

学 位 論 文 要 旨

氏 名

相川 淳



論 文 題 目

「Expression of calcitonin gene-related peptide in the
infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis patients」

(変形性膝関節症患者の膝蓋下脂肪体における

Calcitonin gene-related peptide の発現)

指 導 教 授 承 認 印

高 相 翔 士



Expression of calcitonin gene-related peptide in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis patients.

(変形性膝関節症患者の膝蓋下脂肪体における

Calcitonin gene-related peptide の発現)

氏名 相川 淳

【背景】膝蓋下脂肪体 (infrapatellar fat pad; IPFP) は膝関節前面に存在し、周囲を滑膜組織に被覆されている。近年、TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインを放出し、変形性膝関節症 (膝 OA) の進行と疼痛に関与していると報告されている。また、IPFP には後脛骨神経より分枝する神経線維が豊富に存在し、関節包や滑膜組織と同様に膝関節内の疼痛を感じる組織の一つであると報告されている。Clements KM らは anterior knee pain の疼痛源の一つであるとして、Scott F らは無麻酔下、自分で関節鏡検査を行い、痛みを感じる組織として滑膜組織と併せて膝蓋下脂肪体を挙げている。

一方、カルシトニン関連遺伝子ペプチド (Calcitonin gene-related peptide; CGRP) は Calcitonin receptor-like receptor, Receptor activity-modifying protein 1 と結合する血管拡張作用を有する神経ペプチドであり、関節組織における CGRP の上昇は OA の疼痛に関与する可能性が示唆されている。例えば、股・膝 OA における関節包や半月板には CGRP 陽性神経線維が相対的に増加していることや、膝 OA 患者の滑膜組織において CGRP 発現は増加し、炎症や OA の進行に関与することが報告されている。

しかし、膝 OA 患者の IPFP における CGRP 発現およびその制御機構については明らかになっていない。本研究の目的は膝 OA 患者の IPFP における CGRP の局在と発現およびその制御機構を明らかにし、滑膜組織と比較し検討することである。

【方法】人工膝関節全置換術を施行した膝 OA 患者 100 名より、IPFP および滑膜組織を採取 (内訳; 男性 23 名、女性 77 名 年齢; 46-89 歳 Body mass index; 18.2-36.7 kg/m² Kellgren/Lawrence (K/L) OA grade; grade 2; 2 名 grade 3; 40 名 grade 4; 58 名) した。免疫組織化学染色により IPFP と滑膜組織における CGRP の局在を検討し、Real time PCR 法を用いて IPFP および滑膜組織の CGRP、Cyclooxygenase-2 (COX-2) の mRNA 発現、CGRP、COX-2 の相関について検討した。また CGRP、COX-2 mRNA 発現と OA grade との関連性について検討した。IPFP をコラゲナーゼ処理し、脂肪細胞および間質血管細胞群を採取した。1 週間培養後、10 μ M のプロスタグランジン E2 (PGE2) による刺激を行った。

【結果】免疫組織化学染色において CGRP は滑膜組織では lining layer に局在したのに対して、IPFP では毛細管周囲に局在した。Real time PCR 法による膝 OA 患者に

における CGRP の mRNA 発現は滑膜組織に比較し有意に IPFP において高く ($p<0.001$)、COX-2 についても同様に滑膜組織に比較し有意に高い ($p<0.001$) 結果となった。膝 OA 患者の IPFP における COX-2 と CGRP の mRNA 発現について正の相関を認めた。K/L OA grade と CGRP の関係について、grade 2 と比較し grade 3 では 1.5 倍、grade 4 では 2 倍の発現量を認めた。また、COX-2 については grade 2 と比較し grade 3 では 1.4 倍、grade 4 では 1.7 倍の発現量であった。PGE2 刺激により脂肪細胞、間質血管細胞群における CGRP の発現はそれぞれ 4.1 倍、13.2 倍に増加した。

【考察】 これまでに臼蓋形成不全股関節症や変形性関節症の滑膜 lining layer に CGRP 陽性細胞が存在すると報告されていた。本研究では膝 OA 患者の IPFP において脂肪組織の毛細管に CGRP 陽性細胞を認めた。また IPFP において滑膜組織と比較し有意に CGRP 発現量が高かったことから、IPFP は OA 患者の膝関節内における主要な CGRP 産生源の一つである可能性が示唆された。

IPFP は皮下脂肪組織に比較し TNF- α や IL-6 などのいくつかの炎症性サイトカインを多く分泌することが報告されている。一方で、CGRP は滑膜免疫細胞や上皮細胞、神経細胞において TNF- α や IL-1 β 、PGE2 により調節されていると報告されている。また、Minatani らは、PGE2 が培養滑膜細胞において CGRP 発現を刺激することを報告している。膝 OA 患者より採取した IPFP において CGRP と COX-2 の発現に正の相関を認めたこと、PGE2 刺激により脂肪細胞、間質血管細胞群における CGRP の発現が増加したことから、COX-2/PGE2 経路が CGRP 産生を制御していることが示唆された。

OA 患者の CGRP 発現量の増加が OA の進行と疼痛の増悪に影響することが示唆されている。OA 患者の CGRP 発現量は K/L grade や疼痛スコアと有意に相関する。本研究でも IPFP における CGRP 発現量は K/L grade 2 の患者と比較し、grade 4 の患者では 2 倍の発現を認め、OA の進行との関連が示唆された。しかし、本研究では grade 2 の患者数が少なく、また健康な対象群を欠くため、CGRP と OA の進行についてはさらなる研究が必要である。

膝 OA 患者と非膝 OA 患者の IPFP における CGRP 発現との比較がされていないこと、IPFP における CGRP 発現は滑膜に比較し有意に高い結果となったが、CGRP と疼痛スコアの相関について研究されていないことが本研究の限界として挙げられる。

【結語】 膝 OA 患者の IPFP は関節組織における主要な CGRP 産生源の一つであり、その発現は COX-2/PGE2 経路によって調整されている可能性が示唆された。