

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 渡部達生

論 文 題 目 Hyaluronan Inhibits Tlr-4-Dependent RANKL  
Expression in Human Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts

(高分子ヒアルロン酸は Toll Like Receptor 4 による RANKL  
発現亢進を、CD44 を介して抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

大野 敏司 

名古屋大学教授

委員

平田 仁 

名古屋大学教授

委員

亀井 譲 

名古屋大学准教授

指導教員

西田 佳弘 

## 論文審査の結果の要旨

本研究において、滑膜線維芽細胞における Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) は Toll like receptor (TLR)4 経路で亢進し、高分子ヒアルロン酸 (HMW-HA) はこの効果を阻害することを確認した。HMW-HA の主要な受容体は CD44 と ICAM-I である。TLR-4 経路の RANKL に対する HMW-HA 抑制効果は CD44 が関わっていることも示した。近年 RA 治療に対して TNF- $\alpha$  や IL-6 などの特定のサイトカインを標的とする生物学的製剤が著明な効果を示しているが、炎症や関節破壊の抑制は完全ではない。他の経路の関わりが推測される。今回の我々の研究が新たな RA 治療の選択肢を提供する可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CD44 は膜貫通型の糖タンパクであり、線維芽細胞、上皮細胞、筋細胞、神経膠細胞、血液系細胞、血管内皮細胞など多数の細胞系で発現しており、正常生体内に広範囲にわたって存在している。
2. Rho キナーゼによる経路が報告されている。
3. 現在のところ、CD44 に直接作用する薬剤はない。CD44 のリガンドがヒアルロン酸であり、そのヒアルロン酸の合成を阻害することで CD44 への経路を間接的に阻害する薬剤がある。4-methylumbelliferone である。1.で示したように、CD44 は広範にわたって発現しており、CD44 に作用する薬剤は多くの組織で作用し、期待する作用以外の作用が出現する可能性高く、実現性は低いと考えられる。
4. 骨破壊は破骨細胞が担っている。破骨細胞の分化・活性化には RANKL や IL-1 が担っており、RANKL の発現亢進には TNF $\alpha$ 、IL-1、IL-6、GM-CSF などがサイトカインとしてあげられる。RA 患者に対して抗 RANKL 抗体を使用すると理論上炎症が継続したまま骨破壊は抑制されることになる。実際には炎症があり、抗 RANKL 抗体のみでは骨破壊を完全に抑制することは困難である。実臨床下での炎症の評価は診察と血液検査での CRP などの各種マーカーでの評価となるが、過小評価となる可能性があり、実際には炎症が存続している可能性が高い。TNF 阻害薬使用下での骨破壊進行例では他のサイトカインである IL-6 や IL-1 が炎症のメインである可能性である。IL-6 阻害薬の使用や、炎症性サイトカインの下流にある Jak を阻害する薬剤により改善する可能性がある。また、GM-CSF 経路に作用する薬剤が開発中であり、注目されている

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	渡部達生
試験担当者	主査	大野敦司	平田仁	亀井 謙
	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. CD44の発現がみられる細胞はどの組織に存在するのか
2. CD44が作用する経路に何があるか
3. CD44作用する薬剤はあるか。またその可能性は。
4. 関節リウマチにおいて、TNF $\alpha$ 阻害薬を使用下、もしくは炎症がみられないくとも骨破壊が進む例がある。何か他のサイトカインが関与しているのか。

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。