HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Pentosan polysulfate : an effective treatment for model of rheumatoid arthritis and a novel candidate for inhibition of cytokines-induced osteoclastogenesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Wijekoon, H. M. Suranji
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13066号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70441
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	H. M. Suranji_WIJEKOON_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（獣医学）　　氏名：H. M. Suranji Wijekoon

審査委員

主査　教授	奥　村　　正　裕	
副査　教授	昆　　泰　寛	
副査　准教授	細　谷　　謙　次	
副査　講師	坂　本　　健太郎	

学位論文題名

Pentosan polysulfate: an effective treatment for model of rheumatoid arthritis and a novel candidate for inhibition of cytokines-induced osteoclastogenesis

（多硫酸ペントサン：関節リウマチの効果的な治療法およびサイトカイン誘発破骨細胞分化制御の新規薬剤としての検討）

炎症性関節症では、滑膜の異常増殖と関節を構成する骨軟骨の著しい破壊がみられる。関節リウマチなど、関節炎における関節破壊は、肥厚した滑膜内や滑液中に増加するマクロファージの数に比例して悪化する。炎症を発現した関節構造の生物学的な反応に対する多角的な研究は、関節の病理学的変化を理解することとそれによる治療法の開発には不可欠である。本研究は、次の二つ事象について検討した。すなわち、犬の関節炎において重要な役割を持つ滑膜細胞と破骨細胞の分化能を解明すること、破骨細胞分化および炎症性関節症における多硫酸ペントサン（PPS）の病態修飾効果を評価することを目的にした。

滑膜には、変形性関節症、関節リウマチ、前十字靭帯断裂や膝蓋骨内方脱臼などに関連した関節疾患における主要な病態生理が存在する。検討の結果、前十字靭帯断裂や膝蓋骨内方脱臼に関連した関節炎では、それらによって誘導される関節内の炎症の度合いによって滑膜に存在する多分化能を有する細胞の分化度が変化することが証明された。さらに、炎症性因子によって刺激を受けた間葉系幹細胞はその分化能が高まることが示された。関節リウマチ罹患関節内の滑膜細胞からは炎症性プロスタグランディンや、インターロイキン（IL）-1、腫瘍壊死因子-α、IL-17などの炎症性サイトカインが産生されることがわかっており、それらはすべて破骨細胞による骨破壊を誘導する因子であるが、ここではIL-1βによる犬破骨細胞分化抑制、骨破壊におけるIL-17のメカニズムの解明に加え、IL-17によるマトリックスメタロプロテイナーゼ9発現抑制の根拠が明らかにされた。

PPS は半合成硫酸化多糖であり、西洋ブナから硫酸エステル化によって薬剤として製造されている。過去の *in vitro* や *in vivo* の研究成果から、PPS には関節軟骨・骨の保護効果や滑膜炎の制御など変形性関節症に対する病態修飾薬としての能力があることが示されている。本研究では、PPS は破骨細胞分化を抑制し、骨粗鬆症や他の過剰な骨吸収を伴う骨疾患の治療薬になる可能性および臨床試験における薬理作用の検討に有益な情報が示された。PPS はその長期間投与における高い安全性から、炎症性病態への治療に活用しうることが示されてきた。本研究では、コラーゲン誘発性関節炎（ラット）に対する抗関節炎効果について検討した。その結果、PPS は関節炎による関節破壊を抑制し、関節炎の進行を遅らせることができることが強く示唆された。

以上の結果から、関節リウマチモデル動物における PPS の特筆すべき抗関節炎効果が示され、このことは PPS の破骨細胞分化抑制効果と関連していると考えられた。このことを結論付けるため、本研究では滑膜細胞や破骨細胞の分化様式を再現し、それにおける PPS の関与を明らかにした。

よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者 Suranji Wijekoon 氏の学位論文は，北海道大学大学院獣医学研究科規程第６条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。