

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19578

研究課題名(和文) NaF-PETを用いた関節炎モデルにおける骨修復の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of bone-healing in rheumatoid arthritis using NaF-PET

研究代表者

峯岸 薫 (Minegishi, Kaoru)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：40616877

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、陽電子放射断層撮影(FDG/NaF-PET)を用いて、滑膜炎と骨軟骨破壊の関連に焦点を当てた解析を実施した。その結果、FDGは主に滑膜炎を、NaFは骨破壊・修復を反映していることが判明し、炎症と骨変化が一連の病理変化である可能性が示された。特に、早期RA患者で、生物学的製剤の治療反応性が優れている場合に骨修復が見られていた。これらの知見を基に、関節炎モデルマウスを用いた解析を実施した。誘導型ヘム分解酵素HO-1が高発現したBach1欠損マウスにおいて野生型より骨破壊の軽減が見られ、HO-1発現の制御を介した新規治療薬がRAの骨代謝のターゲットとなり得ることが示された。

研究成果の概要(英文)：We assessed rheumatoid arthritis (RA) patients using FDG-PET and NaF-PET/CT. NaF and FDG signals were mainly located in the bone and the surrounding soft tissues, respectively. Co-existing PET signals of FDG and NaF in the affected joints suggest that inflammation is coupled with upregulated bone turnover, leading to joint destruction. Furthermore, bone repair was more frequently occurred in early-stage RA patients who have achieved sustained good clinical response. On the other hand, reducing inflammation and bone destruction by heme oxygenase 1 (HO-1) induction was shown in Bach1-deficient mice of collagen-induced arthritis model. Inhibition of Bach1 activity may be worthy of consideration as a target for treatment of inflammatory bone loss in RA.

研究分野：膠原病・アレルギー内科学

キーワード：骨修復 NaF-PET 骨破壊

1. 研究開始当初の背景

現在、関節リウマチ(RA)の治療では、『Treat to Target(T2T)』理論にのっとり、目標を定めて発症早期に積極的治療を行って寛解を達成することが求められている。実際、T2T理論と生物学的製剤の登場によりRAの関節予後は飛躍的に改善し、臨床的寛解に至る例が増えている。その一方で、骨破壊進行例に対する治療法は手術や対症療法が中心で、骨修復を目標とした薬物療法はまだ存在しない。

近年、不可逆的と考えられていた骨びらんが治療により修復する可能性が示されている。このような骨修復は生物学的製剤を投与されている患者に多いことから、炎症性サイトカインが破骨細胞や骨芽細胞に作用して骨破壊・修復を調節していると考えられているが、その機序は不明である。現行治療では一旦骨破壊が進行すると関節の機能的改善は困難であり、早期の積極的で強力な治療が必要とされる。われわれはPET、MRIや関節超音波などを用いてRAの画像的な病態解明を目指しており、中でも骨修復を反映するNaF-PETに注目している。

2. 研究の目的

本研究では実際に骨修復を認めたRA患者におけるNaF-PET等画像所見と、マウス関節炎モデルの画像・組織学的所見を詳細に比較することで、骨修復のメカニズムを解明し、RAの最適な治療法開発を目指す。

3. 研究の方法

①RA患者における解析

2010 ACR/EULAR RA分類基準を満たす患者で骨修復を認めた患者と、認めない患者を対象として、生物学的製剤開始時より、0、6か月後に両手関節より遠位の関節について、X線、FDGおよびNaF-PET・CT(各画像は±2週間以内で施行)の画像所見を解析する。また、生物学的製剤による治療中にしばしば観察される「びらんの修復」機転についても解析する。

②関節炎動物モデルでの検討

関節炎惹起用抗コラーゲンII型モノクローナル抗体カクテルにより関節炎マウスを誘導し、その病変を画像的に評価し、病態、病理との関連を明らかにする。

4. 研究成果

①RA患者における解析

まずは、実際に骨修復を認めたRA患者におけるFDG-PETおよびNaF-PET等画像所見に関する検討を行った。この検討では、対象は生物学的製剤を新規導入したRA患者12例とし、開始時の手のFDG-PETおよびNaF-PET所見と臨床像との関連を解析し、6ヶ月後のX線所見の変化との関連を関節単位で解析した。その結果、個々の関節におけるFDGおよびNaFの集積度は相関したが、

FDGは主に滑膜炎を、NaFは骨破壊・修復を反映していることが判明し、炎症と骨変化が一連の病理変化である可能性が示された(図1)。

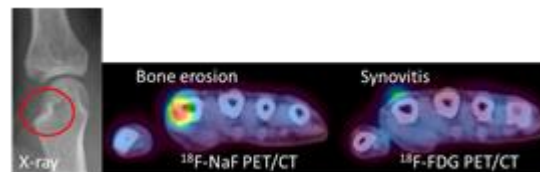


図1. RA患者における手のX線所見とFDGおよびNaF-PET・CT所見の比較

さらに、個々の関節における評価を行った。ベースラインの評価で、骨びらんを認めた関節は44関節であり、6か月後のX線で、不変(n=12)、進行(n=22)、修復(n=10)の3グループに分類した。また、ベースラインの評価で、骨びらんを認めなかった関節は268関節であり、6か月後のX線で、不変(n=246)、新規骨びらんの出現(n=22)の2グループに分類した。NaFの集積は、骨びらんが進行したグループで最も強い集積を認め、次に骨びらんが不変の群で強い集積を認めた。FDGの集積も同様に、骨びらんが進行した関節で最も強い集積が見られた(図2)。

