

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 竹上 靖彦

論 文 題 目

R-spondin 2 facilitates differentiation of
proliferating chondrocytes into hypertrophic
chondrocytes by enhancing Wnt/ β -catenin
signaling in endochondral ossification


(R-spondin2は内軟骨骨化において Wnt/ β -catenin シグナル経路を活性化
することで肥大層へむかう増殖層での軟骨細胞の分化を促進する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

門松 健治 

委員

名古屋大学教授

中村 栄男 


委員

名古屋大学教授

濱嶋 信之 

指導教員

名古屋大学准教授

西田 佳弘 

論文審査の結果の要旨

今回、WntシグナルアゴニストであるR-spondin familyの一つであるR-spondin2(Rspo2)の軟骨細胞での役割は不明であったので、Rspo2の軟骨細胞と成長軟骨板での機能解析を行った。Rspo2ノックアウトマウスにおいて、その成長軟骨板でType 2 collagenとSox9の過剰発現が認められた。一方、Type 10 collagenの発現量には変化が認められなかった。マウス軟骨細胞株ATDC5細胞では、ヒトリコンビナントRspo2タンパクで処理し、定量的PCR法にてWntシグナル関連遺伝子、軟骨関連遺伝子の発現を調べたところ早期軟骨分化マーカーであるCol2a1、Acan、Sox9の発現が減少していた。反対に、ATDC5細胞で、レンチウイルスを用いてRspo2をノックダウンしたところこれらの早期軟骨分化マーカーは増加した。また、これらの発現はWntシグナル経路のうち、Wnt/ β -cateninシグナル経路を通じて行なわれていることがわかった。以上からRspo2はWnt/ β -cateninシグナル経路を通じて内軟骨骨化を制御しているといえる。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. Rspo2は2004年にKazanskayaらによって筋形成に必須で、その際にWntシグナル経路を活性化する細胞外物質として発見された。
2. β -cateninとSox9はタンパクレベル、遺伝子レベルで互い抑制するように働いている。
3. Wntシグナルのアゴニストとしては、R-spondin family以外にもNorinが知られている。

本研究は、変形性関節症の原因治療を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	竹 上 靖 彦
試 験 担 当 者	主 査	  		
	指導教員			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. R-spondin2の新規性について 2. Sox9とβ-cateninの相互作用について 3. Wntシグナル経路を活性化させるアゴニストについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				