

# 京大開発の薬剤「KUS121」の変形性膝関節症への効果を確認

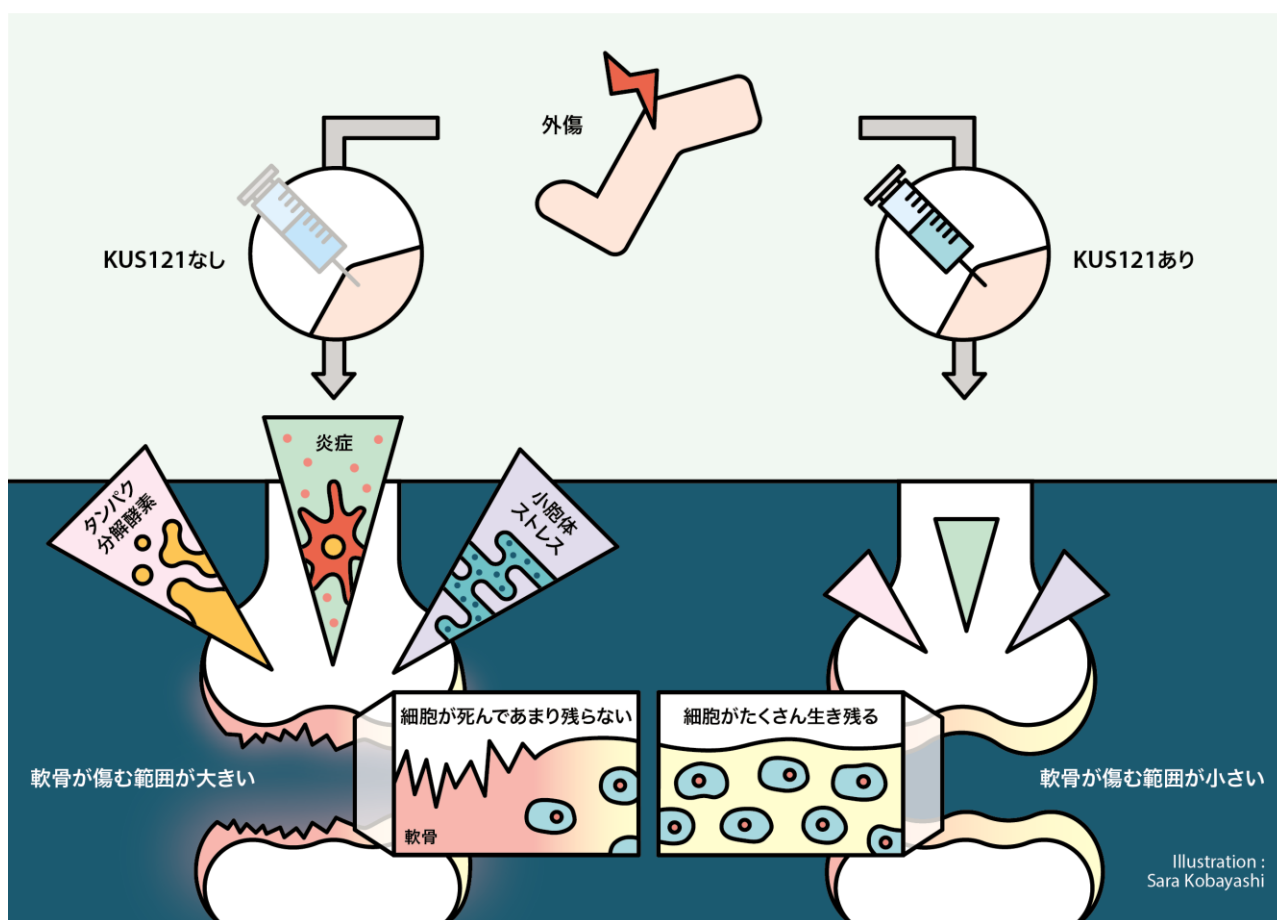
—外傷性変形性関節症の治療薬として臨床応用へ—

## 概要

変形性膝関節症は、関節の痛みで活動が制限される疾患です。進行はゆっくりですが、進行を止める有効な治療法はありません。外傷後変形性関節症は、怪我により軟骨が傷んで、変形性膝関節症に進行します。外傷というきっかけがあり進行も早いため、受傷後早期に治療を始めれば進行を止められる可能性があります。

