

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総合）分担研究報告書

一般住民における血清ヒアルロン酸値の年齢分布と変形性膝関節症および変形性腰椎症との関連

分担研究者

馬淵昭彦 東京大学大学院 医学系研究科国際保健学専攻 人類遺伝学分野 准教授

研究協力者

吉村典子 東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任准教授
岡 敬之 東京大学大学院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任助教
村木重之 東京大学大学院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任助教

研究要旨

変形性関節症 (Osteoarthritis; OA)の代表的な部位として、膝および腰椎をとりあげ、変形性膝関節症 (膝 OA) および変形性腰椎症 (Lumbar Spondylosis; LS)の早期診断早期予後を明らかにするために、漁村在住男女 826 人 (男性 277 人、女性 549 人、平均年齢 61.4 歳) を対象として、膝 X 線撮影、腰椎 X 線撮影、および血清ヒアルロン酸 (HA)濃度測定を行った。膝 OA は X 線読影においていずれかの膝が Kellgren-Lawrence (KL)分類のグレード 2 以上のもの、LS は X 線読影においていずれかの腰椎が KL グレード 2 以上のものとした。血清 HA は ELISA 法で測定した。その結果、対象者の血清 HA 平均値は 82.4ng/mL であり、男女差は認められなかったが、年齢は高齢になるにつれて高値をとっていた。次に血清 HA 値を膝 KL 分類ごとに比較したところ、KL 分類があがるにつれて血清 HA 値も高値となることがわかった。腰椎でも同様に腰椎 KL 分類があがるにつれて血清 HA 値が高値となった。次に膝 OA の有無を目的変数とし、血清 HA 値を説明変数とし、性、年齢、体格指数 (body mass index; Kg/m²)を調整したロジスティック回帰分析では、血清 HA 値は膝 OA の有無と有意な関連を示した (HA の 1ng/mL の上昇に対するオッズ比 1.004、95%信頼区間 1.001-1.007、 $p<0.05$)。一方 LS の有無を目的変数とし、血清 HA 値を説明変数とし、性、年齢、体格指数を調整したロジスティック回帰分析では、血清 HA 値は LS の有無と有意な関連をみとめなかった (HA の 1ng/mL の上昇に対するオッズ比 1.001、95%信頼区間 0.998-1.003、 $p=0.686$)。これより HA 濃度は膝 OA のマーカー候補として有望であることがわかった。

A. 研究目的

高齢者の生活の質 (quality of life: QOL) を著しく阻害する運動器疾患の一つとして、変形性関節症 (Osteoarthritis; OA) があげられる。特に膝にみられる膝 OA および腰椎の変形性腰椎症 (Lumbar Spondylosis; LS) は、膝痛や腰痛の原因となり、歩行障害をきたして高齢者の日常生活活動を阻害するため、高齢化が急速に進

行するわが国においては、患者数が今後も増加し続けることは明らかであり、その予防は喫緊の課題である。しかしながら膝 OA や LS の早期発見に有用なマーカーについては、いくつかの候補が挙げられるもののまだ検討が十分とは言えない。

我々は、OA のマーカーとして血清ヒアルロン酸 (HA) に注目した。そしてわが国の膝 OA、LS の早期発見のために一般住民を対

象とした population-based study において、血清 HA と膝 OA、LS との関連を明らかにした。

B. 研究方法

我々は、和歌山県の一漁村住民を対象として、問診票調査、運動機能調査、および膝 X 線撮影を含む大規模な骨関節疾患予防検診をおこなった（ベースライン調査）。

膝 OA の診断は、両膝立位正面 X 線像上の Kellgren-Lawrence (KL) スケールを用いて整形外科医が分類し、重症側の KL グレードが 2 以上を膝 OA ありとし、一般住民における X 線上の変形性膝関節症の有病率を推定した。

LS の診断は、腰椎立位正面、側面 X 線像上の Kellgren-Lawrence (KL) スケールを用いて整形外科医が分類し、最重症腰椎の KL グレードが 2 以上を LS ありとし、一般住民における X 線上の LS の有病率を推定した。

血清 HA を測定するために、同意を得られた対象者の血液を採取した。全対象者の血液は午前 9 時～午後 3 時までに採取し、採

取後 12 時間以内に血清分離、 -80°C の冷凍庫で保管した。

血清 HA 値は ELISA 法を用い、サンプルを一括で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」として平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。また、本研究課題は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 17 年一部改定）、臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）および、東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して遂行した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

漁村において総数 826 人（男性 277 人、女性 549 人）が検診に参加し、膝 X 線撮影および血清 HA 値を測定した。

参加者の身体特性を表に示す(表)。

表. 検診参加者の身体特性

	男性	女性
年齢 [歳]	62.6 (13.2)	60.8 (12.5)
身長 [cm]	165.8 (6.8)	153.2 (6.2)
体重 [Kg]	64.8 (11.0)	53.5 (8.8)
BMI [Kg/m ²]	23.5 (3.4)	22.8 (3.6)
喫煙率 [%]	31.1	2.9
飲酒率 [%]	63.2	24.2

BMI: body mass index
 平均値 (標準偏差)

次にこの集団において血中 HA 濃度の平均値をみると、82.4 (標準偏差 77.2)ng/mL となり、男女差は認められないが、年齢とともに高くなる傾向にあった。これを性、年齢別分布を示す (図)。血中 HA 濃度は、男女差は認められないが、年齢とともに高くなる傾向にあった。

膝 X 線 KL グレード別の血中 HA 濃度をみると KL0,1 群では 63.6ng/mL であるのに対して、KL2, 3, 4 ではそれぞれ 89.0、124.1、198.2ng/mL となり、KL グレード 0,1 群、2 群、3 群、4 群とグレードが上がるにつれ、有意に HA 値が高いことがわかった ($p < 0.01$)。

