力低下により走行時の床反力の緩衝

作用が減少したことで、足・膝関節に懸かるメカニカルストレスが過剰となり、軟骨代謝が異化に傾いた結果と考えられた。

#### 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2件)

- ① 小澤 淳也、木藤 伸宏、森山 英樹、田中 亮. 「ラット足関節筋力低下がトレッドミル走行後の関節軟骨代謝に及ぼす影響」第16回広島県理学療法士学会 (学会優秀賞受賞)
- ② 小澤 淳也、金口 瑛典、田中 亮、木藤 伸宏、森山 英樹. 「Botulinum toxin投与による足関節筋力低下が関節軟骨代謝に及ぼす影響」第47回日本理学療法学会大会

[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

小澤 淳也 (OZAWA JUNYA)

広島国際大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：00435059

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：