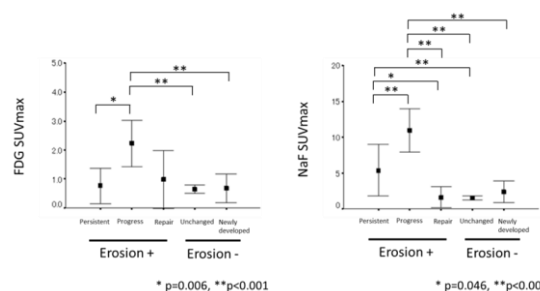


図2. 骨びらん進行の有無とFDGおよびNaFの集積

また、生物学的製剤で治療しているRA患者67例の、骨びらんの修復の頻度と、修復を認める患者に関する検討を追加した。その結果、早期RA患者で、生物学的製剤の治療反応性が優れている場合に骨びらんの修復が見られていた。

②関節炎動物モデルでの検討

これらの知見を基に、関節炎モデルマウスを用いた解析を実施した(図3)。

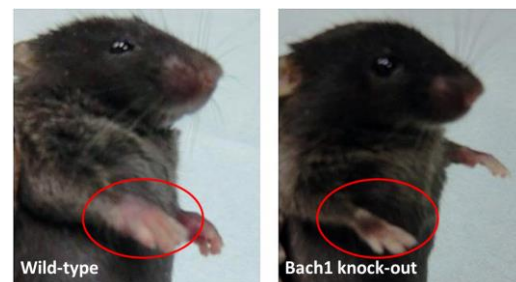


図3. 関節炎モデルマウスの作成

誘導型ヘム分解酵素 HO-1 が高発現した Bach1 欠損マウスを用いて、抗コラーゲン抗体誘導関節炎モデルでの検討を行った。その結果、マイクロ CT による解析で、Bach1 欠損マウスでは骨破壊の軽減が見られた (図 4)。

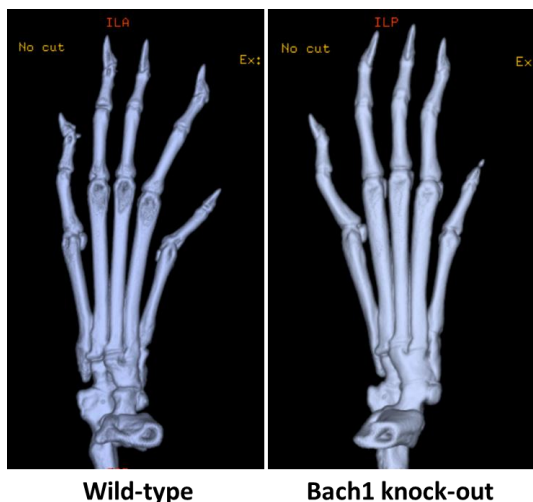


図 4. 野生型および Bach1 欠損マウスにおけるマイクロ CT 所見の比較

さらに、病理学的な解析も実施したところ、同様に、Bach1 欠損マウスでは骨破壊の軽減が見られた (図 5)。

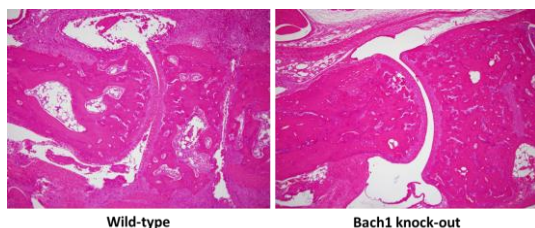


図 5. 野生型および Bach1 欠損マウスにおける病理像の比較

HO-1 発現が骨破壊や骨修復に関与している可能性があり、HO-1 発現の制御を介した新規治療薬が RA の骨代謝のターゲットとなり得ることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, Kaneko T, Nakajima H, Wakefield RJ, Emery P. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* (Oxford). 2018;57(1):49-58. 査読有
- ② Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Hama M, Yoshimi R, Kirino Y, Asami Y, Suda A, Ohno S, Tateishi U, Ueda A, Takeno M,

Ishigatsubo Y. (18)F-FDG and (18)F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):180-7. 査読有

[学会発表] (計 2 件)

- ① Minegishi K, Horita N, Kobaashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, Nakajima H. Diagnostic test accuracy of ultrasonography for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. The 61st Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology. 2017, 4.20-22, Fukuoka.
- ② Minegishi K, Toyota Y, Tsuchida N, Sugiyama Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Tamura M, Yoshimi R, Kirino Y, Takeno M, Ishigatsubo Y, Ohno S, Ueda A. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis patients treated with the first biological disease-modifying antirheumatic drugs. The 60th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology. 2016, 4.21-23, Yokohama.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

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

○取得状況 (計 0 件)

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

[その他]

ホームページ等

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14397595.2015.1069458?journalCode=imor20>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

峯岸 薫 (MINEGISHI, Kaoru)

横浜市立大学・附属市民総合医療センタ

ー・助教

研究者番号：40616877