HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	関節軟骨修復における糖脂質の機能解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	松岡, 正剛
Description	配架番号：2233
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12129号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61937
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masatake_Matsuoka_review.pdf, 審査の要旨

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　松岡　正剛

	主査	教授　山本　有平
審査担当者	副査	教授　岩崎　倫政
	副査	教授　岩永　敏彦
	副査	教授　畠山　鎮次

学 位 論 文 題 名

関節軟骨修復における糖脂質の機能解析

(The analysis of the glycosphingolipids functions in the articular cartilage repair)

関節軟骨損傷は、修復能に乏しいため将来的には軟骨変性、変形性関節症（OA）へと進行し、患者の QOL を大きく損なうことが知られている。近年、軟骨の修復能力を増幅することにより軟骨修復を目指す試みが行われており、骨軟骨修復機構が注目を集めている。整形外科学分野では、近年注目されている糖鎖生物学に着目し、先行研究の中で OA の病態においてスフィンゴ糖脂質の中でも特にガングリオシド群が重要であることを明らかにした。しかしながら、関節軟骨修復過程においてスフィンゴ糖脂質がどのように関与するかについては明らかとなっていなかった。申請者らは軟骨変性においてスフィンゴ糖脂質の中でも特に重要な役割を果たすガングリオシド群に着目し、関節軟骨修復との関連を調査した。彼らは関節軟骨損傷過程において糖脂質を構成する分子群であるガングリオシドが重要な機能的役割を果たしているという仮説を立て研究を行なった。申請者らは通常の関節軟骨修復過程において全ガングリオシドの合成の起点となる GM3 が関節軟骨修復過程後期に修復組織周囲に一過性に発現することを明らかとし、軟骨分化誘導過程でも GM3 が同様に分化後期に発現することを明らかにした。さらに全ガングリオシドを欠損する GM3 合成酵素のノックアウトマウスを解析に用いて、ガングリオシド欠損状態では軟骨細胞の肥大化を抑制し関節軟骨修復が加速することを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の畠山教授から GM3 合成酵素ノックアウトマウスは軟骨変性を助長し、軟骨再生も助長する結果を示しているが、ガングリオシドは軟骨に対してはどのように考えられるべきなのかという質問があり、申請者は軟骨変性と軟骨再生は一部相関する部分があるものの、変形性関節症に代表される軟骨変性は多因子疾患であり、軟骨再生との 1 対 1 対応は考えにくいことや、先行研究においてはインターロイキン－1 の炎症性刺激により GM3 合成酵素ノックアウトマウスの軟骨細胞では変性が進行することから、炎症性刺激による反応性の違いが考えられている一方、本研究では関節軟骨修復が促進した原因としては関節軟骨修復過程において軟骨の肥大化が抑制されたことが考えられていると回答した。また、さらに畠山教授は、申請者が用いた GM3 合成酵素ノックアウトマウスは発生、発育は野生型と同等であることから、下流のガングリオシドは全て合成できていないことは確認したのかとの質問があり、申請者は、ノック

アウトマウスでも同様の GM3 の免疫染色を行ったが、GM3 のシグナルは確認できなかったことや、先行研究でガングリオシドの合成経路は代償性機構が働く可能性があるとの報告があるものの、詳細は明らかとなっていないと回答した。

副査の岩永教授からは、GM3 合成酵素ノックアウトマウスは内軟骨性骨化に重要な軟骨細胞の肥大化を抑制しているが、骨折の治癒過程においてはどのように作用するのかという質問があり、申請者は、糖脂質と骨折の治癒過程の関連については現在整形外科学分野の大学院生が研究を進行中であり、糖脂質の合成酵素を阻害したノックアウトマウスにおいては骨折の治癒過程において内軟骨性骨化に時間的遅れがあるものの骨折治癒過程については影響を及ぼさない結果がでていると回答した。

次に副査の岩崎教授は、直接の指導教官であることから畠山教授、岩永教授からの質問に関して申請者の回答を補足し、糖脂質の合成経路における代償経路の解明は質量分析検査の感度の問題もあり判断が難しいことなどを説明した。また、申請者に対しては本研究を踏まえて今後の関節軟骨損傷治療の方向性はどうあるべきかと質問し、これに対して申請者はよりよい軟骨再生を目指すためには本研究のような軟骨の肥大化抑制が選択肢となりうるのではないかと回答した。

最後に主査の山本教授からは糖脂質は他の再生医学分野において研究が進んでいるのかという質問があり、申請者は、ガングリオシドは皮膚の創傷治癒においてはガングリオシド欠損により損傷治癒を促進するという報告がある一方で、脊髄再生分野ではガングリオシド欠損により脊髄の再生が阻害されるという報告もあり、非常に興味深いターゲット分子であると回答した。

この論文は関節軟骨修復過程におけるガングリオシドの機能解析をしたという点において高く評価され、今後の関節軟骨修復治療戦略における新しい有用な標的分子となりうるものと期待される。

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