

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11412

研究課題名（和文）関節拘縮と創傷治癒、老化、慢性炎症の関連性に着目した新たな疾患概念の検討

研究課題名（英文）An examination about new disease concepts focusing on the relevance between joint contractures and wound healing, ageing and chronic inflammation.

研究代表者

細 正博（Hoso, Masahiro）

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：20219182

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ラット膝関節拘縮モデルを用いた実験により、関節可動域運動による訓練を加えることによる関節可動域の変化と、関節包に出現する筋線維芽細胞数の変化について検討を行った。筋線維芽細胞の同定には、 α -SMA免疫染色を用い、血管周皮細胞、血管平滑筋細胞を除外するためCD34染色を併用した。結果、対照群および運動群と比較して、固定群では筋線維芽細胞と考えられる細胞が有意に増加していた。従って関節可動域運動が関節包の線維化を引き起こす筋線維芽細胞数の増加を抑制し、ひいては関節固定により惹起される関節包の線維化の進展を抑制できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究により、関節固定に伴う関節可動域制限の責任部位として関節包が指摘されており、とりわけその線維化および肥厚が関節可動域制限の原因と考えられた。今回の実験により関節包の線維化に筋線維芽細胞が関与することが示唆された。筋線維芽細胞は創傷治癒時に出現することが知られており、その筋線維芽細胞が関節固定時の関節包に出現することから、関節固定による病的変化と創傷治癒の間に共通した機序が働いている可能性が示唆された。また筋線維芽細胞数は関節可動域運動により抑制される可能性が示唆され、理学療法による介入により関節可動域制限を予防あるいは緩和できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Using a rat knee contracture model, we investigated changes in joint range of motion and the number of myofibroblasts appearing in the joint capsule after training with joint range of motion exercises. Myofibroblasts were identified by α -SMA immunostaining, and CD34 staining was used to exclude vascular pericytes and vascular smooth muscle cells. Results showed a significant increase in the number of cells considered myofibroblasts in the immobilization group compared to the control and exercise groups. Therefore, it was suggested that range-of-motion exercises may inhibit the increase in the number of myofibroblasts that cause arthrofibrosis, and thus inhibit the development of arthrofibrosis induced by joint immobilization.

研究分野：病理学

キーワード：拘縮 慢性炎症 老化 創傷治癒 筋線維芽細胞

1. 研究開始当初の背景

関節可動域制限は、筋、皮膚の短縮、関節構成体の変化など様々な原因によって生じ、理学療法士にとって最も重要な治療対象の1つである。整形外科領域では、関節構成体の外に原因がある関節可動域制限を拘縮と定義されるが、リハビリテーション医学では、責任部位の如何に関わらず、関節可動域制限のことを拘縮とする(以下、関節可動域制限 = 拘縮)。

拘縮の基礎的な研究は、整形外科等の隣接分野ではほとんど行われておらず、理学療法学の分野にとって最重要の研究課題の一つと考えられる。長期臥床や関節固定等により引き起こされる拘縮の病態については、研究代表者により行われた研究(平成20~22年度科学研究費補助金基盤研究(C)課題番号20500444「関節拘縮における軟部組織の病理組織学的変化と理学療法的治療の効果」、平成28~30年度科学研究費助成事業基盤研究(C)課題番号16K01450)の成果を含め、近年の動物実験を用いた研究により、その組織学的な詳細が明らかにされつつある。

研究代表者は、ラットを用いた独自の膝関節創外固定法により膝関節の拘縮モデルを作成し、病理組織学的観察によって拘縮時の関節構成体の病的変化として、関節包の線維化、脂肪体の線維化、滑膜と連続する肉芽様組織による関節腔の癒着と狭小化、関節軟骨の萎縮あるいは置換等を報告し、これらの変化は基本的には進行性と考えられ、様々な理学療法的治療手技に対し抵抗性を示し、ひとたび病的状態に置かれると完全には正常化しない可能性を示唆してきた。また、このような関節構成体の線維化には、筋線維芽細胞が関与することを示してきた。筋線維芽細胞は、損傷組織の修復・再生・恒常性維持のために、組織の線維芽細胞が分化した細胞であり、上皮や内皮、造血系を起源とするものがある。

