

# 滑膜マクロファージに着目した変形性膝関節症に対する トレッドミル運動の効果に関する研究

埼玉県立大学大学院保健医療福祉学研究科 博士論文

指導教員 金村尚彦 教授 田中健一 教授 国分貴徳 准教授

2022年3月

2191001 岡 優一郎

変形性膝関節症(膝 OA)は関節軟骨の変性を主病変とする退行性の運動器疾患である。本邦では無症候性の OA も含めると 2530 万人が膝 OA であることが明らかにされており、治療法の確立は社会的命題と言える。しかし、膝 OA に対する治療法として、薬物療法、物理療法、理学療法が挙げられるが、主病変である関節軟骨の変性を防止する疾患修飾型治療法の確立には程遠い現状がある。

理学療法的観点より、運動処方によって OA の進行を予防することを目的とした研究が散見され、適度なトレッドミル運動は軟骨変性を遅延することが実験動物を用いた研究で明らかとなっている。トレッドミル運動の効果としては、適度なトレッドミル運動は適度なメカニカルストレスとして解釈され、軟骨保護効果が説明されてきた。しかし、一般的な OA モデル動物は関節軟骨が過度なメカニカルストレスに曝され、時間依存的に OA が進行する。この状態にトレッドミル運動を実施すると関節軟骨に付加されるメカニカルストレスは増大することが推察されるが、軟骨変性は遅延する結果が得られるため、トレッドミル運動の効果をメカニカルストレスのみで解釈することには限界がある。

そこで我々は滑膜マクロファージの役割に着目した。滑膜に存在するマクロファージは炎症状態を調節し、OA の進行に深く関与する。また、他分野の研究ではトレッドミル運動によって損傷部位のマクロファージの動態が変化し、組織修復や機能改善に貢献することが明らかとなっており、膝 OA においてもトレッドミル運動時のマクロファージの動態変化が軟骨変性に影響を与えると仮説を立て、膝 OA に対するトレッドミル運動時に変化するマクロファージの動態の検証(研究 I)、マクロファージの影響を抑制した場合の膝関節の応答を検証(研究 II)した。

研究 I では、緩徐な運動を実施した群において軟骨変性が遅延しており、同時に滑膜での抗炎症因子の増加と M1 マクロファージ比の減少、M2 マクロファージ比の増加を認めた。また、高強度な運動では軟骨変性が進行し、M1 マクロファージ比の増加、M2 マクロ

ファージの減少を認めた。

研究Ⅱではクロドロン酸リポソームによって滑膜マクロファージを減少させると、軟骨変性が遅延するのに対し、クロドロン酸リポソームの投与とトレッドミル運動を同時期に実施した場合、軟骨変性はむしろ進行する結果が得られた。

これらのことから、トレッドミル運動は低強度であっても、関節軟骨へ直接的に与える影響としては負の効果である可能性が高く、トレッドミル運動による軟骨保護作用を機能させるためにはマクロファージの応答が必要であることが明らかとなった。

これまで、トレッドミル運動による軟骨保護効果の因果論については議論が十分にされていなかった。本研究結果はトレッドミルを用いた全身的な運動が、滑膜における抗炎症因子を増加させ、マクロファージの機能を介して軟骨変性を遅延させるという理論の一部を支持するものであり、トレッドミル運動の効果を捉えるに当たり、メカニカルストレスだけでなく、多角的な視点を持つことの重要性を問うデータである。また、これらのデータは膝 OA 患者に対する運動療法を処方する上で、運動の種類や強度を決定するための一助となりうる。