



Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis : comparison with generalized osteoarthritis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 内藤, 健一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1619

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 342号	学位授与年月日	平成13年 3月23日
氏 名	内 藤 健 一		
論文題目	Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs)and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1)in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis (変形性膝関節症患者における血漿中 MMPs, TIMP-1 の検討：全身性骨関節症との比較)		

博士(医学) 内 藤 健 一

論文題目

Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis

(変形性膝関節症患者における血漿中MMPs, TIMP-1の検討：全身性骨関節症との比較)

論文の内容の要旨

[はじめに]

変形性膝関節症とは中高年者にみられる疾患で、進行性の関節軟骨の破壊と消失、および関節辺縁や軟骨下骨における反応性、増殖性変化により特徴づけられる疾患である。近年この軟骨破壊における生化学的研究が進み、滑膜や軟骨細胞から分泌されるmatrix metalloproteinases(MMPs)、その阻害因子であるtissue inhibitor of metalloproteinases(TIMPs)などの蛋白分解酵素が、軟骨破壊に深く関与していることが報告されている。同様に関節軟骨が破壊される慢性関節リウマチでは、これらの関節炎マーカーの検討がなされ報告も散見されるが、変形性膝関節症ではこれらの関節炎マーカーとの関係を検討は数少なく、さらにX線像上の重症度との関係や、単関節だけでなく全身の関節を侵す全身性骨関節症との関係を検討した報告はない。今回我々は変形性膝関節症(KOA: knee OA)の軟骨破壊の程度を、これらの関節炎マーカーがどの程度反映するかを知る目的で、KOA患者の血漿中MMPs, TIMPsが、健常人と比較しどのような値をとるのか、膝X線像上のgradeと関係があるか、またKOA患者と全身の多関節を侵す全身性骨関節症(GOA: generalized osteoarthritis)患者におけるMMPs, TIMPsの値に違いはあるのかを比較検討した。

[患者ならびに方法]

女性KOA患者83例(平均年齢71.4歳)を対象とした。全例に荷重時正面膝X線写真を撮影し、Kellgren and Laurenceの分類によりgrade0~4に分類した。また、全例両手X線写真を撮影し、各関節をKellgren and Laurenceの分類でgrade0~4に分類したのち、DohertyのcriteriaによりGOA患者37名と、non-GOA(非全身性骨関節症)患者46名に分類した。血漿中MMP-3, MMP-9, TIMP-1をEIA法により測定した。なお、対照として健常女性(NC: normal control)19名(平均年齢55.5歳)もMMPs, TIMPを測定した。統計解析はMann-Whitney U-test, Kruskal-wallis testを用いた。

[結果]

KOA患者の血漿中MMP-3濃度は、NCに比べ有意に高値であった(KOA, 29.2 ± 18.6 ng/ml; NC, 17.0 ± 5.1 ng/ml; mean $\pm$ SD, $p < 0.001$)。TIMP-1もNCに比べ有意に高値であった(KOA, 94.9 ± 25.5 ng/ml; NC, 70.2 ± 10.4 ng/ml; mean $\pm$ SD, $p < 0.001$)。一方MMP-9はNCより有意に低値であった(KOA, 18.6 ± 9.5 ng/ml; NC, 27.4 ± 10.2 ng/ml; mean $\pm$ SD, $p < 0.001$)。

MMP-3, MMP-9の値は、膝X線写真のgradeとは相関がなかった。TIMP-1では、grade1とgrade2の間と、grade1とgrade4の間にのみ有意差を認めたが、全体的なある一定の傾向は示さなかった。

MMP-3は、GOA患者では有意にnon-GOA患者に比べ高値であった(GOA, 38.7 ± 22.0 ng/ml; non-GOA, 21.6 ± 10.5 ng/ml; mean $\pm$ SD, $p < 0.001$)が、MMP-9($p = 0.882$)、TIMP-1($p = 0.865$)では有意差がなかつ

た。さらにMMP-3/TIMP-1を計算するとGOA患者では有意にnon-GOA患者に比べ高値であった(GOA, 0.442 ± 0.24 ; non-GOA, 0.231 ± 0.106 ; mean $\pm$ SD, $p < 0.001$)。