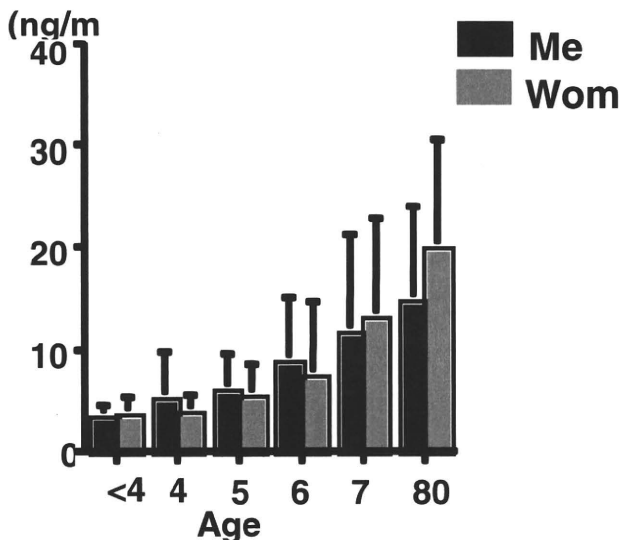


図. 性・年代別血清ヒアルロン酸濃度

この集団の膝 X 線で KL2 以上となる膝 OA の割合は男性で 23.8%、女性で 37.8%であり、女性に有意に高かった ($p < 0.001$)。ここで膝 OA の有無を目的変数とし、血清 HA 値を説明変数とし、性、年齢、body mass index (Kg/m^2) を調整したロジスティック回帰分析をおこなうと、血清 HA は膝 OA の有無と有意な関連を示した (HA の $1\text{ng}/\text{mL}$ の上昇に対するオッズ比 1.004、95%信頼区間 1.001-1.007、 $p < 0.05$)。

次に、腰椎 X 線の KL グレード別の血中 HA 濃度をみると、KL0,1 群では $61.1\text{ng}/\text{mL}$ であるのに対して、KL2, 3, 4 ではそれぞれ 89.4 、 89.9 、 $111.2\text{ng}/\text{mL}$ となり、KL グレード 0,1 群に対して KL2-4 グレード群では有意に HA 値が高いことがわかった ($p < 0.01$)。

この集団の腰椎 X 線で KL2 以上となる LS の割合は男性で 76.9%、女性で 55.5%であり、女性に有意に高かった ($p < 0.001$)。ここで LS の有無を目的変数とし、血清 HA 値を説明変数とし、性、年齢、body mass index; Kg/m^2 を調整したロジスティック回帰分析では、血清 HA 値は LS の有無と有意な関連をみとめなかった (HA の $1\text{ng}/\text{mL}$ の上昇に対するオッズ比 1.001、95%信頼区間 0.998-1.003、 $p = 0.686$)。

D. 考察

膝 OA、LS は一般診療においてありふれた病態であるにもかかわらず、その早期発見や進行予測に有効なマーカーについてはまだ決め手にかけているのが現状である。我々は OA の予測マーカーとして血中 HA 濃度に着目し、地域住民の血中 HA 濃度と膝 OA、LS との関連をみた。その結果、性、年齢、体格を調整しても血中 HA 濃度は膝 OA と有意に関連することがわかった。しかし一方、腰椎の KL グレード別にみると HA 値には有意差が認められたが、性、年齢、体格を調整するとその関連性は有意ではなくなった。膝 OA と腰椎 LS は有病率の性別分布や関連要因に異なりがあることも報告されており、膝 OA と関連する血清 HA が LS との関連を認められなかったのは、これらの疾患の病態が異なる可能性もある。今後 LS を感度良く検出しよう他のマーカーの検索とともに、血清 HA 値が LS の進行に影響を及ぼすかどうかについても検討していく予定である。

E. 結論

漁村住民からなる住民コホートのベースライン調査結果から、血清 HA 濃度と膝 OA、LS の有病との関連を検討し、性、年齢、体格を調整しても、血清 HA 値は膝 OA と有意に関連することを明らかにした。一方 LS とは有意な関連は得られなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

a) 雑誌 (原著)

1. Yoshimura N, Kinoshita H, Takijiri H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 19, 21-28, 2008

2. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 1300-1306, 2008
 3. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis*, *Ann Rheum Dis* 68, 1401-1406, 2009
 4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kinoshita H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T
Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis, or vice-versa?: The Miyama Study, *Osteoporos Int* 20, 999-1008, 2009
 5. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. *Arthritis Care & Research (Arthritis Rheum)* 61:779-786, 2009
 6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T:
Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 27, 620-628, 2009
 7. Oka H, Akune T, Muraki S, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study *J Orthopaedic Science* 14, 687-692, 2009
 8. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD (research on osteoarthritis against disability) study. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 1137-1143, 2009
 9. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H:
Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nature Med* 16, 678-686, 2010
 10. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study, *Osteoarthritis Cartilage* 18, 1227-1234, 2010
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総合）分担研究報告書

一般住民における血漿ペントシジン濃度と変形性膝関節症との関連

分担研究者

阿久根徹	東京大学大学院	22世紀医療センター	臨床運動器医学講座	特任准教授
			研究協力者	
吉村典子	東京大学大学院	22世紀医療センター	関節疾患総合研究講座	特任准教授
岡 敬之	東京大学大学院	22世紀医療センター	関節疾患総合研究講座	特任助教
村木重之	東京大学大学院	22世紀医療センター	臨床運動器医学講座	特任助教

