

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 大 田 剛 広

論 文 題 目

Expression of colony-stimulating factor 1 is associated with occurrence of osteochondral change in pigmented villonodular synovitis

(コロニー刺激因子1の発現は色素性絨毛結節性滑膜炎の骨軟骨変化の発生と関連する)

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

亀井 譲



名古屋大学教授

委員

平田 仁



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

別紙1-2





今回色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) の組織検体を用い、融合遺伝子により過剰発現している CSF1 とその関連蛋白である CSF1 受容体、NF κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) の発現を確認し、骨軟骨破壊や再発との関連を調査した。組織学的検討の結果、CSF1 の高い染色性は骨軟骨破壊の発生と有意に関連することが示された。一方、CSF1、RANKL の発現は臨床因子と関連しなかった。骨軟骨破壊が少なく再発が多いという臨床的特徴を持つ膝関節発症症例においても CSF1 は骨軟骨破壊と有意に関連し、また CSF1R は再発例全例で高発現していた。PVNS における CSF1 や CSF1R の発現を解析することは骨軟骨破壊を初めとする臨床経過、治療成績をの予測に有用であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. PVNS の病因は長期間にわたり不明であったが近年 COL6A1-CSF1 融合遺伝子が報告された。CSF1 は PVNS の腫瘍細胞で産生され、周囲から炎症細胞やリンパ球を引き寄せる。この現象は land scape effect と呼ばれておりこの結果呼び込まれた細胞とともに腫瘍を形成する。このため組織中の本来の腫瘍細胞は数%とされており、他の細胞は結果として呼び込まれた細胞と現在は考えられている。本研究においても CSF1 陽性の細胞は少数であり過去の報告と矛盾しない結果となった。
2. PVNS の巨細胞は RANKL を発現し破骨細胞と類似した性質を持つと考えられるが、骨軟骨破壊を生じやすいびまん型で巨細胞が少ないとする報告もあり、直接の関連は指摘されていない。また、骨代謝においては破骨細胞が活性化しているかも重要とされている。本研究の組織像では巨細胞が直接骨を破壊する所見は認められず、本疾患においては破骨細胞様巨細胞が生じても活性化していないと考えられる。一方骨破壊を来す疾患として代表的な骨巨細胞腫は本疾患と組織学的に類似しているものの biology が異なり、破骨細胞様巨細胞が活性化し骨吸収を引き起こしていると考えられる。
3. 本研究においては CSF1 の発現のみが骨軟骨破壊と関連し、CSF1R や RANKL との明らかな関連は認めなかった。このことから CSF1 の過剰産生そのものが本疾患の骨軟骨破壊に関与している可能性がある。CSF1 は RANKL と共同して破骨細胞の形成に関与していることが知られているが、CSF1 そのものも炎症性サイトカインであり、関節リウマチ等の炎症性疾患で上昇することが報告されている。PVNS の炎症は CSF1 により惹起されていると考えられこれが骨軟骨破壊と関与している可能性がある。

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	大田 剛 広
試験担当者	主査 秋山 真志  滝井 謙  平田 仁 			
	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. PVNSの融合遺伝子と起源について
2. PVNSにおける多核巨細胞について
3. CSF1による骨軟骨破壊の機序について

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。