



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	伸張性収縮トレーニングがアジュバント関節炎ラットの腓腹筋における筋原線維機能に及ぼす影響
Author(s) 著 者	檜森, 弘一
Degree number 学位記番号	甲第 39 号
Degree name 学位の種別	博士 (理学療法学)
Issue Date 学位取得年月日	2019-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

## 博士論文の内容の要旨

保健医療学研究科 博士課程後期 理学療法学・作業療法学専攻 高齢者・地域健康科学分野	学籍番号 16DP05 氏 名 檜森 弘一
論文題名 (日本語) 伸張性収縮トレーニングがアジュバント関節炎ラットの腓腹筋における筋原線維機能に及ぼす影響	
<p>【目的】関節リウマチ (RA) では、著しい筋力低下により日常生活活動が制限される。これまで我々は、関節リウマチのモデル動物であるアジュバント関節炎 (AIA) ラットの骨格筋では、酸化ストレス誘因性の固有張力 (発揮張力を筋横断面積で除した値) の低下が生じることを報告した。先行研究において、低分子量熱ショックタンパク質である<math>\alpha</math>B-crystallinが短縮性収縮ではなく、伸張性収縮 (ECC) により筋原線維への結合が誘導され、筋原線維タンパク質の変性を保護することが報告されている。そこで本研究では、ECCトレーニングが、AIAに伴う固有張力の低下を防止するかを、特に筋原線維の機能に着目して検討することを目的とした。</p> <p>【方法】Wistar系雄性ラットを対照 (CNT) 群、AIA群、AIA+ECC群に分けた。AIAは、フロイント完全アジュバント (CFA) を膝関節腔へ投与することにより惹起した。ECCは、麻酔下にて、ラットの下腿三頭筋へ電気刺激 (45 V, 30 Hz, 2s on/4s off, 5回4セット) を加えるのと同時に、足関節を強制背屈 (0-40°, 20°/s) させることで誘発した。これをCFA投与翌日から2日に1回の頻度で3週間実施した後、腓腹筋を採取し分析に供した。</p> <p>【結果】AIAラットの腓腹筋では、スキンドファイバー (除膜処理をした筋線維) における<math>\text{Ca}^{2+}</math>誘因性最大張力の低下が、ミオシンとアクチンの発現量の減少および筋原線維タンパク質におけるマロンジアルデヒド酸化生成物の増加を伴っていた。さらに、タンパク質分解酵素であるカルパイン-1の活性化、腫瘍壊死因子 (TNF-<math>\alpha</math>) および酸化還元関連タンパク質であるNADPHオキシダーゼ2と神経型一酸化窒素合成酵素の増加が、AIAラットの腓腹筋において観察された。ECCトレーニングは、低分子量熱ショックタンパク質である<math>\alpha</math>B-crystallinの発現量および筋原線維への</p>	



結合量を著しく増大させるとともに、AIAに伴う上記の変化をすべて抑制した。

【考察】AIAラットの骨格筋において、ECCトレーニングは、 $\alpha$ B-crystallinの筋原線維タンパク質への結合を増大させることで、炎症-酸化ストレスに伴うミオシンおよびアクチンの退行性変化を抑制し、筋原線維の機能を保持すると考えられる。

【結論】ECCトレーニングは、RA患者における筋力低下を防止しうる有望な運動介入である可能性が示唆された。

キーワード：アジュバント関節炎，筋収縮機能，低分子量熱ショックタンパク質，神経—筋電気刺激，伸張性収縮

**[OBJECTIVE]** Patients with rheumatoid arthritis (RA) suffer from muscle weakness. We have previously demonstrated that this abnormality is attributed to oxidative stress-induced intrinsic contractile dysfunction in adjuvant-induced arthritis (AIA) rats, a widely used animal model for RA. In response to eccentric (ECC) contractions, but not concentric contractions, the small heat shock protein  $\alpha$ B-crystallin binds to myofibrils and protects them from degeneration. The aim of this study was to determine whether ECC exercise prevents contractile dysfunction in skeletal muscles from AIA rats.

