

滑膜由来炎症性メディエーターに着眼した前・初期股関節症における疼痛発生機序の解明

北里大学医学部整形外科学

福島健介 高平尚伸 井上 玄 内田健太郎 高相晶士

はじめに

高齢化に伴い変形性股関節症患者 (OA) は増加している。また、関節痛は高齢者の 3 人に 1 人が抱える主訴であり、患者の生活の質、日常生活動作を著しく低下させる。従って、超高齢社会を迎えたわが国において、股関節疼痛制御による健康寿命延長は急務である。近年、進行期・末期 OA に対する人工股関節全置換術 (以下 THA) は、OA 患者の機能障害に加え疼痛改善に著しく有効であることが示されている。また、THA 時に採取した臨床検体の解析により進行期・末期 OA における疼痛メカニズムの一端が明らかにされてきた。しかし、単純 X 線画像上で明らかな OA を伴わない、あるいは軽度でありながら股関節痛を主訴とする患者の疼痛発現メカニズムと治療法については十分に明らかになっていない。

近年我々は変形性関節症自然発症マウスおよびヒト滑膜組織において炎症性サイトカイン TNF- α が増加することを見出した^{1,2}。股関節鏡視下手術において滑膜炎所見が多く症例に認められること、滑膜切除により疼痛改善が認められる患者が存在することから前股関節症・初期 OA 患者における疼痛発現メカニズムの一端に滑膜炎に伴う炎症性メディエーターの上昇が関与しているという仮説を立てた。

本研究では、股関節鏡視下手術、THA 施行時に採取した滑膜組織を用いて、前股関節症・初期 OA 患者と進行期・末期 OA 患者間の炎症性サイトカイン発現量の相違を検討した。また、炎症性サイトカインによるマトリックス分解酵素、疼痛関連分子の発現制御機構を滑膜細胞を用いて検討した。

方法

1. 前股関節症・初期 OA 患者と進行期・末期 OA 患者における炎症性サイトカイン発現量の検討

股関節鏡視下手術時に前股関節症・初期 OA 患者より滑膜組織を採取した (AS 群, n=24)。また、THA 施行時に進行期・末期 OA 患者より滑膜組織を採取した (THA 群, n=33)。採取した滑膜組織より RNA を抽出後、リアルタイム PCR を用いて炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6) および COX-2 の発現量を測定した。

2. マトリックス分解酵素、疼痛関連分子の発現制御機構の検討

股関節鏡視下手術症例 5 例の滑膜組織を 0.2% コラゲナーゼ溶液で 2 時間酵素処理し、滑膜細胞を採取した。1 週間培養後、10 ng/ml TNF- α で 24 時間刺激を行った。リアルタイム PCR を用いて、マトリックス分解酵素 (MMP-1, MMP-3, ADAMTS 4)、疼痛関連因子 (NGF, CGRP, COX-2) の発現を検討した。培養液で刺激を行った

群をコントロールとした。

統計解析

AS 群と THA 群、TNF- α 処理群とコントロール群間の統計学的差異は Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。P<0.05 を統計学的に有意とした。

結果

1. 前股関節症・初期 OA 患者と進行期・末期 OA 患者における炎症性サイトカイン発現量の相違

AS 群における TNF- α 、IL-1 β の発現は THA 群に比して有意に高かった (図 1, P<0.05)。IL-6、COX-2 の発現に有意な差は認められなかった。

2. TNF- α によるマトリックス分解酵素、疼痛関連分子の発現制御

AS 群より採取した滑膜細胞におけるマトリックス分解酵素 (MMP-1, MMP-3, ADAMTS4)、疼痛関連因子 (NGF, CGRP, COX-2) の発現は TNF- α 刺激により有意に上昇した (図 2, P<0.05)。

考察

本研究から前股関節症・初期 OA では滑膜組織における TNF- α 、IL-1 β の発現が高いこと、TNF- α がマトリックス分解酵素 (MMP-1, MMP-3, ADAMTS4)、疼痛関連因子 (NGF, CGRP, COX-2) の発現を制御していることが明らかになった。

滑膜組織における炎症性サイトカイン TNF- α 、IL-1 β はマトリックス分解酵素産生の上昇を介して変形性関節症の発症、進行に関与することが報告されている^{3,4}。しかし、これまでの報告は進行期、末期 OA 患者の滑膜組織を用いた検討がほとんどであり、前股関節症・初期 OA における

TNF- α 、IL-1 β の動態は明らかではなかった。本研究結果から前股関節症・初期 OA において TNF- α 、IL-1 β の発現上昇が認められた。さらに、TNF- α 刺激により滑膜細胞におけるマトリックス分解酵素 (MMP-1, MMP-3, ADAMTS4) の発現が上昇することが明らかになった。このことから滑膜由来 TNF- α は変形性股関節症の進行に関与する可能性が示唆された。

滑膜組織における TNF- α は COX-2 を介した PGE2 産生や NGF、CGRP 産生を介して変形性関節症の疼痛に関与することが報告されている^{1,5-7}。前股関節症・初期 OA 患者から採取した滑膜細胞の TNF- α 刺激により NGF、CGRP、COX-2 の発現が上昇することが明らかになった。このことから、前股関節症・初期 OA 患者における疼痛発現メカニズムの一端に滑膜炎に伴う炎症性メディエーターの上昇が関与している可能性が示唆された。

