



Title	軟骨下骨の骨代謝異常に着目した変形性関節症の治療戦略の確立
Author(s)	小川, 裕生
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16887号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16887
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99732
Type	doctoral thesis
File Information	OGAWA_Yuki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 小川 裕生

主査	教授	大場	雄介
審査担当者	副査	准教授	舟山 恵美
	副査	准教授	藤岡 優子

学 位 論 文 題 名

軟骨下骨の骨代謝異常に着目した変形性関節症の治療戦略の確立
(Establishment of Therapeutic Strategies for Osteoarthritis Focusing on Subchondral Bone
Metabolic Abnormalities)

この論文において申請者は、変形性関節症における軟骨下骨に着目し、関節荷重応力の解析として、関節唇損傷と関節応力分布との関連について検討した（第1章）。また、変形性関節症に対する関節温存術の予後規定因子および隣接関節への影響の解析について解析した（第2～3章）。さらに、分子生物学的応答の解析として、軟骨と軟骨下骨の相互作用が病態に与える影響について検討し（第4～5章）、その内容を述べた。

審査にあたり、副査の舟山恵美准教授からは、変形性関節症研究において先天的疾患である発育性股関節形成不全症を対象とした意義についての質問があった。申請者は、本邦において変形性股関節症の多くは二次性関節症であり、その原因の約8割が発育性股関節形成不全症であることから、同疾患の病態解析が重要であると説明した。さらに、関節唇損傷と骨形態のいずれが応力集中に主要な影響を及ぼすのかとの質問があり、申請者は、本研究は横断研究であるため因果関係を直接示すものではないが、上方領域においては関節唇損傷が応力集中の主因である可能性が高いと述べた。続いて、対照群の関節応力分布の特徴と発育性股関節形成不全症との相違について問われ、対照群と比較して発育性股関節形成不全症では関節応力が前方に集中する傾向があると説明した。加えて、第4章の共培養モデルにおいて軟骨細胞刺激にIL-1 β を用いた理由についての質問があった。申請者は、変形性関節症において関節内でIL-1 β が分泌されること、ならびに既報においても軟骨変性モデルとして用いられていることからIL-1 β を選択したと説明した。

次いで、副査の藤岡准優子教授からは、パイロトーシスに関して活性型ガスダーミンDなどの関与を同定しているが、実際にパイロトーシスが生じているかについて質問がなされた。申請者は、細胞膜に孔が形成された状態を直接観察していない点は本研究の限界であるとしつつ、タンパク質および遺伝子発現解析に加え、マウスモデルおよびヒト検体を用いた免疫染色など複数の評価手法により、関連分子の発現を確認していると説明した。

続いて、パイロトーシスが阻害された条件下で細胞内に蓄積しうる因子、ならびにそれらを検証するための実験系について質問があり、申請者は、炎症性サイトカインの発現上昇が想定されることから、周囲への影響を評価する目的で培養上清を用いた酵素結合免疫吸着測定法による解析等が有用であると述べた。

最後に、主査の大場雄介教授からは、実験動物をオスマウスに限定した理由、性差が結果に与える影響の可能性について質問がなされた。申請者は、メスマウスではホルモンバランスの変動が骨代謝に影響を及ぼす可能性があるため、本研究ではオスマウスに限定したと説明した。続いて、骨基質内に存在する骨細胞が周囲組織へ及ぼす作用の到達性について問われ、骨細胞が有する樹状突起を介したラクナネットワークにより、周辺細胞や組織へ作用を及ぼすことが報告されていると述べた。さらに、骨細胞における破骨細胞分化因子（RANKL）発現の妥当性および使用した細胞が骨芽細胞である可能性は無いかとの質問があった。申請者は、骨細胞においても RANKL が発現するとの報告があること、ならびに本研究でマウスから単離した骨細胞では、ウェスタンブロット法により骨芽細胞マーカーであるアルカリホスファターゼが陰性であることを確認していると説明した。加えて、骨細胞がラクナネットワークを介して作用するのであれば、髄腔への薬剤投与が治療標的となり得るかとの質問があった。申請者は、髄腔内投与に限らず関節内投与であっても低分子化合物であれば骨細胞へ到達する可能性がある一方、他の細胞への影響も避けられないため、投与方法の検討は今後の課題であると述べた。

本論文は、変形性関節症の病態を軟骨下骨に着目して捉える新たな視点を提示するものであり、その学術的意義は高く評価される。今後、変形性関節症に対する疾患修飾薬開発に向けた研究への貢献が期待される。

審査委員一同は、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。