

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09122

研究課題名（和文）変形性関節症の病態評価、早期診断を目指した新規血清中バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Identification of biomarkers for osteoarthritis

研究代表者

山田 治基（Harumoto, Yamada）

藤田医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：40146626

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：軟骨のバイオマーカーは単に変形性関節症の診断および評価だけでなく、治療薬物の有効性を評価することも期待されるが、現時点で軟骨バイオマーカーとして確立されているものはない。本研究の目的は、手指の変形性関節症を対象にしたバイオマーカーを検索することである。診断基準に従い、当施設の外來で変形性手指関節症が診断され、当研究に同意された患者を対象とした。全部で30症例の採血サンプルが、当施設のバイオバンクに保存された。既知のOAに対するバイオマーカー候補をELISAを用いて測定したが、現時点では有意な結果は出ていない。今後、プロテオミクスを用いて新規バイオマーカーを検索する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症の病理学的メカニズムは未だ完全には解明されていない。その中で、バイオマーカーは関節構成体の代謝や機能を反映しており、軟骨、骨、滑膜などの関節構成体の病態を評価することが可能と期待されている。これらのバイオマーカーは単に変形性関節症の診断、評価だけでなく、未発症例からの新たな発症や既発症例の病変進行の予知、さらには変形性関節症の治療薬物の有効性を評価することへ期待されるが、今後の我々の更なる結果は、超高齢社会の我が国における健康寿命の延伸に大きく貢献するものと思われる。

研究成果の概要（英文）：Cartilage biomarkers are expected not only to diagnose and evaluate osteoarthritis but also to evaluate the efficacy of therapeutic agents, but none have been yet established as cartilage biomarkers. The aim of this study was to identify biomarkers for patients with hand osteoarthritis. Patients who were diagnosed with hand osteoarthritis based on the diagnostic criteria in the outpatient clinic of our institution were included in this study. A total of 30 blood samples were stored in the biobank of our institution. Candidate biomarkers for osteoarthritis were assessed using ELISA, but no significant data were available. In the future, new biomarkers will be searched using proteomics.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性関節症 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症 (osteoarthritis, OA) は関節軟骨の変性、破壊、軟骨下骨の変化、骨増殖性変化を特徴とし、中高年の多くが罹患するいわゆる common disease である。変形性関節症の発症のリスクには、全身的要因として遺伝的素因、食事、高齢、性別、エストロゲンの使用、骨密度などがあり、局所的要因として肥満、筋力低下、関節不安定症、関節外傷、関節の変形、関節への過度の力学的ストレスなどが挙げられるが、OA の病理学的メカニズムは未だ完全には解明されていない。バイオマーカーは関節構成体の代謝や機能を反映しており、軟骨、骨、滑膜などの関節構成体の病態を評価することが可能と期待されている。これらのバイオマーカーは単に OA の診断、評価だけでなく、未発症例からの新たな発症や既発症例の病変進行の予知、さらには OA の治療薬物の有効性を評価することへ期待されるが、現時点で軟骨バイオマーカーとして確立されているものはまだない。

2. 研究の目的

従来の OA バイオマーカー研究は膝関節や股関節症などの下肢の関節に着目されてきたが、これらの関節は荷重関節であり、体重や体形などのメカニカルストレスの影響は大きく、更に外傷歴を伴う場合もあり、交絡因子は多い。それに対して、手指関節は荷重関節ではなく、変形性関節症の発症も他の関節に比べ早期に顕在化することから、OA 早期発見のためのバイオマーカー検索するにあたって適していると思われる。手指の変形性関節症 (hand osteoarthritis, HOA) は、手指の遠位指節間 (DIP) 関節、近位指節間 (PIP) 関節、母指の手根中手 (CM) 関節などを含む関節炎の総称である。それぞれ Heberden 結節、Bouchard 結節、CM 関節症と呼ばれており、X 線上、びらんを伴い炎症や痛みが強いびらん性手指変形性関節症 (erosive hand osteoarthritis, EHOA) も存在し、しばしば関節リウマチとの鑑別が必要となる。多関節を含む疾患であり、HOA による手の機能低下や痛みは、ADL や QOL に大きな影響を及ぼす。本研究の目的は、HOA を対象にしたバイオマーカーを検索することである。

