



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	変形性関節症および骨折治癒過程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)	門間, 太輔
Description	配架番号 : 2237
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12133号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61943
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Momma_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 門間 太輔

	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	田中	真樹
	副査	教授	清野	研一郎

学 位 論 文 題 名

変形性関節症および骨折治癒過程における糖脂質の機能解析
(Studies on functional roles of glycosphingolipids in osteoarthritis and fracture healing process)

軟骨代謝は、変形性関節症（以下、OA）や先天性骨格異常あるいは骨折治癒過程など多くの整形外科疾患において重要な役割を担っており、近年タンパク質あるいは遺伝子レベルでの研究が盛んに行われているものの未だ不明な点が多い。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合成経路下流（以下、下流）の分子が重要であることを明らかにしたが、どの分子が OA の中心的な機能を有するのかは明らかとなっていなかった。また、通常の骨化過程において糖脂質の欠損は生体に影響を及ぼさないことが知られているが、特有の制御機構が作用する骨折の治癒過程の内軟骨性骨化において糖脂質が果たす機能は明らかになっていない。申請者らは OA において糖脂質の中でも特に重要な役割を果たす ganglioside 群の下流の分子に着目し OA との関連および骨折治癒過程における糖脂質の機能を調査した。

申請者らは、OA において ganglioside の下流の分子が重要な役割を果たしており、さらに糖脂質の欠損は骨折治癒過程にも影響を及ぼすという仮説を立て研究を行った。本研究では、ganglioside の下流の分子も OA に関与し、その作用機序の一つに IL-1 α signal における MAPK リン酸化の調整と MMP-13 遺伝子発現の亢進の関与を明らかにした。さらに、ganglioside の補充が IL-1 α による細胞変性を抑制することを明らかにした。また、骨折治癒過程の内軟骨性骨化において糖脂質の欠損は仮骨量を減少させ、骨折治癒過程を遷延させることを明らかとした。その作用機序に関しては、TGF β signal の関与を明らかとし、糖脂質の欠損は骨折治癒過程の初期において軟骨細胞の基質産生能を減弱させ、後期において軟骨細胞の肥大化や分化を抑制し、骨折治癒過程を遷延させることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の清野教授から OA の関節破壊において、マクロファージといった炎症細胞の関節軟骨内へ浸潤などは起きるのかという質問があり、申請者は、細胞浸潤などは認めず滑膜からの炎症性の刺激により軟骨細胞自身が軟骨基質分解酵素の産生を亢進させ、さらに細胞自身のアポトーシスが誘導されることで、軟骨破壊と変性が起きていると回答した。

副査の田中教授からは、正常軟骨細胞において糖脂質を付加することで炎症が抑制されるのか

という質問があり、申請者は、本研究においてはそのような現象を確認する実験は行っていないが、将来的にヒトへの応用を考えた場合、正常細胞を用いた研究が必要であり、今後の研究課題であり計画中であると回答した。

次に主査の山本教授からは骨折治癒過程における糖脂質の機能に関し質問があり、申請者は、糖脂質の欠損は骨折治癒過程の初期において軟骨細胞の軟骨基質産生能を減弱させることで仮骨量を減少させ、さらに治癒過程が進むと軟骨細胞の肥大化や分化を抑制させることで骨癒合の遷延を来し、大動物では骨折の治癒過程を正常に機能させることができず骨癒合に影響を及ぼす可能性があるとして回答した。

最後に副査の岩崎教授は、直接の指導教官であることから清野教授、田中教授、山本教授からの質問に関して申請者の回答を補足し、また、申請者に対しては今後の糖脂質の整形外科疾患への応用方法に関して質問した。申請者は、軟骨変性に先立って糖脂質の構造が変化することや、糖鎖は血液中への流出を認めることから、OA 早期診断のためのバイオマーカーとなりうる可能性があり、今後の応用方法として研究を行うべき分野であると回答した。

この論文は、整形外科疾患の特に軟骨代謝における糖脂質の機能解析をしたという点において高く評価され、今後の整形外科疾患の早期発見における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。