

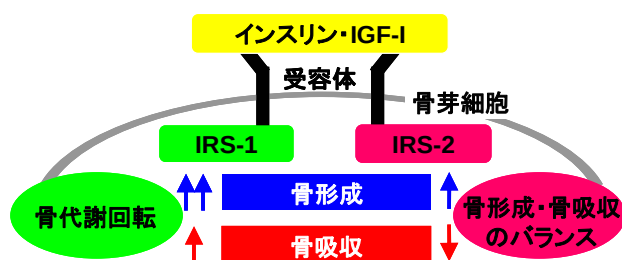
骨関節疾患への分子生物学的アプローチ

東京大学医学部 整形外科
川口浩

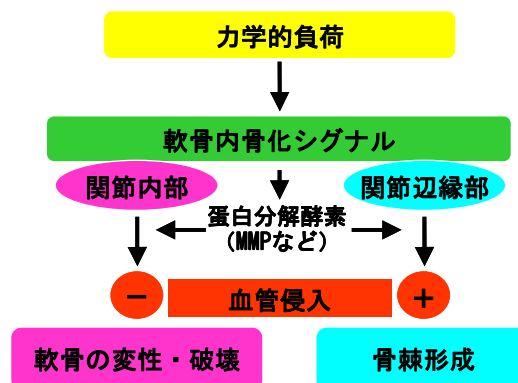
変形性関節症や骨粗鬆症などの骨関節疾患は、全国民の自覚症状の上位を占め、多くの高齢者の健康寿命を短縮させている疾患であるにも拘わらず、国民は骨関節疾患に対して良質な医療の提供を受けていない。これは運動疾患研究が国内外を通じて、メタボリックシンドロームに代表される他の生活習慣病に比べて明らかに遅れているからである。

私は従来より、マウスを用いた分子生物学的手法により、変形性関節症、骨粗鬆症、脊柱靱帯骨化症など骨関節疾患の病態・成因や骨折治癒の機序について解明を進め、治療標的となる分子を探索してきた。

脊椎疾患の一つに後縦靱帯骨化症（OPLL）という病気があり、この成因は分かっていなかった。ただ2型糖尿病に合併しやすいことが知られていたため、糖尿病のどの背景因子が骨化の程度と相関しているのかを、患者の血液サンプルを用いて研究していたところ、骨化に関係しているのはHbA1cや血糖値などの糖尿病の重症度ではなくインスリンの濃度であること、インスリンは血糖値を下げる作用以外に骨形成作用も持つことが明らかとなった。また、この作用はインスリンおよびインスリン様成長因子-I（IGF-I）の受容体基質であるIRS-1、IRS-2という2つの異なる分子を介したシグナルで説明できることを、それぞれのノックアウトマウスの解析から明らかにした。IRS-1は骨形成と骨吸収を共に上昇させることで骨代謝回転の維持に重要であるのに対し、IRS-2はこの両者のバランスを骨形成優位の状態に保つために重要だと考えられ、この両シグナルの総和として、インスリン・IGF-Iは強力な骨形成作用を持っていることが示された。



また、変形性関節症は、四肢・脊椎のすべての関節に起こり、患者さんも多く社会的ニーズも高い疾患である。関節軟骨の破壊と骨棘形成が病態であるが、力学的負荷の蓄積が危険因子である以外はその成因が分かっておらず、原因療法も開発されていない。そこでマウスの膝関節の靱帯を切断して力学的負荷を誘発する変形性関節症実験モデルを作成したところ、X型コラーゲン（COL10）、次いでマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が関節軟骨細胞で発現してくることが分かった。COL10もMMPも健全な関節軟骨には存在せず、小児期の成長板軟骨における軟骨内骨化の過程に現れる分子である。軟骨内骨化とは、無血管の軟骨基質に埋まっている軟骨細胞がCOL10を発現する肥大軟骨細胞に分化し、MMPなどの蛋白分解酵素を分泌して基質を溶かし血管を誘導することによって、軟骨組織から骨組織が形成される過程を指す。永久軟骨であるはずの関節軟骨においても、過度の力学的負荷の蓄積の結果、軟骨内骨化が起こるものと推察された。滑膜や靱帯に接して血管の侵入が可能な関節辺



縁では軟骨内骨化が起こって力学的要請に応じた骨棘が出来るが、関節の内部では血管侵入が届かないために骨化することなく軟骨の破壊だけで終わってしまうと考えている。事実、軟骨内骨化に重要な分子である Runx2 や carminerin などのノックアウトマウスに変形性関節症実験モデルを作成しても関節破壊や骨棘形成が抑制されていた。現在、軟骨内骨化制御分子の網羅的解析を行なって治療標的分子を見つけて、変形性関節症の原因療法の開発に繋がればと考えている。

外科医を取り巻く社会環境が厳しくなったといっても、自分がやった手術で患者が元気になっていくのを見るのは何事にも代えられない喜びである。しかしながら、臓器別の科では外科に対応した内科があるが、整形外科には整形内科がない。したがって、広範囲にわたる骨関節医療の外科的側面も内科的側面も整形外科が担当することになり、その未来を築く先進的な研究も整形外科の責任である。上記のような分子生物学的アプローチから骨関節疾患の根本的治療法の開発に繋がって行きたいと考えている。

参考文献

- Kawaguchi H, et. al. *J Clin Invest* 96: 539, 1995.
Kawaguchi H, et. al. *J Clin Invest* 96: 923, 1995.
Kuro-o M, Kawaguchi H, et. al. *Nature* 390: 45, 1997.
Kawaguchi H, et. al. *J Clin Invest* 104: 229, 1999.
Ogata N, Kawaguchi H, et. al. *J Clin Invest* 105: 935, 2000.
Akune T, Kawaguchi H, et. al. *J Cell Biol* 159: 147, 2002.
Kawano H, Kawaguchi H, et. al. *PNAS* 100: 9416, 2003.
Akune T, Kawaguchi H, et. al. *J Clin Invest* 113: 846, 2004.
Chikuda H, Kawaguchi H, et. al. *Genes Dev* 18: 2418, 2004.
Moro T, Kawaguchi H, et. al. *Nature Mater* 3: 829, 2004.
Kurosu H, Kawaguchi H, et. al. *Science* 309: 1829, 2005.
Yamada T, Kawaguchi H, et. al. *Nature Med* 12: 665, 2006.
Saito T, Kawaguchi H, et. al. *EMBO Rep* 8: 504, 2007.
Kugimiya F, Kawaguchi H, et. al. *PLoS ONE* 2: e837, 2007.
Kawamura N, Kawaguchi H, et. al. *PLoS ONE* 2: e1058, 2007.
Ohba S, Kawaguchi H, et. al. *Dev Cell* 14: 689, 2008.
Kawasaki Y, Kawaguchi H, et al. *J Clin Invest* 118: 2506, 2008.
Hirata M, Kawaguchi H et al. *PLoS ONE* 4: e4543, 2009.