研究要旨

研究目的：変形性膝関節症の早期発見のために血漿ペントシジンの有用性を一般住民を対象とした population-based study で検証すること。

研究方法：和歌山県の山村及び漁村住民 1,690 人（男性 596 人、女性 1,094 人）を対象として行った骨関節疾患予防検診結果から、検診参加者の両膝立位正面 X 線像を Kellgren-Lawrence 重症度分類を用いて整形外科医が分類し、さらに変形性膝関節症の指標値として、内側膝関節裂隙幅最小値、内側膝関節裂隙面積、外側膝関節裂隙幅最小値、外側膝関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積を測定した。血漿ペントシジン値は FSK pentosidine ELISA kit（伏見製薬所）を用いて測定した。

結果と考察：血漿ペントシジン濃度の平均値は男性 0.064（標準偏差(SD) 0.062） μ g/mL、女性では 0.057（0.031） μ g/mL であった。変形性膝関節症（KL \geq 3）の有無を目的変数とし、ペントシジン値を説明変数として交絡要因を調整したロジスティック回帰分析をおこなったところ、ペントシジン値は変形性膝関節症の有無と有意な関連を示した（ $p < 0.05$ ）。同様に膝の指標とも有意に関連していた（ $p < 0.05$ ）。

結論：血漿ペントシジン高値は変形性膝関節症の有無や膝指標値と有意に関連しており、診断マーカー候補となりうる。

A. 研究目的

変形性膝関節症は、膝痛や下肢動作障害により、高齢者の日常生活活動障害を引き起こし、関節障害は要支援・要介護の主要原因の一つとなっている。従って、変形性膝関節症の予防が重要な課題である。しかしながら、変形性膝関節症を評価できる関節マーカーは少ない。本研究の目的は、血漿ペントシジン濃度と変形性膝関節症の有無および KOACAD による変形性膝関節症のレントゲン指標値との関連を明らかにし、関節マーカーとしての有用性について検討することである。

B. 研究方法

我々は、山村部として和歌山県 H 町、漁村部として和歌山県 T 町を選び、各地域における 1,690 名の一般住民（男性 596 名、女性 1,094 名、平均年齢男性 66.3 歳、女性 64.7 歳）の参加を得て、膝の立位単純 X 線撮影および、生活習慣に関する問診票調査、運動機能調査、骨密度測定、血液・尿検査、整形外科医師による診察を行った（ベースライン調査）。

問診票は、腰痛、職業歴、家族歴、既往歴、嗜好品（たばこ、コーヒー、食事、飲酒）、身体状況、服薬、栄養調査、関節障害、股関節の状況、介護状況、精神状況、認知機能、QOL（SF-8、EQ5D）、下肢機能（WOMAC）、転倒など約 400 項目からなる。

変形性膝関節症の診断は、立位正面単純 X 線像を整形外科医が読影し、Kellgren-Lawrence 分類にて grade 3 以上のものを変形性膝関節症ありと診断した。また、膝レントゲン画像自動測定プログラム（文献 1）を使用して、変形性膝関節症の指標値として、内側膝関節裂隙幅最小値、内側膝関節裂隙面積、外側膝関節裂隙幅最小値、外側膝関節裂隙面積、脛骨内側骨棘面積を計測した。

血漿ペントシジン濃度は、FSK pentosidine ELISA kit（伏見製薬所）を用いて測定した。

変形性膝関節症の有無および各指標値と血漿ペントシジン濃度との関連を、ロジスティック回帰分析により検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」として平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。また、本研究課題は、各種

法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）および、東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して遂行した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

参加者の身体特性を表に示す（表 1）。平均年齢は男性 66.3 歳、女性 64.7 歳となっており、男性に有意に高い傾向にあった（ $p < 0.01$ ）。また身長も体重も男性の方が高く、体格指数も男性の方に高い傾向にあった（ $p < 0.05$ ）。地域別にみると、漁村の参加者の方が山村の参加者より年齢が若いことから、身長も体重も高い傾向にあったが（いずれも $p < 0.001$ ）、体格指数は地域による差を認めなかった。

表 1. コホート調査参加者の身体特性

	男性		女性	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
年齢（歳）	66.3	11.7	64.7	12.1
身長（cm）	163.4	7.2	150.7	6.9
体重（kg）	62.2	10.9	52.0	8.8
体格指数（ kg/m^2 ）	23.2	3.2	22.9	3.5

表 2. 血漿ペントシジン濃度および膝レントゲン指標値

	男性		女性	
	平均	標準偏差	平均値	標準偏差
血漿ペントシジン濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）	0.064	0.062	0.057	0.031
内側最小関節裂隙（mm）	3.00	1.02	2.47	1.04
内側関節裂隙面積（ mm^2 ）	104.2	32.5	82.3	31.3
外側最小関節裂隙（mm）	4.32	1.12	3.76	1.16
外側関節裂隙面積（ mm^2 ）	130.8	31.5	101.7	28.9
骨棘面積（ mm^2 ）	1.91	5.29	4.74	10.2

次に男女それぞれにおける血漿ペントシジン値と膝指標値を測定したところ表 2 の通りとなった。血漿ペントシジン濃度は男

性のほうが高く、膝の各指標値も男性のほうが高値を示したが、骨棘面積は女性のほうが高値であった。

変形性膝関節症 (KL \geq 3)の有無を目的変数とし、ペントシジン値を説明変数として年齢、性、体格指数の交絡要因を調整したロジスティック回帰分析をおこなったところ、ペントシジン値は変形性膝関節症の有無と有意な関連を示し (p<0.05)、ペントシジン濃度が1標準偏差高くなると変形性膝関節症が1.2倍多いことが明らかとなった。同様に膝の指標とも有意に関連 (p<0.05) していることが明らかとなった。

D. 考察

本研究では、山村と漁村の1,690人からなる住民コホートのベースライン調査データを用いて、一般住民における血漿ペントシジン濃度を明らかにし、変形性膝関節症の有無および膝の各指標値とペントシジンとの関連を検討した。血漿ペントシジン濃度は、変形性膝関節症の有無および膝指標値と有意な関連があったことより、関節症マーカーとなりうる可能性が示唆される。今後のコホート縦断データの解析を行うことにより、その有用性について検証し、また疫学的に影響を及ぼす要因についても明らかにしていきたい。

E. 結論

血漿ペントシジン高値は変形性膝関節症の有無や膝指標値と有意に関連しており、診断マーカー候補となりうる。

F. 健康危険情報

特になし

文献

1. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 1300-1306, 2008.

