

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 张 佳瑞

論 文 題 目

Hyaluronan in articular cartilage: Analysis of hip osteoarthritis and osteonecrosis of femoral head

(関節軟骨中のヒアルロン酸分析：変形性股関節症と大腿骨頭壊死症の比較)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 秋山 真志
名古屋大学教授

委員 榎本 篤
名古屋大学教授

委員 亀井 讓
名古屋大学教授

指導教授 今釜 史郎

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

ヒアルロン酸 (HA) は軟骨細胞外マトリックス (ECM)、滑液の主要成分である。変形性関節症 (OA) 患者の滑液中の HA 濃度と分子量 (MW) が減少するとの研究報告はあるが、OA と特発性大腿骨頭壊死 (ONFH) の軟骨組織中の HA 変化を報告した研究はほとんどない。本研究の目的は、OA および ONFH における軟骨 HA 代謝を明らかにすることである。HA 代謝関連分子の KIAA1199 と HAS2 が OA 軟骨の中で増加していた、そして OA 軟骨の HA 含有量は減少したが、HA 分子量は予想に反して増加していた。KIAA1199 発現は ONFH 軟骨で見られず、HA 代謝に関連する酵素は総じて減少する傾向を示した、ONFH 軟骨組織中の HA 分子量は減少していた。OA 軟骨では KIAA1199 高発現を初めとして HA 代謝関連因子は活性化し、それに反して ONFH 軟骨の HA 代謝は緩徐であることが示唆され、両疾患における HA 代謝の違いが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. OA と ONFH における軟骨損傷のメカニズムの違い。OA における軟骨損傷は、多因子によって生ずると考えられ、その 1 つが異常な機械的刺激による軟骨の摩耗、劣化によるもので、損傷が表層から深部へと徐々に広がっていくと考えられている。一方、ONFH は、大腿骨頭の阻血性壊死によって生ずると考えられ、初期段階で軟骨下骨の壊死、圧潰が軟骨下骨から軟骨への栄養供給の停止につながり、結果として軟骨が変性する。原因としては酸化ストレス、脂質代謝異常などが指摘されている。末期に進行すると、大腿骨頭壊死によって、骨頭が圧壊し、股関節機能が失われる。どちらの疾患も軟骨変性を引き起こすが、OA における変性を起こす罹患組織は軟骨が主であり、それに対して、ONFH においては骨の阻血性壊死である。
2. KIAA1199 の発現上昇が OA 軟骨の HA の分子量低下につながらなかった理由。OA の病態下における HAS2 と KIAA1199 の発現のバランスに起因すると考えられる。HA 合成を担う酵素の中で HAS2 は高い分子量の HA の産生を担っており、HAS2 の発現は OA で上昇した。KIAA1199 による HA 分解の活発化は OA 軟骨の HA の総量を減少させると考えられるが、合成を担う HAS2 の発現増加により、分子量の増加につながる可能性がある。
3. ONFH 軟骨の HA 含有量が大きく異なる理由。これまでの文献において、ONFH の症例のうち、壊死領域の真上で軟骨損傷が観察されたのが半分だけだった。病態の主座が骨であるため、二次性に変性する軟骨の状態が症例によって大きく異なることが一因と考えられる。本研究の ONFH の軟骨標本はすべて大腿骨頭壊死した圧潰部から採取しているが、同じ病理学的な状態に進行していない可能性があり、ONFH における HA 含有量が大きく異なる原因と考えられる。

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	张 佳瑞
試験担当者	主査 秋山 真志		副査 ₁ 榎本 篤	
	副査 ₂ 亀井 讓		指導教授 今釜 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. 変形性関節症と特発性大腿骨頭壊死症における軟骨損傷のメカニズムの違い2. KIAA1199の発現上昇が変形性関節症軟骨のヒアルロン酸の分子量低下につながらなかった理由3. 大腿骨頭壊死軟骨のヒアルロン酸含有量が大きく異なる理由 <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>				