

学位論文抄録

関節軟骨変性の進行における小胞体ストレスの関与
(The Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress in the Progression of Articular Cartilage Degeneration)

高田 興志

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻運動骨格病態学

指導教員

水田 博志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻運動骨格病態学

学位論文抄録

[目的] 関節軟骨の変性は軟骨細胞アポトーシスと軟骨代謝の異常によって進行する。小胞体ストレスは細胞にアポトーシスを誘導することで様々な疾患に関与することが明らかにされているが、軟骨変性との関連性は詳細が不明である。本研究では軟骨変性の進行、軟骨細胞アポトーシス及び軟骨代謝に対して小胞体ストレスがどのように関与するかを検討した。

[方法] 変形性膝関節症患者から採取した変性軟骨、またはラット変形性関節症モデルの変性軟骨において、小胞体ストレス関連分子であるリン酸化 PERK (pPERK)、ユビキチン (Ub)、GRP78、CHOP 及びリン酸化 JNK (pJNK) の発現、CHOP mRNA 発現及び XBP1 mRNA スプライシングをそれぞれ免疫染色、real-time PCR 及び RT-PCR で解析し、cleaved caspase-3 に対する免疫染色と TUNEL 染色を行い、軟骨細胞アポトーシスを検出した。また、ヒト及びラットの培養軟骨細胞を小胞体ストレス誘発剤である tunicamycin で刺激して細胞アポトーシスを ELISA で評価し、CHOP、アグリカン、II 型コラーゲン及び MMP-13 の mRNA 発現と XBP1 mRNA スプライシングをそれぞれ real-time PCR と RT-PCR で解析した。

[結果] ヒト変性軟骨では変性度の増加と共に pPERK、Ub、CHOP、pJNK の陽性細胞率と CHOP mRNA 発現が増加した。XBP1 mRNA スプライシングは中等度の変性軟骨で増加したが、重度の変性軟骨では中等度よりも低下した。ラット変性軟骨においても変性の進行と共に pPERK、GRP78、CHOP 発現が増加した。ヒト変性軟骨の軟骨細胞アポトーシスは pPERK や CHOP と同様に変性度と相関して増加し、pPERK を発現する TUNEL 陽性の軟骨細胞が確認された。ヒト、ラットともに培養軟骨細胞では tunicamycin の濃度依存的に CHOP mRNA 発現とアポトーシスが増加したが、高濃度の tunicamycin では XBP1 mRNA スプライシングは減弱した。また、tunicamycin はアグリカンと II 型コラーゲンの mRNA 発現を抑制し、MMP-13 の mRNA 発現を増加した。

[考察] 小胞体ストレスは軟骨変性の進行と共に増加し、軟骨細胞アポトーシスと軟骨代謝の異常に関与することが示唆された。また、小胞体ストレスによる軟骨細胞のアポトーシス誘導には小胞体ストレス応答の保護的経路の低下とアポトーシス経路の増大が関与することが推測された。

[結論] 小胞体ストレスは軟骨細胞アポトーシスを介して軟骨変性に関与する。