G. 研究発表

I. 論文発表

a) 雑誌 (原著)

1. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K,

Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med* 16: 678-686, 2010.

2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Int J Epidemiol* 39: 988-995, 2010.

3. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Impact of knee and low back pain on health-related quality of life in Japanese women: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD). *Mod Rheumatol* 20: 444-454, 2010.

4. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: the ROAD study *Osteoarthritis Cartilage* 18: 1227-1234, 2010.

5. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Normal and threshold values of radiographic parameters for knee osteoarthritis using a computer-assisted measuring system (KOACAD): the ROAD study. *J Orthop Sci* 15: 781-789, 2010.

6. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SM, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson D, Gonzalez A,

- Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander LS, Luyten FP, Malizos KN, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HA, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JB: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 254-264, 2011.
7. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos SD; arcOGEN Consortium, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Dai J, Deloukas P, Doherty M, Doherty S, Engstrom G, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hammond CL, Hart DJ, Helgadottir H, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Kaprio J, Kawaguchi H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala UM, Lohmander LS, Loughlin J, Luyten FP, Mabuchi A, McCaskie A, Nakajima M, Nilsson PM, Nishida N, Ollier WE, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Saarela J, Schulte-Merker S, Shi D, Slagboom PE, Sudo A, Tamm A, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs JB, Stefansson K, Ioannidis JP, Spector TD; Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70: 349-355, 2011.
 8. Akune T, Kawaguchi H: Human genetic studies on osteoarthritis from clinicians' viewpoints. *Osteoarthritis Cartilage* 19:251-253, 2011.
 9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: 10-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29: 96-102, 2011.
 10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of Knee Osteoarthritis with the Accumulation of Metabolic Risk Factors Such as Overweight, Hypertension, Dyslipidemia, and Impaired Glucose Tolerance in Japanese Men and Women: The ROAD Study. *J Rheumatol* (in press).
 11. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: the ROAD study. *Arch Osteoporos* (in press)
 12. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort

- study of Japanese men: the ROAD study. Spine (Phila Pa 1976) (in press)
13. Muraki S, Oka H, Akune T, Enyo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment of the knee: the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage (in press).
 14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T:
Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect; the Taiji study. J Bone Miner Metab (in press).
- II. 学会発表
- a) 国際学会等
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T:
Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with metabolic syndrome
The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010.5.5-8
 2. Oka H, Muaki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Magnetic resonance image analysis using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010.5.5-8
 3. Muraki S, Akune T, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N
Association of occupational activity with minimum joint space width, joint space area, and osteophyte area at the knee in the elderly of a population-based cohort: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010.5.5-8
 4. Akune T, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N
Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with physical function: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCE010), Florence Italy, 2010.5.5-8
 5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T:
Longitudinal course of osteopenia: A 10-year follow-up of the Miyama cohort, Japan. The 37th Annual Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS), Glasgow UK, 2010.6.26-30.
 6. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee: the ROAD study. (OARSI) Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2010 World Congress on Osteoarthritis. Brussels, Belgium, 2010.9.23-26.
 7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T :

Association of Changes in Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone with Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density: A 10-year Follow-up of the Taiji Cohort. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Canada, 2010.10.15-19

8. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N
Gender Differences in Factors Associated with Falls in a Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study. (ASBMR) 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Canada, 2010.10.15-19

9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Physical activity and osteoporosis, osteoporotic fractures, and disabilities in Asia: Insights from a population-based cohort study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13

10. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender differences in incidence of falls and its associated factors in a population-based cohort study in Japan: The ROAD study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13

b) シンポジウム, 学術講演等

1. 岡敬之、吉村典子、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹
日本一般住民における膝X線自動評価システムを用いた変形性膝関節症の検討 第83回日本整形外科学会学術総会 東京国際フォーラム ホールA、東京 2010.5.27

2. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、

川口浩、吉村典子

大規模コホートスタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連 —The ROAD study— パネルディスカッション 骨・関節のアンチエイジング (抗加齢) の食事と運動学 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪国際会議場 大阪 2010.10.23

c) 全国学会

1. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子
高解像度MRIを用いた膝軟骨自動定量システムの確立 第23回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010.4.2-3

2. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三
地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係 -第2報- 第23回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010.4.2-3

3. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
変形性膝関節症と日常生活活動度の低下との関連—the ROAD study— 第30回日本骨形態計測学会 鳥取、2010.5.13-15

4. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
職業歴が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD study— 第30回日本骨形態計測学会、鳥取、2010.5.13-15

5. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
ロコモティブシンドロームの基礎疾患である変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の有病率と運動機能との関連 —The ROAD study— 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30

6. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
変形性膝関節症における関節裂隙狭小化および骨棘形成に影響する職業関連因子—The ROAD study— 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
7. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性腰椎症と日常生活活動度の低下との関連
The ROAD study 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
8. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、吉田宗人、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之
腰椎変性側弯の発生率とその特徴：地域コホート15念の追跡より 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
9. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ5b(TRACP5b)値と骨粗鬆症との関：The ROAD Study Serum levels of tetracycline-resistant acid phosphatase 5b and osteoporosis: The ROAD Study：第28回日本骨代謝学会学術集会、東京2010.7.21-23
10. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹
血清低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)値と骨粗鬆症との関連：The ROAD Study Serum levels of undercarboxylated osteocalcin and osteoporosis: The ROAD Study：第28回日本骨代謝学会学術集会、東京2010.7.21-23
10. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連：第28回日本骨代謝学会学術集会、東京 2010.7.21-23
11. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連—The ROAD study：日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
12. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域在住高齢者の要介護移行の頻度とその危険因子：The ROAD Study：第69回日本公衆衛生学会 東京、2010.10.27-29
13. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子
膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連—The ROAD study：第25回日本整形外科学会基礎学術集会 京都、2010.10.14-15
14. 吉村典子、西脇祐司、吉田英世、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：要介護移行率の推定とその予測因子の検討
The LOCOMO Study：第24回日本軟骨代謝学会 福岡、2011.3.4-5

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総合）分担研究報告書

膝痛の診断・治療に関する調査研究
関節マーカーを用いた早期診断と予後予測の確立に関する研究に関する研究

研究分担者 石黒直樹 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 教授

研究要旨

中高齢者にとって、生活習慣病の予防、運動機能の維持は生活の質を高く保つために重要である。生活習慣病に対する効果を得ている生活習慣を持つ群において経時的に、膝関節機能およびコンピューターによるレントゲン画像計測評価と関節破壊マーカー（II型コラーゲン分解産物：C2C）を用いた軟骨評価を行い、関節破壊マーカーの測定意義を検証した。さらなる新規骨軟骨マトリクスマーカーの開発としてカテプシンKによるコラーゲン分解産物の意義を検討した。

A. 研究目的

糖、脂質代謝異常、いわゆる生活習慣病の予防、改善にとって、「運動」は重要とされている。一方、中高年者において変形性膝関節症の有病率は増加する。したがって、生活習慣病の予防、改善と運動器機能の維持を両立することが非常に重要である。今回、生活習慣病に対しての予防的運動習慣をもつ群において、膝関節機能および画像評価、QOL評価、関節マーカー（軟骨の基質分解産物）の測定を経時的に行い、生活習慣病の予防のための生活習慣と関節軟骨および膝関節機能評価をあわせて検証し、関節マーカー（II型コラーゲンのコラゲナーゼによる分解産物：C2C）の関節機能予後予測に対する有用性を評価することを目的とする。

骨軟骨のコラーゲン代謝についてコラゲナーゼによる分解産物のみならず、別の発現、活性化機序を持つ分解酵素による特異的分解産物と比較を試みるため、新規マーカーとしてコラーゲンのカテプシンKによる分解産物の測定、および意義について検討することとした。

B. 研究方法

1：岐阜県中津川市での2003-5年におけるヘルスアップ事業に参加し、その後も運動教室への参加を継続している33名、ヘルスアップ事業では、運動教室へ参加したが現在参加継続していない22名を調査の対象とした。調査項目は以下の項目である。現状の2群間の比較を行い、運

動教室参加の継続群では1年間での変化についても検討した。

- 1) 2003-5年におけるBMI, 脂質代謝マーカー（Total HDL LDL cholestrole, 中性脂肪）糖質代謝マーカー（HbA1c）の推移と現在のBMI, Total HDL LDL cholesterol, 中性脂肪, HbA1cの測定の比較。
- 2) 膝立位レントゲン撮影（コンピュータ画像診断ソフトKOACADによるデジタルデータの解析：関節裂隙の測定など）（東京大学、吉村先生、岡先生との共同研究）
- 3) 質問紙を用いてQOL（SF-8）、膝関節機能（WOMAC）評価、および運動習慣、食習慣の把握
- 4) 尿中および血清中C2CのELISAによる測定
尿中C2Cは尿中クレアチニン（Cre）により補正

- 2：新規骨軟骨マトリクスマーカーとしてカテプシンKによるコラーゲン分解産物の意義を検討については健常人140名（男69名 女性71名）について尿中のコラゲナーゼによるII型コラーゲン分解産物（C2C）、カテプシンKによるコラーゲン分解産物（C1, 2K）を測定、年齢、性別、閉経との関連を検討した
（McGill Univ. Dr. Mort, Pooleらとの共同研究）

（倫理面への配慮）

実施施設において研究の倫理性について審査された。運動療法介入はすんでおり、任意に継続

的にされているグループについての観察研究である。また、健常人のサンプルも任意の検診時に協力を依頼したものである。個人情報についても厳重に管理されている。

C. 研究結果

1：今年度は、運動教室参加を継続していない22名を調査し、参加継続群33名と現在での比較を行った。ヘルスアップ事業による2年間の介入により55名で明らかに糖、脂質代謝マーカーの改善、BMIの改善が得られていたが、参加継続群は現在も運動教室参加時(2003年)より有意にBMI、脂質マーカーは改善、維持されていたが、非継続群ではBMI、中性脂肪では2003年と同等のレベルに戻っていることが確認された(図1)。

運動習慣は週1回の運動教室のみ11名、1時間週2回程度10名、1時間週3回以上11名であった。

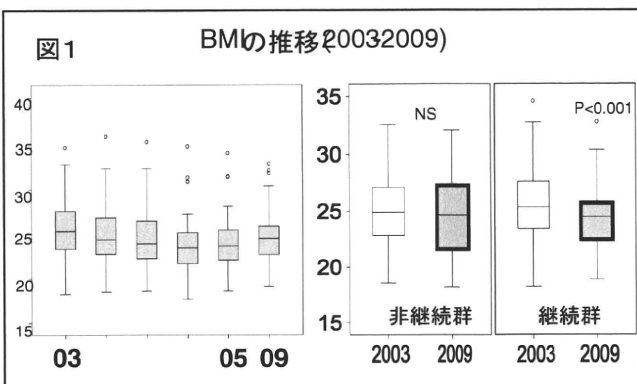


表1に示すようにKOACADの計測、WOMACから膝関節機能は参加継続群、非継続群で有意な差は認められなかった。KOACADの計測からは、膝関節に強度の変形はなく、WOMACから膝関節機能も良好か軽度障害程度であることがわかった。

