

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591754

研究課題名（和文） メタボリックシンドロームに伴う関節軟骨変性の分子機構解析

研究課題名（英文） Molecular analysis of the mechanisms for articular cartilage degeneration induced by metabolic syndrome

研究代表者

加藤 剛（KOTO TSUYOSHI）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80447490

研究成果の概要（和文）：食欲衝動を抑制するペプチドホルモンであるレプチンを欠損し、高度な肥満な肥満を呈する ob/ob マウスの関節軟骨を組織学的に精査したところ、ob/ob マウスの膝関節は若年にて高度な変形性関節症、すなわち加齢変化が加速されていることを呈することを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Leptin deficiency apparently affected articular chondrocyte metabolism independent of the effect of mechanical stress alteration or sympathetic nerve regulation.

交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2007 年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 2008 年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 2009 年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 年度      |           |           |           |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

## 1. 研究開始当初の背景

変形性関節症は加齢と共に関節軟骨が変性する疾患であるが、その病態はなお不明な点が多い。肥満は変形性関節症の危険因子のひとつであるが、必ずしも体重負荷によるメカニカルストレスのみでは説明できない現象もあり、関節軟骨変性の発生機序は明らかでない。カロリー過剰摂取に起因する内臓脂肪肥満により、高血圧、動脈硬化などの症状を呈するメタボリックシンドロームではインスリン抵抗性、およびレプチン

抵抗性を呈するが、これらの代謝異常と軟骨老化の関連は不明である。

## 2. 研究の目的

メタボリックシンドロームのモデルマウスである ob/ob マウス(レプチン機能低下)の解析を中心として、肥満、特に糖質代謝、脂肪代謝と軟骨老化/変性の関連を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

#### ob/ob マウスの解析

ob/ob マウスを飼育し、加齢に伴ってレントゲン撮影を行い、経時的に屠殺して膝関節の組織学的評価を行い野生型と比較する。体重負荷による寄与、交感神経の寄与を考慮し、前者については尾椎懸垂、後者については交感神経刺激薬の isoproterenol を投与し、膝関節軟骨の表現型を比較する。高脂肪食負荷による変形性膝関節症モデルの作成

C57Bl6 マウスに対して高脂肪食を与え、肥満状態とする。経時的に屠殺し膝関節の組織学的評価を行いコントロールと比較する。

#### 4. 研究成果

ob/ob マウス、および高脂肪食負荷マウスにおいて関節軟骨変性が認められた。これは尾椎懸垂による下肢免荷や交感神経刺激薬の影響を受けないことからメカニカルストレスや交感神経制御とは独立した軟骨変性制御経路の存在が示唆された。

高脂肪食負荷によって、経時的にマウス変形性膝関節症を誘発させることに成功した。高脂肪食負荷後1ヶ月から膝関節周囲の脂肪増殖が認められ、負荷後3ヶ月にて明らかな骨棘形成、軟骨細胞死などが認められた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

T. Kato, H. OCHI, S. Takeda, K. Tsuji, D. Koga, Y. Hara, M. Tagawa, K. Shinomiya, Y. Asou

Leptin regulation of articular chondrocyte is independent of mechanical stress or sympathetic nerve stimulation.

2009年9月 米国骨代謝学会

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

加藤 剛 (KOTO TSUYOSHI)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：80447490

##### (2) 研究分担者

麻生 義則 (ASO YOSHINORI)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・寄附講座講師  
研究者番号：50345279

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

