

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )	氏名	白川 圭子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	橋本 浩一	印
審査委員	教授	平田 信太郎	
審査委員	准教授	中前 敦雄	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>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、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。一方、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。</p> <p>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。まず、膝軟骨での SP 発現パターンを調べるために、ヒトの 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。次に、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 <math>10^{-8}</math> 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。</p> <p>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 マウスでは、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や 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ていた。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。</p> <p>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</p>			

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。このように、軟骨での SP 発現量は OA 進行とともに低下し、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。

以上の結果から、本論文は SP が OA の進行に伴う骨硬化および軟骨代謝に関与し、SP 受容体 agonist の投与により OA の進行を抑制できることを明らかにした。SP 受容体 agonist が新たな OA 治療薬になることが期待されることから、本研究は臨床的に高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。