

〈9〉変形性関節症の病態発現における脂質メディエーターの役割

Control of osteoarthritis development by lipid mediator

金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学 檜井 栄一

我が国において、X線診断による潜在的な変形性関節症(OA)患者は約3,000万人と推定されている。特に高齢女性に多く、70歳代の女性の約70%が発症しているとも言われている。OAは高齢女性の健康寿命短縮の大きな要因であるにも関わらず、同疾患に対する根本的な治療薬の開発は進んでいない。脂質メディエーターは生理活性をもつ脂質の総称であり、近年慢性炎症あるいは“がん”など様々な疾患発症との関連性が報告されている。プロスタグランジンE2(PGE2)は脂質メディエーターの一つであり、OA病態時の滑液中で増加していることが明らかになっている。しかしながらこれまでのところOA発症進展との関連性は詳細に解明されていない。そこで本研究では、OAモデルマウスを用いた*in vivo*解析と細胞を用いた*in vitro*解析を組み合わせることにより、PGE2とOA発症進展との関連性の解明を試みた。8週齢雄性マウスの内側半月板と内側側副靭帯を切離すことによりOAモデルマウスを製作し、関節組織におけるPGE2シグナル関連因子の遺伝子発現をqPCR法により探索した。その結果、PGE2の輸送体の一つであるSlcO2a1の発現が軟骨組織において著明に増加していることが明らかになった。そこで、軟骨細胞機能や分化へのSlcO2a1の機能的役割を探索する目的で、軟骨細胞において同遺伝子をノックダウンしたところ、Col2a1などの軟骨分化マーカー遺伝子の発現が著明に低下した。さらに、炎症性サイトカインを軟骨細胞に暴露したところSlcO2a1の発現上昇が認められた。以上の結果から、OAの関節軟骨組織において発現上昇するPGE2輸送体は、軟骨細胞の分化・成熟化を調節することによりOAの発症・進展に関与している可能性が示唆された。