

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 吉岡 裕

論 文 題 目


Suppression of Hyaluronan Synthesis Alleviates
Inflammatory Responses in Murine Arthritis and in Human
Rheumatoid Synovial Fibroblasts

(ヒアルロン酸合成抑制はマウス関節炎とヒト関節リウマチ

患者由来滑膜線維芽細胞の炎症反応を抑制する)

論文審査担当者


主 査 名古屋大学教授

委 員 門 松 健 治 


名古屋大学教授

委 員 平 田 仁 

名古屋大学教授

委 員 亀 井 讓 

名古屋大学准教授

指導教員 西 田 佳 弘 

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ患者の血清中のヒアルロン酸濃度は健常人より高く、疾患活動性に相関していることや、マウス関節炎モデルにおいてヒアルロン酸の受容体である CD44 に対する抗体が炎症を抑制するとの報告から、炎症性関節炎においてヒアルロン酸が重要な役割を果たすことが推測される。

しかしながら、関節炎発生・進展におけるヒアルロン酸の関与を直接解析した研究報告はない。

本研究では、ヒアルロン酸合成阻害薬である 4-methylumbelliferone (4-MU) が、マウス関節炎とヒト関節リウマチ由来滑膜線維芽細胞の炎症を抑制することを確認し、炎症性関節炎における HA の関与を明らかにした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. マウスに対する 4-MU 投与は発症前の予防的投与であり、関節炎発症抑制効果があることを示している。また、投与量に関してはヒトに対する最大投与量の 10 倍であるが、ヒトとマウスの薬剤代謝は異なっており、人に対してはその最大投与量で効果が期待できると考えられる。
2. 4-MU 投与によってヒアルロン酸の豊富な皮膚組織やその他の臓器に影響は見られず、血中ヒアルロン酸濃度も正常マウスと比べ有意な低下を認めたことから、4-MU の効果は病的に上昇したヒアルロン酸を低下させたと考えられる。また、4-MU はサプリメントや薬剤として国外で販売されており、ヒト炎症性関節炎に対する長期投与での安全性がある程度、担保されている。
3. *in vivo* と *in vitro* におけるヒアルロン酸の染色性の結果から、ヒアルロン酸は炎症過程において、関節内で滑膜細胞が骨や軟骨に浸潤する際の足場として機能していると考えられ、この点において *in vivo* と *in vitro* は整合性を認めている。また、我々は過去に腫瘍細胞においてではあるが、*invasion assay* にて 4-MU がその浸潤能を抑制したと報告しており、この結果も上記仮説を支持する。

本研究はヒアルロン酸合成阻害が炎症性関節炎を抑制することを示し、ヒアルロン酸が炎症性関節炎に大きな役割を果たすという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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	吉岡 裕
試験担当者	主査	門松 健	西田 圭	亀井 義
	指導教員	西田 佳弘		
<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. 4-MU投与の時期、量について 2. 4-MUの正常ヒアルロン酸への影響、長期投与の可能性について 3. In vivoの関節炎モデルとin vitroでの滑膜線維芽細胞の結果の整合性について <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>				