

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 長谷川 幸

論 文 題 目

Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating *SOX9* and *RUNX2* promoters

(トラニラストは *SOX9* および *RUNX2* プロモーターの活性化を介して内軟骨性骨化を促進させる)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

山田清文 

委員

名古屋大学教授

若井建志 


委員

名古屋大学教授

日比英晴 

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

骨折治癒において内軟骨性骨化は重要な過程の一つであり、SOX9とRUNX2はともに内軟骨性骨化において重要な役割を果たしている。本研究ではdrug repositioningの手法を応用して軟骨原性細胞でのSOX9プロモーター活性および骨原性細胞でのRUNX2プロモーター活性を増強させる既存薬としてトラニラストを同定した。次に、内軟骨性骨化の*in vivo*モデルであるATDC5細胞を用いてトラニラストの作用を評価した。トラニラストを投与することで早期・後期軟骨分化マーカーの遺伝子発現を経時的に促進させただけでなく、ALP活性の上昇、アルシアンブルー染色およびアリザリンレッド染色の増強も認めた。この結果、トラニラストは内軟骨性骨化においてSox9およびRunx2発現を上昇させ、軟骨細胞の分化成熟を促進させる作用を有し、骨折治癒を促進させる治療薬となりうる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. SOX9およびRUNX2ともにヒトのプロモーターを使用しており、ヒトに対しても同様の作用を示す可能性があると考えられる。
2. 内軟骨性骨化は成長軟骨帯にて認められ、内軟骨性骨化の促進作用によって骨形態および骨長の変化が起きうると考えられる。過去に内軟骨性骨化促進作用が報告されているGenkwadaphninは骨伸長作用を示している。
3. トラニラストの市販後調査では重篤な副作用の報告はなく、安全性が保障されている。また、薬剤投与時のヒトの血中濃度は10～300 μ Mと報告されている。本研究では20 μ Mで有意な結果が出ているため、実臨床でも有効性が期待できる。
4. 今後は骨折モデル動物を用いて、トラニラスト投与による骨折治癒促進作用を検討する。

本研究は、骨折治癒促進に対する治療法を確立する上で、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	長谷川 幸
試験担当者	主査	山田清文	石井建志	日比英晴
	指導教員	西田 佳弘		

(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. スクリーニングに使用したプロモーターについて
2. 内軟骨性骨化を促進させる効果の副作用について
3. 実際のヒトへのトラニラスト投与に関して
4. 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。