

「コンドロイチン硫酸の抗関節炎作用のメカニズム解明 に関する論文発表のお知らせ

当社は、東京薬科大学(東京都、八王子市)薬学部伊東晃教授と共同で、コンドロイチン硫酸の抗関節炎作用のメカニズムについて研究を行ってきました。

今回、コンドロイチン硫酸が炎症時の関節軟骨の破壊を抑制する結果が、日本薬学会が発行する「Biological & Pharmaceutical Bulletin volume 33 number 3」に掲載されましたのでお知らせします。

コンドロイチン硫酸は、変形性関節症において関節痛を軽減し、関節軟骨の減少を抑制する臨床成績が知られています。今回、ヒト由来の細胞において、関節炎モデル*でのコンドロイチン硫酸の作用を検討した結果、**軟骨細胞だけでなく、滑膜の細胞に対しても軟骨の破壊を抑制する作用があることを明らかにしました。**コンドロイチン硫酸が関節構造に対して管理・制御を行なう「**軟骨細胞**」および「**滑膜の細胞**」の両者に作用を示すことは、変形性関節症に対して有効な薬物であることを裏付ける結果となりました(図)。

(*変形性関節症の病態に関わる炎症性サイトカイン「IL-1s (インターロイキン-1ベータ)」により人為的に起こした試験管内炎症モデル)。



当社は、コンシューマーヘルスケア事業において、コンドロイチン製品を最重点領域として展開しております。今回、コンドロイチン硫酸の抗関節炎作用のメカニズムの一部を解明しましたが、今後ともコンドロイチン硫酸に関する研究を通じて、国内で約1000万人**ともいわれる変形性関節症の治療に貢献してまいります。

(**「介護予防の推進に向けた運動器疾患対策について」報告書P3、平成20年7月、介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会発行の厚生労働省報告書より)
論文の詳細は、別紙を参照下さい。

別紙【論文概要】

変形性関節症においては、関節炎による関節軟骨の破壊を起こすことで、日常生活活動に影響を及ぼす重大な障害を引き起こすことが明らかになっています。コンドロイチン硫酸は、変形性関節症において関節軟骨の減少を防ぐ臨床成績があります(Kahanら、2009)*1その作用メカニズムの1つとして、変形性関節症の病態に関わる炎症性サイトカイン「IL-1 β 」による関節軟骨の破壊を抑制することが、最近の動物由来の軟骨細胞を用いた試験で明らかにされました(Legendreら、2008)*2。一方、関節を包む滑膜は血管や神経が分布し、関節液を産生する組織です。滑膜はヒアルロン酸を分泌する滑膜線維芽細胞と、異物を捕食する貪食能を持つマクロファージ様細胞によって構成されていて、変形性関節症においてしばしば炎症を起こすことが知られています。

今回、著者らはヒト由来細胞を用いて、「IL-1 β 」による関節軟骨の破壊に対するコンドロイチン硫酸の作用を検討しました。その結果、軟骨細胞において軟骨破壊を抑制する効果を認めるとともに、滑膜線維芽細胞に起因した軟骨破壊を抑制する作用を示すことを明らかにしました。

【実験方法】

変形性関節症のモデルとして、アルギン酸ビーズで3次元培養したヒト由来「軟骨細胞」と「滑膜線維芽細胞」に、炎症性サイトカイン「IL-1 β 」を加えて、軟骨成分の分解並びに産生に及ぼす各種要因に対するコンドロイチン硫酸の影響を検討しました。

【実験結果及び考察】

1) 炎症時の軟骨細胞において、関節軟骨の主構成成分「アグリカンコアタンパク質」の分解酵素を抑制した。

コンドロイチン硫酸は、炎症性サイトカイン「IL-1 β 」によって増加した「アグリカンコアタンパク質」を分解する酵素「アグリカナーゼ-1(ADAMTS-4)」と「アグリカナーゼ-2(ADAMTS-5)」の遺伝子発現量を抑制しました。これにより、軟骨成分「アグリカンコアタンパク質」の分解が抑えられて、軟骨破壊を抑制すると考えられます。

2) 炎症時の軟骨細胞において、関節軟骨の主構成成分「アグリカンコアタンパク質」の産生を回復させた。

コンドロイチン硫酸は、「IL-1 β 」によって減少した「アグリカンコアタンパク質」の遺伝子発現量を回復しました。これにより、軟骨成分「アグリカンコアタンパク質」の産生が促進し、軟骨生成を回復すると考えられます。

3) 炎症時の軟骨細胞において、関節軟骨を構成する成分「コラーゲン」の分解酵素を抑制した。

コンドロイチン硫酸は、「IL-1 β 」によって増加したII型コラーゲンを分解する酵素「マトリックス・メタロプロテアーゼ-13(MMP-13)」の遺伝子発現量を抑制しました。これにより、軟骨成分「コラーゲン」の分解が抑制され、軟骨の破壊を抑制すると考えられます。