表1: 膝レントゲン計測 (KOACAD) と膝関節機能 (WOMAC)

	継続群		非継続群		p-value
	mean	SD	mean	SD	
KOACAD					
右					
最小幅(外側)	4.8	1.3	4.6	1.4	ns
最小幅(内側)	3.7	0.9	3.7	1.0	ns
FTA	178.1	3.3	177.7	4.0	ns
左					
最小幅(外側)	4.2	1.6	5.0	1.3	ns
最小幅(内側)	3.5	0.8	3.3	1.3	ns
FTA	177.6	3.2	176.5	4.0	ns
WOMAC					
pain	6.0	1.9	5.9	2.1	ns
stiffness	3.2	1.4	2.9	0.9	ns
physical function	19.8	5.2	20.3	5.2	ns

尿中、および血清中軟骨分解代謝マーカー(C2C)は参加群において有意に低かった(継続群 vs 非継続群 尿中 C2C/Cre 0.078 μ g/ml vs 0.13 μ g/ml, p=0.028 血中 C2C 78.1 ng/ml vs 146.2ng/ml, p<0.001)。

継続群での1年後の膝関節レントゲン撮影の結果

左右ともに計測上は表2に示すように明らかな進行は無かった。

表2: 運動教室参加継続群 膝関節画像評価の推移

	baseline		1年経過観察時		p-value
	mean	SD	mean	SD	
右					
最小幅(外側)	4.6	1.4	4.5	1.4	ns
最小幅(内側)	3.7	.9	3.6	.7	ns
FTA	177.8	3.4	178.9	3.5	.02
左					
最小幅(外側)	4.0	1.6	4.3	1.4	ns
最小幅(内側)	3.4	.8	3.4	.7	ns
FTA	177.6	3.3	177.5	3.7	ns

レントゲン画像計測にて内側関節裂隙狭小化が左右併せて0.9mm (median) 以上進んだ群とそれ以下だった群でbaselineのC2C(尿中、血中)を比較すると0.9mm以上進んだ群では有意に血中C2C濃度が高かった(60.1 ng/ml vs 90.7 ng/ml, p=0.04 unpaired t-test)

2: 男性においては尿中骨代謝マーカーNTxおよび

C2C、C2Kは年齢による変動は認めなかった。

女性においては、年齢、BMIで補正後もC2Cは閉経に伴い有意に低下していたが(p<0.05)、NTxおよびC1,2Kは閉経により有意に上昇していた(p<0.05)。

D. 考察

1年ほどの短期間の介入で生活習慣をとらえることは困難であるが、6年という長期の観察期間から、本研究では運動教室参加継続群は運動習慣を含む非常に良い生活習慣を持っていることができる。これは、教室参加非継続群とのBMIの推移の対比で明確に示されていると考える。軟骨基質分解産物は、参加継続群で低

く、いわゆる生活習慣病に対する効果を持つと考えられる生活習慣の維持が、軟骨について悪影響を持つことは少ないと考えられる。

さらに、関節裂隙の進行の多かった群で、有意に

Baseline 血中 C2C 濃度は高く、軟骨破壊の進行予測因子となる可能性が示された。

新規マーカーとしての検討したカテプシン K によるコラーゲン分解産物は閉経と関連し、NTX の変化と相関を示していることから、I 型コラーゲン分解産物の代謝、骨代謝を反映している可能性が大きいと考えられた。

E. 結論

本研究において、いわゆる生活習慣病に対する効果を持つと考えられる生活習慣の維持している群について、膝関節の画像的評価および膝関節機能が検証された。軟骨分解産物による評価においては、このような生活習慣が維持されなかった群に比して良い状態にあると考えられた。

また本研究で検討した II 型コラーゲン分解産物は軟骨破壊進行予測因子となる可能性が示された。

新規マーカーでの評価も加えることによる、骨軟骨の代謝状態の把握も含め、運動継続など健康状態維持のマーカーとしての可能性があると考えられる。

中高齢者の健康度把握のために、軟骨破壊マーカーの有用性が示され、実用化に向けてさらなる取り組みを続ける価値があると推測される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, Ishiguro N. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol*. 20(3):273-279. 2010

2. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N.

Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 29(5):495-500. 2010

3. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. : Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 5: 273- 275. 2010

4. Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N. Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci*. 15(4):540-6. 2010

5. Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, Toshiaki A Furukawa, Sadao Suzuki, Shinkan Tokudome.

Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Psychosomatic Research*. 67(5):425-31, 2009

6. Yuji Hirano, Toshihisa Kojima, Yasuhide Kanayama, Hisato Ishikawa, Naoki Ishiguro. A

case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after anti-tuberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Modern Rheumatology*. 19(3):323-8, 2009

7. T Kojima, M Kojima, K Noda, N Ishiguro, AR Poole. Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type II collagen in cartilage in relationship to bone turnover. *Menopause* 15:133-137, 2008

