HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the regulatory function of Annexin A1 (AnxA1) in pathological bone resorption and its therapeutic implications in periprosthetic osteolysis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	照川, ヘンド
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15206号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/87667
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2737
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	TERUKAWA_Hend_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　照川　ヘンド

	主査	准教授	外丸　詩野
審査担当者	副査	准教授	和田　はるか
	副査	教授	小林　弘一

学 位 論 文 題 名

Study on the regulatory function of Annexin A1 (AnxA1) in pathological bone resorption and its therapeutic implications in periprosthetic osteolysis

（アネキシン A1（AnxA1）の病的骨吸収制御メカニズム及び人工関節周囲骨吸収における治療効果に関する研究）

人工関節置換術後の無菌性緩みは人工関節置換術における代表的な合併症であるが、未だに効果的な薬物治療は開発されていない。無菌性緩みの病態においては人工関節周囲の病的骨吸収が重要であり、先行する炎症や破骨細胞の活性化が関連すると考えられている。先行研究により、好中球が人工関節周囲の骨溶解において調節的役割を果たすことを明らかにしたが、本研究ではアネキシン A1 (AnxA1)の人工関節周囲の骨溶解における作用を検討した。AnxA1 は関節周囲のマクロファージと好中球に発現し、病的骨吸収に対して抑制的に働くこと、AnxA1 の mimetic peptides を用いた治療実験では骨吸収や炎症反応が抑制される結果となり、無菌性緩みに対する治療可能性が示唆された。また、AnxA1 の病的骨吸収抑制には PPAR-γ 経路の活性化が関与することが推定された。

審査にあたり、まず副査の和田はるか准教授から、病的骨吸収局所における炎症においてマクロファージ や好中球が果たす役割、マクロファージの活性化メカニズム等について質問があった。申請者は、病的骨吸収における炎症像について、過去の検討や他施設の報告をふまえた回答を行い、マクロファージの活性化機構には Toll 様受容体における磨耗物の認識があることを答えた。小林浩一教授からは、本研究で実験に用いたポリエチレン素材について質問があり、日本と海外における人工関節置換に用いる素材の違いに関する質問があった。申請者はポリエチレン素材である UHMWPE を用いた理由は、本邦で使用されてい

る整形外科用インプラントに使用される最も一般的な材料であることを回答した。また、他のインプラント素材としては金属とセラミックが含まれ、アメリカでは金属とセラミックが一般的に使用されことを回答した。また、AnxA1 の mimetic peptides である AC2-26 についての確認があり、発表や学位論文に用いた試薬の機能や名称の詳しい説明を記載する旨、指導があった。データ解析の点において、RNA シーケンシング（RNA-seq）解析で PPAR-γ 経路に注目した理由について質問があった。申請者は Anxa1 が病的骨吸収に破骨細胞の分化を阻害するメカニズムを理解するために、RANKL と AnxA1 で刺激されたマクロファージの RNA-seq を行ったところ、AnxA1 刺激により PPAR-γ 経路にクラスター化された遺伝子の発現増強を認めたことを回答した。また、AnxA1 による活性化後に PPAR-γ がタンパク質レベルでも増加したことも説明した。最後に、主査の外丸詩野准教授より、マウスモデルの骨吸収部位の炎症細胞浸潤の解析方法、AnxA1 による抗炎症作用として、浸潤細胞の分画や割合に変化があったのか質問があった。申請者は炎症の程度はエリア面積の画像解析によるもので、炎症細胞の詳細な解析は行っていないことを回答した。質問者からは炎症抑制作用の解析には、エリア解析では十分な解析ができていない可能性があるので、将来的な検討事項として検討する旨の助言があった。

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。