

関節リウマチ関節病変を反映するMMP-3測定法

研究者：岡田保典 慶應義塾大学医学部 教授
開発企業：玉井隼也 第一ファインケミカル株式会社 代表取締役社長
(推薦者：北島政樹 慶應義塾大学医学部 医学部長)



岡田保典氏



玉井隼也氏

1. 技術の背景

関節リウマチは国民のおおよそ0.6%（推定患者総数70-80万人）が罹患する頻度の高い進行性の疾患で、関節破壊により運動障害を来し、長期の治療を必要とする難病である。

全身の関節で慢性増殖性滑膜炎が発生し、滑膜細胞や滑膜に浸潤した炎症細胞に由来する多くの因子によって関節軟骨・骨破壊が進行する。それらの因子の中でも、マトリックスメタロプロテアーゼ-3（matrix metalloproteinase-3 = MMP-3）は関節組織破壊に関わる重要な酵素であり、関節リウマチの滑膜細胞によって大量に産生されることから、関節リウマチに特異的な関節破壊因子として注目されてきた（図1）。

関節リウマチのような難治性疾患においては、早期診断・早期治療が患者の予後の改善に重要である。関節リウマチは、時に変形性関節症などの他の関節疾患との鑑別が難しく、特に発症から1年以内の早期関節リウマチの診断に苦慮することが多い。また、関節リウマチ患者の臨床経過は個人差が大きく、その予後を早期に判定することはきわめて困難である。

従来から、関節リウマチの診断や経過観察に、リウマチ因子、血沈などが多用されてきた。しかし、これらの検査法は免疫異常や炎症反応を検出しており、関節リウマチの主要病変である滑膜炎は反映しておらず、関節リウマチに特異的な検査法としては十分ではなかった。このような背景から、関節リウマチの診断、予後の推定、滑膜を標的とした新規治療法の開発・効果判定などのために、関節リウマチの関節滑膜病変を直接反映する測定法の開発が強く望まれていた。

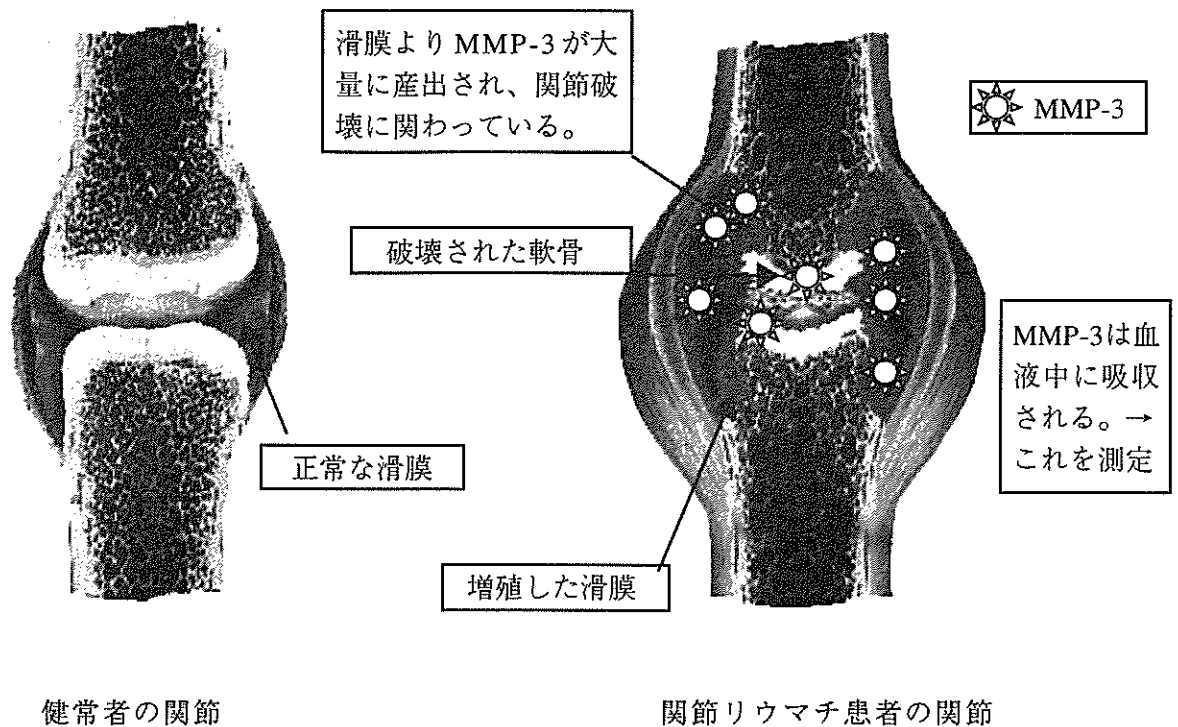


図1 関節リウマチの関節破壊とMMP-3

2. 技術の概要

本技術は、滑膜細胞に由来し関節組織破壊酵素として知られるMMP-3の特異的かつ高精度な測定法に関するもので、関節リウマチの早期診断、経過の観察、治療による滑膜病変の変化などを測定するものである。

