

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 大野 洋平

論 文 題 目

Chondrogenic capacity and alterations in hyaluronan synthesis of cultured human osteoarthritic chondrocytes


(培養ヒト変形性関節症軟骨細胞における軟骨形成能とヒアルロン酸合成変化)

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 滝 井 譲 

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

関節軟骨は主に 2 型コラーゲン及び、ヒアルロン酸(HA)と結合して保持されるアグリカンから成り立つ細胞外基質(ECM)により、特有の粘弾性を持つ。この ECM の崩壊や損失が、変形性関節症(OA)の病態に大いに関わる。重要な ECM 構成要素の一つである HA は合成酵素(HAS)により細胞膜で合成されるが、ヒト軟骨細胞の HAS 活性制御、アイソフォーム(HAS1-3)の使い分け、産生 HA 分子量の違い等は、いまだ解明されていない部分が多く、単層培養が与える影響も知られていない。

自家軟骨細胞移植術(ACI)は若年者の局所軟骨欠損に対する組織工学医療であり、細胞増殖が原則となる。しかし細胞増殖に不可欠な単層培養は、細胞形態や表現型を劇的に変えてしまう(脱分化)。一度脱分化した細胞でも、移植後に軟骨細胞の特徴を取り戻す「再分化」が期待されるが、この期待は OA 患者には適応されない。OA 軟骨由来の細胞が、健康な若年軟骨由来細胞のような再分化能を持たないとされるのだが、決め手となる根拠はない。

本研究では、単層培養が OA 軟骨細胞の表現型に与える影響、ならびに OA 軟骨細胞の再分化能とそれに細胞培養増殖が及ぼす影響を調べ、HAS アイソフォーム発現パターン及び産生 HA 分子量の変化を報告した。

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. OA 軟骨細胞でも軟骨分化に重要な軟骨細胞マーカー遺伝子を発現していたが、単層培養継代の反復により、それら遺伝子発現は劇的に減少(脱分化)した。
2. 単層培養過程で脱分化した OA 軟骨細胞は、軟骨細胞関連遺伝子の発現を再活性化(再分化)できる能力を有し、更には試験管内で軟骨様組織を産生した。
3. HAS アイソフォームの発現パターンの変化に伴い、産生される HA の分子量も変わった。HA が組織内にアグリカンを保持できる許容量を変えることで、軟骨機能に決定的な影響を与えている可能性がある。
4. これらの結果は、臨床にける組織工学医療の細胞資源として、高齢患者由来の変形性関節症軟骨組織を使用できる可能性を確かめるものである。

本研究は、単層培養で脱分化した変形性関節症軟骨細胞による軟骨形成能と、その過程におけるヒアルロン酸合成の変化に関して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   | 大野 洋平 |
| 試験担当者 | 主査   |   | 西田 仁 | 電井 讓  |
|       | 指導教員 |   | 西田 仁 |       |

## (試験の結果の要旨)

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。

1. 単層培養による細胞増殖がOA軟骨細胞の表現型に与える影響
2. OA軟骨細胞の再分化能と単層培養が及ぼす影響
3. 単層培養に伴うHASアイソフォーム発現パターン及び産生HA分子量の変化

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。