



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

シナロピクリンによる軟骨分解及び合成の二重制御
に着目した代謝改善メカニズム

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-08-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 榎谷, 晃明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/56204

氏名（本籍）	榎谷 晃明（岐阜県）
学位の種類	博士（医科学）
学位授与番号	甲第 38 号
学位授与日付	平成 29 年 3 月 25 日
専攻	医療情報学専攻
学位論文題目	シナロピクリンによる軟骨分解及び合成の二重制御に着目した代謝改善メカニズム (Cynaropicrin is dual regulator for both degradation factors and synthesis factors in the cartilage metabolism)
学位論文審査委員	(主査) 教授 下澤 伸行 (副査) 教授 赤尾 幸博 (副査) 教授 稲垣 直樹 (副査) 教授 丹羽 雅之

論文内容の要旨

関節疾患の中でも変形性関節症（OA）はロコモティブシンドロームの代表的疾患であり、特に 40 歳以上を対象とした変形性膝関節症（KOA）の国内有病者数は 2530 万人（男性 860 万人、女性 1670 万人）と推計され、介護保険では要支援の原因疾患の第一位になっている。また、OA は発症メカニズムが解明されておらず、複数の因子が複雑に関与している為、根本的な治療法は存在していないが、軟骨の分解と合成による代謝のバランスが崩れ、病態の進行により疼痛を伴うことを特徴とし、QOL の低下に繋がっている。近年、Hypoxia-inducible factor-2 α （HIF-2 α ）とそれを誘導する炎症シグナルの活性化が中心的なターゲットであることが報告された。これまでに我々は、アーティチョーク（*Cynara scolymus* L., COMPOSITAE）葉抽出物及び、活性成分であるシナロピクリンに抗炎症効果を見出ししてきた。今回我々は、シナロピクリンの軟骨代謝改善に対する可能性を見出し、その詳細なメカニズムについて検討を行った。

まず、アーティチョーク葉抽出物に軟骨代謝改善効果が認められるかヒト軟骨細胞 OUMS27 を用いて評価を行った。その結果、アーティチョーク葉抽出物は Tumor Necrosis Factor- α （TNF- α ）によって誘導された軟骨基質の重要な分解因子 matrix metalloproteinase 13（MMP13）の発現亢進及び、軟骨基質の重要な構成因子 Aggrecan（ACAN）の発現低下に対して有意な改善が認められ、一方で細胞毒性は認められなかった。そこで、この効果がシナロピクリンによるものであるかを検討した結果、シナロピクリンの添加によって同様の有効性が認められ、細胞毒性は認められなかった。続いて、MMP13 の上流制御因子であり、軟骨分解の重要因子である HIF-2 α について検討を行った結果、TNF- α によって亢進した HIF-2 α の発現がシナロピクリンの添加によって有意に抑制された。同様に、ACAN の上流制御因子で、軟骨合成の重要因子である Sry-type high-mobility-group box 9（SOX9）についても検討を行った結果、TNF- α によって減少した Sox9 の発現が有意に改善した。そこで、HIF-2 α 及び、SOX9 の制御に関わる Nuclear Factor- κ B（NF- κ B）シグナルの活性化に対してシナロピクリンの効果を検討した結果、シナロピクリンは p65(RelA) の核内移行を抑制することによってシグナルの活性化を抑えることが分かった。さらに詳細な検討を行

った結果、シナロピクリンによる RelA の核内移行抑制は I κ B α のリン酸化抑制によるものであった。次に、このシナロピクリンによる I κ B α のリン酸化抑制が、TNF- α による刺激に限定的な効果であるかを検討するために、Interleukin-1 β (IL-1 β) 刺激による同様の試験を実施した結果、IL-1 β 刺激に対しても顕著な抑制効果が認められた。つまり、シナロピクリンによる NF- κ B シグナルの活性化に対する抑制効果は、リガンドやレセプターの種類に限定された作用ではないことが示唆された。

OA では複数のリガンドやメカニカルストレスなどの刺激によって NF- κ B のシグナル活性化が亢進していることが報告されていることから、シナロピクリンはこれらの刺激に限定されることなく、NF- κ B の過剰なシグナル活性化を正常化することが期待できる。すなわち、シナロピクリンは OA における過剰な軟骨基質分解と軟骨基質合成の低下に関して、両方を正常化することによる軟骨代謝の改善及び、予防が期待できる素材であると考えられた。

論文審査結果の要旨

本論文は、変形性関節症 (OA) の軟骨代謝異常に対するシナロピクリンの有効性をまとめたものである。

OA は関節軟骨の加齢変化を基盤に過度の力学的ストレスが加わることにより、軟骨の破壊が生じる疾患であり、健康寿命の延伸や QOL の向上を阻害する主要な要因となっている。しかし、現状では OA に対する画期的な改善策は存在していない。そこで、申請者らは、OA に関して報告されている NF- κ B シグナルの活性化による軟骨分解の亢進と軟骨合成の低下に着目して、シナロピクリンが軟骨の代謝異常に有効な素材となり得るか検討することを目的とした研究を行った。その結果、シナロピクリンは炎症性サイトカインによって誘導された軟骨分解制御因子 *HIF2 α* の亢進を有意に抑制し、同様に減少した軟骨合成制御因子 *SOX9* を有意に改善することを確認し、軟骨代謝改善の可能性が示唆された。

次いで、申請者らはシナロピクリンによる軟骨代謝改善のメカニズムとして、NF- κ B シグナルの活性化に着目し検討した結果、シナロピクリンは I κ B α のリン酸化を抑制することを新たに見出した。またそれは、TNF- α 及び IL-1 β といったリガンドの種類に限定されないことから、OA の特徴である複数の因子による NF- κ B シグナルの活性化といった問題に対しても有効な素材となり得る可能性が示唆された。これはさらに、OA の課題である過度な力学的ストレスや加齢に伴う活性酸素といった要因に対しても、シナロピクリンが有効であるかという発展性に繋がることから、博士論文として価値あるものと判定した。

最終試験結果の要旨

榎谷氏の学位論文の主要部分は審査付き論文として公表済みの一編の論文に基づくものであり、本論文が学位論文として完成された内容であることを確認した。

また、公聴会において、学位論文の内容に関する事項、すなわち、変形性関節症における疫学、現状の問題点、素材の選択に関するプロセス、シナロピクリンの有効性メカニズム、他のセスキテルペンラクトン類との比較考察、軟骨代謝異常に関わる遺伝子の選択、過剰な NF- κ B シグナル活性化の抑制に対する意義、さらに今後の研究の方向性や将来性などに関して諮問を行った。申請者からは十分な内容の回答が得られたので、博士 (医科学) の学位に適するものと判断し、最終試験に合格したと

判定した。

論文リスト

1. Teruaki Masutani, Yuka Tsuda Tanaka, Hiroyuki Kojima, Makoto Tsuboi, Akira Hara, Masayuki Niwa.
“Cynaropicrin is dual regulator for both degradation factors and synthesis factors in the cartilage metabolism.” *Life Sci.* **158**:70-77, 2016. 【Impact Factor: 2.685】