

Bone marrow-derived fibroblast migration via Periostin causes irreversible arthrogenic contracture after joint immobilization

井浦, 広貴

<https://hdl.handle.net/2324/6796063>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名： 井浦 広貴

論文名： Bone marrow-derived fibroblast migration via Periostin causes irreversible arthrogenic contracture after joint immobilization

(ペリオスチンを介した骨髄由来線維芽細胞の遊走は関節固定後に不可逆的な関節拘縮を引き起こす)

区分： 甲

論文内容の要旨

関節拘縮は、外傷治療における局所の固定や臥床安静、手術侵襲などにより引き起こされ、その頻度は高いものの有効な治療法が存在せず治療に難渋することも多い。関節拘縮に寄与する組織としては筋肉や関節包、腱、靭帯などがあり、筋肉や皮膚由来の拘縮はストレッチ等のリハビリテーションで改善するが、関節包由来の関節拘縮は不可逆的で、関節拘縮に寄与する割合が大きいことが知られている。関節包由来の関節拘縮は関節包の線維化が原因と考えられているが、関節拘縮の病態生理は不明である。本研究では関節拘縮においてペリオスチンが骨髄由来の線維芽細胞の関節包への遊走を促進することで関節拘縮の増悪に深く関与していることを明らかにした。

ギプスを用いて膝関節の関節拘縮マウスモデルを作成し、線維芽細胞の増加による関節包の肥厚を伴う線維化が不可逆的な関節拘縮を引き起こすことを明らかにした。関節拘縮させたマウス関節包サンプルを用いたRNAシーケンズにより、extracellular regionに関連する遺伝子、特にペリオスチンの発現が正常マウスと比べて顕著に変化していることがわかった。ヒトにおいて関節拘縮群と非関節拘縮群にわけ、MRI画像を用いた関節包の三次元的な画像解析と免疫組織学的解析を行ったところ、ヒトにおいてもマウスで観察されたように関節包の肥厚とコラーゲンとペリオスチンの発現の上昇を認めた。そこでペリオスチンノックアウトマウスにおいて関節固定を行ったところ、野生型マウスに比べ関節拘縮は有意に軽度で関節包における線維芽細胞数も有意に少なかった。*in vitro*においてtrans-well migration assayを行ったところ、関節包由来の線維芽細胞の遊走能はペリオスチンにより有意に促進され、ペリオスチン中和抗体によってペリオスチンの遊走能の促進は有意に阻害された。*Col1a2-GFP^{TG} ; tdTomato^{TG}*マウスの骨髄移植した*Col1a2-GFP^{TG}*キメラマウスにおいて関節固定をしたところ、骨髄由来の線維芽細胞が関節包内で増加しており、ペリオスチンが骨髄由来の線維芽細胞の関節包への遊走を促進し線維化および関節拘縮に寄与していることが明らかになった。最後に関節固定した野生型マウスにおいてペリオスチン中和抗体の投与を行ったところ関節拘縮の進行を有意に抑制した。

以上の結果から、ペリオスチンは関節包の線維化を増悪させる、骨髄由来の線維芽細胞の関節包への遊走における重要な誘導因子であることが明らかとなり、今後の関節拘縮の治療における新たな治療標的となる可能性がある。