

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 岸本 賢治

論 文 題 目

Metabolic changes in synovial cells in early inflammation: Involvement of CREB phosphorylation in the anti-inflammatory effect of 2-deoxyglucose

(炎症初期の滑膜細胞の代謝変化：2-deoxyglucose の抗炎症効果における CREB のリン酸化の関与)

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

平田 仁 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

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、ウシから採取した健常な滑膜細胞を用いて、炎症初期から滑膜細胞の代謝に変化が起きていることが示された。非炎症下の滑膜細胞では、ミトコンドリアにおける好気性解糖によるアデノシン三リン酸 (ATP) の産生が優位である一方、炎症下の滑膜細胞では、炎症初期から酸素を消費しない嫌気性解糖 (glycolysis) による ATP 産生が優位であることが示唆された。炎症初期の滑膜細胞に対して、glycolysis 阻害剤である 2-deoxyglucose (2DG) を投与すると、炎症が抑制されることが示された。2DG の抗炎症効果の機序に、転写因子である cAMP response element binding protein (CREB) が関与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 炎症下の滑膜細胞では、軟骨を分解する作用をもつ蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテイナーゼ-1 (MMP-1) と MMP-3 の発現の亢進がみられた。炎症下の滑膜細胞に対して 2DG を投与することによって、MMP-1、MMP-3 の発現の抑制が示された。また炎症下の滑膜細胞に対して CREB 阻害剤を投与した際も、MMP-1、MMP-3 の発現の抑制が示された。炎症下の滑膜に対して、glycolysis を阻害することにより、関節破壊を引き起こす蛋白分解酵素の発現が抑制された。glycolysis 阻害剤は滑膜周囲の軟骨や骨の破壊を抑制できる可能性が示唆された。

2. 変形性関節症の患者から採取された軟骨細胞では代謝が変化しており、glycolysis が亢進していることが報告されている。軟骨細胞にインターロイキン-1 β (IL-1 β) を投与することによって炎症を惹起させると、glycolysis が亢進する。非炎症下の滑膜細胞では、ミトコンドリアによる ATP 産生が優位である一方、非炎症下の軟骨細胞の ATP 産生は glycolysis 優位である。滑膜組織には血流が豊富にある一方、軟骨組織には血流が無く酸素の供給が乏しい。健常な滑膜細胞と軟骨細胞の代謝のプロファイルの違いは細胞周囲の環境が影響していると考えられる。

3. glycolysis 阻害剤の全身投与は、血管から細胞内への糖の取り込みが抑制され、血管に糖が貯留し、高血糖をきたすことが危惧される。関節内への直接投与であれば、全身への影響は少なく、局所の抗炎症効果も期待できる。関節リウマチによる関節内の滑膜炎に対して、glycolysis 阻害剤を関節内に注射することによって、滑膜炎を抑制できる可能性がある。

本研究は、炎症初期の滑膜細胞の代謝を示し、glycolysis 阻害剤の抗炎症効果の機序に関して、新たな知見を提供した。

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	岸本 賢治
試験担当者	主査	葛谷雅文	副査 ₁	平田 仁
	副査 ₂	岡島徹也	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. 炎症下の滑膜細胞の蛋白分解酵素の発現について 2. 炎症下の軟骨細胞における代謝変化について 3. glycolysis阻害による炎症抑制効果の臨床的応用について <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>				