

第22回プロテオグリカンフォーラム

運動刺激は関節軟骨で CREB シグナル経路を介して *Prg4* の発現を促進する

○^{1,2}小川 寛恭、²Andrew Lassar

1. 岐阜大学整形外科
2. Dept. of BCMP, Harvard Medical School

Prg4 遺伝子にコードされるプロテオグリカン、ルブリシンは、関節軟骨表層細胞や滑膜細胞から分泌され関節軟骨表面の摩擦低減及び保護作用を有すると考えられている。その発現は運動刺激により増加する事が知られているが、運動刺激がどのようなシグナル経路で *Prg4* の発現を制御しているかは不明である。本研究の目的はこのシグナル経路を明らかにする事である。

方法 生体内で運動刺激による *Prg4* の発現変化を観察するため *Prg4* レポーターマウス (*Prg4*^{GFPCreERT2/+}; *Rosa26*^{flx1acZ/+}) を作製した。ランニングホイール付きケージで飼育し、膝関節軟骨を X-Gal 染色および免疫組織染色で観察した。マウス初代軟骨細胞をロータリーシェイカー上で培養することで Fluid Flow Shear Stress (FFSS) を与えた。

結果 マウスを1ヶ月間自発走行させると膝関節軟骨で *Prg4* 発現細胞は2倍に増加した。細胞実験において、FFSS は PGE2、PTHrP、ATP のパラクライン効果により Gs-cAMP-PKA シグナル経路及び Ca⁺⁺-CRTCI シグナル経路を介して CREB を活性化し *Prg4* の発現を促進した。FFSS によるシグナル分子の変化が自発走行マウスの膝関節軟骨でも観察されたことから、自発走行マウスの関節内においても FFSS が *Prg4* を発現する同様のメカニズムが引き起こされていると考えられた。

考察 本研究において、物理的刺激が分子シグナルに変換されるメカニズムの一端が明らかとなった。このシグナル経路の解明は、軟骨保護作用を有する *Prg4* の発現を制御する新たな変形性関節症治療薬や理学療法の開発に貢献すると期待される。