



Title	股関節疾患の病態と治療に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	横田, 隼一
Description	配架番号 : 2793
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15475号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90022
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOKOTA_Shunichi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 横田 隼一

学 位 論 文 題 名

股関節疾患の病態と治療に関する研究
(Studies on mechanism and treatment of hip joint diseases)

【背景と目的】

運動器の中で最も荷重がかかり、関節破壊や骨脆弱性の影響が強いのは股関節である。股関節の一般的な運動器疾患として、変形性股関節症（Osteoarthritis: OA）が挙げられる。OA は様々な原因により関節軟骨に摩耗・変性が生じて、骨の変形、関節破壊が起こった状態であり、人工関節置換術による外科的治療が唯一の根本的治療法である。OA の他の股関節疾患として、特発性大腿骨頭壊死症（Osteonecrosis of femoral head: ONFH）、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折（Subchondral insufficiency fracture: SIF）、急速破壊型股関節症（Rapidly destructive coxopathy : RDC）があり、これらについても外科的治療法以外に有効な根本的治療法は確立されておらず、治療が長期化すると患者 QOL (quality of life) の著しい低下を招いてしまう。股関節は骨脆弱性の影響を強く受ける部位であり、高齢者の骨粗鬆症を背景とした大腿骨近位部などの股関節周囲の骨折も、手術や長期入院による社会経済的な問題にもなっている。

本研究では、ADL (activities of daily living) や QOL に直接的にかかわる股関節周囲の疾患（ONFH をはじめとした骨壊死、SIF、RDC、骨粗鬆症）に焦点を当て、臨床研究・臨床サンプルを用いた病態解析、分子生物学的なアプローチによる基礎研究を統合し、股関節疾患の病態解明と新規治療法の検証を行うことを目的とした。具体的には、①ONFH の病態解明の足掛かりとして多発骨壊死の診断ツールの評価をすること。②SIF の OA 進行の予後関連因子を検証すること。③RDC の分子免疫学的アプローチにより病態解明すること。④免疫学的なアプローチで同定した、抗炎症に関与する免疫細胞由来因子である Cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1) の病的骨吸収への治療効果を検証することである。

【方法と結果】

- ① 全身 MRI (WB-MRI) と全身骨シンチグラフィー (whole-body bone scan : WB-BS) の比較検討
ONFH と診断された患者に対して、WB-MRI と WB-BS を行い、全身の関節で骨壊死の検出率を比較検討した。WB-MRI では検出できた無症候性の骨壊死について、WB-BS では検出率が低かった。WB-MRI によって被爆がなく短時間かつ低コストで全身の骨壊死を一度に評価可能であり、骨壊死診断ツールとして有用であると同時に診断率が上昇することで、骨壊死の臨床像の把握や病態解明に大きく寄与すると考えられた。
- ② SIF が股関節の変性に与える影響とその予後予測因子
SIF と診断された 41 例 44 股関節を対象に後方視的に、X 線写真による関節裂隙幅 (joint space width : JSW) の経過と、骨代謝マーカーや MRI 画像所見との関連性を検証した。JSW は初診時と最終評価時で有意に減少し、JSW は MRI バンド長、血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (intact type 1 procollagen-N-propeptide: P1NP)、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (tartrate

resistant acid phosphatase 5b: TRACP-5b) と関連しており、SIF が JSW 縮小により OA の原因となること、PINP、TRACP-5b が SIF の予後予測因子として有用であり、局所の重症度を反映している可能性が示唆された。

③ RDC における NLRP3 インフラマソーム滑膜炎関与の検討

患者から採取した股関節滑膜組織の病理組織学的変化と遺伝子発現について、OA、ONFH と比較検討した。RDC 滑膜 j において、OA、ONFH ではみられない微小骨片粒子が散見され、その周囲に炎症細胞の浸潤と NLRP3 インフラマソーム関連マーカー、破骨細胞が有意に多くみられた。遺伝子解析や関節環境を模倣した共培養でも同様の結果であり、NLRP3 インフラマソーム活性化により破骨細胞分化が亢進されることも確認された。RDC では SIF の微小骨片に対する NLRP3 インフラマソームを介した高度滑膜炎が生じて、破骨細胞分化が亢進し、関節全体の病的骨吸収を伴う関節破壊に至ると考えられた。

④ CLCF 1 の骨粗鬆症に対する治療効果の検討

骨粗鬆症は骨脆弱性により股関節に骨折をきたし、SIF や RDC の病因ともなる疾患である。卵巣摘出による骨粗鬆症モデルマウスにおいて免疫細胞由来因子である CLCF1 が骨量減少抑制効果を有することが確認された。In vitro においても破骨細胞分化抑制効果がみられ、骨芽細胞の分化抑制効果は示さなかった。バイオインフォマティクスを用いた解析により CLCF 1 の骨粗鬆症の治療効果とメカニズムについて検証したところ、CLCF1 は、インターフェロンシグナル活性化を介して nuclear factor-kappa B (NF- κ B)シグナルを抑制することにより、破骨細胞分化と骨吸収を抑制して、骨粗鬆症の新規治療ターゲットとなり得ることが新たに示された。

【考察】

- ① WB-MRI で検出された無症候性骨壊死は、症候性骨壊死に比べ、WB-BS では検出困難である可能性があり、コスト、検査時間、放射線被曝を考慮すると、WB-MRI が多発性骨壊死の評価に有用であることが示唆された。WB-MRI を用いることで、これまでよりも短時間で低侵襲にスクリーニングが可能になることから、これまで診断できていなかった無症候性骨壊死を数多く診断し、骨壊死についての臨床像やリスク因子の評価研究に大きく寄与することができ、難病とされる骨壊死の病態解明の基盤となるものであると考えられた。
- ② SIF は関節裂隙狭小化および OA の原因となりうる。SIF の予後予測因子としての MRI 所見に加え、先に述べたように、骨代謝マーカーも JSW の変化と同様に関連しており、これらのパラメータが SIF の予後予測に有用であることが示唆された。骨代謝マーカーはバンド長と関連する傾向があることを考えると、局所の重症度を反映している可能性がある。
- ③ これまで詳細なメカニズムが不明であった稀な疾患である RDC の病態について、NLRP3 インフラマソーム活性化を伴った高度滑膜炎が関与することを初めて示したものである。NLRP3 インフラマソーム活性化を介する高度な炎症反応を制御することで、RDC における急速な関節破壊を抑制できる可能性が示唆された。
- ④ 抗炎症作用に関連する免疫由来因子に着目したアプローチで、CLCF 1 が骨粗鬆症に対して治療効果を有し、新規治療ターゲットとなる可能性について示した。CLCF1 の作用メカニズムとして、IFN シグナルを活性化し、NF- κ B シグナルを抑制することにより、破骨細胞分化と骨吸収を抑制することが判明しており、今後は副作用などの安全性について検討が必要である。

【結論】

股関節疾患における新規診断ツールの有用性、病態メカニズム解明、新規治療薬の効果検証という一連の研究を行った。股関節が ADL や quality of life (QOL) に与える影響ははかりしれず、これらの研究によって現在根本的に是正することが難しい股関節周囲疾患を制御するための研究基盤となり得るのである。