

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K09426
研究課題名(和文) 新規ミトコンドリア代謝改善薬による変形性関節症の発症・進展防止効果に関する研究

研究課題名(英文) The protective effects of new mitochondrial modulators on onset and progression of osteoarthritis

研究代表者
橋本 功 (Hashimoto, Ko)
東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：00718497
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：私達はミトコンドリア機能改善効果を持つ新規化合物MA-5の、変形性関節症(osteoarthritis: OA)の発症・進行低減作用を検証するため、種々の実験を進めた。具体的には、マウスの膝関節にOAを惹起するDMM(半月板不安定化)モデルを作成し、それにMA-5を4-8週間にわたって連日経口投与し、対照群と比較して膝関節OAの程度や形態に変化が生じるかを検証した。MA-5を8週間連日投与した群で膝関節軟骨の組織像を確認すると、非投与群と比較して膝関節軟骨変性の僅かな減弱効果がみられた。これはMA-5が、膝関節軟骨のOA変化に対して、何らかの保護作用を有することを示す重要な所見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、新規ミトコンドリア代謝改善薬MA-5が関節軟骨損傷に対して抑制的に働くことを示した世界初の研究である。現時点では変形性関節症に対して経口投与により優位に関節軟骨破壊を抑制する薬剤はない。本研究の成果は、今後の変形性関節症の傾向治療薬の開発に向けた新規ミトコンドリア機能改善薬の嚆矢であり、今後の研究発展により人類の多くが関節症による痛みから開放される可能性を秘めている点に置いて、社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：We conducted various experiments to investigate the effect of MA-5, a novel compound that improves mitochondrial function, on the onset and progression of osteoarthritis (OA). Specifically, we created a mouse model of "Destabilization of medial meniscus" (DMM) that induces OA in the knee joint, administered MA-5 orally daily for 4-8 weeks, and examined whether changes in the degree and morphology of knee OA occurred compared to the control group. The results showed a slight attenuation of cartilage degeneration in the MA-5-treated group compared to the non-treated group. This is an important finding that MA-5 has some protective effect on OA changes in knee cartilage.

研究分野：脊椎外科、関節軟骨・筋の分子生物学

キーワード：ミトコンドリア代謝改善薬 変形性関節症

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症 (osteoarthritis:OA) は整形外科診療で頻回に遭遇する疾患で、関節痛や運動機能低下により患者の生活の質を脅かす。その進行は不可逆的であり、高齢化を中心に罹患数は増加し続けているが、予防的・根治的な薬物療法は未だ存在せず、その終末期に対する手術療法を超える治療法がない。近年の研究より、OA の発症や進展においては、**軟骨細胞内でのミトコンドリア機能不全**が活性酸素の増加を引き起こし、軟骨基質分解酵素や炎症促進性物質の異常産生を通して軟骨基質の破壊に寄与することが判明した。近年本学でミトコンドリア機能の改善作用を持つ新規化合物 MA-5 と MA-35 が同定され、ミトコンドリア機能異常に起因する腎障害や肝障害を軽減する機能を持つことが証明された。そこで本化合物が OA の発症や進行を予防・軽減し得る可能性を見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1.MA-5,35 の OA の発症・進行に対する低減作用・効果を検証すること、2.その軟骨組織に対する影響・効果を組織学的・分子生物学的に検証することである。本研究は OA の発症・進行を直接的に調節する薬物治療につながり、人類の健康に著しく貢献することが期待される。

3. 研究の方法

マウス膝 OA モデルの作成

本実験では、マウス変形性膝関節症 (osteoarthritis of the knee:膝 OA) モデルを使用する。具体的には、マウスに膝 OA を発生させるため、麻酔下に右膝の脛骨半月靭帯を切離して内側半月板を不安定化させる手術 (Destabilization of the medial meniscus: DMM) を行う。この方法により手術後 4-8 週間で関節軟骨の変性を来たすことが知られており、広く OA 研究に用いられている。

MA-5,MA-35 の関節軟骨保護効果の検証

マウス膝 OA モデルを作成し (下記《マウス膝 OA モデルの作成》に詳述) MA-5 および MA-35 の連日経口投与が膝関節軟骨の破壊を予防・軽減させる効果を i)脱灰標本切片の軟骨基質染色により関節軟骨および軟骨下骨の形態学的に解析する。ii)軟骨細胞からの軟骨基質分解酵素、炎症性サイトカイン、OA 関連タンパク、ミトコンドリア酸化ストレスに関連するタンパクの産生を免疫組織学的に解析する。iii)軟骨細胞からの軟骨基質分解酵素、炎症性サイトカイン、OA 関連遺伝子、ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子の発現を分子生物学的に解析する。

MA-5,MA-35 の関節軟骨保護効果に関する作用機序の解明

上記研究課題 1.に示す作用・効果が見られる場合、i)MA-5 および MA-35 投与群と非投与群において、軟骨細胞が発現する遺伝子群のパターンの差を網羅的遺伝子発現解析 (マイクロアレイ) により解析する。ii)上記 i)で得られた遺伝子発現パターンのパスウェイ解析により、MA-5 および MA-35 投与群ではどのようなシグナル伝達経路が賦活化されているかを解析し、化合物の作用機序を検索する。

4 . 研究成果

マウスの膝関節に OA を惹起するモデルである DMM(半月板不安定化)モデルを作成し、それに MA-5 を 4-8 週間にわたって連日経口投与することにより、対照群と比較して膝関節 OA の程度や形態に変化が生じるかについて検証してきた。MA-5 を 8 週間連日投与した群において、その膝関節軟骨の組織像を確認すると、膝関節軟骨変性の僅かな減弱効果が見られた。これは MA-5 が、膝関節軟骨の OA 変化に対して、何らかの保護作用を有していることを示す重要な所見と考えている。またそれに付随し、マウスを屠殺後に採取した下肢の筋組織を用い、電子顕微鏡でミトコンドリアの形態を確認した。その結果、MA-5 投与群と非投与群において筋ミトコンドリアの形態に違いが見られた。具体的には、MA-5 投与群においては、ミトコンドリアのサイズの縮小化が見られていた。

研究計画に示したマウス膝関節軟骨からの核酸抽出および網羅的遺伝子解析については、マウス膝関節から採取される軟骨片が非常に小さく、そこからマイクロアレイに耐える RNA の量と質を担保することが、今回の研究期間においては完遂できなかった。このため、その先の解析であるパスウェイ解析やクロマチン免疫沈降法による解析等は、残念ながら着手できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 阿部高久、橋本功、大野木孝嘉、佐藤宏陽、芝崎真人、阿部高明、相澤俊峰
2. 発表標題 Mitochondic acid-5 (MA-5)による高齢マウスのサルコペニア抑制効果
3. 学会等名 第37回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤宏陽、橋本功、大野木孝嘉、阿部高久、芝崎真人、相澤俊峰
2. 発表標題 新規化合物 mitochonic acid (MA-5) は運動機能と骨格筋ミトコンドリア機能を向上させる
3. 学会等名 第37回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

〔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	鈴木 健弘 (Suzuki Takehiro) (50396438)	東北大学・医工学研究科・特任准教授 (11301)	
研究分担者	阿部 高明 (Abe Takaaki) (80292209)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	

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