

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

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。

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endogenous 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。KPの簡略図をFigure1に示す。

B. 研究計画・方法

関節炎においては炎症が強く惹起されている。炎症状態においてキヌレニン経路の影響を調べるために、ヒト軟骨細胞を用いてKYNを中心としたトリプトファンの代謝産物を投与し、刺激を受けた軟骨細胞軟骨細胞の合成因子(aggreacan, Col2 など)、炎症促進サイトカイン IL-6、軟骨変性因子

(MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4,-5 など)の遺伝子発現変化を PCR にて解析する。また、炎症を強く惹起するリポポリサッカライド (LPS) 投与も同時に行い、その変化を調べた。軟骨細胞は OA 患者が人工関節置換術を施行された際の切除骨軟骨片より抽出した。

C. 研究結果

ヒト OA 軟骨細胞に LPS を投与すると、律速段階酵素 IDO1,2mRNA は著明に上昇しており、LPS によってキヌレニン経路は活性化していることが示された (Figure2A)。キヌレニン代謝産物で最も大量に産生されるとされる KYN 投与では、IL6 mRNA が KYN 濃度依存的に増加していた。

KYNA 単独投与では、100 μ M にて IL-6、基質分解酵素 MMP-3, -13 mRNA 発現は抑制されていた (Figure 2B)。LPS と KYNA の投与では、LPS で上昇した IL-6、MMP-3, -13 mRNA 発現は KYNA100 μ M にて抑制された (Figure2C)。

D. 考察

関節炎状態下の軟骨細胞において、キヌレニン経路は活性化している。AhR の endogeneous ligand として知られる KYN が軟骨細胞において、IL-6 を促進して catabolic な作用を有している可能性が示された。一方で、KYNA は濃度次第ではあるが、炎症を抑制する作用があることが示唆された。キヌレニン経路における代謝産物をコントロールできれば、関節炎を制御できる可能性がある

E. 結論

キヌレニン経路における KYNA は軟骨変性において正の影響を及ぼす可能性がある。

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

Figure1

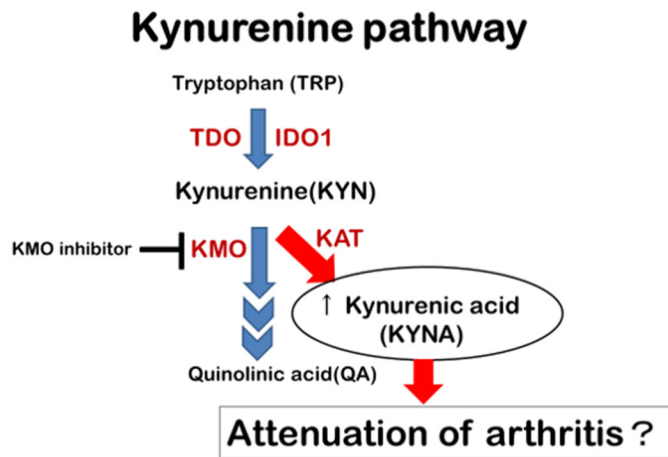
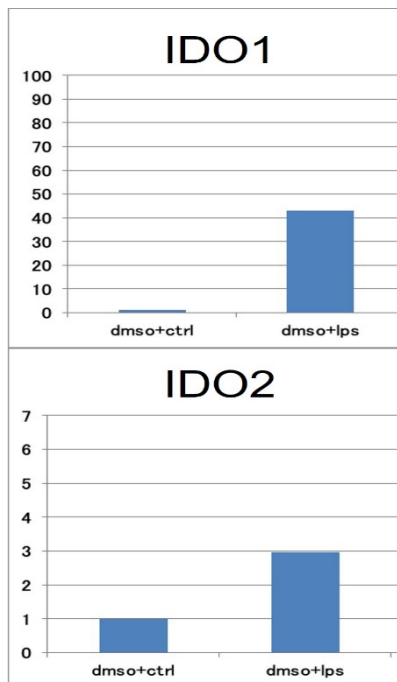
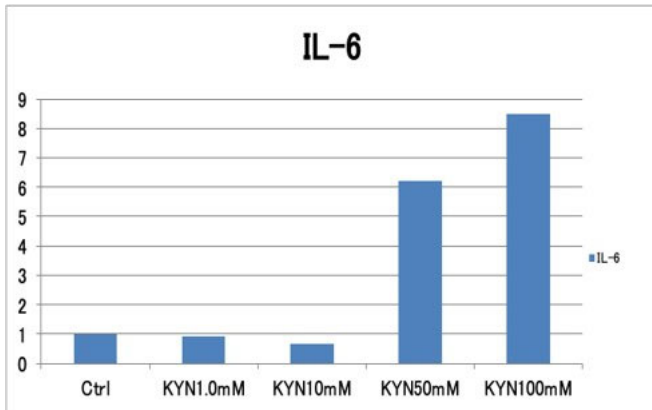


Figure2

A



B



C

