



Title	幼若個体の軟骨自然修復過程に発現するCCL21/CCR7の軟骨再生における機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	上徳, 善太
Description	配架番号 : 2386
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13007号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70417
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Zenta_Joutoku_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 上 徳 善 太

審査担当者 主査 教授 山 本 有 平
副査 教授 清 水 宏
副査 教授 渡 邊 雅 彦
副査 教授 田 中 真 樹

学 位 論 文 題 名

幼若個体の軟骨自然修復過程に発現する CCL21/CCR7 の軟骨再生における機能解析
(Functional analysis of CCL21/CCR7 axis expressed in cartilage repair process in juveniles)

関節軟骨は、その構造上特徴から自然修復能が乏しく、一度損傷を起こすと軟骨変性を生じることが知られている。一方、幼若個体では自然修復能が高い事が知られており、先行研究において、自然修復能の乏しい関節軟骨においても、成熟齢では軟骨修復が得られなかったが、幼若齢にのみ軟骨自然修復が得られることを示した。本実験では、この機序の解明のためケモカインに着目し、幼若個体の自然修復機構に特異的ケモカインが関わりと仮説をたて検証した。

まず、幼若個体の自然修復機構に関わるケモカインとして抽出された CCL21/CCR7 は、損傷部において、自然修復が得られる幼若齢マウスの損傷後早期にその発現を認めた。一方、成熟齢マウスでは損傷部において、その発現を認めなかった。更に、CCR7 ノックアウトマウスを用いた実験において、幼若齢 CCR7 ノックアウトマウスで著明な軟骨修復能の低下を認めた。これらの結果から、CCL21/CCR7 が幼若個体の軟骨自然修復機構に関わることを示した。

また、CCL21 を生体スキャフォールドである高純度アルギン酸ゲルに混和する事で、ウサギ軟骨損傷モデルの軟骨修復の促進を示した。これにより、CCL21/CCR7 の調整が今後の軟骨再生医療に有用となる可能性を有する事を示した。今後は、CCL21 発現細胞の同定や、損傷部に遊走される細胞の同定を明らかにすることにより、幼若個体の軟骨自然修復機構の解明が期待される。

審査にあたり、主査山本教授から幼若個体で組織自然修復力が高いという背景について、なぜ本実験でケモカインに着目したか、本実験の対象疾患は何か、治療対象の大きい、軟骨変性疾患に対する治療における CCL21/CCR7 が果たす期待について質問があった。申請者は、幼若個体より採取した間葉系幹細胞の細胞増殖能や、軟骨分化能が高く組織再生に有利に働く可能性について言及し、個体の週齢、年齢による、ケモカインの発現様式や機能については過去の報告では明らかになっていないと回答した。本実験の対象疾患は軟骨損傷であり、本実験で用いた軟骨尊諸モデルの妥当性について言及した。また、軟骨変性疾患における CCL21/CCR7 の役割については、現在整形外科領域では、軟骨変性が完全に進行する前の段階での治療介入に関する研究が盛んであり、今回の研究対象である CCL21/CCR7 も軟骨変性の前段階での治療介入が可能となれば、

軟骨変性の進行を抑制する事が期待されると回答した。副査渡邊教授からは CCL21 を発現する細胞、CCL21 と免疫機構についての関わりについての質問があった。申請者は、CCL21 はリンパ球に発現し樹状細胞などの免疫細胞を遊走する事が知られているが、本実験では間葉系幹細胞に着目して実験を進め、骨髄由来の細胞が CCL21 を発現している可能性について言及した。また、副査清水宏教授からは、軟骨損傷部に集積する細胞の免疫染色などで細胞の同定は可能か質問があった。申請者は、間葉系幹細胞との関わりが示唆されるが、間葉系幹細胞の特異的マーカーがなく、集積する細胞数に限界があるため Western blotting などの評価も困難であり、今後は In vivo での細胞遊走試験等により検討を重ねる必要があると回答した。また、副査田中真樹教授より臨床応用する場合は、対象とする外傷性軟骨損傷の超急性期での手術介入が困難なことが予想されるが、その場合はどのような対応になるか質問があった。申請者は、臨床応用の場合は、軟骨損傷部に形成された瘢痕組織を十分に除去し、ドリルなどを用いて骨髄刺激法を追加する事で受傷部の新鮮化を図ると回答した。

この論文は、軟骨再生に携わる研究者のみならず、一般整形外科医などの臨床医においても高く評価され、現在有効な治療法が乏しい、軟骨再生医療に対し新たなアプローチとして期待される。

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。