HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	股関節疾患の病態と治療に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	横田, 隼一
Description	配架番号：2793
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15475号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90022
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOKOTA_Shunichi_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　横田　隼一

審査担当者
主査　　教授　村上　正晃
副査　　教授　小林　弘一
副査　　教授　山本　有平

学 位 論 文 題 名

股関節疾患の病態と治療に関する研究
(Studies on mechanism and treatment of hip joint diseases)

運動器の中で最も荷重がかかり、関節破壊や骨脆弱性の影響が強いのは股関節である。本研究では、生活活動度や生活の質に直接的にかかわる股関節周囲の疾患に焦点を当て、臨床研究・臨床サンプルを用いた病態解析、分子生物学的なアプローチによる基礎研究を統合し、股関節疾患の病態解明と新規治療法の検証を行った。具体的には、①無症候骨壊死の診断に大きく寄与し、難病とされる大腿骨頭壊死(ONFH)の病態解明の基盤となり得る全身 MRI(WB-MRI)の有用性、②大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)の関節裂隙狭小化により股関節変性をきたす予後予測因子、③手術検体を用いた急速破壊型股関節症(RDC)の新規病態、④骨粗鬆症に対する新規治療ターゲット、について明らかにした。これらの研究は、現在根本的に是正することが難しい股関節周囲疾患を制御するための新規治療開発における研究基盤となり得るものである。

審査にあたり、まず副査の山本有平教授より、このように多くの研究業績を短期間であげることができた理由について質問があった。申請者は、大学院入学 1 年前から研究について指導教官と緻密なディスカッションを行い計画をたて、実験手技についても事前に数多くの練習を行っていたことが功を奏したと回答した。さらに ONFH、SIF、RDC の臨床における診断方法について質問があり、臨床経過とレントゲンや MRI などの画像所見と併せて明確に鑑別・診断できると回答した。また、全身 MRI の保険適応について質問があり、ONFH が指定難病で基本的に ONFH と診断されていれば患者負担にはならない現状にあると回答した。最後にマウス頭蓋骨局所粗鬆骨モデルを用いて骨粗鬆症に関する実験を行っているが、臨床の現場で頭蓋骨の骨粗鬆症が問題となるケースがあるのか質問があり、臨床において頭蓋骨が脆弱性骨折をきたして問題となることは稀であるが、実験系としてマウス頭頂骨はアクセスもしやすく短期間で評価可能であるため用いたと回答した。

主査の村上正晃教授より、ONFH と RDC の誘因について質問があった。申請者は、主にステ

ロイド投与、アルコール過剰摂取で ONFH が生じるとされているが、リンパ腫化学療法後に多発性骨壊死が多くみられることも引用し、免疫異常、凝固異常、腸内細菌叢の変化などが誘因として考えられており、ONFH のなかでもいくつかサブタイプが存在する可能性があると回答した。また、RDC については、SIF を契機として発症し、SIF の骨折線の大きさや骨盤形態により不安定性の強いものが高度な炎症を惹起して RDC を生じると考えられると回答した CLCF1 の研究について、STAT3 の関与と CLCF1 受容体についての評価は行ったかどうか質問があった。STAT3 については評価しておらず、CLCF1 受容体については、CLCF1 の受容体成分の 1 つである CNTFR の発現を破骨細胞前駆細胞で検出したと回答した。

副査の小林弘一教授より、全身 MRI の研究対象についての質問があり、ONFH と診断された 46 例であると回答した。次に SIF の研究において、P1NP と TRACP-5b について質問があり、それぞれ血液検査で簡便に評価可能な骨形成、骨吸収マーカーであると回答した。また YAM について質問があり、young adult mean で若年平均と比較した骨密度の値であり一般的に骨粗鬆症で低下することを説明した。また SIF の研究で多変量解析を行ったのかどうかという質問があり、単変量および多変量 Cox 回帰分析を行い評価していると回答した。次に RDC の研究について、TRAP について質問があり tartrate-resistance acid phosphatase でその陽性細胞は主に破骨細胞を意味すると回答した。共培養の実験について、FLS と最後に共培養した破骨細胞前駆細胞の採取準備法について質問があり、ヒトから採取した血液から単球を分離し MCSF (macrophage colony stimulating factor)と RANKL を投与して実験を行ったと説明した。次に、NLRP3 インフラマソーム活性化が関与することを示すために、インフラマソーム複合体について、また共培養で用いられた培養液に含まれる成分についてさらに詳細に検証することが望ましいと指摘を受け、培養液中の IL-1β の上昇については確認していることを説明した。次に、NLRP3 インフラマソーム阻害剤は使用したかどうか質問があり、阻害剤を用いることにより炎症性サイトカインやインフラマソーム関連因子の発現が低下する傾向があったと回答した。さらに CLCF1 の研究について、CLCF1 は破骨細胞のリクルートメント、分化、活性化のどこに作用するのかと質問があり、破骨細胞の分化を抑制することを評価しており、現在場市されている骨粗鬆症治療薬においても破骨細胞分化を抑制することで一定の効果が得られていることにも言及した。In vitro の実験で破骨細胞数が減少しているが、細胞が他の場所へ移行したか、他の細胞に変化したか、細胞死により他の破骨細胞に貪食されたか、いずれに相当するのかという質問があり、単球に RANKL を投与する破骨細胞分化アッセイであることを説明し、分化誘導されるはずの破骨細胞が分化を抑制された結果であると回答した。最後に、CLCF1 がインターフェロンシグナル活性化を伴う点について、さらなる研究で確認することが望ましいと指摘を受けた。

審査員一同は総じて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。