

学 位 論 文 要 旨

氏 名 村田 幸佑



論文題目「Osteoarthritis patients with high haemoglobin A1c have increased
Toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase-13 expression in the synovium
(HbA1c 高値の変形性膝関節症の滑膜組織では Toll-like receptor-4 と MMP-13 が
亢進している)

指 導 教 授 承 認 印

高 相 昭 子



Osteoarthritis patients with high haemoglobin A1c have increased Toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase-13 expression in the synovium (HbA1c 高値の変形性膝関節症の滑膜組織では Toll-like receptor-4 と MMP-13 が亢進している)

氏名 村田 幸佑

(以下要旨本文)

目的：いくつかの疫学的研究により、変形性膝関節症（KOA）の危険因子として糖尿病（DM）が特定されているが、そのメカニズムは完全には解明されていない。一方、Toll-like receptor 4 (TLR4) は DM において病理学的に重要な役割を果たすことが報告されている。TLR4 は関節組織にも発現し、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の調節を介して炎症と異化反応を誘発し、病理学的に OA に寄与することが報告されている。しかし、DM の KOA 患者で TLR4 の発現が上昇するかどうかは明らかになっていない。本研究では TLR4 と MMP の発現は、糖尿病性病変のある KOA 患者の滑膜組織（SYN）で増加する可能性があるとの仮説を立て、ヘモグロビン A1c（HbA1c）濃度が高い KOA 患者と正常範囲の KOA 患者の SYN における TLR および MMP の発現を調査した。

患者と方法：当院にて KOA と診断され、人工膝関節全置換術が施行された患者（男性 38 人と女性 133 人）の SYN を調べた。SYN サンプルは、手術中に術側膝から採取した。患者は、HbA1c 濃度（HbA1c \geq 6.5 および HbA1c <6.5）に基づいて 2 群に分けた。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）を使用して、2 つのグループ間の患者の SYN における TLR（TLR2、TLR4）と MMP（MMP3 および MMP13）の発現を比較した。さらに、世界保健機関のボディ・マスインデックス（BMI）に基づいた肥満分類（正常、過体重、肥満）を用いて患者をグループ化し、これらのグループ間で TLR2、TLR4、MMP3、および MMP13 の発現を比較した。

また、8 人の患者に由来する SYN から細胞分離・培養し、MMP13mRNA の発現および MMP13 タンパク質産生に対する TLR4 アゴニストであるリポ多糖（LPS）の効果を調査した。SYN 細胞を 1 週間培養し、LPS または溶媒対照群（培地のみ）で 24 時間 SYN 細胞を刺激し、定量 PCR 法で計測した。細胞上清中の MMP13 タンパク質濃度は、ELISA を用いて分析した。

結果：HbA1c \geq 6.5 グループの TLR4 および MMP13 の発現は、HbA1c <6.5 グループの発現と比較して有意に上昇した。対照的に、TLR2 と MMP3 の発現レベルはグループ間で有意な差は認められなかった。TLR2、TLR4、MMP2、MMP3、MMP9、および MMP13 の発現レベルは、正常群、過体重群、および肥満群の間に有意な差は認められなかった。SYN 細胞における MMP13mRNA および MMP13 タンパク質レベルは、溶媒対照群と比較して LPS での刺激後に有意に上昇した。

考察：TLR2 および TLR4 の発現は、DM 患者の脂肪組織や骨格筋などのインスリン抵抗性の標

的組織で上昇することが示されている。本研究でも、HbA1c 濃度が高い KOA 患者の SYN で TLR4 の発現が上昇した。TLR4 は炎症性および異化反応に関連しており、HbA1c 濃度が高い KOA 患者の SYN での TLR4 発現の上昇は OA 病理に関連している可能性がある。

また、TLR4 シグナル伝達は、MMP13.34 を介した異化反応に関連している。臨床研究では、MMP13 レベルの上昇が軟骨の劣化に寄与する可能性があることが示されている。

結論：TLR4 と MMP13 は、HbA1c 濃度が高い KOA 患者の滑膜で上昇した。TLR4/MMP13 は DM 患者における OA 進行に関与しているかもしれない。