**[METHODS]** AIA was induced in the knees of Wistar rats by injection of complete Freund's adjuvant. To induce ECC contractions, plantar flexor muscles were electrically stimulated via surface electrodes (45 V, 30 Hz, and 2 s/4 s duty cycle) while the ankle was forcibly dorsiflexed by servomotor (0-40°, 20°/s). ECC exercise was applied every other day for 3 weeks and consisted of 4 sets of 5 contractions. Twenty-four hours after the last ECC training, gastrocnemius (GAS) muscle was excised and analyzed for physiological and biochemical analyses.

**[RESULTS]** There was a significant reduction *in situ* maximum isometric plantar flexion torque and *in vitro* maximum  $\text{Ca}^{2+}$ -activated force in skinned fibers in GAS muscle from AIA rats. These changes were associated with reduced expression levels of contractile proteins (myosin and actin) and increased levels of

inflammatory and oxidative stress-related biomarkers (malondialdehyde-protein adducts, TNF- $\alpha$ , NADPH oxidase 2, and neuronal nitric oxide synthase) and autolyzed active calpain-1 in AIA muscles. ECC exercise markedly enhanced the steady-state levels of  $\alpha$ B-crystallin, a small heat shock protein, and its binding to the myofibrils and prevented all these AIA-induced alterations.

**[DISCUSSION]** Our findings demonstrate that ECC exercise preserves myofibrillar function in AIA rats, which is at least partially attributable to the protective effect of  $\alpha$ B-crystallin on the myofibrils against oxidative stress-mediated protein degeneration.

**[CONCLUSION]** ECC exercise can be a potential therapeutic intervention counteracting the loss of muscle strength in RA patients.

**Keywords :** adjuvant-induced arthritis, contractile function, small heat shock proteins, neuromuscular electrical stimulation, eccentric contraction



## 博士論文審査の内容の要旨

報 告 番 号	第 号	専 攻 理学療法学・作業療法学 教育研究分野 高齢者・地域健康科学 氏 名 檜森 弘一
論 文 題 名	伸張性収縮トレーニングがアジュバント関節炎ラットの腓腹筋における筋原線維機能に及ぼす影響 Effects of eccentric exercise on myofibrillar function in gastrocnemius muscle from adjuvant-induced arthritis rat	
審 査 委 員	主 査 教授 古名 丈人 副主査 教授 今井 富裕 副主査 教授 渡邊 耕太 審査委員 准教授 谷口 圭吾	
<p>本論文は、伸張性収縮トレーニングが、関節リウマチのモデル動物であるアジュバント関節炎（AIA）ラットの腓腹筋における固有張力の低下を防止するかを、特に筋原線維の機能と <math>\alpha</math>B-crystallin の発現に着目して検討することを目的としたものである。</p> <p>本研究の結果、AIA ラットにおける固有張力の低下は、筋原線維レベルでの機能障害に起因し、それには炎症-酸化ストレス系や、<math>\text{Ca}^{2+}</math>依存性タンパク分解酵素であるカルパイン-1 の活性化による筋原線維タンパク質の退行性変化が寄与することが示された。一方、伸張性収縮トレーニングは、<math>\alpha</math>B-crystallin の発現量および筋原線維への結合量を著しく増大させるとともに、AIA に伴う上記の変化を抑制した。したがって、AIA ラットの骨格筋において、伸張性収縮トレーニングは、<math>\alpha</math>B-crystallin の筋原線維タンパク質への結合を増大させることで、炎症-酸化ストレス系の活性化に伴う筋原線維タンパク質の退行性変化を抑制し、筋原線維機能を保持することが示唆された。</p> <p>以上のように、本論文は関節リウマチのモデル動物を用いて、伸張性収縮トレーニングの有効性とそのメカニズムについて筋生理学・生化学的に明らかにした研究である。</p> <p>上記に加え、審査会において発表された研究成果および質疑応答を踏まえ、本研究はテーマが明確であり、独創性に富み、学術価値が高いなど博士の論文審査基準を満たし、審査委員会では本研究を博士（理学療法学）の学位論文に値するものと判断した。</p>		

※報告番号につきましては、事務局が記入します。