

「コンドロイチン硫酸合成不全による骨疾患の発症メカニズムの解明」

研究者名：水本 秀二
 所属・役職：北海道大学大学院先端生命科学研究院
 博士研究員
 共同研究者：

T-1-1	研究分野 医学系研究領域	研究キーワード コンドロイチン硫酸 プロテオグリカン 骨疾患
-------	-----------------	-----------------------------------------

背景・目的

コンドロイチン硫酸は生体内で軟骨に豊富に存在し、関節では水分保持やクッションの役割を担っている。しかし、加齢や骨の疾病とともにコンドロイチン硫酸の合成量は低下し、スムースな運動機能に障害を受ける。最近申請者らは、コンドロイチン硫酸の合成に関わる硫酸基転移酵素の遺伝子変異によって、脊椎・骨端異形成症が引き起こされることを見つけた。この疾患は、進行性脊柱後側弯症・関節炎・関節拘縮・関節脱臼を特徴とし、高齢者に多い変形性関節症や関節リウマチの疾患と似ている部分がある。現在日本で問題となっている高齢者の関節炎は、患者数としては推定一千万人も存在すると考えられており、運動機能の低下によるQOLの低下が問題となっている。その原因の一つとしてコラーゲンやプロテオグリカンなどのマトリックスタンパク質の減少が考えられているが、不明な点が多い。したがって、コンドロイチン硫酸の合成異常で発症する遺伝病の脊椎・骨端異形成症および変形性関節症の発症機序の解明は、これらの疾患の治療法の開発へと繋がると予想され、患者数も増加する高齢化社会における波及効果は計り知れない。

研究の成果

サメ軟骨由来コンドロイチン硫酸を固相化したアフィニティカラムを作製し、軟骨細胞由來の培養上清を供じ、コンドロイチン硫酸に結合するタンパク質の同定を試みたところ、SDS-PAGEで40kDa付近にコンドロイチン硫酸結合タンパク質と考えられるバンドを検出した。質量分析器(MALDI-TO/MS)でそのタンパク質の同定を試みたが、現在のところ、その同定には至っていない。しかしながら、海外の研究グループらと共同で、プロテオグリカン上の糖鎖の合成不全によって、先天性脱臼症と心臓の弁の形成不全を示す遺伝病の原因がコンドロイチン硫酸/デルマタン硫酸鎖の生合成に関わるグルクロン酸転移酵素-Iの変異によって引き起こされることを見出し、Cell Pressの一誌であるAmerican Journal of Human Geneticsに発表した。

将来展望

コンドロイチン硫酸が関わる骨系統疾患の発症のメカニズムがさらに解明されれば、高齢社会で問題となっている膝関節炎(特に変形性関節症、リウマチ関節)の患者さんのQOLの向上が期待される。また、実際の患者さんへの新しい治療法の可能性が期待され、遺伝子診断(あるいは糖鎖診断)によって、乳児の初期に診断できれば、対処療法によって、疾患の進行を抑制できるかもしれない。

また、コンドロイチン硫酸を含む医薬品・健康食品の市場規模は年間150億円以上と推察されている。北海道は新鮮な海の幸が豊富で、コンドロイチン硫酸の原料となるイカやサケが捕獲されているが、食用となる部分以外は廃棄され、産業廃棄物として処理されている。しかし、近年これらの廃棄物からコンドロイチン硫酸が効率よく抽出できる技術がベンチャー企業によって確立している。したがって、コンドロイチン硫酸のさらなる健康食品もしくは医薬品としての研究開発が進めば、北海道産の軟骨成分コンドロイチン硫酸の生産の向上にも大きく貢献することができ、産業の活性化にも繋がると大いに期待できる。