

## 関節炎軟骨の細胞外マトリックス分解における MMP および ADAMTS の役割

---

中村 博幸  
東京医科歯科大学

関節破壊においてプロテオグリカンは最初の標的であり、とくに関節軟骨においてももっとも豊富なプロテオグリカンであるアグリカンの分解は関節炎の重要なステップである。これまでアグリカン分解活性をもつ ADAMTS5 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 5)が関節破壊において重要であると報告されてきた。近年わたしたちは TIMP3 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3)が ADAMTS4 と 5 を阻害することを見出し、今回さらに、変異体 TIMP3 (-1AlaTIMP3) を作製し同様に ADAMTS4 と 5 を阻害することを確認した。

しかし、この変異体 TIMP3 は本来 TIMP3 がもつ MMP (Matrix Metalloproteinase)に対する阻害活性を失い、ADAMTS に特異的であった。そこで、関節症での MMP と ADAMTS の役割を明らかにするために、II 型コラーゲンプロモーターを用いて TIMP3 と変異体 TIMP3(-1AlaTIMP3)が軟骨細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製した。これらのマウスで変形性関節症を誘導し、関節破壊抑制効果を観察した。関節破壊抑制には ADAMTS の阻害が重要であり、一部の MMP は関節炎を防御する働きを持つ可能性が新たに示唆された。