

坂本和隆 論文内容の要旨

主 論 文

Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes

ヒト骨髄脂肪細胞におけるデキサメサゾンによる Plasminogen activator inhibitor-1 分泌増加はシンバスタチンにより抑制される

坂本和隆、尾崎誠、穂積晃、後藤久貴、福島達也、馬場秀夫、進藤裕幸

BMC Musculoskeletal Disorder 2011, 12:8 (7 pages)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員： 尾崎誠 教授)

緒言

スタチンは一般に脂質代謝改善薬として臨床で使用されているが、脂質低下作用以外に血管保護作用や抗炎症作用、抗酸化作用などについて報告されており、大腿骨頭壊死 (ONFH) に対する予防効果についても検証されている。ONFH は大腿骨頭の血行障害によって生じる疾患で、ステロイド投与を誘因として発生する。その作用機序として線溶系異常、骨髄幹細胞の脂肪分化、血管内皮細胞のアポトーシス、脂肪細胞の肥大化、骨髄内圧上昇、酸化ストレスなどが推測されている。

骨髄脂肪細胞からアディポカインと呼ばれる生物学的活性をもつ物質が分泌されており、その中でも plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は血栓症や動脈硬化に関連があると報告されている。我々はステロイドにより大腿骨頭に血行障害が起こる原因として、骨髄における PAI-1 増加に注目しこれまで研究を行ってきた。本研究の目的は、ヒト骨髄脂肪細胞の PAI-1 発現・分泌に対するシンバスタチンの影響について検討することである。

対象と方法

術前に同意を得た 40 名 (平均年齢 65.3 歳) より、人工股関節手術時に大腿骨から骨髄液を採取した。骨髄液をコラゲナーゼにより処理し骨髄脂肪細胞を分離したのち、遠心によりヒト骨髄脂肪細胞を単離、DMEM 培養液中で浮遊培養を行い以降の実験に使用した。なお、糖尿病、関節リウマチ、代謝性疾患、ステロイド使用歴のある症例は対象から除外し

た。

培養骨髄脂肪細胞に $10\ \mu\text{M}$ シンバスタチンと $1\ \mu\text{M}$ デキサメサゾンを追加し、PAI-1 mRNA を RT-PCR 法により測定した。プライマーは PAI-1、GAPDH を使用し、mRNA 発現を GAPDH 発現と比較して検討した。また、骨髄脂肪細胞が培養液中に分泌する PAI-1 の蛋白量を ELISA 法 (LPIA-PAI test) により測定した。

結果

骨髄脂肪細胞における 24 時間後の PAI-1 mRNA は、デキサメサゾンによりコントロールの 388% に増加し、シンバスタチンによりコントロールの 45% に減少した ($P < 0.05$)。PAI-1 mRNA の経時的変化をみると、デキサメサゾン添加により 12 時間後をピークとしてコントロールの 490% と著明に発現が亢進した ($P < 0.05$)。一方、シンバスタチン添加により経時的に PAI-1 発現が抑制され、48 時間後にはコントロールの 34% に減少した ($P < 0.05$)。

PAI-1 蛋白量はコントロールと比較し、デキサメサゾン添加後 24 時間後に 136%、36 時間後に 167% に増加した ($P < 0.05$)。一方、PAI-1 蛋白量はシンバスタチン添加 24 時間後には 56.1%、36 時間後に 68.3% に減少した ($P < 0.05$)。デキサメサゾン添加 12 時間前のシンバスタチン前投与により、デキサメサゾン添加後の PAI-1 蛋白量は 24 時間後に 94.2%、36 時間後に 91.3% となり、デキサメサゾンによる PAI-1 蛋白量の増加は抑制された。

考察

骨髄脂肪細胞においてデキサメサゾンは PAI-1 mRNA の発現を最大でコントロールの 490% に、PAI-1 蛋白量を 167% に増加させ、これまでの研究と同様の結果であった。一方、シンバスタチンは、骨髄脂肪細胞の PAI-1 mRNA はコントロールの 45%、PAI-1 蛋白量は 64% に減少させた。さらに、シンバスタチンを前投与することでデキサメサゾンによる PAI-1 蛋白量の増加は生じず、PAI-1 蛋白量はコントロール以下に抑制された。ステロイドによる ONFH の発生と PAI-1 増加の関与がこれまで報告されているが、本研究によりシンバスタチンがステロイドにより生じる ONFH の予防薬の 1 つとして有効である可能性が示された。