

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 小早川 知 範

論 文 題 目

Mechanical stress loading induces CD44 cleavage in human chondrocytic HCS-2/8 cells

(メカニカルストレスは軟骨様細胞株において CD44 の断片化を引き起こす)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

明 松 健 治 

名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

委員

秋 山 真 志 

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

今回、軟骨様細胞株(HCS-2/8)に機械的ストレスやメカノレセプターである transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV-4)刺激を加え CD44 の断片化の有無を調査した。さらに変性メカニズムを解明するため、断片化に影響を与える MMPs の変化についても確認した。その結果、HCS-2/8 に過剰な機械的ストレスや TRPV-4 作用薬を添加する事で CD44 の断片化を認め、さらに MMPs の中でも ADAM10 が関与していた。そこで、ADAM10 阻害剤や TRPV-4 阻害剤を添加し、機械的ストレスを与えた所、CD44 の断片化、ADAM10 の発現亢進を抑制できた。つまり過剰な機械的ストレスや TRPV-4 を刺激する事で ADAM10 の発現亢進を介して、CD44 の断片化を引き起こすことが明らかになった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TRPV-4 は、低浸透圧で活性化される浸透圧感受性受容体であり、感覚神経、視床下部、皮膚、腎臓、肺、内耳といった様々な組織で発現し、浸透圧刺激、機械刺激による痛みや炎症性の痛みの伝達に重要な役割を果たしている。また、TRPV-4 は Ca 流入チャンネルとして機能し、機械刺激による痛覚過敏やタキソールによる疼痛に関与していることも報告されている。また近年では、軟骨細胞におけるメカノレセプターとしての役割も報告され、機械的ストレスにより活性化されることも新しい知見として報告されている。
2. siRNA を用いた検討で、ADAM17 と MT1-MMP のノックダウンでは CD44 の断片化が抑制されず、ADAM10 ノックダウンでのみ抑制された。このことから ADAM17 と MT1-MMP については、CD44 断片化の前段階としての Ca イオン流入には関与していない可能性が高いと考えられる。ただし各 MMPs による直接刺激で Ca イオンの流入状態を確認していないため今後検討が必要と考える。
3. 変形性関節症 (OA) 培養軟骨細胞のみならず、OA 軟骨組織内においても CD44 の断片化を確認している。しかしながら、ヒト OA 軟骨細胞において ADAM10 が恒常的に亢進しているかは不明である。我々としては牛の軟骨細胞に対して機械的ストレスをかけると ADAM10 が亢進するという事実を確認しているので、関節軟骨細胞に対する過剰なメカニカルストレスが ADAM10 発現を介して CD44 の断片化につながっていると考ええる。

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	小早川 知範
試験担当者	主査 明和 建治 指導教員		辛田 仁 西田 佳弘	秋山 真志
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. TRPV-4 の役割の役割について 2. ADAM17 や MT1-MMP における Ca イオンの流入の関与について 3. ヒトの軟骨細胞における CD44 の断片化と ADAM10 の関与について <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>				