8. Y Hirano, N Ishiguro, M Sokabe, M Takigawa,

- K Naruse. Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. *J Biotechnol* 133:245-252, 2008 査読有
9. J Wasa, Y Nishida, Y Suzuki, S Tsukushi, Y Shido, K Hosono, Y Shimoyama, S Nakamura, N Ishiguro. Differential expression of angiogenic factors in peripheral nerve sheath tumors. *Clin Exp Metastasis* 25:819-825, 2008 査読有
10. 石黒直樹. 《特集／関節リウマチの新しい治療方針》Ⅱ関節リウマチの最新薬物療法と理学療法 1. 薬物療法の基本原則と効果判定法. *整形外科*. 59:870-875, 2008
11. 石黒直樹. リウマチ性疾患. *整形外科* 59: 740-747, 2008
12. 石黒直樹、小嶋俊久、杉浦文昭、土屋廣起、石川尚人. 関節リウマチ治療の新展開. *日整会誌*. 82: 224-229, 2008
2. 学会発表
1. Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro
ALDH2 Polymorphisms and Annual Changes of Bone Mineral Density. *Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting*. 2010. 3. 6-9. New Orleans (USA)
2. Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Yoji Shido, Junji Wasa, Naoki Ishiguro. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. 8Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting. 2010. 2. 24-27. Cebu (Philippines)
3. Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro. How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation in vivo? -Role of Clearvage of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis-10International Symposium on biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology. 2010.1.26-29. Nagoya (Japan)
5. 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹. カテプシンKによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化-コラーゲナーゼによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTxとの比較- 第23回日本軟骨代謝学会 2010. 4. 1-2 鹿児島
6. 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦
人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況-全国10000例の横断的疫学調査より- 2010. 5. 27-30 第83回日本整形外科学会 東京
7. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro
Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX eular2010 2010. 6. 16-19 Rome (Italy)
8. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro, TBC
Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan- Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologics eular2010 2010. 6. 16-19 Rome (Italy)
9. 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部裕一朗、山本一彦、石黒直樹
関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況-2つの多施設共同研究から- 第22回中部リウマチ学会 2010. 9. 4 新潟

10. 小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹
II型コラーゲン分解におけるカテプシンKの役割ーコラーゲナーゼによるII型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較ー
第25回日本整形外科学会基礎学術集会
2010.10.14-15 京都
11. Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S. Mort, Anthony R Poole
The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with measurement of cathepsin K-generated specific site
2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society
2011.1.13-16 Long Beach(USA)
12. 平野裕司、小嶋俊久、金山康秀、塩浦朋根、林真利、石黒直樹. 呼吸器に問題をもつ関節リウマチ患者に対するタクロリムス投与の効果と安全性
第53回日本リウマチ学会 2009.4.23-4.26 (東京)
13. 石黒直樹、小嶋俊久、Poole Robin . 変形性関節症の病態と治療：治療法の up to date.
第82回日本整形外科学会学術総会.
2009.5.14-5.17 (福岡)
14. Hiroshi Kitoh, Motoaki Kawasumi, Naoki Ishiguro.
Distraction osteogenesis of the lower limbs with transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma.
54 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. 2008.3.2-3.5, San Francisco (USA)
15. 石黒直樹、小嶋俊久、Robin Poole
The relationship between the cleavage of type II collagen by collagenase and cartilage destruction in osteoarthritis
第52回日本リウマチ学会 2008.4.20-4.23 (札幌)
16. 小嶋俊久、金山康秀、平野裕司、石川尚人、小嶋雅代、石黒直樹.
手術治療を行った関節リウマチ患者における生活の質、抑うつ度の検討.
第81回日本整形外科学会学術総会
2008.5.22-5.25
- 17 松山幸弘、酒井義人、片山良仁、今釜史郎、伊藤全哉、若尾典充、石黒直樹、佐藤公治、加藤文彦、湯川泰紹、神谷光広、見松健太郎
脊髄内腫瘍はいつ手術をおこなうべきか
第37回日本脊椎脊髄病学会
2008.4.24-4.26 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
特許 1件
登録番号：特許第 4535691 号
発明の名称：生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体

特許出願 1件
特許出願：2008-241066
発明の名称：肺炎の治療および予防用医薬組成物
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

関節液中間葉幹細胞による解析

研究分担者 宗田 大 東京医科歯科大学 大学院 運動器外科学 教授

研究要旨

関節軟骨の変性と、関節液中の間葉幹細胞数との関係について解析した。前十字靭帯損傷膝の軟骨変性スコアと間葉幹細胞数は相関した。また変形性膝関節症でレントゲンによる重症度が増すと、関節液中の間葉幹細胞数が増加した。変形性膝関節症の関節液中に存在する間葉幹細胞は、骨髄液中に存在するものよりも、滑膜由来のものに類似した。

A. 研究目的

2004年にMcGonagleらは水腫のある変形性関節症膝の関節液中にコロニー形成細胞が存在し、間葉幹細胞の特性を有することを報告した。さらに2008年に疼痛を有し関節鏡を施行した膝の関節液中に間葉幹細胞が存在することを報告した。

私たちは2008年に、前十字靭帯損傷膝の関節液中には正常膝よりも多くのコロニー形成細胞が存在し、滑膜由来の間葉幹細胞の特徴を有することを報告した。

本研究では、前十字靭帯損傷膝、及び変形性膝関節症膝の関節液中の間葉幹細胞を定量し、関節鏡評価による軟骨変性度や、レントゲンによる重症度と相関するかを解析した。さらに、変形性関節症膝の関節液中幹細胞は滑膜・骨髄液由来のものどどちらに類似するか、それはどのような遺伝子発現に起因するかを検討した。

B. 研究方法

(検討1)前十字靭帯再建術時に関節液を穿刺した。また関節鏡視による軟骨の変性度をスコア化した。

(検討2)正常膝および変形性膝関節症膝から関節液を穿刺した。またレントゲンの立位正面像で重症度により3群に分けた。

関節液は細胞成分を14日間培養後、コロニー数を測定した。

(検討3)変形性膝関節症に対して人工膝関節置換術を施行した際に、関節液、滑膜、骨髄液を採取した。それぞれの間葉幹細胞の形態と遺伝子発現解析を行なった。

(倫理面への配慮)