謝辞

本研究は、財団法人日本股関節研究振興財団の平成 27 年度研究助成により行いました。財団法人日本股関節研究振興財団に深謝致します。

参考文献

1. Takano S, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Fujimaki H, Aikawa J, Iwase D, Minatani A, Iwabuchi K, Takaso M. Nerve Growth Factor Regulation by TNF- α and IL-1 β in Synovial Macrophages and Fibroblasts in Osteoarthritic Mice. *J Immunol Res* 2016;2016:5706359
2. Takeshita M, Nakamura J, Ohtori S, Inoue G, Orita S, Miyagi M, Ishikawa T, Takahashi K. Sensory innervation and inflammatory cyt

- okines in hypertrophic synovia associated with pain transmission in osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1790-5
3. Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:817-29
 4. Uchida K, Satoh M, Inoue G, Onuma K, Miyagi M, Iwabuchi K, Takaso M. CD11c(+) macrophages and levels of TNF-alpha and MMP-3 are increased in synovial and adipose tissues of osteoarthritic mice with hyperlipidaemia. *Clin Exp Immunol* 2015;180:551-9
 5. Manni L, Aloe L. Role of IL-1 beta and TNF-alpha in the regulation of NGF in experimentally induced arthritis in mice. *Rheumatol Int* 1998;18:97-102
 6. Minatani A, Uchida K, Inoue G, Takano S, Aikawa J, Miyagi M, Fujimaki H, Iwase D, Onuma K, Matsumoto T, Takaso M. Activation of calcitonin gene-related peptide signaling through the prostaglandin E2-EP1/EP2/EP4 receptor pathway in synovium of knee osteoarthritis patients. *J Orthop Surg Res* 2016;11:117
 7. Trebino CE, Stock JL, Gibbons CP, Naiman BM, Wachtmann TS, Umland JP, Pandher K, Lapointe JM, Sahara S, Roach ML, Carter D, Thomas NA, Durtschi BA, McNeish JD, Hambor JE, Jakobsson PJ, Carty TJ, Perez JR, Audoly LP. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:9044-9

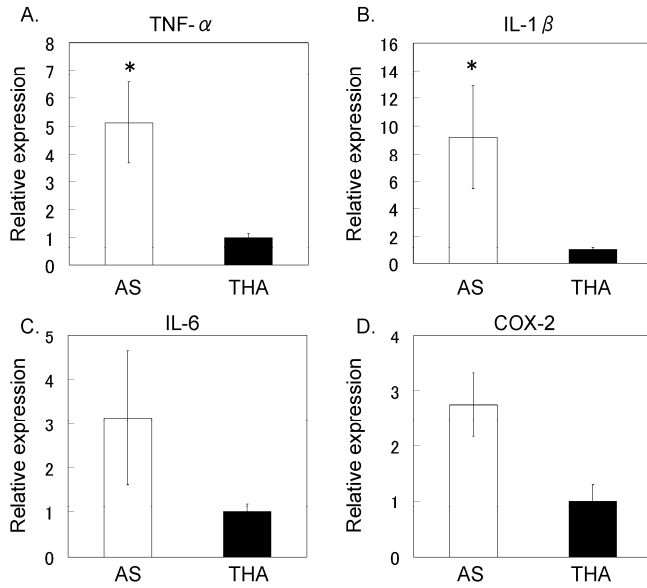


図 1. AS 群（前股関節症・初期 OA）と THA 群（末期・末期 OA）の滑膜組織における炎症性サイトカインの発現
A) TNF- α , B) IL-1 β , C) IL-6, D) COX-2

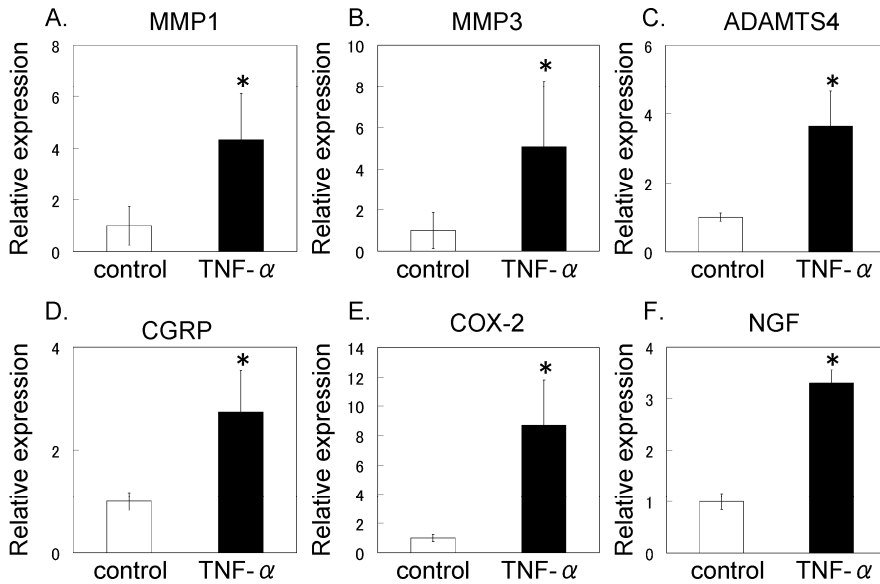


図 2. TNF- α によるマトリックス分解酵素、疼痛関連分子の発現制御
A. MMP1, B) MMP3, C) ADAMTS4, D) CGRP, E) COX-2, F) NGF