3. 研究の方法

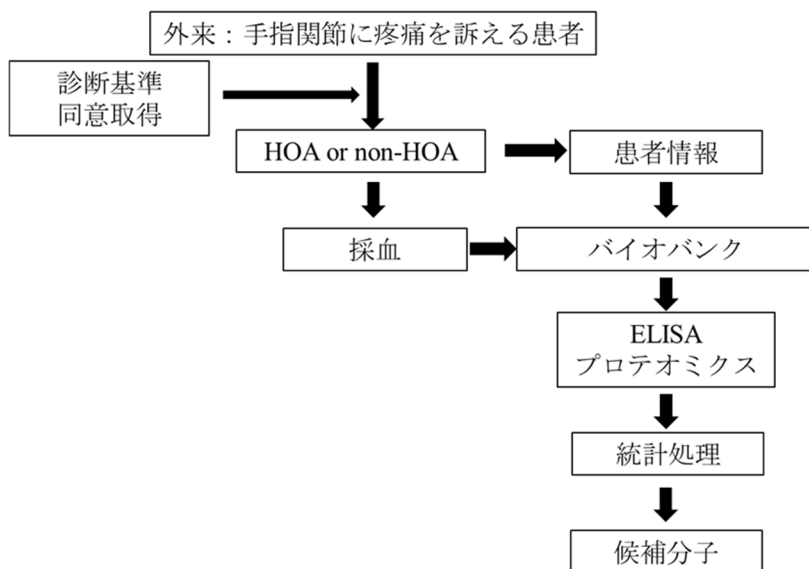
当病院の外来で、手指関節に疼痛を訴え、当研究に同意された患者を対象とする。HOA は、下記の診断基準に従う。

診断基準)

前月のほとんどで痛み、疼きもしくはこわばりを認め、下記の4つのうち3つ以上を満たす。10関節は両側の示指・中指のDIP・PIP関節、母指CM関節とする(Kloppenbun M et al., Ann Rheum Dis 66:1157-1161, 2007)。

- ・ 10関節のうち2つ以上の硬性腫脹
- ・ MP関節の腫脹が2つ以内
- ・ 2つ以上のDIP関節で硬性腫脹
- ・ 10関節のうち1つ以上の変形

協力内容) 7ml の採血および臨床、画像データの提出



4. 研究成果

全部で 30 症例の採血サンプルが、電子カルテとバンク検体管理システムとの連携しながら、当施設のバイオバンクに保存された。既知の OA に対するバイオマーカー候補 (COMP、HA、CTS-

KS、LECT2、PRDX6、lactotransferrin)の濃度を Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) を用いて測定したが、現時点では有意な結果は出ていない。更に、プロテオミクスを用いて新規バイオマーカーを検索する予定である。最終的に、上記診断基準に沿って、HOA と non-HOA を分別し、更に、患者情報(年齢、性別身長、体重、BMI、既往歴、外傷歴の有無)、X線所見を合わせて、統計学専門家と協力して、統計学的処理を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Zhou H, Kurosawa T, Yoshimoto Y, Nakatani M, Hitachi K, Yamaguchi H, Wakatsuki S, Araki T, Morita M, Yamada H, Toyoda M, Kanazawa N, Nakazawa T, Hino J, Fukada SI, Tsuchida K.	4. 巻 131
2. 論文標題 Mesenchymal Bmp3b expression maintains skeletal muscle integrity and decreases in age-related sarcopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 e139617
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI139617.	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 Kusano T, Nakatani M, Ishiguro N, Ohno K, Yamamoto N, Morita M, Yamada H, Uezumi A, Tsuchida K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Desloratadine inhibits heterotopic ossification by suppression of BMP2-Smad1/5/8 signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Orthop Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jor.24625.	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 Kawai R, Tsukahara T, Kawashima I, Yamada H.	4. 巻 81
2. 論文標題 Tibial rotational alignment after opening-wedge and closing-wedge high tibial osteotomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci .	6. 最初と最後の頁 621-628
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18999/nagjms.81.4.621.	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 Hayashi T, Sakakura N, Ishimura D, Kozawa E, Yoshida M, Sakao Y, Yamada H, Tsukushi S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Surgical complication and postoperative pulmonary function in patients undergoing tumor surgery with thoracic wall resection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 3446-3456
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2019.9997.	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	土田 邦博 (Tsuchida Kunihiro) (30281091)	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授 (33916)	
研究分担者	吉村 典子 (Yohimura Noriko) (60240355)	東京大学・医学部附属病院・特任教授 (12601)	
研究分担者	森田 充浩 (Morita Mitsuhiro) (80511287)	藤田保健衛生大学・医学部・准教授 (33916)	

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
---------	---------