

## 機械的ストレスによる軟骨変性に対するヒアルロン酸の保護作用と細胞内情報伝達機構

中川 晃一

近畿大学医学部整形外科学教室

変形性関節症の治療薬としてヒアルロン酸 (hyaluronan, HA) の関節内注入療法が広く使用されている。しかしその作用機序については不明な部分が多い。当教室では変形性関節症の病因に機械的ストレスが重要な影響を及ぼすこと、活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) がその情報を伝達することを明らかにしてきた。そこで本研究では、HA の作用を機械的ストレスに対する軟骨細胞内情報伝達機構の側面より検討することとした。ウシ関節軟骨に対する圧迫負荷は ROS 産生を増加させ、type 2 collagen や aggrecan の遺伝子発現を抑制した。HA はこれらの基質合成能を回復させるとともに、ROS 産生を抑制した。基質合成調節因子である SOX9 は、圧迫負荷により発現量が減少し、HA 添加により回復した。この現象は抗 HA 受容体抗体にて打ち消された。また、圧迫負荷に伴う SOX9 の発現量の低下は Mitogen activated protein kinases (MAPK) の一つである P38の阻害剤添加でも回復

した。さらに、圧迫負荷によりリン酸化 P38, 蛋白質分解酵素 (matrix metalloproteinase, MMP) である MMP-13の発現が亢進し、HA 添加により抑制された。この過程にも HA 受容体および P38MAPK が関与することが示唆された。また、近年機械的ストレスと関連があると報告されている Rho キナーゼについても検討した。Rho キナーゼを活性化する Rho-GTP は、圧迫負荷により発現が亢進し、HA 添加により抑制された。さらに、Rho キナーゼ阻害剤の添加により、圧迫負荷に伴う P38・MMP-13の発現亢進が抑制された。

以上の結果より、軟骨細胞に対する機械的ストレスは ROS 合成亢進と Rho-GTP へと変換され、それぞれ基質合成抑制と MMP-13の産生促進となり、最終的に軟骨変性を惹起する。これに対して、HA はその受容体である CD44を介して ROS 産生抑制および Rho-GTP 抑制を来すことにより、軟骨保護作用を発揮している可能性が示唆された。