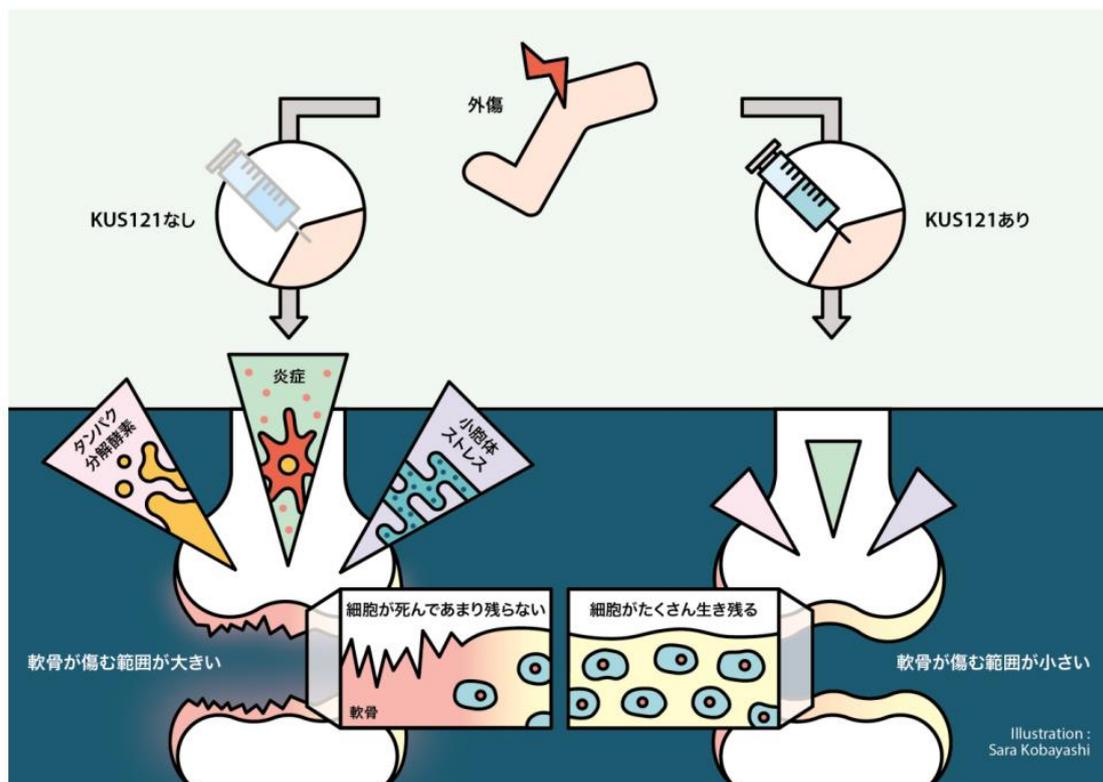


京大開発の薬剤「KUS121」は、外傷性変形性関節症の治療薬として臨床応用へ

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、京都大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。



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。

論文情報

タイトル A VCP Modulator, KUS121, as a Promising Therapeutic Agent for Post-TraumaticOsteoarthritis

掲載誌 Scientific Reports

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

日本語発表資料

<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-12-17-1>