HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	CCN3は関節内の細胞老化および破骨細胞形成を介して関節リウマチの病態に関与する
Author(s)	徳廣, 泰貴
Description	配架番号：2998
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16905号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16905
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99750
Type	doctoral thesis
File Information	TOKUHIRO_Taiki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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　　徳廣　泰貴

主査　　教　授　渥美　達也
審査担当者　副査　　准教授　北條　慎太郎
副査　　准教授　外丸　詩野

学 位 論 文 題 名

CCN3 は関節内の細胞老化および破骨細胞形成を介して関節リウマチの病態に関与する
（Cellular communication network factor 3 contributes to the pathological process of rheumatoid arthritis through promoting cell senescence and osteoclastogenesis in the joint）

申請者は、関節リウマチ（RA）治療の新規標的因子として細胞外マトリックス関連タンパクである「CCN3（Cellular communication network factor 3）」に着目し、CCN3 が RA 関節内において、細胞老化・骨破壊を活性化する因子として作用する、との仮説を検証した。まず公開データベースと手術時に採取した RA 患者の滑膜を用いて、CCN3 は RA 関節の滑膜組織に発現しており、その主な発現部位は線維芽細胞の炎症性サブセットであることが示された。さらに in vitro 実験により CCN3 が FLS や単球に作用し、炎症や細胞老化、破骨細胞分化を促進することが示され、in vivo 実験では CCN3 投与により、頭頂骨の骨吸収、膝関節内滑膜における細胞老化が亢進することが示され、RA モデルマウスへの抗 CCN3 抗体投与により、炎症、細胞老化、破骨細胞分化が抑制されることが示された。以上から、CCN3 が RA の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の外丸准教授から患者滑膜を用いた CCN3 染色に関して、RA 患者以外の滑膜ではどの様に染色されるかについて質問があった。申請者は、変形性関節症患者の滑膜に対する CCN3 染色も行っており、その結果 CCN3 の染色はほとんど認めなかったと回答した。また、その染色において実際にはどの様な細胞が染色されていたのか、in vitro 実験で FLS と単球を評価した理由について質問があった。申請者は染色された細胞種について今回は検討しておらず、in vitro 実験で FLS と単球を用いた理由として、RA 滑膜には FLS などの老化細胞が蓄積されていること、CCN3 が破骨細胞形成に関与するという過去の報告をもとに選択したと回答した。β ガラクトシダーゼ染色や p53 染色について、細胞内のどこが染色されていると陽性と判断しているのかという質問があった。申請者は、細胞内の染色部位については検討しておらず、いずれの部位でも染色されていれば陽性と判断したと回答した。RA における細胞老化について、若年発症においても高齢者同様に細胞老化が進んでいるのかと質問があった。申請者は、発症年齢についての報告は渉猟した限り見つけられていないこと、本研究では RA モデルマウスにおいて、抗体カクテル投与後 2 週と 4 週時点での組織染色で、ともに細胞老化のマーカーが増加していたことから、RA 症例では年齢問わず細胞老化は進んでいるのではないかと考えると回答した。

副査の北條准教授からは、老化細胞にはアポトーシスで排除されるものと、長期間生存して組織内に残存するものが存在するが、RA における老化細胞はどちらかと質問があった。申請者は、長期間の検討は行っていないので本研究からは明言できないが、アポトーシスで排除されず、長期間残存し慢性炎症を惹起していると考えていると回答した。RA における FLS は炎症性 FLS と骨破壊性 FLS に分かれることが知られているが、今回の FLS はそこを評価しているのかどうかという質問があった。申請者は、今回用いた FLS は炎症性か骨破壊性のどちらかは検証できていないと回答した。CCN3 は他の臓器にも作用するのか、その受容体について質問があった。申請者は、同じ CCN ファミリーである CCN2 は線維化を抑え、CCN3 は線維化を促進する逆の作用があり、CCN2 は肺線維症の治療薬として研究が進んでいることや、CCN3 が創傷治癒に関与するとの報告もあることから、他の臓器にも作用する可能性があると回答した。また、今回は受容体やその下流シグナルについては検討できておらず、本研究の限界であると回答した。

最後に主査の渥美教授から、破骨細胞分化アッセイにおいて、CCN3 群には RANKL は添加していないのかという質問があった。申請者は、CCN3 に RANKL は添加していないが、RANKL 群は CCN3 よりもより破骨細胞分化を亢進させていたため、CCN3 による破骨細胞分化は RANKL とは別の経路と考えていると回答した。CCN3 と RANKL をともに添加する群を用いて評価することでよりよい研究になるとのコメントがあった。また、RA の破骨細胞は骨髄由来だが頭頂骨モデルをつかった理由についての質問があった。申請者は、頭頂骨モデルは RA に合致しているものではないが、申請者らの研究グループが得意としている骨吸収を評価するためのモデルであり、手技が容易で再現性が高いために用いたと回答した。

この学位論文の基盤となる基礎論文は、免疫学・自己免疫反応のメカニズムや病態、治療法に関する基礎・臨床研究を扱う雑誌で高い評価を受けている Journal of Autoimmunity（impact factor 7.9）に掲載されており、今後のトランスレーショナルリサーチや創薬研究への発展が期待される。

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充分な資格を有するものと判定した。