



Title	変形性関節症の病態解明に向けた軟骨破片に対するマクロファージ炎症反応の解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	濱崎, 雅成
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14089号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78295
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2555
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masanari_Hamasaki_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 濱 崎 雅 成

主査 教授 高 橋 誠
審査担当者 副査 教授 安 斉 俊 久
副査 教授 生 駒 一 憲
副査 教授 西 浦 博

学 位 論 文 題 名

変形性関節症の病態解明に向けた軟骨破片に対するマクロファージ炎症反応の解析
(The analysis of macrophage stimulated with cartilage fragments: toward exploring
the mechanism of osteoarthritis)

この論文で申請者は、変形性関節症（Osteoarthritis : OA）の病態解明を目的に、軟骨破片、軟骨細胞、マクロファージを使用した新規の共培養モデルを作製し、軟骨破片に対するマクロファージの炎症反応を解析した。その結果、軟骨破片の刺激によりマクロファージの炎症性メディエーターが産生され、軟骨細胞のカタボリックファクターが誘導されることを明らかにした。さらにマクロファージの軟骨破片に対する反応に関して網羅的遺伝子発現解析を行い、TNF signaling、NF- κ B、Focal adhesion および Scavenger receptor activity に関する遺伝子発現が重要である可能性を明らかにした。さらに同モデルにおいて、TLR2 及び ITG α 5 に対する中和抗体の添加で、軟骨破片に対するマクロファージ TNF- α の産生が抑制されることを示した。

審査にあたり、まず副査の安斉教授から、作製した *in vitro* モデルにおいて軟骨破片の何がマクロファージに作用しているのかについて質問がなされた。申請者は、自己の損傷組織に関連した物質が自然免疫を活性化する DAMPs (damage-associated molecular patterns) の概念があり、破壊された関節組織由来の物質から DAMPs として fibronectin, aggrecan, biglycan, tenascin C などが同定されていることを説明した。さらに、この論文では関節軟骨成分のみを単離し軟骨破片を作製したが、この軟骨破片の成分としてはそれら DAMPs として作用しうる複数の物質を含んでおり、それらがマクロファージと反応し炎症反応を引き起こした可能性があることを述べた。安斉教授からさらに、OA における獲得免疫の影響に関する質問がなされた。申請者は、T 細胞が滑膜組織に存在しており OA への関与も予想されているが、OA における滑膜炎は自然免疫が重要であるとされている先行研究を挙げ、現時点ではマクロファージの重要性が高いことを述べた。一方、今後のさらなる研究として、T 細胞を含んだ共培養モデルの作製も検討していることも述べた。

続いて副査の西浦教授から、この論文で検討している滑膜炎は OA のどの段階の炎症かについて質問がなされた。申請者は、初期ではなく進行期の OA の軟骨破片の解析結果をもとに軟骨破片を作製しており、さらに一般的に軟骨破片および滑膜炎が生じるのが進行期の OA であるため、進行期の段階の滑膜炎を模擬することを目的とした *in vitro* モデルを作製したと回答した。

さらに副査の生駒教授から、OA を起こす関節はいくつかあるが、この論文はどの関節の

OAに関する検討かとの質問がなされた。申請者は、この論文ではマウス大腿骨頭軟骨から軟骨破片を作製したが、その細胞、細胞外基質成分などは大きく膝関節と変わらないと報告されていること、さらに作製した軟骨破片の形状や大きさは膝関節内から採取された軟骨破片を参考に行っていることから、膝関節の OA 解析を主としたものであると回答した。生駒教授からさらに、この論文はマウスを使った検討であるがヒトにおいてについてはどうであるかとの質問がなされ、申請者は、免疫学的同一性や、入手の簡易さからマウスの組織を使った *in vitro* モデルを作製したが、ヒトとは異なった反応を示すことも考えられるため、ヒトの関節組織を使った検討を今後予定していると回答した。

最後に主査の高橋教授から、この論文で作製した *in vitro* モデルは過去のモデルを改変したものか完全に新規のものかについて質問がなされた。申請者は、軟骨組織の単離やトランズウェルシステムの使用方法などについては先行研究を参考にしたが、軟骨破片の作製方法や、軟骨破片、マクロファージ、軟骨細胞を共培養する手法は新規のものであると回答した。高橋教授からさらに、この論文で細胞表面受容体を標的分子として定めた理由について質問がなされた。申請者は、この論文の網羅的遺伝子発現解析の結果と、炎症に関与する細胞表面受容体として先行研究で報告のあったものを選択してブロッキングを行ったことを述べ、全ての標的分子に関する検討はできていないことがこの論文の限界の一つではあるが、その他の標的分子に関する解析については、今後の課題として興味深いと回答した。

この論文は OA の病態に関する基盤的研究として、軟骨破片が引き起こすマクロファージ炎症反応、ならびにマクロファージの細胞表面受容体が新たな治療ターゲットとなる可能性を明らかにしたもので、前者については既に英文雑誌に掲載され高く評価されており、今後の OA に対する新規治療法の開発が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。