

別紙 1-1

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 大橋 禎史

論 文 題 目


Metabolic reprogramming in chondrocytes to promote mitochondrial respiration reduces downstream features of osteoarthritis

(軟骨細胞の代謝変化において、ミトコンドリア呼吸の活性化は変形性関節症の進行を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷 雅文 


名古屋大学教授

委員

門松 健治 

名古屋大学教授

委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

指導教授

今谷 史郎 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、初代軟骨細胞を使用し、変形性関節症 (OA) モデル軟骨細胞は、嫌気性解糖系が亢進されており、同時に好気性解糖系が抑制されている状態であること、その代謝変化を解糖系阻害剤 2-deoxyglucose (2DG) と新たにガラクトース培養によって阻害することで軟骨保護作用が得られることを確認した。また、好気性解糖系の経路の一つであるミトコンドリアに注目し、変形性関節症の代謝に重要な関連があることを明らかにした。具体的には、細胞培養液のグルコースをガラクトースに置換し、嫌気性解糖系を抑制、好気性解糖系を亢進させることにより OA 代謝を阻害し、軟骨変性遺伝子、軟骨切片を観察し、軟骨保護作用を確認した。また、ミトコンドリアの活動性を蛍光染色下で観察、ミトコンドリア活性化関連遺伝子を調べ、OA に対するミトコンドリア機能維持の重要性を検討した。本研究に対し、以下の点を議論した。



1. ガラクトースは多くの食物に含まれている単糖であり、体内に入ると Leloir 経路を経てグルコース 6 リン酸に変換され、解糖系に合流する。しかしながら、その代謝速度は非常に遅く、嫌気性解糖系のみでは細胞エネルギー需要を満せなくなり、代償的に大量の ATP が産生可能な好気性解糖系が刺激され、最終的に細胞内代謝は嫌気性解糖系の抑制、好気性解糖系の亢進の状態になる。その特性が利用され、ガラクトース培養は解糖系代謝研究の分野で広く使用されている。

2. 以前の研究にてヒアルロン酸産生を亢進させる Hyaluronic acid synthase2-over expression (HAS2-OE) とヒアルロン酸産生阻害剤である 4-methylumbelliferone (4MU) に軟骨保護作用があることを報告した。これらはヒアルロン酸に対して相反する作用があるが、UDP-sugar pool を減少しているという点で共通しており、ヒアルロン酸産生量以外の機序が関与するのではないかという仮説を立てた。この仮説に注目した研究で、先述の OA の代謝変化が明らかになるだけで無く、HAS2-OE、4MU は共通して、この代謝変化を阻害しながら軟骨保護作用を示していることが明らかになり、OA に対する治療において細胞内代謝が重要であると考えたからである。

3. 今回の研究を合わせて、数々の OA の細胞内代謝関連の研究を報告したが、in vitro の実験系が多く、最終目標である新規治療薬の開発のためには動物モデルを利用した in vivo の実験系を遂行する必要がある。具体的には、コラーゲン関節炎モデルと内側膝半月板不安定化手術による OA もしくは関節炎モデルマウスを使用し、膝関節内に解糖系阻害薬を投与し、軟骨保護効果を確認する予定である。また、細胞内代謝変化の機序は未だ不明な部分が多く、更なる検討が必要である。質量分析より、解糖系以外の関与も示唆されており、全容解明のために in vitro の研究も並行して進めていく予定である。

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	大橋 禎史
試験担当者	主査	葛谷雅文		副査 ₁
				阿部健仁
	副査 ₂	石馬寛		指導教授
				今谷史郎
(試験の結果の要旨)				
<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. ガラクトースが代謝変化をおこす機序について 2. 変形性関節症の代謝に注目した理由について 3. 今後の研究目標と具体的な計画について <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>				