



## 軟骨、骨、軟骨破壊、骨リモデリングや炎症の関節バイオマーカー

Karine Louati, MD and Francis Berenbaum, MD, PhD

(竹下克志 訳)

関節を3つの主要な構成組織からなる：骨、関節軟骨、滑膜である。変形性関節症やリウマチ性関節炎などのリウマチ性疾患では3つすべてに影響が及ぶ。変形性関節症では関節全体に病変がみられ、骨棘形成、軟骨下骨硬化、関節軟骨破損、滑膜変化（炎症、増殖、滑膜肥厚）が特徴的である。

サイトカイン、酵素そしてコラーゲンやプロコラーゲンの前駆体や変性物などの細胞外マトリックス成分は研究においてバイオマーカーの候補となる。これらの濃度は組織代謝と関連して、血液、尿あるいは滑液で測定することができる。臨床現場では炎症マーカーは多くの場合、滑膜炎の状態をよく反映すると考えられている。軟骨破壊のマーカーは変形性関節症の程度を示す臨床症状や画像変化とは少しないしまずまずの関連があり、骨代謝マーカーは骨の大部分が関節外にあるため関節疾患では骨粗鬆症ほど有用でない[1-3]。

### ・軟骨



© Copyright 2016 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

**IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.**

軟骨は血行のない組織で、軟骨細胞と細胞外基質(ECM)からなる。ECMの主な組成はコラーゲン(大部分はⅡ型コラーゲン)、小さな非コラーゲンタンパク質(アグリカン、高分子量プロテオグリカン)、そして軟骨オリゴマーマトリクス蛋白質(COMP)である。これらの組成は化学的・力学的環境の変化に則して軟骨細胞により厳密に制御されている。軟骨の代謝は異化と同化がバランスをとって維持されているが、病的状態では形成よりも分解が強くなり、軟骨基質の減少をきたす。

軟骨基質由来のマーカーで定量可能なものがあり、分泌マーカーには酵素免疫測定を、DNA発現にはポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いて行う。

- ・細胞外基質成分

- 軟骨合成には血液や尿中のⅡ型コラーゲンと尿中 Type IIA Collagen N-Propeptide (PIIANP)の増加

- 軟骨変性には尿中Ⅱ型コラーゲンC-テロペプチド(CTX-II)、血中Ⅱ型コラーゲンN-プロペプチド(PIINP)、血中軟骨オリゴマーマトリクス蛋白質(COMP)、アグリカン断片

- ・基質分解酵素

- タンパク分解酵素：MMP-3, MMP-9, MMP-13 などマトリックスメタロプロテアーゼ

- ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) 酵素などのアグリカナーゼ：ADAMTS-4 や ADAMTS-5

- ・骨

骨は主に骨芽細胞(骨形成を行う細胞)、破骨細胞(骨を分解する細胞)、そして骨細胞と呼ばれる残りの細胞からなる。これらの細胞が埋め込まれている石灰化した有機基質はコラーゲン(主にⅠ型コラーゲン)、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸などのプロテオグリカン、ハイドロキシアパタイトなどの無機質成分で構成されている。骨リモデリングは骨形成と骨吸収

のバランスを取りながら持続的に行われる。変形性関節症では軟骨と接している骨（軟骨下骨）は軟骨下骨硬化や骨棘などの変化を生じる。

- ・骨形成マーカーは血中オステオカルシン、血中骨アルカリフォスファターゼ、I型コラーゲンのプロペプチド（I型プロコラーゲン-N-プロペプチド(P1NP)とI型プロコラーゲン-C-ペプチド(P1CP))
- ・骨吸収マーカーはI型コラーゲンの断片である尿中や血中のI型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX-1)、I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX-1)、I型コラーゲンC末端テロペプチド(ICTP)

## ・炎症

滑膜炎は変形性関節症で一般的にみられる特徴である。滑膜細胞の増殖と滑膜組織の肥厚がみられる。滑膜細胞は関節腔に炎症メディエーターと基質分解酵素を放出する。この活性化は炎症メディエーターや軟骨基質分子などで引き起こされ、続いてフィードバックする悪循環の中で滑膜組織が関節破壊の進行を加速させる。

生化学的炎症マーカーは

- ・急性期のタンパク質：血中C反応性タンパク(CRP)と赤血球沈降速度(ESR)
- ・炎症メディエーター：プロスタノイド系シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素、プロスタグランジン E2 (PGE2)、PGD2、PGF2a、トロンボキサン、PGI2
- ・血中あるいは局所サイトカイン：インターロイキン-1 (IL-1)、IL-6、IL-17、IL-18、アルファ型腫瘍壊死因子(TGF- $\alpha$ )、CCケモカインリガンド(CCL5)などのケモカイン、IL-8
- ・一酸化窒素
- ・滑膜分解産生物：ヒアルロナンまたはヒアルロン酸(HA)

多くの関節バイオマーカーが関節炎に対する早期診断や予後予測として挙げられてきたが、臨床段階での有効性には現在も課題が残っており、ほとんどのマーカーは研究目的のみにだけ使用されている。

## 文献

1. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet 2015
2. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene 2013;527:440-7.
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011;377:2115-26.
4. Bay-Jensen AC, Sondergaard BC, Christiansen C, Karsdal MA, Madsen SH, Qvist P. Biochemical markers of joint tissue turnover. Assay Drug Dev Technol 2010;8:118-24.
5. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2015;23:22-30.
6. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. Clin Orthop Relat Res 2004;S37-46.

### About the International Association for the Study of Pain®

IASP is the leading professional forum for science, practice, and education in the field of pain. [Membership is open to all professionals](#) involved in research, diagnosis, or treatment of pain. IASP has more than 7,000 members in 133 countries, 90 national chapters, and 20 Special Interest Groups.

Plan to join your colleagues at the [16th World Congress on Pain](#), September 26-30, 2016, in Yokohama, Japan.

**As part of the Global Year Against Pain in the Joints, IASP offers a series of 20 Fact Sheets that cover specific topics related to joint pain. These documents have been translated into multiple languages and are available for free download. Visit [www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear) for more information.**



© Copyright 2016 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

**IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.**