

<はしがき>

この小冊子は、平成16年～19年度の4年間にわたり、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究（C）により行われました「関節軟骨変性・リウマチ関節炎に関する新展開（アドレノメデュリンの作用、臨床応用）」に関する研究成果の報告書であります。アドレノメデュリン（AM）は、ヒト褐色細胞腫から同定された降圧作用などを有するペプチドであり本学を中心に研究されてきました。

本研究は平成13年度からの萌芽的研究を発展継続させ、関節軟骨や滑膜でのAMの発現や作用機序を解明し、関節炎モデルを用いて関節炎に対する新たな治療法の一つになることを目的として実施しました。この小冊子の発表論文に報告いたしましたように、AMが関節軟骨の細胞増殖に関与していることや直接滑膜炎を抑制していることが明らかになりました。これらの研究成果は、本科学研究費補助金により得られたものであり、心より感謝申し上げます。

平成20年4月

宮崎大学 教授 帖佐悦男

研究組織

研究代表者： 帖佐 悦男（宮崎大学医学部教授）

研究分担者： 北村 和雄（宮崎大学医学部教授）

研究分担者： 濱田 浩朗（宮崎大学医学部助教）

研究分担者： 坂本 武郎（宮崎大学医学部助教）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	2,200,000	0	2,200,000
平成17年度	500,000	0	500,000
平成18年度	600,000	0	600,000
平成19年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,800,000	150,000	3,950,000

共同研究者

本研究は、宮崎大学医学部整形外科学の教室員をはじめ多くの方々との緊密な連携のもとに推進されました。ここにご氏名を記して感謝の意を表します（敬称は略させていただきます）。

宮崎大学医学部 整形外科学

大倉俊之、関本朝久、渡邊信二、前田和徳、野崎正太郎、中村嘉宏、眞鍋香澄

宮崎大学医学部 病理学講座構造機能病態学

浅田祐士郎、丸塚浩助

研究発表

(1) 雑誌論文 (著者名、論文標題、雑誌名等)

1) Chosa, E.、Expression of adrenomedullin and its receptor by chondrocyte phenotype cells、Biochem Biophys Res Commun、303 : 379-386、2003

2) Chosa, E.、Increased Plasma and Joint Tissues Adrenomedullin Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared to Those with Osteoarthritis、J Rheumatol.、30 : 2553-2556、2003

3) Hamada, H.、Adrenomedullin stimulates the growth of cultured normal human osteoblasts as an autocrine/paracrine regulator、Peptides、23 : 2163-2168、2003

4) Chosa, E.、Evaluation of circulatory compromise in the leg in lumbar spinal canal stenosis、Clin Orthop.、431 : 129-133、2005

5) 帖佐悦男、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、25 : 1-4、2005

6) 帖佐悦男、Adrenomedullin preadrenomedullin N-terminal peptide、整形外科 57 : 70、2006

7) 帖佐悦男、アドレノメデュリン (関節マーカーの基礎と臨床)、リウマチ科、35 : 555-558、2006

8) 帖佐悦男、Adrenomedullin preadrenomedullin N-terminal peptide、整形外科 57 : 70、2006

9) 高村徳人、帖佐悦男他、臨床現場で要求される薬学的基础知識 薬剤師が“薬術”を獲得することの重要性 薬学的分布診断法(血清内探索法)と攻めの薬

物投与法、医薬ジャーナル、43 : 165-175、2007

10) 税所幸一郎、帖佐悦男他、人工膝関節再置換術の経験、九州リウマチ、26 : 96-101、2007

(2) 学会発表（発表者名、発表標題、学会等名等）

1) 濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、前田和徳、早期関節リウマチ症状を呈する血中アドレノメデュリン、第48回日本リウマチ学会総会・学術総会、岡山、2004.4

2) 濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、前田和徳、関節リウマチにおける血中及び関節液中アドレノメデュリン、PAMPの検討、第29回九州リウマチ学会、福岡市、2005.3

3) 眞鍋香澄、濱田浩朗、帖佐悦男、関節リウマチ子滑膜細胞初代培養におけるペプチドアドレノメデュリンの作用、第29回九州リウマチ学会、福岡市、2005.3

4) 濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、前田和徳、関節リウマチにおける血中及び関節液中アドレノメデュリン、PAMPの検討、第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、第14回国際リウマチシンポジウム、横浜、2005.4

5) 帖佐悦男、関節リウマチの最新の治療法、リウマチ医療講習会、日南市、2005.9

6) 濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、多関節炎における血中アドレノメデュリン、第30回九州リウマチ学会、鹿児島、2005.9

7) 帖佐悦男、専門医に聞く 関節リウマチは何処まで治せるのか、第30回九州リウマチ学会、鹿児島市、2005.9

8) 帖佐悦男、濱田浩朗、坂本武郎、渡邊信二、関本朝久、前田和徳、関節炎マーカー 早期の多関節炎における血中アドレノメデュリン、第20回日本整形外科学会基礎学術集会、横浜市、2005.10

9) 帖佐悦男、関節リウマチの治療と私たちの知見、第13回宮崎リウマチ医の会、宮崎市、2006.1

10) 船元太郎、濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、関節リウマチの早期診断 CARF 値による関節炎症例の検討、第50回日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎市、2006.4

