

別紙 1 - 1

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 土谷 早穂

論 文 題 目

Suppression of Murine Osteoarthritis by 4-Methylumbelliferone

(4-メチルウンベリフェロンによるマウス変形性関節症の抑制)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門松 健治 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

指導教授

今谷 史郎 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、4-methylumbelliferone (4-MU) がヒアルロン酸の合成阻害剤であるにも関わらず変形性関節症 (OA) の進行に抑制的な作用を有することを確認した。OA モデルとしてマウスに Destabilization of the medial meniscus (DMM) 手術を行い、4-MU 5%含有飼料群、コントロール飼料群に分け、術後からこれらの経口飼料を開始し、術後 2、4、8 週で OA 進行度を OARSI スコアを用い評価したところ 4-MU 含有飼料群はコントロール飼料群に比べ、術後 2 週から 8 週まで有意にスコアの低下を認めた。骨棘サイズ、MMP13、MMP3 の発現割合においても有意差を認めた。また IL1 β を添加したウシ軟骨柱培養ではコントロールに比べ有意に培養液内の乳酸濃度の上昇を認めしたが、4-MU を加えることで乳酸濃度はコントロールと同程度まで抑制された。OA では軟骨内代謝が正常軟骨に比べより嫌気性解糖に傾いていることが示唆されており、4-MU により嫌気性解糖が抑えられて OA の進行が抑制され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. 並行して同時にヒアルロン酸合成酵素 2 の遺伝子過剰発現の研究も行っており、4-MU とは相反する作用にも関わらず *in vitro* で同様の結果が得られている。実際ヒト癌細胞においてヒアルロン酸合成酵素 2 の遺伝子過剰発現により UDP-糖の代謝変化が細胞糖代謝経路変化を生じさせる報告がある。4-MU と共通する機序として UDP-糖の代謝経路変化が示唆されるため、次の研究として代謝変化に焦点を当て実験を行っている。その先行研究的な意味で本研究はここまでのデータにとどめられている。
- 2.3. 本研究は内因性のヒアルロン酸効果についての議論であり、ヒアルロン酸の産生量そのものよりはヒアルロン酸の産生機序が OA と深く関りを示していると考察している。一方で外因性のヒアルロン酸投与が OA に効果があるかに関してはヒアルロン酸の濃度は内因性のものに比べると遥かに高く、ヒアルロン酸の粘性による物理的な効果も考えられるため、本研究が外因性ヒアルロン酸投与の効果を否定するものではないと考えている。
4. 軟骨は低酸素組織であるためそもそも嫌気性代謝優勢である。当研究の代謝変化については *in vitro* での結果であり、今後は *in vivo* での探求が必要である。In vivo で軟骨内の代謝変化をどのように検知するかが課題となる。

本研究は、OA とヒアルロン酸の関連について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	土谷 早穂
試験担当者	主査	門 不 延	副査 ₁	岡 島 徹 也
	副査 ₂	葛 谷 雅 文	指導教授	今 釜 史 郎
(試験の結果の要旨)				
<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. 代謝経路が変わるといふ解糖系についての研究が不十分な点 2. 臨床的に行われている外因性のヒアルロン酸投与との関連性について 3. 4-MUによるヒアルロン酸の濃度変化と臨床的に用いられるヒアルロン酸の濃度との比較 4. 生体内軟骨での代謝変化について <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>				