

## 特集

## 関節炎マーカーの基礎と臨床

## アドレノメデュリン\*

帖佐悦男\*\*  
濱田浩朗\*\*

**Key Words :** adrenomedullin, rheumatoid arthritis, inflammation, cytokine, marker

## はじめに

関節リウマチ(RA)の発症原因は、いまだ不明ではあるが、自己免疫疾患のひとつと考えられさまざまな血中抗体[リウマトイド因子(RF), 抗ガラクトース欠損IgG抗体(CARF), 抗シトルリン抗体(抗CCP抗体)]の上昇が認められ、診断マーカーとして利用されている。さらに、血中免疫グロブリンの上昇と補体の変化、炎症性サイトカインの上昇が報告されており病態においてさまざまなサイトカインの関与、TNF- $\alpha$ (腫瘍壊死因子)、IL-6、さらに蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼなどが報告され病態の解明のみならず診断・治療にも応用されるようになってきた。

われわれは、adrenomedullin(アドレノメデュリン:AM)と炎症との関連性について検討してきたのでその概要を説明する。

## AMとは

## 1. 概要・構造

AMはラット血小板中のcAMPの増加活性を指標に1993年副腎髄質由来のヒト褐色細胞腫組織抽出液より発見された生理活性ペプチドである<sup>1)</sup>。

ヒトAMは52個のアミノ酸よりなるペプチドで1個のジスルフィド結合をもちC末端のTyrはアミド化されている(図1)。AMとカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide; CGRP)とはアミノ酸配列に一部相同性があり、降圧作用などの類似点を考えると両ペプチドはamylin, calcitoninとともに1つのsuperfamilyに属していると考えられる。

## 2. 発見・分泌・作用・細胞内伝達

生体内におけるAMの発見・分泌部位に関してはmRNA量、免疫組織染色量ともに副腎髄質に豊富であることが発見当初より指摘され、副腎髄質由来と考えられていたがカテーテル採血によるヒトの検討結果では副腎による産生は支持されなかった。したがって、AMは全身の血管から多量に分泌される循環調節ホルモンあるいは組織特異的作用を発揮する局所ホルモンの両方の作用が研究されており、現在、AMは主に局所ホルモンとして産生されautocrine, paracrineとして作用しているものと考えられている。作用に関しては、血管拡張作用や心収縮力増強作用、利尿作用などの作用がこれまでに報告されている。また、細胞内情報伝達に関しては受容体としてCRLR(calcitonin receptor-like receptor)+RAMPs(receptor activity modifying protein)の関与、セカンドメッセンジャーとしてcAMP, cGMP, Ca<sup>++</sup>, NOなどの関与が各細胞種において検討されている。

\* Adrenomedullin.

\*\* Etsuo CHOSA, M.D., Ph.D. &amp; Hiroaki HAMADA, M.D., Ph.D.: 宮崎大学医学部感覚運動医学講座整形外科学分野[☎889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200]; Division of Orthopaedic Surgery, Department of Medicine of Sensory and Motor Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki-ken 889-1692, JAPAN

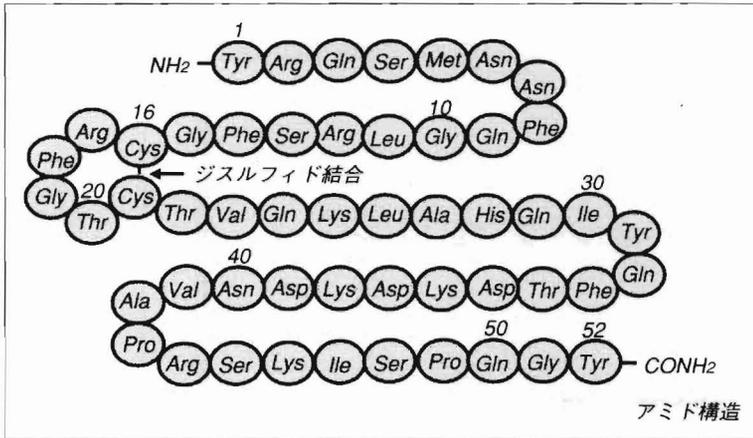


図1 ヒトアドレノメデュリンのアミノ酸配列  
52のアミノ酸からなる分子量6088.8のペプチドであり内部にS-S結合を有する。

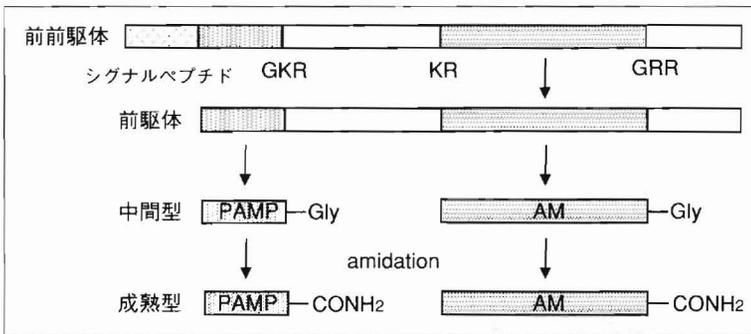


図2 AMとPAMPの生合成

核内で取り込まれた前前駆体からシグナルペプチドが抜けAM前駆体となる。その後、粗面小胞体でAM, PAMPは生合成され中間型となり血中でアミド化され成熟型となる。

