

学位論文抄録

関節軟骨変性におけるC/EBP homologous proteinの役割
(The role of C/EBP homologous protein in cartilage degeneration)

上原 悠輔

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

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整形外科学

学位論文抄録

〔目的〕 日常臨床で多く遭遇する運動器疾患の一つである変形性膝関節症（膝 OA）は、軟骨変性を主体とした病態である。軟骨変性の病態における分子メカニズムは未だ十分に明らかにされていないが、近年小胞体ストレスとの関連性が指摘されている。我々は、ヒト OA 軟骨において、軟骨変性の進行とともに軟骨細胞のアポトーシスと小胞体ストレス性アポトーシスの誘導因子 C/EBP homologous protein (CHOP) の発現が増加することを報告した。しかし、軟骨変性における CHOP の直接的な役割は不明である。本研究の目的は、*Chop* 遺伝子欠損 (*Chop*^{-/-}) マウスの OA モデルと初代培養軟骨細胞を用いて、軟骨変性と軟骨細胞アポトーシスにおける CHOP の役割を明らかにすることである。

〔方法〕 野生型 (*Chop*^{+/+}) と *Chop*^{-/-} マウスに対して、内側側副靭帯切離と内側半月切除による OA モデルを作製し、軟骨変性、小胞体ストレスおよびアポトーシスの程度を評価した。また、両マウスの関節軟骨より単離した軟骨細胞に対して、小胞体ストレス誘導剤 Tunicamycin (TM) を投与後、小胞体ストレス、アポトーシスおよび軟骨細胞機能について評価した。

〔結果〕 マウス OA モデルにおいて、*Chop*^{+/+} マウスでは軟骨変性の進行とともに CHOP が増加し、小胞体ストレスマーカー GRP78 と XBP1s が増加した。また、変性に伴って、アポトーシスの誘導を示す断片化 DNA と活性型 caspase-3 が増加し、matrix metalloproteinase-13 (MMP13) の増加と II 型コラーゲン (COL2) の低下を認めた。*Chop*^{-/-} マウスでは、*Chop*^{+/+} マウスと比較して GRP78 と XBP1s に差はなかったが、軟骨変性の進行が抑制され、アポトーシスと MMP13 の増加、および COL2 の低下が抑制された。細胞培養系では、*Chop*^{+/+} マウスの軟骨細胞に TM を投与すると、*Chop*、*Grp78* および *Xbp1s* mRNA とアポトーシスが増加し、*Mmp13* mRNA の増加、および *Col2* とアグリカン (*Acan*) mRNA の低下を認めた。*Chop*^{-/-} マウスでは、*Chop*^{+/+} と比較して *Grp78* と *Xbp1s* mRNA の増加に差はなかったが、アポトーシスと *Mmp13* mRNA の増加、および *Col2* と *Acan* mRNA の低下が抑制された。

〔考察〕 *in vivo* において、*Chop*^{-/-} マウスではアポトーシスの抑制と同時に軟骨変性の進行が抑制されていたことから、*Chop* を介したアポトーシスが軟骨変性の進行に関与することが明らかとなった。また、*in vitro* において、*Chop*^{-/-} マウスでは小胞体ストレス性アポトーシスの抑制と同時に軟骨細胞の同化作用低下と異化作用亢進が抑制されていたことから、CHOP を介したアポトーシスが軟骨細胞機能に重要な役割を有することが示された。

〔結論〕 CHOP を介した小胞体ストレス性アポトーシスが軟骨変性の進行に寄与し、CHOP が OA の病態に重要な役割を担っていることが明らかとなった。