

氏名(生年月日)	ムラタ ミナ子 村 田 三 奈 子
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2231 号
学位授与の日付	平成 15 年 9 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	A role for the interleukin-1 receptor in the pathway linking static mechanical compression to decreased proteoglycan synthesis in surface articular cartilage (静的圧力ストレス下でのプロテオグリカン合成抑制における interleukin-1 receptor の役割について)
主論文公表誌	Archives of Biochemistry and Biophysics 第 413 巻 第 2 号 229-235 頁 2003 年
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 達雄 (副査) 教授 小田 秀明, 内山 竹彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

荷重による軟骨への圧力負荷は、軟骨の機能性を保つ上で必須である。しかし、一定のサイクルでの動的圧力ストレスは、プロテオグリカン、Type II コラーゲン等の細胞外マトリックス合成を促進させる作用がある。一方、静的な持続圧力ストレスは細胞外マトリックス合成を阻害する作用を持つ。また、interleukin-1 (IL-1) が軟骨細胞外マトリックス合成抑制することが知られており、その作用発現パターンは、静的圧力ストレスにおけるものと類似していた。

以上より、本研究では静的圧力によるプロテオグリカン合成抑制における IL-1 シグナル伝達系の関与を検討した。

〔対象および方法〕

生後 2 週の仔牛関節軟骨より直径 4mm、厚さ 1mm の切片を作製し、圧力チャンバー (Bonassar et al) により、その厚さが 0.5mm まで減少した状態を 50% 圧力とし静的圧力負荷をかけた。負荷後、軟骨組織の [³⁵S] sulfate の細胞内取り込みを測定し、プロテオグリカン合成を検討した。さらに IL-1 receptor antagonist (ra) を投与し、プロテオグリカン合成抑制に対する効果を検討した。また、負荷後の軟骨組織より、total RNA を抽出し RT-PCR により IL-1 α および β , nitric oxide synthase (NOS) II mRNA の発現を観察した。

〔結果〕

プロテオグリカン合成抑制は 50% 圧力負荷で、過去の報告と一致し、約 40% の抑制を示した。またその結果は刺激 4 時間後に現れ、IL-1 α の軟骨刺激によるプロテオグリカン抑制のパターンと類似していた。

IL-1ra の存在下で 50% 圧力負荷をかけた結果は、プロテオグリカン合成抑制を有意に阻止するものであった。圧力をかけない状態、つまり 0% の状態では IL-1 ra によるプロテオグリカン合成促進は認められなかった。

IL-1 α および IL-1 β mRNA は 50% 圧力負荷 3 時間後に発現を認めた。また、NOS II mRNA は同様の 50% 圧力で 6 時間後に発現を認めた。

〔考察〕

圧力負荷によるプロテオグリカン合成抑制が IL-1 ra により回復したことから、IL-1 receptor が関与していることが示された。

プロテオグリカン合成抑制は圧力開始 4 時間後と比較的早期に発現しており、また IL-1 mRNA の発現は圧力開始 3 時間後であった。時間的に、圧力ストレスにより新規に合成された IL-1 による反応というよりは、むしろ、

圧力ストレスによる IL-1 receptor の賦活化が考えられた。もしくは、細胞内蓄積 IL-1 の放出によるか、細胞内反応の結果によるものが推察された。

また、新たに発現した IL-1 α および β は NOS II を誘導し、更にプロテオグリカン合成抑制を促進することが予想された。軟骨変性の一要因である圧力負荷が IL-1 receptor を介することが強く示唆された。

〔結論〕

IL-1 receptor が、静的圧力ストレスによるプロテオグリカン合成抑制に関与していると考えられた。

論 文 審 査 の 要 旨

関節軟骨への律動的圧力負荷は、細胞外マトリックスであるプロテオグリカン(PG)産生を促進させ、軟骨維持に重要である。一方、静的持続圧力は、PG産生を抑制する。本研究の目的は、静的圧力下 PG 合成抑制における IL-1 シグナル伝達系関与の検討である。

仔牛関節軟骨に静的圧力をかけ、PG 合成抑制モデルを作製し、IL-1 receptor antagonist (ra) を投与し、その効果を検討した。また、圧力ストレスをかけた軟骨における IL-1, NOS II mRNA の発現を観察した。静的圧力負荷による PG 合成抑制が IL-1 ra により回復したことより、圧力ストレスは IL-1 receptor を制御すると考えられた。また静的圧力は IL-1 を発現させ NOS II を誘導し、PG 合成を抑制することが示唆された。

これらの結果より、静的圧力負荷による PG 合成抑制は、IL-1 シグナル伝達系を介していることが明らかとなった。