

氏 名	ソヘル モハマド ジュロビ Schel M Julovi
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2702 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Inhibition of Interleukin-1 β -Stimulated Production of Matrix Metalloproteinases by Hyaluronan via CD44 in Human Articular Cartilage. (ヒアルロン酸はCD44を介してヒト関節軟骨におけるインターロイキン-1 β 刺激によるマトリックスメタロプロテナーゼ産生を抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教授 鈴木 茂 彦 教授 月田 承一郎 教授 中村 孝志

論 文 内 容 の 要 旨

「目的」

変形性関節症 (OA) に対する治療として、膝関節にヒアルロン酸が投与されている。ヒアルロン酸関節内投与が疼痛改善などの点で有効であることが既に判明しているが、ヒアルロン酸の作用機序には未解明な点が多い。本研究では、ヒト関節軟骨においてインターロイキン-1 β (IL-1 β) 刺激によって亢進するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) に対するヒアルロン酸の抑制効果、並びにそのメカニズムに付いて検索した。

「方法」

①健常関節軟骨またはOA関節軟骨にIL-1 β を投与して、MMP産生を刺激した。②現在臨床で使用されている分子量800kDaのヒアルロン酸を用いて関節軟骨を前処置または同時処置して、IL-1 β により亢進するMMP産生に対する影響を調べた。③分泌されたMMPをimmunoblottingで、細胞内MMP合成を免疫蛍光染色で検索した。④関節軟骨片を蛍光標識ヒアルロン酸にて処理し、ヒアルロン酸の軟骨内侵入、軟骨細胞との結合について、組織学的に評価した。⑤抗CD44抗体で前処置して、ヒアルロン酸がIL-1 β に対して及ぼす効果に影響するか否かを調べた。

「結果」

①培養健常軟骨またはOA軟骨にヒアルロン酸を前投与または同時投与すると、IL-1 β 刺激で亢進するMMP-1, MMP-3, MMP-13の細胞内産生と細胞外への分泌が抑制された。②蛍光標識ヒアルロン酸は関節軟骨表面に蓄積することなく関節軟骨片の軟骨組織に侵入し、軟骨細胞と結合した。③抗CD44抗体で軟骨片を前処置すると、蛍光標識ヒアルロン酸と軟骨細胞との結合が阻害された。④抗CD44抗体で培養健常軟骨またはOA軟骨を前処置すると、IL-1 β によるMMP産生亢進をヒアルロン酸が抑制する効果が減弱した。⑤ヒアルロン酸の代わりに抗CD44抗体で前処置した場合でも、IL-1 β によるMMP産生亢進に対する抑制効果が見られた。

「考察」

OA, 関節リウマチに罹患した関節では、IL-1 β などの前炎症性サイトカインがMMPを誘導し関節破壊を引き起こすと考えられている。本研究の結果から、関節内に投与されたヒアルロン酸にはIL-1 β によるMMP産生を抑制し、OA, RAにおける関節破壊を防止する効果があることが示唆される。ヒアルロン酸の作用機序として従来唱えられてきたことは、ヒアルロン酸は軟骨表面でバリアーとして働き、IL-1 β などの侵入を阻害することで軟骨を保護するという作用機序であった。本研究の結果は、従来の作用機序に加えて、ヒアルロン酸がIL-1 β によるMMP産生を抑制する効果を発現するためには、軟骨に侵入したヒアルロン酸と軟骨細胞表面のCD44との結合が重要であることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

変形性関節症（OA）に対する治療に使用されているヒアルロン酸（HA）は臨床的に有効であることが判明しているが、HAの作用機序には未解明な点が多い。本研究では、ヒト関節軟骨においてインターロイキン- 1β （IL- 1β ）刺激によって亢進するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）に対するHAの抑制効果、並びにそのメカニズムに付いて検索した。培養健常軟骨またはOA軟骨にHAを前投与または同時投与すると、IL- 1β 刺激で亢進するMMP-1, MMP-3, MMP-13の細胞内産生と細胞外への分泌が抑制された。蛍光標識HAを投与すると、関節軟骨表面に沈着することなく関節軟骨片の軟骨組織に侵入し、軟骨細胞と結合することが判明した。その際、抗CD44抗体で関節軟骨片を前処置すると、蛍光標識HAと軟骨細胞との結合が阻害された。抗CD44抗体で培養健常軟骨またはOA軟骨を前処置すると、IL- 1β によるMMP産生亢進を抑制するHAの効果が減弱した。HAの代わりに抗CD44抗体で培養軟骨を前処置した場合でも、IL- 1β によるMMP産生亢進に対するHAの抑制効果が見られた。従って、関節内に投与されたHAは軟骨組織に侵入して軟骨細胞表面のCD44と結合し、IL- 1β によるMMP産生を抑制することが示唆された。OA、関節リウマチ（RA）では、IL- 1β などの炎症性サイトカインがMMPを誘導し関節破壊を引き起こすと考えられているため、HA投与によりOA、RAにおける関節破壊を防止する効果が期待できる。

本研究は、OA、RAに対するHA治療の有用性を支持するだけでなく、CD44結合を介してHAが作用するという新たな作用機序を提示した研究である。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

尚、本学位授与申請者は、平成16年2月2日実施の論文内容とそれに関した試問を受け、合格と認められたものである。