

## S9

## 関節リウマチの血管新生とヒアルロン酸

森田育男

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学)

関節リウマチは骨破壊を伴う慢性炎症であるが、その病態には血管新生が深く関与していることが知られている。現在まで、関節リウマチと関係する血管新生因子として Prostaglandin E2 (PGE2), Interleukin (IL)-8, basicFGF, Vascular endothelial growth factor (VEGF) などが知られているが、特に VEGF に関心が集まっている。一方、ヒアルロン酸は関節リウマチ治療薬として繁用されているが、その作用点は主にその粘性にあると考えられてきた。最近、ヒアルロニナーゼで分解された低分子ヒアルロン酸には固形腫瘍における血管新生を促進する作用があることが明らかとなり、ヒアルロン酸と血管新生との関係の複雑さが指摘されるようになった。そこで、本シンポジウムでは患者より単離、培養した滑膜細胞を用いて、関節リウマチの血管新生とヒアルロン酸との関係に関し言及する。当大学整形外科にて膝関節手術を施行した患者より滑膜を採取し、コラゲナーゼ処理にて細胞を採取し培養に移した。実験には初期培養（主に A type と D type）、5—7代継代培養（主に B type）の細胞を用い、その PGE2 産生量、血管新生促進能、VEGF 産生などを調べるとともに、血管新生におけるヒアルロン酸の影響を調べた。その結果、滑膜細胞に IL-1 を処理すると PGE2 が産生されるが、この PGE2 産生酵素は初期培養と継代培養では異なっていること（初期：COX-1、継代：COX-2）、またヒアルロン酸は COX-1 誘導を抑制することが明らかとなった。一方、血管新生促進作用は継代培養の培養液で強く認められること、またその作用には血管内皮細胞膜上の VEGF 受容体である KDR の up-regulation が関係していることが明らかとなった。さらに、ヒアルロン酸は血管内皮細胞に直接作用し、血管新生に影響を与えていることが明らかとなったが、興味深いことに、その作用はその分子量に依存し、低分子で促進、高分子で抑制であった。この高分子ヒアルロン酸の抑制効果は VEGF 添加時にも認められるとともに、CD44 中和抗体においても 50% の回復しか認められなかった。以上の結果より、高分子ヒアルロン酸は滑膜細胞に作用し、血管新生因子である PGE2 産生を抑制するとともに、血管内皮細胞に作用して血管新生を直接抑制する作用があることが明らかとなった。

本シンポジウムでは、これらの結果について述べるとともに、滑膜細胞におけるヒアルロニナーゼや、VEGF 受容体である KDR の産生調節に関しても言及する。

共同研究者、小野寺光江、堀内陽子、室田誠逸（東京医科歯科大学大学院分子細胞機能学）

宗田 大（東京医科歯科大学医学部整形外科）、宮崎匡輔（生化学工業）

Effect of hyaluronic acid on angiogenesis in inflamed arthritis

Ikuo Morita, Ph.D.

Associate Professor, Cellular Physiological Chemistry

Graduate School,

Tokyo Medical and Dental University