### 3. AMとpreadrenomedullin N-terminal peptide (PAMP)の生合成

AMの前駆体の解析により、PAMPが20個のアミノ酸よりなりAMとともに生合成されることが判明している<sup>2)</sup>。AM, PAMPにもプロセッシング酵素によりC末端にGlyが付加したAM-GlyおよびPAMP-Glyが中間型ペプチドとして生合成されアミド化酵素によりC末端がアミド化されることで成熟型のペプチドが生合成される(図2)<sup>2)</sup>。

## 骨・軟骨・滑膜細胞や 膠原病におけるAM

### 1. 骨芽細胞

CGRPと一部構造に相同性があるAMは骨芽細胞においてcAMP, Ca<sup>++</sup>などのセカンドメッセ

ンジャーを介してautocrine, paracrineに骨芽細胞に作用し細胞増殖に作用していることが示唆されていた。ヒト骨芽細胞において、その増殖はbell-shaped curveを描いており、AMは細胞増殖をregulateしているものと思われる<sup>3)</sup>(図3)。

### 2. 軟骨細胞

AMは硝子軟骨細胞における細胞内分泌顆粒において免疫組織染色で濃染する。血管・神経のない軟骨組織においてAMが産生されていることは確認されており、脱分化により多量に産生され、脱分化細胞増殖抑制作用を認めた<sup>4)</sup>。このことよりなんらかの変性や破壊においてその過程を抑制させる作用があるのではないかと推察される。

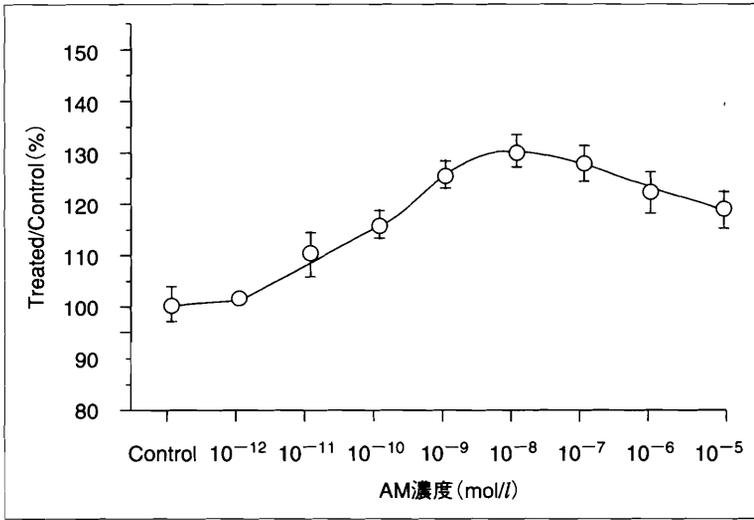


図3 AM添加後の骨芽細胞の増殖  
培養ヒト骨芽細胞においてAMを添加すると3日後の細胞増殖は、AM濃度によりbell-shaped curveを呈した。

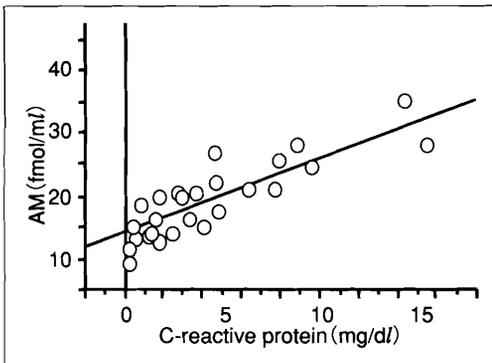


図4 関節リウマチ血漿中のAMとCRPの相関  
関節リウマチ患者の血漿中AM濃度とCRP濃度間には、有意な正の相関を認めた( $r=0.685$ ,  $p<0.01$ )。

### 3. 滑膜細胞

正常ヒト滑膜細胞における研究の発表は検体入手が困難であるためにいまだなく、変形性関節症(OA)においては変性滑膜におけるAMの組織内濃度は非常に低く、逆に、炎症滑膜において高い濃度を示していた。

