

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 花 林 雅 裕

論 文 題 目

Hyaluronan Oligosaccharides Induce MMP-1 and -3 via Transcriptional Activation of NF- κ B and p38 MAPK in Rheumatoid Synovial Fibroblasts

(ヒアルロン酸オリゴ糖は関節リウマチ滑膜線維芽細胞において NF- κ B と p38 MAPK を介して MMP-1 と MMP-3 の発現を誘導する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

平 田 仁 


名古屋大学教授

委員

岡 島 徹 也 

名古屋大学教授

委員

阿 部 健 治 

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、細胞外ヒアルロン酸 (HA) の減少モデルとして HA6 糖鎖を主とした HA オリゴ糖を作成し、細胞外 HA 減少が関節リウマチ (RA) の病態に関わるか確認した。リウマチ滑膜線維芽細胞に作成した HA オリゴ糖を作用すると、細胞周囲の高分子 HA の減少が免疫染色にて確認され、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -1 と-3 の mRNA の発現亢進及び細胞外への酵素活性を持つ MMP 産生亢進を認めた。HA オリゴ糖の細胞表面受容体として CD44 の他に TLR-4 の関与も確認され、TLR-4 の影響を除外した上で HA オリゴ糖を作用すると、NF- κ B と p38 MAPK のリン酸化が亢進し、これらに対する選択的阻害剤処置にて MMP 産生の減少を認めた。この HA オリゴ糖による作用は高分子 HA にて回復し、RA への関節内 HA 注射の意義が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CD44 の真のシグナル伝達メカニズムについてはまだ十分に解明されていない。CD44 は膜貫通型受容体であるが、それ自体にキナーゼ活性を持たず、細胞内ドメインに結合する細胞骨格分子などのタンパク質の活性化によりシグナル伝達が誘導されるとする報告の他、シグナリングレセプターと物理的に結合することで補助レセプターとして働いたり、CD44 のスプライシングにより CD44 の細胞内ドメインを解き放って核内移行し転写を活性化する機能も報告されている。
2. 細胞外高分子 HA の減少モデルとして HA オリゴ糖、特に HA6 糖鎖を用いた報告は過去にも複数存在する。通常一つの高分子 HA に対し、細胞表面の多数の CD44 が集簇して結合していることで定常状態を保つとされている。一方 HA6~10 糖鎖の HA オリゴ糖は高分子 HA と競合して CD44 と結合する。本研究では HA オリゴ糖が CD44 と各々結合することで集簇していた CD44 が離散し、細胞骨格分子にも影響を及ぼすことで高分子 HA の減少モデルとしている。
3. 抗 CD44 抗体の種類によってエピトープ及び作用機序は異なる。いくつかの抗体においては HA と CD44 の結合部分若しくはその近傍のドメインをエピトープとしている。一方で抗 CD44 抗体としてよく知られる IM-7.8.1 は HA との結合部位の外部をエピトープとしており、CD44 の shedding を誘発することから、shedding が関与している可能性がある。さらに、IM-7.8.1 は他の抗 CD44 抗体よりも抗炎症作用が強いことから、CD44 とシグナリングレセプターとの結合を阻害しているとも考えられている。今回用いた抗体はエピトープがどこにあるのか不明なため、HA と CD44 との結合を直接ブロックしていない可能性もあり、その作用メカニズムは不明である。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	花林雅裕
試験担当者	主査		西田 仁	岡島 徹也
	指導教員		西田 佳弘	明松 健治

(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のシグナル伝達のメカニズムについて
2. 細胞外HA減少モデルとしてHAオリゴ糖を用いることの意義について
3. 抗CD44抗体のエピトープ及び作用メカニズムについて

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。

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	花林雅裕
学 力 審 査 担 当 者	主 査	平 田 仁	西 島 徹也	門 松 風
	指 導 教 員	西 田 佳 弘		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。