

論文内容要旨

Feasibility of administration of calcitonin gene-related peptide receptor antagonist on attenuation of pain and progression in osteoarthritis

(カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬投与による変形性関節症の疼痛および進行抑制の可能性)

Scientific reports, 13(1):1-14, 2023.

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：砂川 融 教授

(医系科学研究科 上肢機能解析制御科学)

副指導教員：味八木 茂 講師

(広島大学病院 未来医療センター)

猫本 明紀

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

目的：変形性関節症(Osteoarthritis:OA)は、軟骨や軟骨下骨等の関節組織が進行性に変性し、疼痛と機能障害をきたす疾患である。明らかな危険因子としては加齢と肥満があり、その他の因子の関連は依然として未解明のままであるが、神経ペプチドや VEGF といった成長因子などの因子が血管新生と神経伸長を促進することにより、痛みや関節組織の構造的破壊が生じることで OA が進行するという報告が近年散見されている。

神経ペプチドには substance P, カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP), 血管作動性腸管ポリペプチド (VIP) などがあり、侵害受容や血管新生のみならず、局所の骨代謝や炎症、細胞増殖も調整するといわれ、軟骨下骨での CGRP や VIP の発現を阻害すると軟骨下骨の骨硬化が抑制され、軟骨変性の進行を遅らせることができたという報告がある。軟骨下骨に CGRP 陽性神経線維が多く出現すると OA が進行するという報告や軟骨下骨支配神経の多くに CGRP が発現しているという報告から、CGRP を治療標的とするのが最も効果的で、炎症抑制と軟骨下骨代謝異常の抑制により OA 進行を抑制し、さらに鎮痛効果も期待できると考えられる。本研究の目的は、2 種類の OA モデルマウスに対し、CGRP 受容体拮抗薬 (リメゲパント) の投与による OA 進行抑制効果と鎮痛効果を検討することである。

方法：C57BL/6 マウス (10 週齢雄) を用い、内側半月板不安定化(Destabilization of the Medial Meniscus:DMM)により OA を誘導し、OA 手術後にリメゲパント (1.0mg/kg/100 μ L) または PBS (100 μ L) を週 1 回腹腔内投与し、術後 4, 8, 12 週後に評価した。また、老化促進マウス (SAMP8) では、軟骨下骨硬化の前 (4 週齢) と後 (13 週齢) にリメゲパント (1.0mg/kg/100 μ L) または PBS (100 μ L) を週 1 回腹腔内投与し、それぞれ 9 週齢と 23 週齢の時点評価した。micro CT による骨形態解析と組織学的評価を行い比較した。組織学的評価には滑膜炎を滑膜炎スコア、軟骨損傷を Osteoarthritis Research Society International's (OARSI) score、軟骨下骨を Nagira らが報告した Subchondral bone score (軟骨下骨の厚み、bone volume(BV)/tissue volume(TV) 比、骨棘形成の 3 項目) で評価し、さらに、免疫組織化学染色を用い MMP-13, ADAMTS-5 といった軟骨基質分解酵素、X 型コラーゲン、CGRP の発現を評価した。また、疼痛評価として、DMM マウスでは行動評価 (立ち上がり回数と総移動距離) と後根神経節 (DRG) の免疫組織化学染色 (CGRP) を行い、SAMP8 では DRG の免疫組織化学染色 (CGRP) を行った。また、長期投与での骨粗鬆症および肝障害への影響の評価として大腿骨遠位部および第 3 腰椎椎体の骨密度 (BMD) 測定と血清採取により肝細胞逸脱酵素 (AST, ALT) を測定した。

結果：DMM マウスでは、軟骨変性は術後 4,8,12 週で、滑膜炎と骨硬化は術後 12 週でリメゲパント群で有意に抑制された。免疫組織化学染色では軟骨下骨髄腔内の CGRP の発現は術後 4 週でリメゲパント群で有意に抑制され、MMP-13, ADAMTS-5, X 型コラーゲンの発現は術後 4,8,12 週でリメゲパント群で有意に抑制された。また、SAMP8 では、滑膜炎、Subchondral bone score、骨硬化はリメゲパントにより 9 週齢で有意に抑制されたが、23 週齢では抑制されなかった。免疫組織化学染色で MMP-13, ADAMTS-5 の発現は 9 週齢でリメゲパント群で有意に抑制された。行動評価では、リメゲパント群では術後 12 週で移動距離が有意に長く、起立回数が有意に多かった。さらに、DMM マウスでは術後 8 週および 12 週、SAMP8 では 9 週齢において、

DRG の CGRP の発現はリメゲパント群で有意に低かった。また、副作用評価については、DMM マウスの術後 12 週、SAMP8 23 週齢のいずれのモデルも、骨密度および肝細胞逸脱酵素 (AST, ALT) はリメゲパント群と対照群の 2 群間に差はなかった。

考察： OA における軟骨下骨の炎症と変化は、軟骨変性と疼痛に関連している。軟骨下骨の状態は、軟骨の恒常性を維持するために不可欠であり、異常な機械的負荷は軟骨下骨のターンオーバーを促進し、血管新生と神経支配は軟骨細胞の肥大と軟骨の分解を促進する。また、滑膜炎により滑膜リンパ系の排出機能が障害されることで OA が進行すると言われており、炎症と軟骨下骨のターンオーバーを抑える治療は、疼痛緩和のための潜在的な戦略である。

本研究では、リメゲパントの投与による CGRP シグナル伝達阻害により、軟骨下骨硬化や滑膜炎を抑制し、軟骨変性を抑制し、さらに疼痛を抑制することが示せた。また、SAMP8 を用いた結果から、リメゲパントの投与は、関節内の炎症を抑制することと軟骨下骨の硬化を抑制することで、OA の進行を改善できることが示されたが、軟骨下骨硬化後にリメゲパントを投与しても、機械的ストレスによる軟骨変性の進行を抑制できないため、OA の進行を改善することはできなかった。リメゲパントの投与は、早期の OA において OA 進行を改善し、OA 関連痛を改善することが期待される。リメゲパントの連続投与は肝障害や骨粗鬆症を引き起こす可能性が懸念されたが、本研究では副作用は認められなかった。リメゲパントはすでに片頭痛の治療薬として臨床応用されており、ドラッグリポジショニングにより新たな OA 治療薬となる可能性がある。

結語： CGRP シグナル伝達の阻害は、軟骨下骨硬化や滑膜炎を抑制することにより、OA 進行を予防し、疼痛を抑制する治療標的となる可能性がある。