今回、京都大学大学院医学研究科 西谷江平 特定助教、松田秀一 同教授、池田華子 同特定准教授、京都大学大学院生命科学研究科 垣塚彰 教授らの研究グループは、ラット外傷後変形性膝関節症モデルを用いて、本学で開発された薬剤である KUS121 (Kyoto University Substance 121) の投与実験を行ったところ、関節軟骨の細胞死を防ぎ、関節軟骨の損傷の抑制と滑膜炎の抑制をもたらすことにより、変形性膝関節症を抑制する効果があることを解明しました。また、軟骨細胞において細胞内 ATP 濃度の維持により細胞死を抑制していることや、小胞体ストレスを抑制することにより軟骨からの炎症性サイトカインやタンパク分解酵素の産生を抑制することがわかりました。今後、外傷性変形性関節症治療薬として、臨床応用へ向けた開発を行う予定です。

本研究成果は、2020年11月27日に国際学術誌「Scientific Reports」に掲載されました。



## 1. 背景

変形性膝関節症は、関節軟骨が破壊されることで、日常生活動作や社会的活動が制限される疾患です。日本には 2000 万人以上の有病者がいて、800 万人以上が痛みで困っています。変形性膝関節症は、病気の進行を止める薬がなく、通常は痛み止めを使って痛みを軽減し、痛みが悪化し生活が困難になってきた場合には手術で治療するのが現在の標準的な治療です。変形性膝関節症は、最初は症状がなく、時間をかけてゆっくりと変形が進むため、初期の患者さんは受診することなく過ごされます。そのため、ありふれた疾患ではありますが、進行を止める治療薬の開発が難しい疾患です。変形性膝関節症の中で、特に、骨折や靭帯損傷などの外傷に伴う軟骨の損傷や靭帯の損傷によって生じる変形性関節症を、外傷後変形性関節症と呼びます。骨折や靭帯損傷のあとに生じる外傷後変形性膝関節症は、たとえ手術を行った場合でも、発症リスクが高いことも知られています。

関節内に外傷を受けた後に、軟骨の内部に存在する軟骨細胞が細胞死を起こし、炎症性の物質が放出されることで軟骨の破壊が引き起こされます。このことが、外傷後変形性関節症の原因となります。こちらは外傷という契機が明らかたため、薬で変形性関節症の進行を止める介入が受傷後すぐに行える可能性があります。したがって、軟骨細胞死や炎症性物質の放出を抑制する薬剤があれば、外傷後変形性関節症の発症を抑えることができると考えられます。

今回新たな治療薬の候補として採用した薬剤は、KUS121 (Kyoto University Substance 121) というものです。本学の生命科学研究科の垣塚彰教授の研究グループが開発したこの KUS121 は、過去に虚血や神経変性疾患に対する細胞保護効果を実証されており、VCP (valosin-containing protein: バロシン含有タンパク質) の ATPase (アデノシン三リン酸 (ATP) を加水分解する酵素) 活性のみを低下させることで、細胞保護作用を発揮します。本研究では、この KUS121 で受傷後の軟骨細胞死を防ぐことにより軟骨が傷んでいくことを防ぐことができるかを調べました。

## 2. 研究手法・成果

まず、本研究グループは KUS121 に軟骨細胞保護作用があるかどうかを、細胞実験で検討しました。変形性関節症患者の軟骨細胞に小胞体ストレスを起こすツニカマイシンを投与することで細胞死を誘導したところ、KUS121 はその細胞死を抑制しました。また、細胞内の ATP レベルや小胞体ストレスの程度を調べたところ、KUS121 投与によって ATP レベルは有意に維持され、小胞体ストレスも軽減していました。また、KUS121 は、軟骨細胞が炎症を起こした時に出す炎症性サイトカインや、軟骨破壊をもたらす物質である MMP-13 そして ADAMTS-5 を減らす作用があることがわかりました。以上から、KUS121 は ATP の維持、小胞体ストレスの軽減によってヒト軟骨細胞の細胞死を抑制し、また、軟骨を破壊する酵素を減らすことによって関節軟骨を保護している可能性が示唆されました。

