



Title	A study of the chondroprotective effects of high molecular weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Elmorsy, Sameh Elmorsy Ahmed
Description	配架番号 : 2152
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11670号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59081
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Sameh_Elmorsy_Ahmed_Elmorsy_review.pdf, 審査の要旨



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 Sameh Elmorsy Ahmed Elmorsy

審査担当者	主査	教授	近藤	亨
	副査	教授	山本	有平
	副査	教授	清水	宏
	副査	教授	荒戸	照世

学位論文題名

A study of the chondroprotective effects of high molecular weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model
(家兎関節症モデルにおける高分子ヒアルロン酸の軟骨保護作用に関する研究)

変形性関節症(OA)は、関節の変性・破壊により疼痛や機能障害を来す疾患であり、今日までOAに關与する遺伝子の解析や蛋白質關連の様々な研究がされてきたが、その細胞・分子メカニズムに関する詳細は未だ十分に解明されていない。したがって、OAの病態に関する理解を深め、より効果的な治療につなげるためには、軟骨変性メカニズムの解析が必要である。申請者は、OAにおいて膝関節ヒアルロン酸(HA)の分子量(正常値6MDa)が減少する(0.5-3MDa)ことと高分子量HA(6MDa, HA600)の膝関節への注入がOA治療に効果的である報告に注目し、家兎関節症モデルを用いてそのメカニズムについて検討を行った。その結果、高分子量HAの注入は低分子量HA(0.8MDa, HA80)の注入に比べて有意に組織病理学的な改善を示すことを明らかにした。更に、家兎関節を用いた摩擦試験においても高分子量HAの注入が有意に摩擦改善を示すことも明らかにした。しかし、Dynamic mechanical analysis(動的機械分析)を用いたHA注入関節液の検証では、高分子量HAと生理食塩水の注入群で有意な違いは見られなかった。また、生理食塩水の注入による組織圧迫が膝関節に悪影響することを発見し、今後の治療方針を考える問題も提起した。

この発表に対し、副査の山本有平教授、はヒアルロン酸の作用機序について質問した。申請者は、OA発症において分子量が有意に減少する分子であるが、発症における詳細なメカニズムは明らかにされていないと回答した。次に、HA600とHA80を本研究で選んだ理由について質問され、申請者は正常な膝関節にはHA600が存在するが、疾患に伴い分子量が減少することがわかっており、HA80はその一例として用いたと回答した。また、HA600の注入によりOAモデルで表面上の改善は見られたが、その他の詳細な検討が残されていると回答した。

続いて同じく副査の清水宏教授から、兎モデルにおいて膝関節に0.3mlを注入しているがヒトでの注入量について質問があり、申請者は6mlを注入していると回答した。次にヒトの治療に応用した場合、どの分子量のHAを利用することが適切かとの質問に対して申請者は、現在北大病院で3MDaのHAを使用していると回答した。今後注入するHAの分子量を変える可能性については、6MDaが利用できるのであれば今まで以上の改善が見られると期待されるが、高分子量HAの合成に問題が残っていると回答した。

次に副査の荒戸照世教授から、分子量の大きな HA が全ての OA 患者に対して有効かと質問があり、申請者は高分子量 HA は生体内での分解速度が遅いため最も有効であると考えられると回答した。整形外科教室からの以前の報告と今回の研究では注入量と回数が異なるがその理由について質問があった。これに対して申請者は、実際の治療を考慮した場合は注入回数を少なくすることが患者への負担軽減になると回答した。

最後に主査の近藤亨教授は、HA 注入のタイムスケジュールを決定した理由について質問し、申請者はこれまでの整形外科教室で進めてきた研究手法と同様に進めたと回答した。高分子量 HA の OA 改善の作用機序についての質問に対して、申請者は詳細な分子メカニズムについてはよくわかっていないが、膝関節の表層に存在する Lubricin との関係は非常に興味深いと回答した。

この論文は、OA に対する高分子量 HA 注入の有用性を明らかにした研究成果であり、その詳細なメカニズムに関するさらなる研究が必要であるが、今後の OA 治療戦略に有用であると考えられる。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院過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）の学位を受ける資格を有すると判定した。