

## 論文内容要旨

### **Suppressive activity of chondroitin sulfate on periostin production by synoviocytes from knee osteoarthritis *in vitro***

(変形性膝関節症由来関節滑膜細胞のペリオスチン産生におよぼすコンドロイチンの効果)

保健医療学研究科臨床栄養領域

玉木大輔

【背景】変形性膝関節症(膝OA)は中高年の女性に好発する膝の痛み、腫脹、機能不全を主訴とする疾患で、我が国の患者数は約3000万人に及ぶとされる整形外科領域では重要な疾患の1つである。欧米諸国では、コンドロイチンやグルコサミンが膝OAの治療薬として使用され、これら物質の長期投与により病態の進行や疼痛が抑制されることが報告されている。また、わが国では医薬品ではないものの、上記物質が膝OAのサプリメントとして多用され、長期摂取によって疼痛の緩和や病態の進行抑制が起きることが知られているものの、その機序については十分に検討されていない。そこで今回、膝OA患者由来関節滑膜細胞(HFLS-OA)を用いて本症の発症や増悪化に重要な役割を果たしているペリオスチンの産生に及ぼすコンドロイチンの効果を細胞培養実験によって検討した。

【方法と結果】HFLS-OA $1 \times 10^5$ 個を5.0 to 50.0  $\mu\text{g/ml}$ のコンドロイチン存在下、10ng/mlのIL-13で刺激した。刺激48時間後に培養上清を採取、ペリオスチン濃度をELISA法で測定した。細胞培養系に5.0  $\mu\text{g/ml}$ のコンドロイチンを添加してもIL-13刺激によるペリオスチン産生には全く抑制効果が認められなかったものの、添加するコンドロイチン量を10.0  $\mu\text{g/ml}$ 以上にしたところ、ペリオスチン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IL-13刺激によるペリオスチン産生に必須とされている転写因子STAT-6の活性化に及ぼすコンドロイチンの効果をIL-13刺激後12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10.0  $\mu\text{g/ml}$ 以上のコンドロイチンがSTAT-6の活性化を有意に抑制した。また、コンドロイチンのペリオスチンmRNA発現に及ぼす効果をIL-13刺激24時間目の細胞を対象にRT-PCR法によって検討した。細胞培養系に10.0  $\mu\text{g/ml}$ 以上のコンドロイチンを添加するとIL-13刺激によって増加したペリオスチンmRNAの発現が統計学的に有意に抑制された。

【考察】ペリオスチンは炎症性刺激によって線維芽細胞や上皮細胞等の生体構成細胞から産生される分子量90KDaのタンパク質である。膝OA発症局所を組織学的に観察すると炎症反応のみならず、組織リモデリングと呼ばれるコラーゲンの変性や軟骨の線維化、軟骨組織への血管侵入等が認められ、本反応発現には細胞外マトリックス分解酵素が重要な役割を果たしている。関節内で産生されたペリオスチンは軟骨細胞に作用し、当該細胞のマトリックス分解酵素や炎症性サイトカイン産生能を増強することが知られている。また、欧米諸国ではコンドロイチンの有効血中濃度は約12 $\mu$ gとされている。したがって、本研究の結果は、コンドロイチン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ペリオスチンの産生が抑制され、その結果、関節の組織リモデリングの発現が阻止され、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。