

変形性関節症の新規治療候補薬の発見
～関節軟骨の変性予防・修復などの本質的な治療を目指して～

1. 発表者：

矢野 文子（東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 臨床医工学部門
特任助教）

鄭 雄一（東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 教授／医学系
研究科兼担）

2. 発表のポイント：

- ◆どのような成果を出したのか：変形性膝関節症（OA）（注1）の治療候補薬の発見と関節軟骨保護作用を持つ転写因子（Runx1（注2））の同定
- ◆新規性（何が新しいのか）：軟骨破壊を防ぐ低分子化合物の発見とターゲット転写因子（Runx1）の軟骨分化誘導メカニズムの解明
- ◆社会的意義／将来の展望：Runx1は関節軟骨にとって保護的な作用をもつことでOAの発症を制御しており、この転写因子をターゲットとした低分子化合物は治療薬の候補であることが明らかとなった

3. 発表概要：

変形性関節症は四肢や脊椎の関節軟骨が摩耗する病気で、高齢者の生活の質（QOL）を低下させ健康寿命を短縮させる、ロコモティブシンドローム（運動器症候群）の代表的疾患です。変形性膝関節症に対する治療法は対処療法が主体であり、軟骨組織再生を誘導する根本的な治療法はこれまでありませんでした。東京大学大学院工学系研究科（医学系研究科兼担）の鄭雄一教授らは、関節軟骨組織を保護し再生させる低分子化合物（TD-198946）を同定し、その作用機序は転写因子 Runx1 を介していることを発見しました。Runx1 をターゲットとする低分子化合物は将来、変形性関節症の原因療法薬の開発に繋がる可能性があります。

4. 発表内容：

【研究の背景】

高齢者の生活の質（QOL）を低下させ健康寿命を短縮させる運動器疾患、いわゆるロコモティブシンドロームの治療法は、最近になって長足の進歩を遂げ、患者に多くの恩恵をもたらしています。たとえば、骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート製剤や抗 RANKL 抗体、関節リウマチに対する生物製剤による抗サイトカイン療法の開発などがその代表です。

変形性関節症（osteoarthritis; OA）もロコモティブシンドロームの代表的疾患で、骨粗鬆症や関節リウマチよりも多くの高齢者が罹患し、介護保険では要支援の原因疾患の第一位になっている病気で、国内の有病者数は 2000 万人以上と推計されています。しかしながら、その治療法は対症療法のみで根本的治療法が存在しません。そこで、関節軟骨組織の軟骨基質合成を促進し、再分化させる作用を持つ低分子化合物を同定することを目指しました。

【研究成果の概要】

変形性膝関節症において、軟骨内骨化の後期にみられる軟骨細胞の肥大分化（注3）に類似した現象がみられることから、軟骨基質を合成し、肥大分化促進分子を抑制することによって変形性膝関節症の発症・進展を抑えられる薬剤を同定するためにいろいろな解析を行ってきました。その結果、低分子化合物 TD-198946（武田薬品工業株式会社より供与）が軟骨分化・軟骨基質を合成し、肥大分化を促進しないことを発見しました。TD-198946は軟骨の初期分化に重要な役割を果たす Runx1 を強く誘導し、関節軟骨の保持に寄与していることがわかりました。さらに Runx1 は軟骨の構成成分である2型コラーゲンを直接誘導していることがわかりました。動物を用いた検証では、マウスの変形性関節症動物モデルにこの化合物を投与すると変形性関節症の進行を抑制することが示されました。

【今後の展望】

本研究では、これまでは対症療法でしかなかった変形性膝関節症の治療を関節軟骨の変性予防や、修復・再生といった本質的な治療を目指して、新規関節軟骨再生誘導薬の開発を検討しました。病的な OA を誘発する条件下では軟骨肥大化を抑制する Runx1 と低分子化合物は変形性膝関節症の画期的な原因治療薬の開発に繋がる可能性があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Annals of the Rheumatic Diseases（2012年10月5日オンライン版）」

論文タイトル：A novel disease-modifying osteoarthritis drug candidate targeting Runx1

著者：Fumiko Yano¹, Hironori Hojo¹, Shinsuke Ohba¹, Atsushi Fukai², Yoko Hosaka², Toshiyuki Ikeda², Taku Saito², Makoto Hirata², Hirotaka Chikuda², Tsuyoshi Takato², Hiroshi Kawaguchi², and Ung-il Chung^{1,3}

