



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Structure-related effects of pentosan polysulfate sodium : modulation on phenotypic change and chondrogenic properties in canine chondrocytes in-vitro cultures [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	王, 延璘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15577号
Issue Date	2023-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90366
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yanlin_Wang_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（獣医学）

氏名：Wang Yanlin

審査委員	主査	教授	木	村	享	史
	副査	准教授	市	居	修	
	副査	助教	須	永	隆	文
	副査	教授	奥	村	正	裕

学位論文題名

Structure-related Effects of Pentosan Polysulfate Sodium:
Modulation on Phenotypic Change and Chondrogenic Properties in
Canine Chondrocyte *in-vitro* Cultures

（ポリ硫酸ペントサンの構造と効果発現に関する研究：培養軟骨細胞
における形質維持と軟骨分化能の調節）

硝子軟骨は、正常な関節の動きを支持し、軟骨下骨を保護する関節表面上の特殊な結合組織である。軟骨細胞は軟骨の唯一の細胞成分であり、細胞外基質(ECM)の合成と分解のバランスを調節する役割を担っている。変形性関節症(OA)は、軟骨を含む関節構造を徐々に破壊する最も一般的な関節疾患である。OAでは軟骨細胞の分化度が変化し、それによって一過性の細胞増数、ECM合成能の低下、および関節を変性させる生化学的メディエーター産生の活性化が生じる。軟骨細胞のこれらの変化は軟骨の恒常性を低下させるため、軟骨細胞の分化度の変化を調節することはOA治療に有効である可能性がある。

ポリ硫酸ペントサンナトリウム(PPS)は半合成多糖類で、動物のOA症状を緩和することがわかっている。PPSの効果発現メカニズムは完全に解明されているわけではないが、PPSによって関節軟骨細胞の分化調節とECM産生を促進することが報告されている。また、PPSはグリコサミノグリカンと構造的類似性があるが、そのグリコサミノグリカンの分子量や硫酸塩レベルを変更すると、その生物学的効果が変化する可能性が示されている。PPSの構造とその生物学的効果に関する情報は限られている。本研究の目的は、犬培養軟骨細胞の分化度の変化がECM産生に与える影響を明らかにし、その分子メカニズムを解析すること、およびPPS構造、すなわち分子量および硫酸塩レベルの変化がその細胞生物学的効果にどのように影響するかを明らかにすることである。

まず、第1章では、分化度が変化した軟骨細胞の増殖性と細胞周期を分析し、異なる硫酸化度のPPSが単層培養軟骨細胞においてその分化度をどのように変化させるかを検討した。その結果、PPSが細胞周期の進行に対して阻害的に作用する一方で、PI3K/Aktシグナル伝達経路の抑制を通して、単層培養によって脱分化した犬関節軟骨細胞の分化度を軟骨様に変化させることが示された。

次に、第2章では、PPSが犬培養軟骨細胞の分化調節とともにECM産生を促進させる効果、分子量および硫酸化度によってどのように変化するかを、マイクロマスカルチャー法で検討した。その結果、PPSを添加した軟骨細胞の分化度およびECM産生は、マイクロマスカルチャー法でも同様に確認され、さらにPPSの構造と軟骨同化反応の活性化との関係も確認された。分子量がより大きいPPS(5,000および7,000 Da)において、軟骨細胞の分化度調節およびECM合成促進の点でより強力な効果を発揮することが示された。また、PPS硫酸化度が高いほど、これらの効果が高いと考えられた。

本論文では、犬培養関節軟骨細胞におけるPPSのOA治療効果に関する機序の一つを説明し、PPSをOAに対する治療薬として開発するための重要な基礎的情報を提供した。さらに、PPSの構造と効果に関する情報は、より有効なPPSの分子構造決定に役立つものであると考えられた。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者Wang Yanlin氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。