

## TGF- $\beta$ 1 の軟骨形成促進作用

近年、細胞の機能を調節する役割を担う成長因子あるいはサイトカインと呼ばれる液性因子が数多く発見され研究がすすめられている。Transforming growth factor beta 1 (以下、TGF- $\beta$ 1) はその一つで、細胞の形質転換、増殖、分化等にさまざまな活性をもつ分子量約 25 kDa の二量体蛋白質で、種々の組織・細胞中に発見され、その機能は多岐にわたっている。骨・軟骨形成過程においても、関節軟骨細胞、骨細胞、あるいは胎生間質組織に豊富に存在することから、重要な働きを担っていると考えられている。TGF- $\beta$ 1 の軟骨形成の過程(軟骨誘導、細胞増殖、軟骨基質生成) への影響を研究する目的で、2 ヶ月齢のニュージーランド白兔から採取した骨膜、筋肉、筋膜、膝蓋腱、アキレス腱、関節包、膝蓋下脂肪体、半月板、皮膚の各組織片を用いてアガロース・ゲル内培養実験を行った。軟骨誘導作用は、本来軟骨を形成しない組織に軟骨形成させることができるかどうかを観察し評価した。細胞増殖促進作用は、<sup>3</sup>H-thymidine の uptake を計測した。そして、軟骨基質生成促進作用は、<sup>35</sup>S-sulfate uptake とともに、培養 6 週間後の軟骨形成の組織学的評価、および II 型コラーゲン生成を計測し評価した。

TGF- $\beta$ 1 を添加しない場合、骨膜以外の組織には軟骨形成はみられなかった。しかし、TGF- $\beta$ 1 を培養初期に添加すると、骨膜ばかりでなく筋肉、筋膜、膝蓋腱、アキレス腱、関節包、膝蓋下脂肪体、半月板にも軟骨形成を認めた。この結果、TGF- $\beta$ 1 無添加では軟骨を形成しない種々の組織に軟骨形成がみられたことから、TGF- $\beta$ 1 の軟骨誘導作用が確認された。次に、骨膜を用いて、<sup>3</sup>H-thymidine の uptake をみると、細胞増殖は、TGF- $\beta$ 1 により培養 2 日目で有意に促進された。しかし、10 日目には逆に抑制される結果であった。さらに、培養初期にのみ TGF- $\beta$ 1 を添加した群と、培養中追加し続けた群とのあいだに、細胞増殖に差は認められなかった。このことは、TGF- $\beta$ 1 に直接的な細胞増殖作用があると考えより、培養初期に投与された TGF- $\beta$ 1 の作用によって骨膜細胞の成長経過が変化した結果、すなわち軟骨への分化誘導の結果と考える。 <sup>35</sup>S-sulfate uptake で観察した軟骨基質合成は TGF- $\beta$ 1 により培養 2 日目ですでに有意に高値を示し、14 日目で降急激に上昇、21 日目には TGF- $\beta$ 1 の無添加群の 30~40 倍に達した。同様に 6 週間後の軟骨形成および II 型コラーゲン生成も促進された。しかし、基質生成時期に TGF- $\beta$ 1 を添加した群と培養初期にのみ添加した群のあいだで基質生成に有意な差は認められず、TGF- $\beta$ 1 の軟骨基質生成促進効果は、分化した軟骨細胞に直接作用して生成促進するのではなく、培養初期に軟骨誘導した結果と考えた。

以上まとめると、TGF- $\beta$ 1 には強力な軟骨形成促進作用があり、軟骨誘導、細胞増殖、軟骨基質形成の軟骨形成過程のうち、軟骨誘導促進に主作用を認めた。

(名古屋大学・三浦 恭志)