¹Center for Disease Biology and Integrative Medicine, ²Sensory and Motor System Medicine, ³Department of Bioengineering, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター臨床医工学部門 特任助教

矢野 文子（やの ふみこ）

電話 03-5841-1427 FAX 03-5841-1428

メールアドレス yanof-ora@h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）変形性関節症（osteoarthritis; OA）：

四肢や脊椎の関節軟骨が摩耗して関節周囲に骨棘が出来る病気で、関節痛や運動障害を引き起こします。

（注2）Runx1 (Runt-related transcription factor 1):

Runx1 は、CBF β とヘテロ二量体を形成し、DNA と結合し転写を調節することで、造血系の分化において重要な役割を担っています。最近では骨・軟骨の初期分化において重要な働きをしていることが報告されています。

(注3) 肥大分化：

軟骨が最終的な段階まで成熟すると、肥大化という分化を起こし、石灰化して骨に置き換わります。関節軟骨は正常では肥大化を起こしませんが、OAのような病的な状態では肥大化が起こると報告されています。

9. 添付資料：

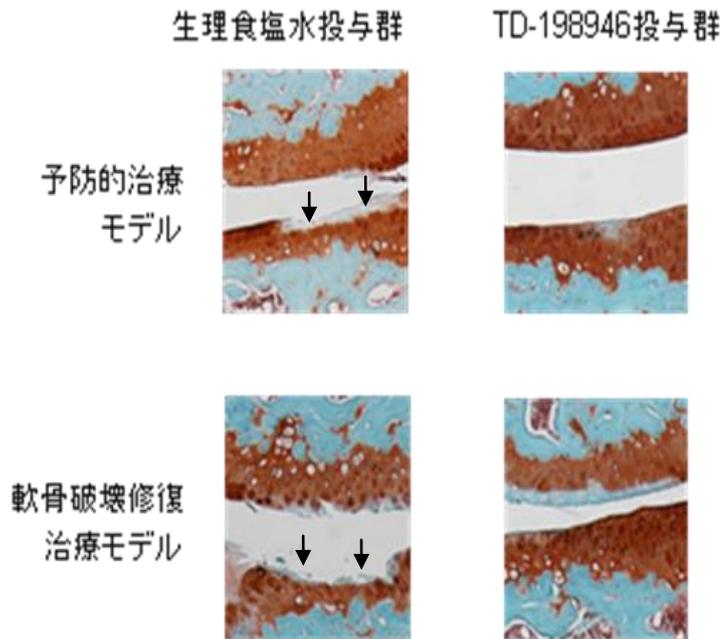


図1. マウス膝関節のOA負荷モデルにおける関節軟骨の変化

変形性膝関節症(OA)を誘導するマウスモデルにおいて、生理食塩水投与群では明らかな軟骨(赤染色)の破壊(矢印)がみられるが、TD-198946投与群では軟骨破壊が抑制されている

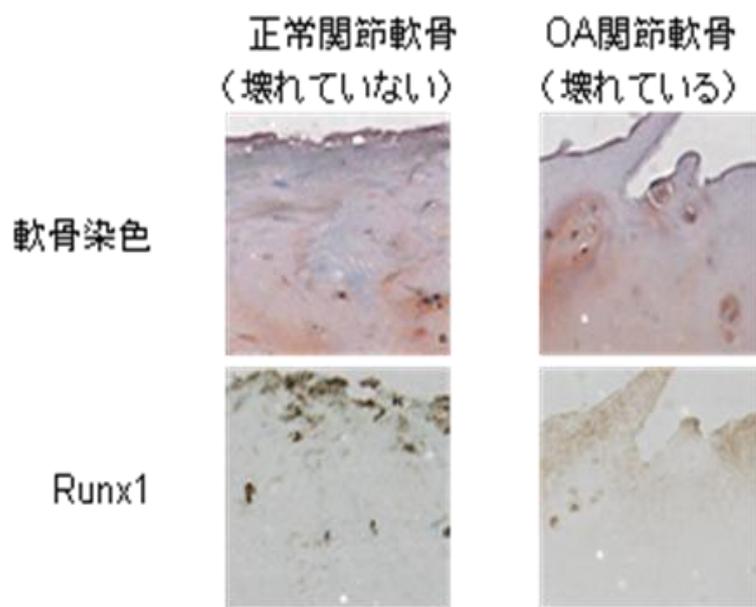


図2. 手術摘出ヒト膝関節軟骨におけるRunx1の発現

OA関節軟骨と比べて正常軟骨ではRunx1の発現(茶色)が明らかに亢進している。