

成和記念財団研究奨励 A を受賞して

張 成 虎 （東京大学医学部附属病院 整形外科）

この度は大変栄誉ある賞を賜り誠にありがとうございます。

ご多忙の中ご尽力頂いた選考委員会および財団関係者の先生方に深く感謝申し上げます。

近年日本の高齢化社会は凄まじい速度で進行しており、日本政府は2025年には人口の1/4が75歳以上という人類史上遭遇したことの無い超高齢化社会に突入すると報告しております。厚生労働省の国民生活基礎調査において高齢者が要支援の状態になる原因の第一は関節疾患であり、その中でも変形性関節症はADL、QOLを低下せしめ要介護の原因となるロコモティブシンドロームの最大の原因となっております。そのような状況の中で変形性関節症に対する新規治療法の開発は日本社会の喫緊の課題となっております。しかし、変形性関節症の発症機序の分子生物学的なメカニズムの多くは未だに解明されておらず、特に変形性関節症の最も大きな原因と言われている過剰な力学的負荷による軟骨変性機序に関しては多くが未解明のままです。

現在まで我々はこのテーマに挑むべく、マウスの軟骨細胞に過剰な伸展負荷や3次元的な静水圧負荷を与えて網羅的な遺伝子解析の末、過剰なメカニカルストレスで発現が上昇し関節軟骨に破壊的に作用する Gremlin-1(GREM1)という分泌蛋白に着目してきました。*in vivo* や *in vitro* の実験で GREM1 は NF κ B シグナルを介して関節軟骨に破壊的に作用することがわかり、また、上流解析では過剰なメカニカルストレスが Rac-1-ROS-NF κ B シグナルを介して GREM1 の発現を促すことが明らかとなりました。

本研究ではこれまでの研究を背景に GREM1 をターゲットとした治療開発につなげることを目標とします。GREM1 の発現解析、機能解析を実際に手術で得られる変形性関節症、関節リウマチ患者の手術検体を用いて *in vitro*、*ex vivo* のレベルで実施します。また、GREM1-VEGFR2-NF- κ B シグナルの市販の各種阻害剤、アンタゴニスト、中和抗体を用いた予備実験をヒト検体やマウス初代軟骨細胞などを用いて実施し、軟骨破壊作用を抑制できるデータが得られれば、マウス変形性関節症モデル、コラーゲン抗体誘導性関節炎モデルを用いて生体レベルで検証する予定です。有望なものに関しては実用化に向けたさらなる基礎検討へと繋がります。

現在まで知られている過剰な力学的負荷に伴う軟骨変性機序の関連分子の中に、渉猟しうる限り分泌蛋白の報告はありません。特定の分泌蛋白が力学的負荷を生体内のシグナルに変換するメカニズムは学術的にもとても興味深いと考えます。また、治療法開発の観点からも転写因子や炎症性サイトカインなどに比べてターゲットを絞りやすく、中和抗体や

アンタゴニストなどその働きを抑制する手段も多く用意できることから、より安全で効率のよい新規治療法の開発が進むことが予想されます。本研究は過剰な力学的負荷が軟骨変性をきたす新しいメカノトランスダクションパスウェイを明らかにするものであり、さらに分泌蛋白GREM1を介した関節軟骨における新規のシグナル経路を画期的な治療法開発へ繋げるという点で他に類を見ない独創的な研究になると考えております。

本研究が変形性関節症の治療法開発の一助となることを願っております。

最後に、これまでの研究を支えてくださった方々に感謝するとともに、今回の受賞を励みに一層の努力を以て参ります。今後ともご指導、ご鞭撻の程何卒よろしくお願い申し上げます。

