

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                         |    |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 博士（医学）                                                                                                                                                  | 氏名 | 小豆澤勝幸 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>The Effects of Well-Rounded Exercise Program on Systemic Biomarkers Related to Cartilage Metabolism</b><br>(包括的な運動療法が関節軟骨代謝に関する全身性バイオマーカーに与える効果について) |    |       |
| (論文内容の要旨)<br><b>【序論】</b> 変形性膝関節症(膝 OA)は健康寿命を縮めるとされている。初期の膝 OA 患者に対しては、保存的治療が第一に適応とされる。保存的治療としては、有酸素運動、筋力強化、柔軟性を組み込んだ運動療法が推奨されている。膝 OA 患者に対する運動療法の有効性は以前から報告されている一方で、軟骨代謝に対する運動介入の影響は依然として不明である。さらに、特に高齢者において、運動が関節軟骨の変性を悪化させる懸念がある。最近では、バイオマーカーを定量し、関節軟骨の状態を評価する研究も報告されている。しかし、運動療法が初期を含む膝 OA 患者の軟骨代謝に、どのような影響を及ぼすかについて調べた報告はわずかである。本研究では、運動療法が軟骨代謝に及ぼす影響について、バイオマーカーを用いて検討した。<br><b>【方法】</b> 膝関節に外傷歴のない女性ボランティア 42 名(平均年齢 59 歳)を対象とし、週 1 回、1 回 90 分の運動療法を 12 週継続した。運動療法プログラムは、下肢の筋力と持久力の向上を目的として、ストレッチ、バランス運動、歩行運動、等尺性運動を組み合わせて計画した。運動療法開始前(0 週)と運動療法終了時(12 週)にそれぞれ体力測定(1) Timed Up and Go test (TUG)、(2) 3-Minute Walk Test (3MWT) および(3) 30-Second Chair Stand Test (30s-CST) を実施した。さらに、運動療法開始前から終了後 12 週(24 週)まで 4 週毎に血液と尿サンプルを採取した。得られた血清および尿サンプルから、ELISA 法を用いて II 型コラーゲンの代謝に関する 4 種のバイオマーカー(1) 血中 II 型コラーゲン C 末端プロペプチド(sPIICP)、(2) 血中軟骨オリゴマー基質蛋白質(sCOMP)、(3) 尿中 II 型コラーゲン C 末端テロペプチド(uCTX-II)、(4) 尿中コラゲナーゼ生成 II 型コラーゲンネオエピトープ(uC2C)を測定した。<br><b>【結果】</b> 運動療法終了時の TUG、3MWT および 30s-CST は運動療法開始前に対して有意に改善を認めた(TUG、3MWT、30s-CST いずれも $p < 0.01$ )。8 週時 sPIICP は 0 週時に比べて優位に増加を認めた( $p < 0.05$ )。24 週時 uCTX-II は 0 週時に比べて有意に減少を認めた( $p < 0.01$ )。12 週時 uC2C は 0 週時に比べて有意に減少を認めた( $p < 0.05$ )。また、24 週時 sCOMP は 0 週時に比べて有意に増加を認めた( $p < 0.01$ )。参加者を X 線所見に基づいて、OA 前期および OA 確立期の 2 群に分けたところ、OA 前期群は、sPIICP の有意な増加および uCTX-II の有意な減少を示し、体力測定結果が改善された。一方、OA 確立期群では、体力測定結果の有意な改善を認めたが、sPIICP および uCTX-II において有意な増減は認めなかった。また両群において、24 週時 sCOMP は有意な増加を示した。<br><b>【結論】</b> 運動療法は、膝 OA 群において、II 型コラーゲン代謝に有害な影響を及ぼさずに、身体能力を改善させた。包括的な運動療法は、身体能力を改善す |                                                                                                                                                         |    |       |

るだけでなく、特に OA 前期群において、II 型コラーゲン代謝に有益な効果を有することが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

初期の変形性膝関節症(膝 OA)患者では運動療法を中心とする保存的治療が第一に適応とされるが、軟骨代謝に対する運動介入の影響は不明であるのみならず、関節軟骨の変性を悪化させる懸念もある。本研究では、運動療法が軟骨代謝に及ぼす影響についてバイオマーカーを用いて検討した。膝関節に外傷歴のない女性ボランティア 42 名(平均 59 歳)を対象とし、上下肢のストレッチ、バランス運動、歩行運動、等尺性運動を組み合わせた運動療法を 12 週継続した。運動療法開始前と終了時にそれぞれ体力測定を実施した。さらに、運動療法開始前から 24 週時まで 4 週毎に血液と尿サンプルを採取し、II 型コラーゲン(CII)の合成マーカー(血清 CII-C 末端プロペプチド: sPIICP)と分解マーカー(尿中 CII-C 末端テロペプチド: uCTX-II)を測定した。運動療法終了時の体力測定結果は開始前に対して有意に改善を認めた。8 週時に sPIICP の増加を、24 週時に uCTX-II の減少を認めた。参加者を X 線所見から OA 前期および OA 確立期の 2 群に分けたところ、OA 前期群は同様の傾向を認めたが、OA 確立期群ではマーカーの有意な増減は認めなかった。以上の結果より、包括的な運動療法は、膝 OA 群において CII 代謝に有害な影響を及ぼさずに身体能力を改善させた。運動療法は、特に OA 前期群において CII 代謝に有益な効果を有することが示唆された。

以上の研究は運動療法介入の関節軟骨代謝への効果の解明に貢献し、高齢者の運動療法の推奨に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降