-SMA陽性で収縮能をもち、各種細胞外マトリックスを分泌し、創傷治癒機転における肉芽組織形成に関与するとされる。

また申請者のグループは加齢ラットの関節構成体の組織学的検討を行って、ラット拘縮モデルと類似した変化を観察しており、拘縮と加齢との関係性にも着目してきた(梅山真樹子, 細正博, 松崎太郎 et.al., 加齢ラット膝関節における関節軟骨の組織学的変化 若年ラット膝関節拘縮モデルとの比較、吉田信也, 細正博, 松崎太郎 et.al., 加齢ラットにおける坐骨神経周囲の病理組織学的変化 - 若年ラット膝関節拘縮モデルとの比較 -、第43回日本理学療法学会)。)

さて、近年、慢性炎症と様々な疾患との関連性が注目されている。慢性炎症性の疾患としては従来、B型肝炎、C型肝炎などの感染症、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患、関節リウマチなどの自己免疫疾患が知られていた。しかし、そのような範疇を遥かに超えて、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病、発癌、そして老化そのものも、慢性炎症が深く関与していることが示唆されるようになり、大きな枠組みでの様々な疾患概念の見直しが必要ではないかと考えられつつある。

さて、近年、慢性炎症と様々な疾患との関連性が注目されている。慢性炎症性の疾患としては従来、B型肝炎、C型肝炎などの感染症、喘息やアトピー性皮膚炎

などのアレルギー疾患、関節リウマチなどの自己免疫疾患が知られていた。しかし、そのような範疇を遥かに超えて、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病、発癌、そして老化そのものも、慢性炎症が深く関与していることが示唆されるようになり、大きな枠組みでの様々な疾患概念の見直しが必要ではないかと考えられつつある。

慢性炎症には、様々な炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素など炎症や発がん促進作用のある種々の分泌蛋白質が関与することが知られており、近年、これらの分泌蛋白質をまとめて Senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれている。その下流には、TGF- β 等も含まれ、筋線維芽細胞の誘導に深く関与していることが知られている。

2. 研究の目的

以上の知見から、拘縮で見られる関節構成体の病理組織学的変化は、創傷治癒の一表現として理解することが可能であり、なおかつ広義の慢性炎症の疾患概念に含まれ得るのではないかとする仮説を立て、この仮説の妥当性を検証することを、本研究の目的とする。

関節の可動性を担保する関節軟骨および関節腔には血管および神経を欠いており、このような構造体は人体中では滑膜関節と眼球のみである。このように他の組織、臓器とは著しく異なる特異な構造体が、拘縮状態に置かれることで「創傷」として認識されるに到り、人体組織のデフォルトとしての創傷治癒機転が発動、正常な関節構造が非正常と認識されるという矛盾故、広義の炎症反応のレベルの上昇を招き、ひいては慢性炎症状態を引き起こしている可能性が考えられる。

拘縮をこのような創傷治癒、そして慢性炎症の概念で捉える試みはこれまでまったく行われておらず、独創的かつ独自性の高い視点からの研究となることが期待される。また、拘縮の疾患概念の修正を試みることにより、新たな治療手技の確立や、創傷治癒、慢性炎症概念から導かれることになる予防の重要性等についても、新たな知見を得られることで、高い創造性が期待される。

