

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21021

研究課題名（和文）変形性関節症の病態の解明とその制御解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of osteoarthritis and its control

研究代表者

田中 元博（TANAKA, MOTOHIRO）

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：70908376

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：IL-1 による軟骨細胞死の誘導に必要なMCT-1とNOX-2の発現誘導が、関節軟骨表層の酸素分圧を必要とすることが明らかとなった。この結果は、OAの発症が軟骨表層部から始まる機序を説明する。また、関節軟骨におけるMCT-1の発現制御あるいは機能抑制が顎関節を含む変形性関節症の治療に有望なアプローチであることが示唆された。本研究グループはこれらの内容を様々な学会にて発表し、2022年には論文にて発表を行った。今後も引き続き研究を重ねていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IL-1 存在下の軟骨細胞におけるMCT-1の発現レベルが酸素分圧の影響を受けることは、応募者の発見であり、酸素分圧に応じたMCT-1の発現レベルから軟骨細胞の細胞死を説明するというアイデアは、応募者が初めて提唱する独創的なものである。本研究は、応募者の発見を生体レベルで検証するものであり、学術的独自性は高い。関節軟骨におけるMCT-1の発現制御あるいは機能抑制が顎関節を含む変形性関節症の治療に有望なアプローチであることが示唆され、臨床的にも非常に意義のあるものと考えられる。in vitroでの研究成果を論文にまとめ学会発表を多数行ったことで社会的にも有意義であると思われる。

研究成果の概要（英文）：MCT-1 and NOX-2 expression induced by IL-1 required the oxygen tension equivalent to that of the superficial zone of the articular cartilage. These results suggest that regulation of MCT-1 in articular cartilage would be a promising approach to control joint diseases, including jaw arthritis. The research group presented these at various conferences and published them in a paper in 2022. Further research will continue in the future.

研究分野：口腔生化学

キーワード：変形性関節症 軟骨細胞 MCT-1 酸化ストレス 低酸素

1. 研究開始当初の背景

軟骨疾患の一つである変形性関節症(OA)では、酸化ストレスにより関節軟骨の細胞外基質の減少と軟骨細胞の細胞死が引き起こされ、関節軟骨の表層から変性が進行する。しかしその機序は明らかになっていない。一方、関節軟骨は典型的な無血管組織で、その表層と深部の酸素分圧は6%と1%と、深部に行くに従って酸素分圧が低下する。マウス軟骨様細胞 ATDC5 細胞を IL-1 β に暴露すると活性酸素産生酵素 NOX-2 の発現が誘導されること、NOX-2 の発現誘導にモノカルボン酸トランスポーター (MCT)-1 が必要であることが知られているが、応募者は、ATDC5 細胞における MCT-1 の発現上昇が関節軟骨表層の6%以上の酸素を必要とすることを見出した。そこで本研究は、OA モデルマウスにおいて、MCT-1 の発現あるいは活性の調節が OA 病態に与える影響を解析する。本研究の遂行により顎関節を含む変形性関節症の治療に有望なアプローチが見出される可能性があることから、本研究は臨床的に重要な意義を持ち、大きな社会貢献となると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、軟骨細胞死における MCT-1 の役割を *in vivo* で評価し、MCT-1 を標的とした、顎関節を含む変形性関節症の新たな治療戦略を探ることを目的とする。IL-1 β 存在下の軟骨細胞における MCT-1 の発現レベルが酸素分圧の影響を受けることは、応募者の発見であり、酸素分圧に応じた MCT-1 の発現レベルから軟骨細胞の細胞死を説明するというアイデアは、応募者が初めて提唱する独創的なものである。本研究は、応募者の発見を生体レベルで検証するものであり、学術的独自性は高い。関節軟骨における MCT-1 の発現制御あるいは機能抑制が顎関節を含む変形性関節症の治療に有望なアプローチであることが示唆され、臨床的にも非常に意義のあるものと考えられる。

