

分担研究報告書
油症患者の関節症状に関する研究
—キヌレニン経路の関節炎への影響—

研究分担者 津嶋 秀俊 九州大学病院 整形外科 助教

研究要旨 油症患者が、発症初期より骨・関節症状を有することは報告されている。診断基準の参考所見より関節痛は含まれてはいないが、油症発症より 50 年が経過した現在においても、多くの油症患者が、骨・関節症状を訴えており、その病態を理解し、解決していくことが必要である。関節炎メカニズムの一つとしてキヌレニン経路に注目している。

A.研究目的

ダイオキシン類が運動器機能へ影響を及ぼすことは知られており、特に関節腫脹、関節痛は発症初期より発生する。2005 年の油症認定患者を対象に施行されたアンケート調査においては、72.5%の患者が何らかの関節痛を有していた。ダイオキシン類レベルと、関節痛特に膝関節痛との間には正の関連があると報告されている。ダイオキシン類の作用は aryl hydrocarbon receptor (AhR)を介して調節されている。ダイオキシン類を含む ligand が AhR に結合すると、核内に移行し、種々の因子が転写、産生されることになる。関節の腫脹や疼痛を惹起するのは滑膜の炎症であることが多いが、この関節内滑膜においても AhR が発現していることは知られている。AhR の ligand の一つにキヌレニン(KYN)がある。食事によって摂取された必須アミノ酸であるトリプトファン(Trp)の 99%は KYN に代謝される。この代謝経路はキヌレニン経路(Kynurenine Pathway: KP)とよばれ、Trp から KYN への代謝は、律速段階酵素であるインドレアミン 2,3-デオキシゲナーゼ (IDO)によって行われる。そして、IDO は IFN- γ 、

LPS や炎症性サイトカインによって活性化されることが知られている。変形性関節症 (Osteoarthritis: OA) や 関 節 リ ウ マ チ (Rheumatoid arthritis: RA)では IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IFN- γ 、IL-6 など炎症促進性サイトカインが上昇し、関節内において IDO の活性化、つまり KP が活性化されていると推測される。しかし、OA や RA における KYN, KP の役割についてはまだ明らかでない。

OA や RA など関節炎において、AhR の endogeneous ligand である KYN,および KYN 経路、その代謝産物の役割を明らかにすることを通して、油症の関節症状の病態の理解を深めることが、この研究の目的である。前回の報告より、KYN では軟骨基質である Acan の発現が減少し、基質分解酵素である MMP13 の発現が上昇していたことより、KYN は関節内において変性をもたらすと考えられた。今回は、KP 代謝産物の一つであるキヌレニン酸 (KYNA)に着目した。

B.研究計画・方法

まず、変形性膝関節症患者 (OA) の軟骨細胞を細胞培養した。これに、LPS 刺激を行

うことによって、KP が変化するかを調べた。同様に OA 滑膜細胞も培養し刺激を行った。軟骨細胞の合成因子(aggrecan など)や軟骨変性因子(MMP3、MMP13、ADAMTS 4 など)の遺伝子発現変化に関して PCR を用いて調べた。

C.研究結果

ヒト OA 軟骨培養細胞に対し LPS10ng/ml 24 時間刺激すると、KP 律速酵素である IDO 1 mRNA の発現は約 50 倍を呈していた。また LPS 刺激によって、炎症促進性サイトカイン IL-6、分解酵素 MMP13、ADAMTS4 の発現が亢進していることを確認できた。LPS に KYNA0.1mA を加えて刺激すると、LPS によって上昇した IL-6、MMP13、ADAMTS4 の発現が抑制されていた。OA 滑膜細胞にても同様のことを行ったが、軟骨細胞と同様の結果は得られなかった。

D. 考察

LPS によって、OA 軟骨細胞や滑膜細胞にて IDO は著明に発現上昇し、キヌレニン経路が亢進していることが考えられた。一方で、KP 代謝産物の一つである KYNA は、特に軟骨細胞において、LPS によって上昇した catabolic な因子を抑制する作用を有していることが示唆された。キヌレニン経路内の代謝産物によって、関節における作用が異なることが示唆された。

キヌレニン経路について、さらに詳細な検討を行い、関節炎の病態解明につなげたい。

E.結論

キヌレニン経路が OA 関節内に過剰に増加することは、軟骨変性など負の影響を及ぼす可能性がある。一方で、KP 内の代謝産物 KYNA は軟骨保護作用があることが示唆された。

F.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

G.知的財産権の出願・登録状況

なし