

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18543

研究課題名(和文) 早期・末期変形性関節症における関節マーカーとしてのSOD活性の生物学的意義

研究課題名(英文) Biological significance of SOD activity as a joint marker in early and end stage osteoarthritis

研究代表者

小池 正人 (Koike, Masato)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：70767574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は人工膝関節全置換術を受けた末期膝OA患者52名から採取した血清、関節液、軟骨、滑膜のSOD活性を評価することを目的とした。各組織の総SOD活性の関数は、単変量解析で評価された。関節液総SOD活性を目的変数として血清、軟骨、滑膜の総SOD活性との関連を重回帰分析で評価した。単変量解析では関節液の総SOD活性が滑膜の総SOD活性と正の相関があることが明らかになった。関節液総SOD活性を目的変数とした多変量解析では滑膜総SOD活性と正の相関を示した。末期膝OA患者では滑膜の総SOD活性の状態は軟骨の総SOD活性よりも関節液の総SOD活性の方がよく反映される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末期膝OA患者の関節液中の総SOD活性は滑膜中の総SOD活性と正の相関関係にあり、関節液中の総SOD活性は軟骨中の総SOD活性よりも滑膜の状態をより良く反映している。滑膜を標的とすることはOA治療に大きな期待が持て、将来的にはOAの治療予防の標的が軟骨ではなく滑膜に移行する可能性があることを示唆する。臨床的には外来で関節穿刺により採取した関節液総SOD活性を評価することでOAを制御したいと考えている。本研究の結果は総SOD活性は軟骨よりも滑膜の方が高く、治療または予防のために滑膜を標的とすることでOAの進行を抑制できる可能性があることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：We aimed to evaluate the SOD activity in serum, joint fluid, cartilage, and synovial membrane samples collected from 52 patients with end-stage knee OA who underwent total knee arthroplasty. The relationship between the total SOD activity in each tissue was evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. The joint fluid total SOD activity was used as the objective variable, and its association with the serum, cartilage, and synovial total SOD activities was evaluated using multiple linear regression analysis. Univariate analysis revealed that joint fluid total SOD activity was positively correlated with synovial total SOD activity. Multiple linear regression analysis using joint fluid total SOD activity as the objective variable showed a positive association with synovial total SOD activity. In patients with end-stage knee OA, the state of the synovial total SOD activity is better reflected by the total SOD activity in the joint fluid than that in the cartilage.

研究分野：整形外科(変形性関節症、酸化ストレス)

キーワード：変形性膝関節症 スーパーオキシド 酸化ストレス SOD活性 滑膜炎 関節液

1. 研究開始当初の背景

Superoxide dismutase (SOD)は活性酸素種の一つである有害分子スーパーオキシドを消去する酵素であり、細胞質に局在する SOD1、ミトコンドリアに局在する SOD2、細胞外に局在する SOD3 が知られている。近年、変形性関節症 (OA) 軟骨で SOD の低下が指摘されるものの、SOD の低下が OA の原因か結果か明らかでなかった。申請者は先行研究で SOD1 欠損マウス由来の軟骨細胞の細胞質スーパーオキシドが軟骨細胞自身の機能を低下させること、軟骨特異的 SOD2 欠損マウスの OA が助長されることを見出し、SOD1 および 2 の低下が OA の原因の一つであることを明らかにした。次に SOD1,2,3 を総合的に評価できる SOD 活性に注目し、ヒト末期 OA 患者の軟骨において SOD 活性が有意に低下していることを明らかにし、SOD 活性が OA の予防・治療のバイオマーカーとなる可能性を見出した。

2. 研究の目的

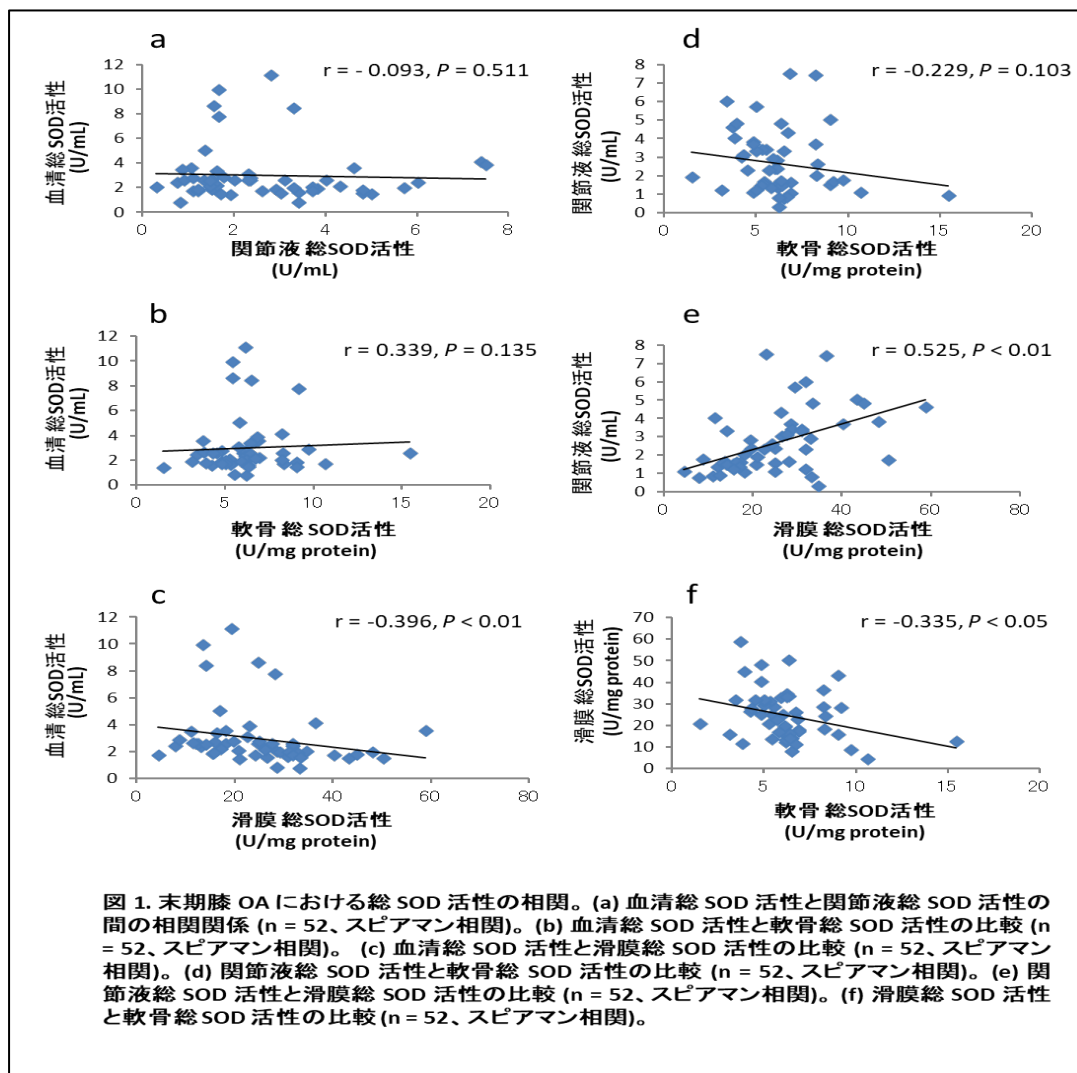
前回採択された若手研究 B の研究結果を進展させ、OA 患者の全身 (血清) および関節内 (関節液、軟骨、滑膜) の SOD 活性を同時に評価することで、SOD 活性が OA の進行度を予測できる予防・治療のバイオマーカーとなりうるか明らかにすること。