前十字靭帯損傷膝からは関節鏡施行直前に関節液を採取した。変形性膝関節症の膝からは、ヒアルロン酸注射施行前、ある

いは人工膝関節置換術時に関節液を採取した。本研究を施行するにあたり、本学の倫理委員会に承認を得た。

C. 研究結果

(検討1)前十字靭帯損傷膝の軟骨変性スコアと間葉幹細胞数は相関した。(n=19、r=0.645、p<0.002)。

(検討2)変形性膝関節症のレントゲンによる重症度が増すに従い、間葉幹細胞数は増加した(n=50、p<0.05)。

(検討3)変形性膝関節症の関節液中に存在する間葉幹細胞の形態及び遺伝子プロファイルは、骨髄液中に存在するものよりも、滑膜由来のものに類似した。

D. 考察

関節液中に存在する間葉幹細胞の数は、関節軟骨の変性に応じて増加することが示された。間葉幹細胞は軟骨分化能を有し、組織障害部位に接着する。今回の結果は関節液中の間葉幹細胞が軟骨変性を自己修復する機構の存在を示唆する。関節液から間葉幹細胞を解析することにより、その自然経過を予測することができるかが今後の検討課題である。

E. 結論

関節軟骨の変性に伴い、関節液中の間葉幹細胞は増加した。変形性膝関節症においても、関節液中の間葉幹細胞は滑膜由来のものに類似した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Ichinose S, Muneta T, Koga H, Segawa Y, Tagami M, Tsuji K, Sekiya I. Morphological differences during in vitro chondrogenesis of bone marrow-, synovium-MSCs, and chondrocytes Laboratory Investigation 2009
2. Tohyama H, Yasuda K, Minami A, Majima T, Iwasaki N, Muneta T, Sekiya I, Yagishita K, Takahashi S, Kurokouchi K, Uchio Y, Iwasa J, Deie M, Adachi N, Sugawara K, Ochi M. Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of chondral defects of the knee: a prospective multicenter clinical trial in Japan. J Orthop Sci. 2009 Sep;14(5):579-88.
3. Sekiya I, Tang T, Hayashi M, Morito T, Ju YJ, Mochizuki T, Muneta T. Periodic knee injections of BMP-7 delay cartilage degeneration induced by excessive running in rats. J Orthop Res. 2009 Aug;27(8):1088-1092.
4. Yamazaki J, Muneta T, Ju YJ, Sekiya I. Differences in kinematics of single leg squatting between anterior cruciate ligament-injured patients and healthy controls. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2009
5. Horie M, Sekiya I, Muneta T, Ichinose S, Matsumoto K, Saito H, Murakami T, Kobayashi E. Intra-articular injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. Stem Cells. 2009 Apr;27(4):878-87.
6. Koga H, Engebretsen L, Brinchmann JE, Muneta T, Sekiya I. Mesenchymal stem cell-based therapy for cartilage repair: a review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2009 Mar 31.
7. Horie M, Sekiya I, Nakamura T, Tanaka H, Maekawa K, Muneta T, Kobayashi E. In vivo pharmacokinetics of ketoprofen after patch application in the Mexican hairless pig. Biopharmaceutics & Drug Disposition
8. Ezura Y, Sekiya I, Koga H, Muneta

- T, Noda M Methylation status of CpG-islands in the promoter region of signature genes during chondrogenesis of human synovium-derived mesenchymal stem cells Arthritis Rheum. May 2009: 1416-1426
9. Mochizuki T, Sugaya H, Uomizu M, Maeda K, Matsuki K, Sekiya I, Muneta T, Akita K. Humeral insertion of the supraspinatus and infraspinatus. New anatomical findings regarding the footprint of the rotator cuff. Surgical technique. J Bone Joint Surg Am. 2009 Mar 1;91 Suppl 2Pt 1: 1-7.
 10. Ichinose S, Muneta T, Koga H, Segawa Y, Tagami M, Tsuji K, Sekiya I. Morphological differences during in vitro chondrogenesis of bone marrow-, synovium-MSCs, and chondrocytes. Laboratory Investigation:90(2): 210-21. 2010
 11. Shimaya M, Muneta T, Ichinose S, Tsuji K, I. Sekiya I. Magnesium enhances adherence and cartilage formation of synovial mesenchymal stem cells through integrins. Osteoarthritis and
 12. 関矢一郎, 宗田 大
滑膜間葉幹細胞の鏡視下移植術
臨床整形外: Vol.45 (9).791-5.2010
 13. 関矢一郎, 宗田 大
再生医療の変形性膝関節症への応用と今後の展望: Osteoarthritis Update No. 3, 37-41. 2010
- II. 学会発表
1. 関矢一郎, 森戸俊行, 尾島美代子, 朱寧進, 山崎順也, 島谷雅之, 山賀美芽, 宗田大
関節液中の間葉幹細胞は軟骨変性に応じて増加する
JOSKAS 2010.7.3 那覇
 2. 関矢一郎
滑膜細胞の挙動から膝関節疾患の病態と治療を考える
中央区・港区整形外科医会学術講演会 2010.10.8
 3. 関矢一郎, 森戸俊行, 二村昭元, 古賀英之, 島谷雅之, 宮本崇, 中村智祐, 鈴木志郎, 小田邊浩二, 朱寧進, 山崎順也, 片桐洋樹, 望月智之, 堀江雅史, 四宮謙一, 宗田大
滑膜間葉幹細胞による軟骨再生医療の開発
日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム 2010.10.14 京都
 4. 関矢一郎, 宗田大
滑膜幹細胞による軟骨再生医療
日本再生医療学会シンポジウム運動機能の回復をめざした再生医療
2011.3.2 東京
 5. 関矢一郎, 宗田大
滑膜間葉幹細胞を用いる低侵襲軟骨再生医療におけるマグネシウムの細胞接着促進効果
第24回日本軟骨代謝学会シンポジウム組織工学的手法を用いた軟骨病変の治療の現状と展望 2011.3.4 福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし