

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 石塚真哉

論文題目

Hypoxia-inducible factor-2 α induces expression of type X collagen and matrix metalloproteinases 13 in osteoarthritic meniscal cells

(変形性関節症、膝半月板細胞において HIF-2 α は 10 型コラーゲン、MMP-13 の発現を誘導する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

平田 仁 

委員

名古屋大学教授

阿部 建治 


委員

名古屋大学教授

中村 栄男 

指導教員

名古屋大学准教授

西田 佳弘 

論文審査の結果の要旨





変形性関節症(以下 OA)の軟骨細胞における変化としては肥大化分化のマーカである type X collagen (COL10) や軟骨における主要な蛋白分解酵素である MMP-13 の発現が亢進することが知られており、軟骨細胞においては転写因子 HIF-2 α がこれら軟骨内骨化関連分子の発現を誘導していることが先行研究によって示されている。本研究は HIF-2 α 及び軟骨内骨化関連分子の OA 半月板細胞における発現変化の評価を目的として行われた。採取した OA 半月板において HIF-2 α 、COL10、MMP13 の発現が高発現していること、またその発現レベルは OA の軟骨細胞と同レベルであるということが RT-PCR、免疫染色で示された。また培養 OA 半月板細胞における HIF-2 α の発現は炎症性サイトカインである IL- β によって亢進し、COL10、MMP13 の発現上昇は HIF-2 α のノックダウンによって有意に抑制され、また HIF-2 α を過剰発現させることによって有意に亢進することが確認された。HIF-2 α は関節軟骨だけでなく半月板においても OA 発症の治療標的となりうるということが示唆されました。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では COL10、MMP13 以外の軟骨内骨化関連遺伝子すなわち VEGF、インディアンヘッジホッグ (IHH) のうち VEGF に関しては解析を行っている。結果として RT-PCR、免疫染色において VEGF の高発現は OA 半月板では確認されなかった。ひとつの要因として今回用いた半月板細胞は無血管領域である内側領域から採取したということが考えられる。IHH に関しては今回解析を行っていないため今後の課題とすることとした。
2. 今回の研究では OA 半月板のコントロールとして円盤状半月からの細胞を正常半月細胞として用いた。本来であれば性別、年齢の一致する正常半月板が用いられるべきであったが正常半月板組織を得るのは臨床的に非常に困難であったためである。病理組織上正常な半月板を用いたことで今回は円盤状半月をコントロールとしたが、円盤状半月板と正常半月板の遺伝子発現を比較した論文は過去になく、今後も円盤状半月からの細胞を用いる場合は正常半月板との遺伝子発現の分析・評価を行う必要があると思われる。
3. 今回の研究で HIF-2 α が軟骨細胞だけでなく半月板細胞でも高発現しており、OA の一要因となっていることが示唆された。しかし HIF-2 α を分子標的治療薬として臨床的に用いようとする際、それを困難にする 2 つの要因が考えられる。第一に標的分子である HIF-2 α が転写因子であること、第二に軟骨、半月板が無血管組織であるため drug delivery が非常に難しいことである。ただ膝関節治療を念頭に置いた場合、後者に関しては日常的に行われている膝関節内注射を用いることで成果を挙げられる可能性があると考えられる。

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	石塚 真哉
試験担当者	主査 平田 仁  明松 健治  中村 孝 			
	指導教員 西田 佳子 			

(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. COL10、MMP13以外の軟骨内骨化関連分子のコントロールについて
2. OA軟骨細胞、OA半月板細胞を使用する際に最適なコントロールについて
3. HIF-2 α を標的とした分子標的薬と臨床応用について

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。