

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 井戸田 大

論 文 題 目

4-Methylumbelliferone suppresses catabolic activation in anterior cruciate ligament-derived cells via a mechanism independent of hyaluronan inhibition

(4-メチルウンベリフェロンはヒアルロン酸阻害とは独立したメカニズムで前十字靭帯由来細胞の異化作用を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

委員

阿 部 健 治 

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、前十字靭帯 (ACL) 由来細胞における Interleukin [IL]-1 β による matrix metalloproteinase [MMP]-1、MMP-3、IL-6 の発現亢進にヒアルロン酸 (HA) 合成阻害剤である 4-Methylumbelliferone (4-MU) が影響を与えるか否かを確かめた。4-MU によりこれらの mRNA およびタンパクの発現亢進は抑制された。また、ACL 由来細胞において HA が合成され、その合成量は IL-1 β 刺激によって亢進し、4-MU により HA 合成の亢進は阻害されることが確認された。一方、4-MU 投与と同時に 1.0mg/ml の外因性 HA を添加しても 4-MU によるターゲット遺伝子の抑制効果を減弱させなかった。これらの結果から、ACL 由来細胞の炎症反応に対する 4-MU の抑制効果は、HA 合成阻害非依存的に作用することが明らかになった。4-MU は過去に報告されている軟骨細胞だけでなく、膝の靭帯に対しても抗炎症作用を示すことから変形性膝関節症の治療に有効であ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. 靭帯細胞での HA 合成に関する報告はほとんどない。今回、靭帯細胞における HA 合成に関して ELISA を用いて確認した。HA は靭帯由来細胞にて合成され、その合成量は IL-1 β 刺激によって亢進し、4-MU により合成亢進は阻害されることを示した。
2. 4-MU による抗炎症作用が HA 合成阻害依存的であるかどうかを調べるため、4-MU 投与と同時に 1.0mg/ml の外因性 HA を添加した。しかし、HA の添加は 4-MU によるターゲット遺伝子の抑制効果を減弱させなかった。この結果から、ACL 由来細胞の炎症反応に対する 4-MU の抗炎症作用は、HA 合成阻害非依存的に作用することが明らかになった。OA の病因には、嫌気性解糖系亢進への代謝変化が関与していることが近年報告されており、嫌気性解糖系の亢進は炎症性疾患の新たな治療標的となり得る。今回、ACL 由来細胞において細胞内代謝に着目し、IL-1 β にて嫌気性解糖系への依存性が亢進した代謝を 4-MU が抑制することを示した。このような嫌気性解糖系抑制のような細胞代謝の変化は、4-MU が UDP-GlcUA と結合し、細胞内の free の UDP-GlcUA が減少することに起因すると考えられる。
3. 膝 OA においては軟骨、半月板だけでなく前十字靭帯 (ACL) も OA 関連サイトカインや酵素による炎症性変化の影響を受け変性・断裂を来すと考えられている。ACL の変性断裂は生体力学的変化を介して膝 OA の進行に寄与すると考えられる。

本研究は、4-MU が軟骨細胞だけでなく、膝の靭帯に対しても抗炎症作用を示すことから変形性膝関節症の治療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	井戸田 大
試験担当者	主査	平田 仁	副査 ₁	阿部 健治
	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. 4-Methylumbelliferone (4-MU) はヒアルロン酸合成阻害剤であるが、靱帯細胞はヒアルロン酸合成に関与しているのかについて 2. 4-MUの抗炎症作用のメカニズムについて 3. 前十字靱帯の変性が変形性膝関節症に及ぼす影響について <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>				