

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10474

研究課題名（和文）アデノシン三リン酸代謝を用いた変形性膝関節症の新徐放性注射薬の研究

研究課題名（英文）Development of new ATP-pathway related drug with drug delivery system to the osteoarthritis of the knee

研究代表者

熊橋 伸之（Kumashashi, Nobuyuki）

島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師

研究者番号：00457178

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：膝痛のため関節鏡視下手術を行った患者26名の関節液中のATP濃度は、半月板損傷群、軟骨損傷群、半月板損傷を伴った軟骨損傷群は、損傷なし群より有意に高値であった。また半月板損傷を伴った軟骨損傷群は、半月板損傷群、軟骨損傷群よりも有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性膝関節症における疼痛の原因は様々であり、明らかな原因は同定されていなかった。本研究で、膝痛のある患者の膝関節液中のアデノシン三リン酸(ATP)濃度の上昇源の同定を、手術の際に関節鏡視下に各構造物（靭帯、軟骨、半月板）の損傷を確認することで検証した。その結果、主に軟骨組織と半月板組織の損傷している患者で、損傷のない患者と比較し有意に上昇していた。以上から疼痛の原因である膝関節液中のATPは軟骨組織、半月板組織から放出されている可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Twenty-six patients with knee pain underwent arthroscopy in our hospital were included. They were divided into four groups; no injury group, meniscal injury group, cartilage injury group, cartilage injury group combined with meniscus injury. The concentration of ATP in the synovial fluids were measured in all groups. The concentration of ATP in three groups except control group were significantly higher than that of control group. The ATP concentration of combined group was significantly higher than that of cartilage injury or meniscus injury group.

研究分野：軟骨領域

キーワード：アデノシン三リン酸 軟骨 滑膜

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に突入した我が国において変形性膝関節症(膝OA)は加齢と共に発生が増加し、その患者数は国内では約1000万人を超えるといわれている。膝OAは多くの高齢者の生活の質を低下させ健康寿命を短縮し、国民医療費の高騰を招き労働力の低下の一因となっているにもかかわらず、その発症、進展のメカニズムについてはほとんど解明されていない。

膝OA患者のQOLを低下させる要因の一つとして疼痛があげられる。OAの疼痛の原因に関しては、骨髄内の炎症、関節包、靭帯の緊張、炎症、骨膜の炎症、滑膜炎、滑膜組織など様々な報告がある。

ATP(アデノシン三リン酸)は体内エネルギー物質として有名であるが、近年炎症性物質(Berenbauf, *et al*, 2004)や細胞間情報伝達物質(Graf, *et al*, 2000)として注目されている。膝OA患者における関節内のATP代謝や関節液中ATPレベルと疼痛との関連においては今まで報告がなかった。我々は膝OA患者の関節液中ATPレベルを膝痛のない患者と比較したところ、膝OA患者の関節液中ATPレベルは有意に上昇し、膝痛と関連していることを報告した(Kumashashi, *et al*, 2010)。一方で、膝OA患者の評価は単純X線像のみで行っており、各構造物そのものの損傷の有無を直視下に検査しATP上昇との関連について検討した報告はなく、膝OA患者の関節液のATPレベルの上昇源は不明のままであった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は膝痛のある患者の膝関節液中のATPレベル上昇源が膝関節内構造物(半月板組織、軟骨組織等)にあるかを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

膝痛のある患者に対し関節鏡視下手術を行った患者26名(男性16名、女性10名、平均年齢31歳)を対象とする。それらの対象患者に対し、手術の際に22ゲージ針を用いて関節液0.5mlを採取し、ルシフェリン・ルシフェラーゼ法にてATP濃度を計測する。関節鏡視下に半月板損傷、軟骨損傷の有無を明らかにし、構造別にみた関節液中のATP濃度を比較し(Mann-Whitney's 検定使用、危険率5%未満を有意差ありとする)その上昇源を比較、検討する。

## 4. 研究成果

関節液ATP濃度は、損傷なし群  $0.02 \pm 0.02 \mu\text{mol}$ 、半月板損傷のみ群  $0.05 \pm 0.19 \mu\text{mol}$ 、軟骨損傷のみ群  $0.04 \pm 0.01 \mu\text{mol}$ 、半月板損傷と軟骨損傷合併群で  $0.09 \pm 0.08 \mu\text{mol}$  であり、損傷群の濃度は損傷なし群と比較し、有意に高値であった( $P < 0.05$ )。半月板損傷と軟骨損傷合併群の濃度は半月板損傷群、軟骨損傷単独群と比較し、有意に高値であった( $P < 0.05$ )。

以上から関節内ATP濃度は、損傷なし群と比較し半月板損傷群と軟骨損傷群はより有意に上昇しており、共に合併した場合、単独損傷群よりも有意にATP濃度が上昇していた。

本結果から関節内ATP濃度の上昇源は、軟骨組織と半月板組織に起因している可能性があり、軟骨損傷と半月板損傷を合併した場合、ATP濃度が有意に高値であったことから裏付けられる。本結果から、膝OA患者におけるATP濃度の上昇源が軟骨組織、半月板組織にあることが示唆されたことから、今後は軟骨組織、半月板組織をターゲットにすることで、関節内ATP濃度をコントロールすることで、疼痛の軽減が可能となり、膝OAで疼痛に苦しむ高齢者に福音がもたらされる可能性があり、今後も引き続き研究が必要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

熊橋 伸之

変形性関節症における疼痛機序  
第 14 回神経因性疼痛研究会.名古屋,  
2017 年 4 月

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：内尾 祐司

ローマ字氏名：(UCHIO, Yuji)

所属研究機関名：島根大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：20223547

研究分担者氏名：桑田 卓

ローマ字氏名：(KUWATA, Suguru)

所属研究機関名：島根大学整形外科

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：80509000

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。