3. 研究の方法

関節軟骨は無血管組織で、酸素分圧は関節軟骨表層から深層に向かって低くなり、表在帯の酸素濃度は6%、深部帯の酸素濃度は1%と推定されている。変形性関節症では関節軟骨の変性は表層部から始まり深層に進行する。そこで、軟骨細胞死に対する酸素分圧の関与を *in vitro* で解析した。その結果、関節軟骨表層と同じ6%酸素下では細胞死が起こったが、深層と同様の2%以下では、MCT-1 および NOX-2 の発現、細胞死がともに抑制されていた。軟骨細胞における MCT-1 の発現制御に関する報告は皆無だが、この研究で応募者は、IL-1 の刺激を受けた軟骨細胞で、酸素分圧に依存して転写因子 NF- κ B の活性化が起こり MCT-1 の発現を上昇させることを見出した。この研究は、*in vivo* の酸素分圧を想定した研究であり、OA 病態を説明できる可能性が高いと考えた。本研究は上記の *in vitro* でのデータ収集が先決であったが、立証するためのデータ解析に時間を要していたため *in vivo* でのデータ解析が行えていない。本研究は、軟骨細胞死における MCT-1 の役割を *in vivo* で評価し、MCT-1 を標的とした、顎関節を含む変形性関節症の新たな治療戦略を探ることを目的としていた。その為、本研究の先駆けである基礎研究データをまとめ論文投稿した。また現在は本研究テーマの迅速な移行を検討し、再現できるようデータ解析を継続し行っていた。

4. 研究成果

応募者は本研究の先駆けである基礎研究データをまとめ *In Vitro Cell Dev Biol Anim* に論文投稿した。Low oxygen tension suppresses the death of chondrocyte-like ATDC5 cells induced by interleukin-1 β . (2022 Aug;58(7):521-528)。研究結果として大気と同じ20%酸素や関節軟骨表層の酸素分圧である6%の酸素下と比較し、関節軟骨深層の酸素分圧である2%および1%の酸素下では、IL-1 による ATDC5 細胞の細胞死が抑制された。IL-1 による Nos2 (誘導型 NO 合成酵素遺伝子) と Nox2 (NOX-2 遺伝子) の発現誘導に対する酸素分圧の影響を調べた。2%酸素で IL-1 刺激 24 時間後の Nox2 の発現量は、20%酸素で培養した細胞に比べて大幅に低下していた。一方、24 時間後の Nos2 の発現は酸素濃度の影響を受けなかった。IL-1 刺激後の Mct1 の発現は20%酸素で IL-1 促進された。しかし、酸素分圧の低下によって Mct1 の発現は抑制された。20%酸素下および2%酸素下で、BAY11-7082 は、IL-1 による Mct1 発現の誘導を抑制した。これは、IL-1 による Mct1 遺伝子の転写活性化に NF- κ B が関与することを示唆する。2%酸素下での IL-1 による Mct1 の発現誘導は、クリシンにより抑制され、DMOG で促進されたことから、低酸素による Mct1 の発現抑制は HIF-1 を介しておらず、むしろ、HIF-1 は Mct1 遺伝子の転写に促進的に関与する可能性が考えられた。これらの報告をまとめ現在はデータ解析を継続し本研究テーマの迅速な移行を行っている。変形性関節症は外傷や過負荷が原因となって発症する。細胞レベルの現象については、さまざまな報告がある。例えば直接的な機械的損傷または関節の圧迫により生じた低酸素状態からの再灌流により生成される ROS が関与するという報告や、痛み刺激によって誘発された神経因性炎症により生じる炎症性サイトカインが原因と

なる可能性も示唆されている。しかし軟骨細胞における MCT-1 の関与に関する報告は上記のもの以外はない。さらなる研究により、関節軟骨における MCT-1 の発現・機能制御に基づいた、顎関節症を含む変形性関節症に対する有望な治療アプローチの開拓が可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 宮本娑也、佐藤 仁、栗原祐史、田中元博、稲田大佳暢、堅田凌悟、守谷 崇、安田有沙、代田達夫	4. 巻 31
2. 論文標題 先端巨大症に伴う骨格性下顎前突症に外科的矯正治療を行った1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本顎変形症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 197-203
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 稲田大佳暢、鎌谷宇明、安部勇蔵、栗原 舞、田中元博、代田達夫	4. 巻 67
2. 論文標題 上唇動脈に生じた真性動脈瘤の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 58-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中元博、宮本洋一、吉村健太郎、笹 清人、山田篤、池崎かおり、代田達夫、上條竜太郎
2. 発表標題 低酸素分圧はIL-1 によって誘導されるMCT-1に依存したマウス軟骨細胞様ATDC5細胞の細胞死を抑制する
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中元博、宮本洋一、池崎かおり、代田達夫、上條竜太郎
2. 発表標題 インターロイキン-1 によって誘導されるモノカルボン酸トランスポーター-1を介した軟骨細胞の細胞死は酸素分圧に依存する
3. 学会等名 日本口腔組織培養学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

昭和大学口腔外科学講座 https://www.showa-omfs.jp/aboutus/results/ 昭和大学 歯学部口腔生化学講座 http://www10.showa-u.ac.jp/~oralbio/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------