HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the local administration of the nerve growth factor antibody on knee joints' pain in a rat osteoarthritis model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	田, 園
Description	配架番号：2582
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14267号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79457
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TIAN_YUAN_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　整形外科　　博士（医　学）　　氏 名　田　園

	主査	教授　藤山 文乃
審査担当者	副査	教授　田中 真樹
	副査	教授　生駒 一憲
	副査	教授　神谷 温之

学 位 論 文 題 名

Study on the local administration of the nerve growth factor antibody on knee joints' pain in a rat osteoarthritis model
(ラット変形性関節症モデルの膝関節痛に対する神経成長因子抗体局所投与に関する研究)

申請者は変形性関節症（OA)による疼痛に対して、抗ヒト化 IgG 2 モノクローナル神経成長因子（NGF）抗体の関節腔内注射療法の有用性について検討した。ラット右膝関節へのモノヨード酢酸（MIA）の単回注射により OA 様疼痛モデルを確立し、行動試験および関節の肉眼的・組織学的所見によって評価した。行動試験のうち、体重負荷テストでは抗体の局所注入による疼痛の改善が示唆されたが、アロディニア（異痛症）を評価する試験では変化が認められなかった。関節の形態学的所見では、患者への全身投与で従来指摘されていた関節炎の悪化は認められなかった。以上の内容について発表を行った。

審査に当たり副査の神谷教授から、抗 NGF 抗体の関節腔内注射に反応した細胞の種類について質問があった。申請者は、抗 NGF 抗体は主にラット膝関節の滑膜組織で検出され、滑膜細胞のサブタイプの同定はしていないが、過去の報告によれば、抗 NGF 抗体に反応する滑膜組織中の細胞は主に線維芽細胞様滑膜細胞(B 型)であると回答した。関連して、関節腔内における NGF 産生細胞について質問があり、申請者は、線維芽細胞様滑膜細胞軟骨細胞、肥満細胞、マクロファージ、その他の炎症細胞などの可能性があると述べた。アロディニアの機序についてどのような実験を行えばよいかとの質問には、後根神経節を使った実験でその機序が明らかになる可能性があると回答した。また、抗 NGF 抗体の静脈内注射

との比較についての質問には、静脈内注射による全身暴露および持続時間の長期化が副作用を引き起こす可能性をあげ、本研究による抗 NGF 抗体の関節腔内注射の優位性を説明した。続いて、副査の生駒教授から、本研究で採用された OA モデルが急性モデルか慢性モデルかとの質問があった。申請者は、軟骨変性とそれに続く骨変化が数週間で現れるため急性モデルであると回答し、本研究で使用した MIA 誘導 OA モデルは最も一般的に使用されていること、ウサギやネコなどの他の動物種は高価であり慢性的な疼痛モデルとしては使用されていないことなどから、本研究ではこの急性モデルを採用したと説明した。また、末梢血の NGF 値を測定したかとの質問があり、申請者はラットの心臓から採血した血液を用いた ELISA による定量の結果、抗 NGF 抗体の関節腔内注射の影響は認められなかったと回答し、したがって NGF 抗体の関節腔内注射は副作用の少ない治療法であると説明した。また、副査の田中教授から、抗 NGF 抗体関節腔内投与と NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）関節腔内投与との比較についての質問があり、申請者は、過去の報告によると NSAIDs の鎮痛効果は不十分であり、関節内投与であっても重篤な副作用を伴うことが判明していると回答した。さらに、NGF/TrkA 経路のアンタゴニストを検討する可能性について質問があり、これに対して申請者は、抗 NGF 抗体の効果は多因子性であり、1 つの経路を遮断しても同じ効果は得られないと回答した。臨床において抗 NGF 抗体の全身投与で関節炎の増悪が報告されているにも関わらず、本研究における抗 NGF 抗体関節腔内投与において関節炎所見の悪化が認められない理由を質問され、使用している NGF 抗体が低用量であること、ラットが四足歩行であるため膝関節にかかる負担が少ないことが考えられると回答し、今後大型動物で実験を行う必要性も指摘した。最後に主査の藤山教授から、論文の記載通りだとすると二重免疫染色において交叉反応が生じているのではとの指摘があり、申請者はその可能性については今後検討すると回答した。また、本学位論文内で引用している論文中の関節腔内の組織像と本学位論文との組織像との違いを質問され、申請者は、拡大率、ヘマトキシリン・エオジン染色のプロトコール、顕微鏡、撮影装置および撮影条件の違いによると説明した。関連して、本研究における組織像と組織学的スコアとの整合性について質問があり、論文の画像では色の彩度やコントラストの問題でわかりにくいが、実際の組織像では相関が認められたとの説明があった。これらの質疑の後、副査の神谷教授から基礎論文と学位申請論文のタイトルが同じであるとの指摘があり、申請者は指導教員と相談の上、修正すると回答した。

いずれの質問についても、申請者は自らの研究結果と文献的考察を踏まえて、適切に回答した。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等も併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。