〔結論〕

MMP-3は、各種の細胞外マトリックスを分解したり、他の酵素を活性化する作用をもっている。一方MMP-9は破骨細胞中にも存在し、骨吸収に関与しているといわれている。健常人と比較して変形性膝関節症患者のMMP-3が有意に高値であったことや、全身性骨関節症患者では、単関節の変形性膝関節症よりもMMP-3やMMP-3/TIMP-1が有意に高値であることより、血漿中MMP-3濃度は、全身の関節軟骨の障害、炎症状態を反映する可能性がある。また、健常人よりもMMP-9が有意に低いことにより、破骨細胞による骨吸収が阻害され、軟骨下骨の硬化を招き、結果として荷重に対する緩衝作用がなくなり、軟骨破壊が進行することが考えられる。現在までの報告では、慢性関節リウマチの血清、血漿中のMMP-9は健常人の7から23倍であり、この違いは両疾患の全く異なる骨代謝動態を反映したものかもしれない。また、X線写真上の膝関節の関節破壊の程度と、血漿中MMP-3とは有意な関係は認められなかったことより、MMP-3は過去の炎症の結果としてのX線写真像上の重症度というより、現時点での関節軟骨の破壊を示している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

変形性膝関節症(KOA: knee osteoarthritis)の重症度は、通常膝X線像によって判定される。しかし、これは必ずしも実際の臨床症状と平行せず、KOAにおける関節軟骨の破壊を表すパラメーターが必要とされている。近年、matrix metalloproteinase(MMP)およびその阻害要因であるtissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)などのタンパク分解酵素が軟骨破壊に深く関与していることが明らかとなった。実際、慢性関節リウマチ患者の血清中MMP-3、-9およびTIMP-1は対照群に比し高値を示し、関節炎マーカーとなり得ることが報告されている。そこで、申請者らはKOAの軟骨破壊の程度をこれからMMPsおよびTIMP-1が反映するかどうかを検討した。また、全身の多関節を侵す全身性骨関節症(GOA: generalized osteoarthritis)患者とKOA患者においてこれらパラメーターを比較検討した。

得られた主な結果は以下の通りである。

(1) 女性KOA患者83例(平均年齢71.4歳)の血漿中MMP-3、-9およびTIMP-1をEIA法によって測定したところ、MMP-3とTIMP-1は健常女性37名(平均年齢55.5歳)に比し有意に高値であった。逆に、MMP-9は健常女性に比し有意に低値であった。(2) 膝X線写真上のgrade(Kellgren and Laurenceの分類)とMMP-3、MMP-9、TIMP-1の値の関連を検討したところ、MMP-3とMMP-9はgradeと相関を認めなかった。しかし、TIMP-1はgrade1とgrade2の間およびgrade1とgrade4の間に有意差を認めた。(3) Dohertyの基準により分類したGOA患者(37名)とnon-GOA患者(46名)について検討したところ、MMP-3はGOA患者で有意に高値であったが、MMP-9、TIMP-1は両者間で有意差を認めなかった。さらに、MMP-3/TIMP-1比を計算すると、GOA患者はnon-GOA患者に比し有意に高値であった。

以上より、申請者らは血漿中MMP-3濃度は全身軟骨の障害、炎症状態を反映する可能性があることを示唆した。また、MMP-3値とX線写真上の重症度とが比例しなかったことより、MMP-3は現時点での関節軟骨の破壊を表しており、X線写真ではその炎症の結果としての関節破壊が認められることを示唆した。MMP-9が健常人と比較してOA患者で低値を示した点に関しては、MMP-9は破骨細胞からも産生され

ることより破骨細胞の機能低下、即ち骨吸収がOA患者では低下している可能性を示唆した。この仮説は、OA患者にみられる軟骨下骨の硬化を説明するものである。さらに、慢性関節リウマチ患者ではMMP-9が高値であることから、これは両者の全く異なる骨代謝を表していることを示唆した。

審査委員会では、MMP-3およびMMP-9のKOAにおける関節マーカーとしての意義を、X線像上の重症度との比較、GOA患者とnon-GOA患者との比較により、明らかにした点を評価した。特に、MMP-9がKOA患者で健常人に比し低値を示すという報告はこれが最初である。

以上の研究に対し、審査委員会では以下の質疑を行った。

- 1) MMPs濃度は関節液と血漿で相関するか
- 2) 血清ではなく血漿を検体に用いた理由は
- 3) MMPsの中でMMP-3, -9を測定した理由およびTIMPsの中でTIMP-1を測定した理由は
- 4) 被検OA群にMMPs高値を示す癌患者は含まれていないか
- 5) OAおよびGOAの診断基準について
- 6) OA患者でMMP-9が低値であった理由は
- 7) MMPs値の年齢による影響は
- 8) TIMP-1がgrade1とgrade3の間のみ有意差を認めなかった理由は
- 9) MMP-3値がKOAとGOAの間で有意差を認めた理由は
- 10) 骨粗鬆症におけるMMPs値について
- 11) MMPs, TIMP-1のOAと慢性関節リウマチにおける違いは

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	小 出 幸 夫	
	副査	堀 内 健太郎	副査 大 橋 弘 幸