4) 炎症時の軟骨細胞において、軟骨成分を分解する酵素「アグリカナナーゼ」の阻害物質を回復した。

コンドロイチン硫酸は、「IL-1 β 」によって減少した「アグリカナナーゼ-1(ADAMTS-4)」と「アグリカナナーゼ-2(ADAMTS-5)」の阻害因子である「組織メタロプロテアーゼ阻害物質-3(TIMP-3)」の遺伝子発現量を回復しました。これにより、軟骨成分分解酵素「アグリカナナーゼ」の作用を抑えるTIMP-3量が回復して、軟骨破壊を抑制すると考えられます。

5) 炎症時の滑膜線維芽細胞において、関節軟骨の主構成成分「アグリカンコアタンパク質」の分解酵素を抑制した。

コンドロイチン硫酸は、「IL-1 β 」によって増加したアグリカンコアタンパク質を分解する酵素「アグリカナナーゼ-1(ADAMTS-4)」と「アグリカナナーゼ-2(ADAMTS-5)」の遺伝子発現量を抑制しました。これにより、コンドロイチン硫酸が滑膜の細胞にも作用し、軟骨成分「アグリカン」の分解が抑えられて、軟骨破壊を抑制すると考えられます。

6) 滑膜線維芽細胞において、コラーゲン分解酵素「マトリックス・メタロプロテアーゼ」の阻害物質を増加した。

コンドロイチン硫酸は、II型コラーゲンを分解する酵素「マトリックス・メタロプロテアーゼ(MMP)」の阻害因子である「組織メタロプロテアーゼ阻害物質-1 (TIMP-1)」のタンパク質産生量を増加しました(この実験では「IL-1 β 」は加えていません)。これにより、軟骨成分「コラーゲン」の分解が抑制され、軟骨の破壊を抑制すると考えられます。

【まとめ】

したがって、今回の報告の学術上のトピックスは以下の点になります。

- (1) 軟骨細胞に対して、コンドロイチン硫酸がIL-1 β による関節軟骨の破壊を抑制する作用をヒト培養細胞で初めて確認したこと。
- (2) コンドロイチン硫酸が関節軟骨の破壊を抑制する作用を、ヒト滑膜線維芽細胞で初めて確認したこと。

なお、コンドロイチン硫酸はヒト滑膜線維芽細胞に対して上記(2)の作用とは別の作用、すなわち、「IL-1 β 」刺激下のヒアルロン酸の産生作用に対し、より高分子のヒアルロン酸の合成を促進することが明らかにされています(David-Raoudiら、2009) *3。

【参考資料】

*1 : Kahan A. et al, Arthritis & Rheumatism 2009;60(2) :524-533.

*2 : Legendre F. et al, Osteoarthritis and Cartilage. 2008; 16(1) :105-114.

*3 :David-Raoudi M, et al, Arthritis & Rheumatism .2009;60(3) :760-770.

用語説明

【コンドロイチン硫酸について】

コンドロイチン硫酸は、1861年にドイツの化学者フィッシャーによって、牛の軟骨から発見された高分子の糖鎖物質です。その多糖構造の中に硫酸基を多数持つ構造のため、非常に高い保水力を示します。また、結合組織の構成成分として高等動物の体内のほとんどすべての組織(特に軟骨、角膜、皮膚)にプロテオグリカン(ムコ多糖:糖鎖がコアとなるタンパク質に結合した複合体)として存在し、細胞外でのさまざまな生理機能を調整する生体成分として知られています。日本では1950年代後半から代謝性医薬品、眼科用医薬品として使用されています。1990年代後半以降は、国際的にコンドロイチン硫酸の変形性関節症に対する検討が相次いで報告され、ヨーロッパでも医薬品として、多くのクリニックで使用されています。

【関節の構造について】

関節では骨と骨の接触面を軟骨が覆い、その間を満たす関節液を保つために滑膜が覆っています。この関節軟骨は「軟骨細胞」と、支持組織である「コラーゲン」、「ヒアルロン酸」、およびコンドロイチン硫酸を含む「アグリカン」で構成されています。「軟骨細胞」は関節構造と機能に対して維持・管理を行っています。支持組織はコラーゲン線維を枠組みとし、これにヒアルロン酸の芯に数多くのアグリカンが結合したスポンジが詰まっている構造です。アグリカンは、「コアタンパク質」に「コンドロイチン硫酸」の長い糖鎖がクシ状に多数結合した構造(図)で、このコンドロイチン硫酸の高い保水力(拡大図:図中の○は水分を表す)が、関節軟骨にかかる強い力に対して十分なクッション性能を発揮する理由です。また、滑膜は潤滑油の役割を果たすヒアルロン酸を産生するとともに、有害物を除いて関節液を保持します。「滑膜の細胞」は、この維持・管理を行っています。

関節軟骨支持組織の構造及び機能