11) 濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、船元太郎、軟骨の変性と再生機序 ヒト軟骨細胞におけるアドレノメデュリンの発現及び脱分化における産生の増加、第50回日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎市、2006.4

12) 鳥取部光司、帖佐悦男、濱田浩朗、野崎正太郎、坂本武郎、税所幸一郎、CHART 式評価法を用いた関節リウマチ患者に対する介護に関する検討、第43回日本リハビリテーション医学会学術集会、東京都、2006.6

13) 野崎正太郎、帖佐悦男、鳥取部光司、濱田浩朗、坂本武郎、CHART 式評価法を用いた関節リウマチ患者に対する介護に関する検討、第43回日本リハビリテーション医学会学術集会、東京、2006.6

14) 濱田浩朗、帖佐悦男、坂本武郎、関本朝久、大倉俊之、ヒト培養軟骨細胞におけるアドレノメデュリンの産生と効果、第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、第16回国際リウマチシンポジウム、横浜市、2007.4

15) 大倉俊之、濱田浩朗、関本朝久、坂本武郎、帖佐悦男、抗原惹起型ウサギ関節炎モデルに対するアドレノメジュリンの効果、第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、第16回国際リウマチシンポジウム、横浜市、2007.4

16) 大倉俊之、帖佐悦男、濱田浩朗、関本朝久、坂本武郎、丸塚浩助、浅田祐士郎、抗原惹起型ウサギ関節炎モデルに対するアドレノメジュリンの効果、第22回日本整形外科学会基礎学術集会、浜松市、2007.10

17) 帖佐悦男、整形外科からみた関節リウマチの最新の治療法、第25回移動リ

ウマチ教室、日向市、2007.10

(3) 図書（著者名、出版社名、書名等）

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

特になし

研究成果の概要

本研究において今年度、以下の点が明らかになった。

リウマチ性関節炎を罹患する生体において、アドレノメデュリン・PAMPの血漿中濃度は正常の約二倍でありさらに、関節液内には血漿中濃度と同等のアドレノメデュリンが含まれており組織内分布では滑膜に多量に含まれ、線維性軟骨である半月板および靭帯組織中には存在はするが微量であった。これは主に生体内ホルモンとして作用している可能性が示唆され主に滑膜がその活躍の場であると思われる。

リウマチ性関節炎を罹患する滑膜細胞において、アドレノメデュリン・PAMPの遺伝子発現を確認し、さらに培養滑膜細胞においてアドレノメデュリン・PAMPは、構成性分泌されていること、IL-6の有意な産生抑制作用があることが明らかになり、抗炎症の効果が期待された。そのため関節炎における抗炎症効果をうさぎアジュバント関節炎モデルを用いてアドレノメデュリンを関節内投与したところ、処置後5日目より明らかな関節腫脹の軽減と滑膜組織におけるリンパ球の減少・組織繊維化を認めた。以上より、リウマチ性関節炎においてアドレノメデュリン・PAMPは関節炎を抑制する効果を持つことが証明された。

さらに正常関節軟骨においてアドレノメデュリンは、軟骨細胞質内に多量に分泌顆粒として貯蔵されており、初代培養においてアドレノメデュリンは構成性分泌されており軟骨細胞のアポトーシス・ネクローシスに濃度依存性に影響を与えていることが明らかになり軟骨細胞の増殖にかかわる調節因子である可能性が示唆された。

キーワード

アドレノメデュリン、PAMP、関節炎、軟骨細胞、抗炎症、滑膜、アポトーシス

(英文)

The plasma adrenomedullin and PAMP level was about twice higher than the normal level in the patient with rheumatic arthritis, in addition, adrenomedullin equal with the concentration which was included in the plasma and in the joint fluid. Synovia has higher amount of adrenomedullin than ligamentous tissues and meniscus in the joint tissues in the patient with rheumatic arthritis. These evidences lead to us the possibility of adrenomedullin acting chiefly as a hormone in vivo and suggestion of the fashion of the adrenomedullin activity mainly in synovia.

In the synovia with the rheumatic arthritis, the gene expression of adrenomedullin and PAMP is confirmed, and these were composed secretion in the cultured the synovia. Moreover, the secretion of IL-6 was significantly inhibited in addition with adrenomedullin. It was clarified that there was a significant anti-inflammatory effect in the role of adrenomedullin in the inflammatory synovium.

When adrenomedullin was administered by using an anti-inflammatory effect in arthritis, in using the rabbit adjuvant arthritis model, adrenomedullin caused the reduce of the swelling, decreasing the number of the lymphocytes and promotion of fibrous change in five days after it had treated with injection into a swollen joint.

Therefore, it was proven that adrenomedullin had a role as the regulator for arthritis in rheumatic arthritis.

In addition normal joint chondrocytes voluminosly stored adrenomedullin in the granules in its cytoplasm. In the primary cultured chondrocytes, adrenomedullin induced cell apoptosis and necrosis as a dose depended manner, and the efficiency was clarified for the cell proliferation as a local regulator in the arthritis.

Key Words

Adrenomedullin, PAMP(preadrenomedullin N-terminal peptide)

Arthritis, Chondrocyte, Anti-inflammatory effects

Synovia, Apoptosis