

論文内容要旨

Therapeutic effect of targeting Substance P on the progression of osteoarthritis

(変形性膝関節症における Substance P の治療効果の検討)

Modern Rheumatology , 2021, in press.

主指導教員：安達 伸生 教授

(医系科学研究科 整形外科学)

副指導教員：大段 秀樹教授

(医系科学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：亀井 直輔准教授

(医系科学研究科 整形外科学)

白川 圭子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

目的:変形性関節症(Osteoarthritis;OA)は加齢や外傷により関節軟骨の変性摩耗と関節構造の破壊を伴う進行性疾患であり、OAは重大な健康と社会問題を引き起こしているが、そのメカニズムは解明されていない。感覚神経は筋骨格系において、疼痛だけでなく、骨代謝、血管新生、炎症など様々な役割を担っており、OA患者では感覚神経が血管とともに周辺組織から軟骨下骨と軟骨深層へ伸長していることが知られており、この神経支配の変化が関節恒常性を変化させ、OAの病態になんらかの影響を与えていると考えられている。

Substance P(SP)は神経系に広く分布する疼痛関連神経ペプチドで、SP陽性の感覚神経はOA患者の軟骨下骨に分布しOAの疼痛に関与している。またSPの受容体であるNK1受容体は、骨芽細胞と破骨細胞前駆体に発現し、分化・機能を促進する。さらに滑膜・軟骨・軟骨下骨・骨棘・靭帯にSPは発現しており、炎症や血管新生に関与している。SPはOA進行にも深く関与していると示唆されるが、詳細は不明である。そこで本研究ではSP発現パターンを調べ、OAに対するSPの発現制御による治療効果を検討した。

方法:膝軟骨でのSP発現パターンを調べるために、OAサンプルとして人工膝関節全置換術の際に骨切りされた脛骨を内外側6等分しそれぞれ組織学的評価を行った。組織学的評価にはOsteoarthritis Research Society International's (OARSI) scoring system for OAを用い、軟骨表面の損傷や軟骨の喪失の程度を評価した。正常サンプルとして献体から膝サンプルを採取し、同様の評価を行った。

SPのOA治療効果を調べるために、10週齢のC57BL/6マウスのmedial meniscotibial ligamentを切離し、surgical destabilization of the medial meniscus (DMM)マウスを作製した。手術と同時にNK1受容体 antagonistであるaprepitant (aprepitant投与群)を3mg/kg、agonistであるseptide (septide投与群)を8-10 mol/kg、コントロールにPBS (コントロール群)をそれぞれ腹腔内投与した。2日、1週、4週、8週の各時点でmicro CTによる骨形態解析と組織学的評価を行い比較した。Micro CT解析では脛骨の骨端線より近位のbone volumeとtissue volumeを計測し、その割合であるBV/TVで軟骨下骨の骨硬化の程度を比較した。組織学的評価は前述のOARSI scoring systemを用いた。

結果:ヒトOA患者でのSP発現量は軟骨と軟骨下骨でOA進行とともに低下した。また軟骨でのSP発現量は正常膝で最も多く、OA患者ではOA進行と共に低下した。

DMMマウスにおいて、2日の時点で各群に有意差は認められなかったが、1週、4週、8週ではseptide投与群はコントロール群、aprepitant投与群と比較し有意にOARSI gradeが低く、septide投与群ではOA進行が抑制されていた。Micro CT解析では2日の時点で各群に有意差を認めず、1週、4週、8週ではseptide投与群はコントロール群と比較し有意にBV/TVが低く、軟骨下骨の骨硬化が抑制された。

また軟骨でのSPの発現量は、コントロール群でOA進行とともに減少したが、septide投与群では8週まで発現量が保たれ、septide投与群でのSP発現量はコントロール群と比較し有意に高かった。

考察:軟骨下骨は関節の衝撃吸収材として働く他、軟骨代謝においても重要な役割を果たしてい

る。OA では、初期に軟骨下骨の骨硬化が起こり、軟骨への力学的負荷が増大し、軟骨変性が促進する。OA の動物モデルにおける研究では、軟骨変性の発症前に軟骨下骨で骨形成が促進されることが示されている。このように軟骨下骨の骨硬化は、OA 進行に深く関連しており、SP は OA 初期段階で認められる骨硬化を抑制することで、OA 進行を抑制した。また、SP は創傷治癒の初期に間葉系幹細胞(MSC)を動員し治癒を促進することや、関節炎モデルで抗炎症作用を示すという報告があり、本研究でも septide 投与群で MMP-13 と ADAMTS-5 の発現がコントロール群と比較し有意に低く、こうした作用も OA 進行の抑制に関与したと考えられる。

結語:軟骨での SP 発現量は OA 進行とともに低下していた。NK1 受容体 agonist である septide の投与はマウスの膝で OA の進行を有意に抑制した。SP を制御することが新たな OA の治療法となることが期待される。