研究者は、関節リウマチの一連の研究において、関節滑膜からMMP-3を発見し、このMMP-3が関節構成組織の細胞外マトリックスに対して強い分解活性を有することを見いだした。また、他の潜在型MMP分子を活性化し、それらとの共同作用で関節軟骨破壊に深く関わることを解明した。

開発企業は、これらの基礎的研究データに基づき、MMP-3のモノクローナル抗体の作製とスクリーニング、測定キット開発を行い、臨床試験を通してその有用性を検証した。

本技術によるMMP-3測定法は、関節リウマチ診断法として以下の様な特徴を有する。

- ① 本測定法は、MMP-3をきわめて高感度かつ短時間で測定し、感度や特異性に対し血清などの他成分による影響がない。
- ② 関節リウマチの血清中MMP-3値は、健常者や変形性関節症患者に比べ有意に高値であり、正確な診断が出来る。

- ③ 血清中MMP-3値は、早期関節リウマチにおいても高値を示しており、また、骨破壊との間に強い相関性が認められることから、早期診断と関節破壊の進行予測に極めて有用である（図2）。
- ④ 関節液でなく、血清によりリウマチ診断が行えるので、関節液採取による患者の負担を軽減でき、患者に対し優しい技術である。

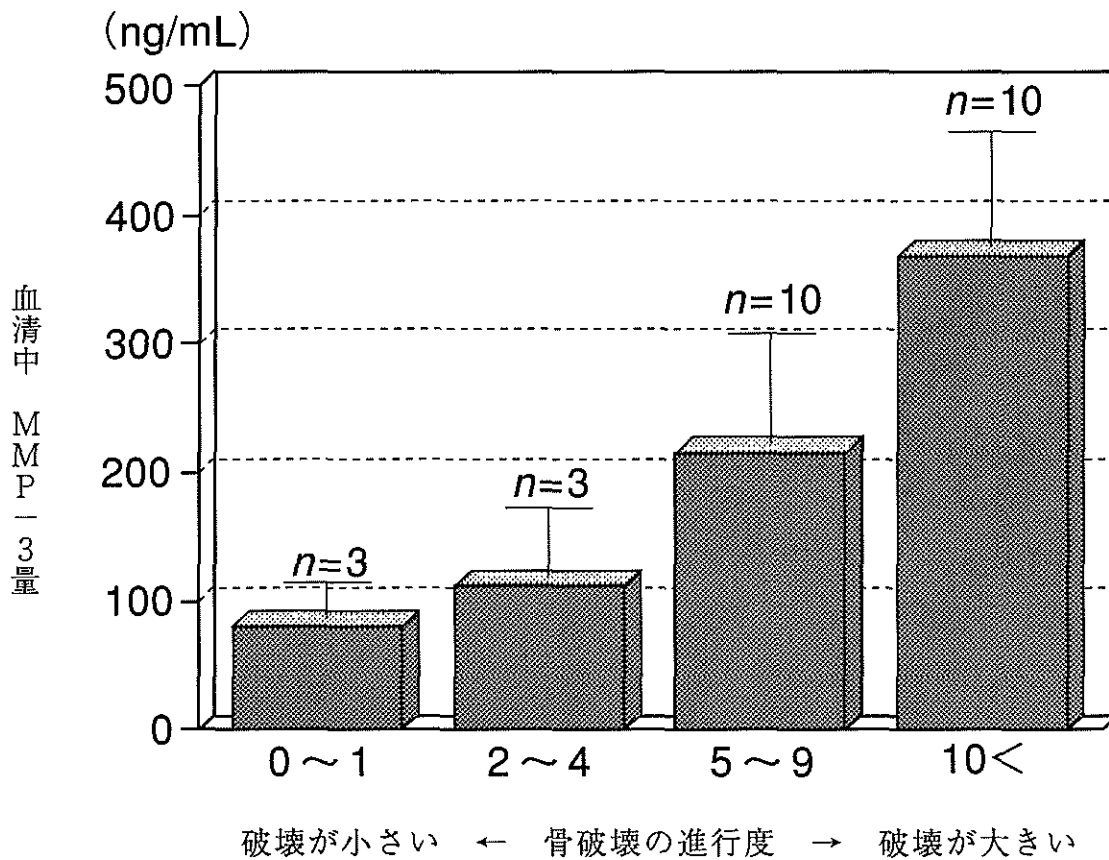


図2 関節リウマチ患者血清中MMP-3値と骨破壊の進行度

以上のように、関節リウマチ患者の血清中MMP-3値を正確に測定し、関節リウマチの滑膜病変と関節組織破壊を非侵襲的に測定することを世界に先駆けて可能とした。

3. 効果

本測定キットは、平成12年10月に製造承認され、平成13年6月には保険収載を受け、医療現場で広く使用されつつある（図3）。

関節リウマチは慢性経過をとることから長期の治療を必要とし、高額な医療費を要している。本法により早期診断し、適切な治療を早期より開始することにより、関節の破壊・変形を最小限に食い止め、患者の身体機能障害を軽減し、クオリティー・オブ・ライフの改善と医療費削減に貢献するものと期待される。

一方、関節リウマチの滑膜に直接作用する分子標的治療が我が国を含む世界各国で開始されている。このような治療薬の効果判定には関節病変を非侵襲的に診断することが必須であり、本技術は関節リウマチに対する新規治療薬の開発分野でも役立つものと期待されている。

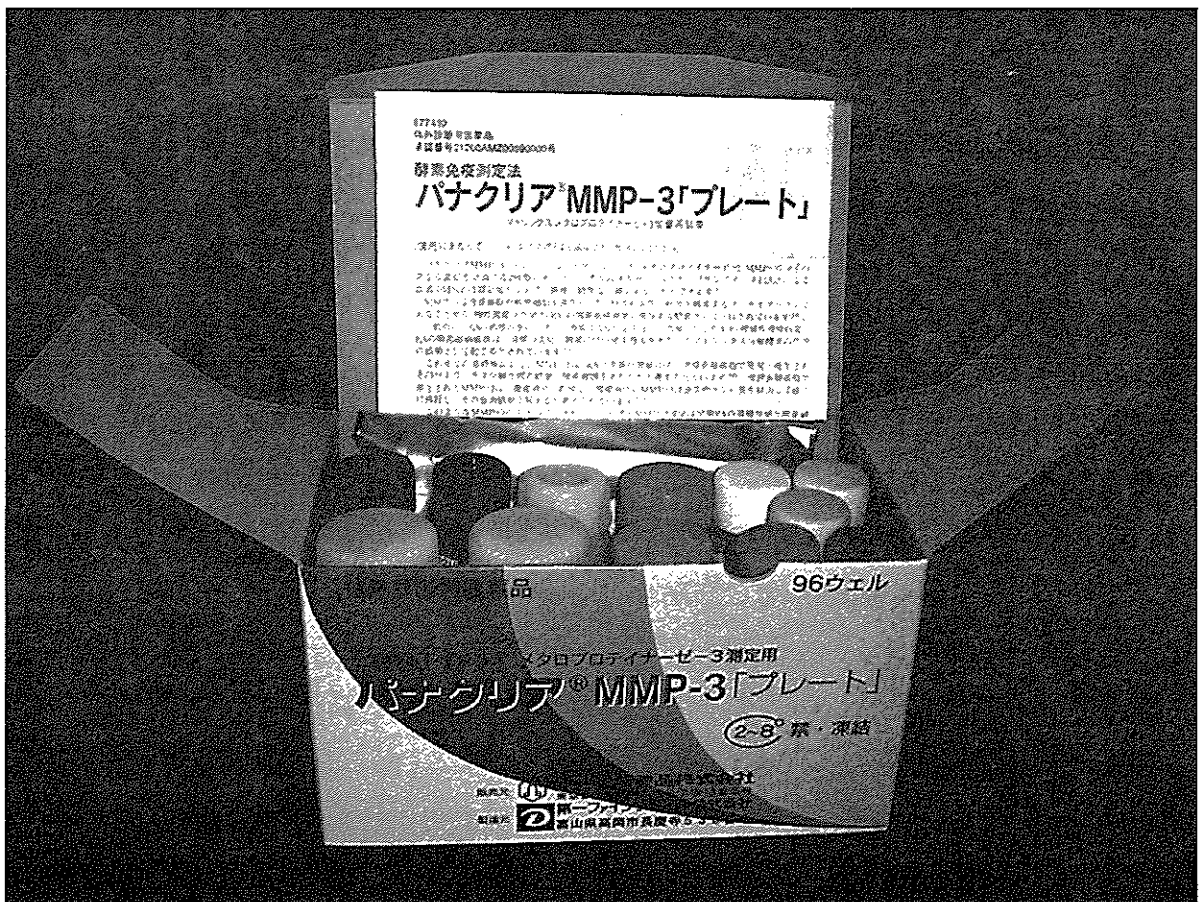


図3 パナクリアMMP-3測定キット