

論文内容要旨

論文題名 : Suppressive activity of glucosamine hydrochloride on nitric oxide production from synoviocytes *in vitro* (変形性膝関節症由来関節滑膜細胞の一酸化窒素産生に及ぼすグルコサミンの効果)

専攻領域名 : 基礎・臨床・統合医療領域

氏名 : 太田 千春

内容要旨

変形性膝関節症は関節のこわばり、腫脹、痛みから歩行困難に至り、最終的には関節の重度の変形から人工関節への置換が必要となる疾患である。本症は中高年の女性に好発し、我が国における患者数は約 3000 万人におよぶと推定されている整形外科領域では非常に重要な疾患の 1 つである。また、膝 OA はこのように罹患率が高いのみならず、高齢者の日常生活活動や生活の質(QOL)の低下を誘発することから、支援・介護サービス受給理由の第 2 位ともなっており、発症・進展予防や治療において今後より重要性が増す疾患であると考えられている。

本症の医療機関における治療では QOL の改善等を目的にヒアルロン酸やステロイドの関節内投与が行われている。一方、臨床症状の軽い患者が多用しているグルコサミンには本症の臨床症状緩和や病態の進展予防効果があることが示されているものの、その機序については不明な点が多い。

病態生化学的に膝 OA の発症・増悪化機序を検討すると、罹患関節内で産生されるフリーラジカルが重要な役割を果たしていることが示されている。そこで今回、膝 OA 患者由来の膝関節滑膜細胞(HFLS-OA)をグルコサミン(GH)存在下、膝 OA のバイオマーカーと考えられているペリオスチンで刺激し、当該細胞のフリーラジカル産生に及ぼす GH の効果を一酸化窒素(NO)産生を指標に検討した。

HFLS-OA(1×10^5 個)を各種濃度の GH 存在下、100ng/ml のペリオスチンで刺激した。24 時間後に培養上清を採取、NO 濃度をグリース法で測定したところ、細胞培養系に 1.0mg/ml の GH を添加しても NO 産生には全く抑制効果が認められなかったものの、1.5 mg/ml 以上の GH 添加では、NO 産生が統計学的に有意に抑制された。次に、HFLS-OA 細胞からの NO 産生に必須とされている転写因子 NF- κ B の活性化に及ぼす GH の効果を刺激後 4 時間目の細胞を対象に ELISA 法によって検討したところ、上記と同様に 1.5 mg/ml 以上の GH が NF- κ B の活性化を有意に抑制した。また、細胞培養系への 1.5 mg/ml 以上の GH 添加はペリオスチン刺激による iNOS mRNA 発現の増強をも有意に抑制した。

NO は生体の恒常性を維持するために必須の因子であるものの、多量に産生されるとヒド

ロキシラジカル等と反応し、極めて強い障害活性を有するパーオキシナイトライトに変化、生体組織を破壊することが知られている。したがって、本研究の結果は、GHの経口摂取によって関節滑膜細胞からの炎症性刺激によるNO産生が抑制され、その結果、NOによる関節組織の破壊が阻止され、膝OAの進行や症状緩和が誘導されている可能性があることを示唆している。