3. 研究の方法

18匹のWister系雄ラットを、コントロール群、固定群、運動群の3群に6匹ずつ無作為に分け、固定群と運動群のラットの右後肢膝関節を、独自に開発したキルシュナー鋼線を用いた外固定 (Matsuzaki T, et.al: Influence of ROM Exercise on the Joint Components during Immobilization. J Phys Ther Sci 25(12) 2013) により120度屈曲固定し、運動群には関節固定化の翌日から可動域運動を追加して開始した。可動域運動は1Nの力で尾側に5分間の伸展運動を行った。2週間の実験期間終了後、膝関節の伸展制限の度合いを測定した後、膝関節を採取した。観察部位は関節包後部とし、HE染色、CD34および α -SMA免疫染色を行った。CD34陽性細胞に隣接せず単独で出現する α -SMA陽性細胞を筋線維芽細胞として同定し、その出現数を計数した。標本作製及び各種染色においては、研究代表者が指導する大学院生が協力して行った。作成した標本は、光学顕微鏡にて観察し、大学院生を含む複数人にて組織所見を確認するとともに、統計処理を行った。

4 . 研究成果

膝関節伸展制限には、コントロール群、固定群、運動群のすべての群間で有意差が見られた。 -SMA 陽性細胞数はコントロール群、運動群と比較して、固定群で有意に増加していた。これらの結果から、関節可動域運動が関節包の線維化を引き起こす筋線維芽細胞数の増加を抑制でき、ひいては関節固定により惹起される関節包の線維化の進展を抑制できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 細 正博	4. 巻 46
2. 論文標題 関節拘縮の病理	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of wellness and health care	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24517/00066958	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuzaki T, Yoshida S, Hosono M	4. 巻 46
2. 論文標題 Range of motion exercise suppresses myofibroblast proliferation in the joint capsule in a rat joint contracture model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of wellness and health care	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24517/00066961	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Physiological reloading recovers histologically disuse atrophy of the articular cartilage and bone by hindlimb suspension in rat knee joint	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cartilage	6. 最初と最後の頁 1530S-1539S
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/19476035211063857	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi I, Takeda K, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Reduction of knee joint load suppresses cartilage degeneration, osteophyte formation, and synovitis in early-stage osteoarthritis using a post-traumatic rat model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0254383	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 Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M	4. 巻 -
2. 論文標題 Disuse atrophy of articular cartilage induced by unloading condition accelerates histological progression of osteoarthritis in a post-traumatic rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cartilage.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1947603520982350	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 Takeda K, Takeshima E, Kojima S, Watanabe M, Matsuzaki T, Hosono M	4. 巻 31
2. 論文標題 Daily and short-term application of joint movement for the prevention of infrapatellar fat pad atrophy due to immobilization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physical Therapy Science.	6. 最初と最後の頁 873-877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.31.873	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 Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M	4. 巻 1
2. 論文標題 Disuse histological changes of an unloading environment on joint components in rat knee joints Osteoarthritis and Cartilage Open.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Osteoarthritis and Cartilage Open	6. 最初と最後の頁 10008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ocarto.2019.100008	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 Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M	4. 巻 27
2. 論文標題 Joint unloading inhibits articular cartilage degeneration in knee joints of a monosodium iodoacetate-induced rat model of osteoarthritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Osteoarthritis and cartilage	6. 最初と最後の頁 1084-1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joca.2019.03.001	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松崎太郎、吉田信也、高橋郁文、細正博
2. 発表標題 関節不動に伴い関節包に出現するCD34陽性/CD31陰性細胞の検討
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋郁文・松崎太郎・黒木裕士・細正博
2. 発表標題 ラット後肢免荷モデルにおいて非荷重環境がもたらす関節軟骨の組織学的変化は膝関節コンパートメントごとに異なる
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎太郎
2. 発表標題 -SMA陽性細胞を指標とした関節不動期間の関節可動域運動についての検討
3. 学会等名 第35回東海北陸理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe M, Kojima S, Asada K, Hosono M
2. 発表標題 Effect of low-intensity pulsed ultrasound on prevention of joint cartilage in a surgically induced osteoarthritic rat model
3. 学会等名 WCPT CONGRESS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kojima S, Watanabe M, Asada K, Hosono M
2. 発表標題 Histopathological changes in articular cartilage and locomotor activity of experimental osteoarthritis model in mice
3. 学会等名 WCPT CONGRESS 2019 (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

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