### 4. RA

#### (1)AM濃度<sup>5)</sup>

血漿中のAM濃度に関し、健常人に比較しRA患者では、有意に高値を示した。RA患者における血漿中のAM濃度とCRP濃度が有意な正の相関を認めたことよりAMが炎症となんらかの関連性が

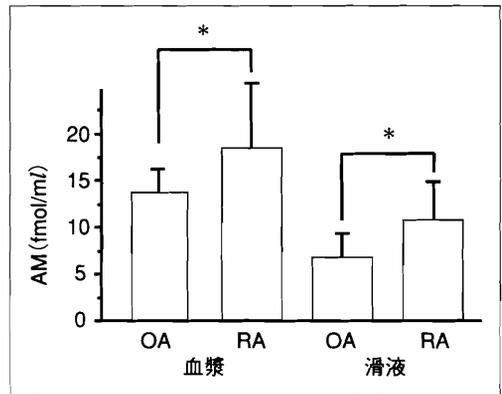


図5 血漿および関節液におけるAM濃度の比較  
血漿中と滑液中のAM濃度に関し、関節リウマチ患者は変形性関節症患者に比較し、有意に高値を示した( $p<0.01$ )。OA:変形性関節症, RA:関節リウマチ

あることが判明した(図4)。また、滑液中のAM濃度に関し、OA患者に比較してRA患者では、有意に高値を示した(図5)。さらに、血漿中のAM濃度と滑液中のAM濃度にも関連性を認めたので、RAにおける血中AMの上昇は主に滑膜炎によるものではないかと思われる。

#### (2)ペプチドをターゲットとした治療

RA滑膜組織内のAMの含有量はOAと比較し非常に高値であること、および培養RA滑膜細胞にAMを添加するとIL-6の分泌を有意に抑制するこ

とより間接的に免疫応答や抗炎症作用に影響を及ぼすことよりリウマチ性関節炎をregulateしているのではないかと考えられる。AMが新しい関節炎のregulatorである可能性が示唆され、今後の展開によっては、RAにおける治療においてなんらかの成果が期待される<sup>6)</sup>。

### 5. そのほかの膠原病

#### (1) ベーチェット病(BD)

血漿中AM濃度は、BD症例で健常人と比較して有意に上昇していた。眼発作が認められた症例のAM濃度は健常人よりも高値であったが、眼発作のないBD患者との差は有意ではなかったと報告されている<sup>7)</sup>。

#### (2) 強皮症

強皮症とAM濃度についての報告があり、強皮症のレイノー症状とAMのamidation(アミド化)との関連性が示唆されている<sup>8)</sup>。

## おわりに

Adrenomedullin(アドレノメデュリン:AM)と整形外科領域関連に関しては、循環器系作用の研究に比べいまだ途上にある。

関節は関節包で閉鎖された器官であり、骨・軟骨・滑膜・関節液のAMの結果を考えると、関節内における新たな調節ペプチドとしての作用が期待される。

早期診断、早期治療においてはその補助診断となるマーカーへの関心が高まっており、AMに関しては未解決な問題があるが各種疾患のマーカーや治療への応用としての検討も考慮されてきており将来が期待される。

## 文 献

- 1) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin : a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 192 : 553.
- 2) Kitamura K, Kangawa K, Ishiyama Y, et al. Identification and hypotensive activity of preadrenomedullin N-terminal peptide (PAMP). *FEBS Lett* 1994 ; 35 : 351.
- 3) Hamada H, Kitamura K, Chosa E, et al. Adrenomedullin stimulates the growth of cultured normal human osteoblasts as an autocrine/paracrine regulator. *Peptides* 2002 ; 23 : 2163.
- 4) Chosa E, Hamada H, Kitamura K, et al. Expression of adrenomedullin and its receptor by chondrocyte phenotype cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 303 : 379.
- 5) Chosa E, Hamada H, Kitamura K, et al. Increased plasma and joint tissue adrenomedullin concentrations in patients with rheumatoid arthritis compared to those with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 2553.
- 6) 帖佐悦男, 関本朝久, 濱田浩朗. 関節リウマチ(RA)に対する新しいターゲティング療法. *九州リウマチ* 2005 ; 25 : 1.
- 7) Kotake S, Ogasawara K, Shimakawa M, et al. Raised plasma adrenomedullin level in Behçet's disease patients. *Modern Rheumatology* 2003 ; 13 : 139.
- 8) 青木和利, 叶澤孝一, 下澤達雄, ほか. レイノー症状と血清adrenomedullinのamidationとの関連. *リウマチ* 2003 ; 43 : 340.

\* \* \*