3. 研究の方法

当院で人工膝関節全置換術を行なった Kellgren-Lawrence grade 4 の末期膝 OA 患者 52 例の血清、関節液、軟骨、滑膜を採取し、SOD 活性を評価した。各組織の SOD 活性の関連性を単変量解析 (Spearman 相関係数) で評価した。次に関節液を目的変数、血清、軟骨、滑膜を説明変数とした重回帰分析 (強制投入法) を行なった。統計解析には SPSS 28.0 を使用し、統計学的有意水準は 5%とした。本研究は本学倫理委員会の承認を得てインフォームドコンセントの上行われた。

4. 研究成果

単変量解析では、関節液総 SOD 活性が滑膜総 SOD 活性と正の相関関係にあることが明らかになった。(図 1. e)



関節液総 SOD 活性を目的変数とした重回帰分析では、滑膜総 SOD 活性との正の相関関係が示された ($\beta = 0.493$, 調整済み $R^2 = 0.172$, $P < 0.01$) (表 1, 2)。末期膝 OA 患者において滑膜の総 SOD 活性の状態は、軟骨の総 SOD 活性よりも関節液の総 SOD 活性によってよりよく反映されており、関節液の総 SOD 活性は、滑膜炎の治療と予防のバイオマーカーとして機能する可能性がある。滑膜を標的とすることは OA 治療に大きな期待が持て、将来的には OA の治療予防の標的が軟骨ではなく滑膜に移行する可能性があることを示唆する。臨床的には外来で関節穿刺により採取した関節液総 SOD 活性を評価することで OA を制御したいと考えている。本研究の結果は総 SOD 活性は軟骨よりも滑膜の方が高く、治療または予防のために滑膜を標的とすることで OA の進行を抑制できる可能性があることを示唆している。

表1. 関節液総SOD活性を目的変数とする多変量解析

重回帰分析	非標準化係数		標準化係数	t 値	P 値
	B	標準誤差	β		
(定数)	0.641	3.019		0.212	0.833
血清総SOD活性 (U/mL)	0.035	0.101	0.046	0.345	0.732
軟骨総SOD活性 (U/mg protein)	0.017	0.109	0.022	0.153	0.879
滑膜総SOD活性 (U/mg protein)	0.072	0.02	0.493	3.587	0.001
年齢 (歳)	0.015	0.032	0.063	0.481	0.633
BMI (kg/ m ²)	- 0.045	0.052	- 0.116	- 0.866	0.391

目的変数：関節液総SOD活性 (U/mL)

説明変数: 血清総 SOD 活性、軟骨総 SOD 活性、滑膜総 SOD 活性、年齢、BMI

表2. 関節液総SOD活性を目的変数とする多変量解析のモデル要約

	R	R^2	調整済み R^2	標準誤差
モデル	0.503	0.253	0.172	1.53309

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koike Masato, Nojiri Hidetoshi, Kanazawa Hiroaki, Sawa Mamiko, Miyagawa Kei, Yamaguchi Hiroto, Iwase Yoshiyuki, Kurosawa Hisashi, Kaneko Kazuo, Ishijima Muneaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Correlation of the total superoxide dismutase activity between joint fluid and synovium in end-stage knee osteoarthritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-024-62614-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小池正人
2. 発表標題 末期変形性膝関節症における血清、関節液、軟骨、滑膜SOD活性の関連性
3. 学会等名 第36回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>本研究内容は科学雑誌『Nature』などを出版する nature.comが管理するオンラインの オープンアクセスジャーナルScientific Reportsにて2024年5月27日に公開された。 研究内容の詳細は以下リンクを参照。 https://www.nature.com/articles/s41598-024-62614-</p>

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