次に、生体内での KUS121 の保護効果を検証するため、ラットの軟骨に細胞死を起こしてその後軟骨が傷んでいく、膝軟骨損傷 (サイクリックコンプレッション) モデルを用いて、KUS121 の投与実験を行いました。ラットの膝に軟骨損傷を与えたモデルの関節内に KUS121 を投与したところ、軟骨損傷の体積が減少し、細胞死の軽減もみられました。さらに、小胞体ストレスのマーカーである CHOP タンパク質や、軟骨破壊をもたらす物質である MMP-13 そして ADAMTS-5 の発現量を測定したところ、KUS121 投与群では有意に減少していました。

以上の結果から、KUS121 は外傷後変形性関節症に対する新規の治療薬になりうることが示唆されました。

### 3. 波及効果、今後の予定

現在のところ、変形性膝関節症の進行を抑制する有効な治療薬はありません。本研究では、発症の契機が明らかな外傷後の変形性膝関節症に着目して研究を行い、KUS121は外傷後急性期の軟骨細胞を細胞死から保護する効果があることが分かりました。関節内の骨折や靭帯損傷後にこの薬剤を用いれば、将来の外傷後変形性関節症の発症リスクを軽減できる可能性があります。また、外傷をきっかけとしない変形性膝関節症にも有効であるかはこれからの研究が必要になります。今後、関節内投与での薬物動態試験など安全性を検討し、関節外傷患者さんを対象とした医師主導治験を行うことを目標にしています

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の施設の共同研究で行われました。

京都大学大学院医学研究科整形外科

特定助教	西谷江平
教授	松田秀一
博士課程学生	斉藤元央
特定教授	伊藤宣
助教	栗山新一
特定助教	中村伸一郎
特定助教	村田浩一
博士課程学生	吉田繁央

京都大学大学院生命科学研究科高次生体統御学

教授	垣塚彰
----	-----

京都大学大学院医学研究科眼科学

特定准教授	池田華子
研究員	岩井祥子

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系理学療法学

教授	黒木裕士
教授	青山朋樹
助教	伊藤明良
博士課程学生	季翔
博士課程学生	中畑晶博

京都大学大学院医学研究科免疫細胞生物学

准教授	吉富啓之
-----	------

本研究は、日本関節鏡・膝・スポーツ医学会平成28年度研究助成、日本医療研究開発機構 橋渡し研究戦略的推進プログラム、科学研究費助成事業の助成により行われました。

#### <研究者のコメント>

変形性膝関節症は生活の質を落とす、患者さんの数がとても多い疾患ではありますが、根本的な治療薬がない状態です。京都大学整形外科では、進行した患者さんには手術を行い良好な成績を得ることができています。

しかし病気の進行を抑えて手術を行わなくても良いようにすることが、最も患者さんの求める治療だと思います。今回の結果を発展させ、変形性膝関節症の患者さんの助けになれるよう研究を進めていきたいと思っています。

**<論文タイトルと著者>**

タイトル A VCP Modulator, KUS121, as a Promising Therapeutic Agent for Post-Traumatic Osteoarthritis (VCP モジュレーターである KUS121 は外傷性変形性関節症の治療薬としての効果が期待できる)

著者 Motoo Saito, Kohei Nishitani (責任著者), Hanako O Ikeda, Shigeo Yoshida, Sachiko Iwai, Xiang Ji, Akihiro Nakahata, Shinichiro Nakamura, Shinichi Kuriyama, Hiroyuki Yoshitomi, Koichi Murata, Tomoki Aoyama, Hiromu Ito, Hiroshi Kuroki, Akira Kakizuka (責任著者), Shuichi Matsuda

掲載誌 Scientific Reports

DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77735-2>