

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏名	清水英徳
論文審査担当者	主査	整形外科	中村雅也	
	解剖学	松尾光一	内科学	竹内勤
	スポーツ医学	松本秀男		
学力確認担当者		岡野栄之	審査委員長	松尾光一
			試問日	平成31年 1月 9日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Hyaluronan-Binding Protein Involved in Hyaluronan Depolymerization Is Up-Regulated and Involved in Hyaluronan Degradation in Human Osteoarthritic Cartilage (HYBIDは変形性関節症関節軟骨で過剰発現し、ヒアルロン酸分解に関わる)				
<p>Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization (HYBID) はヒアルロン酸分解に関わる分子として2013年に見出された新規分子である。本論文では、ヒト変形性関節症 (OA) 関節軟骨組織におけるHYBIDの発現とヒアルロン酸分解における役割を解析するとともに、OA関節軟骨細胞におけるHYBID発現調節因子について検討した。その結果、HYBIDはOA関節軟骨組織で発現亢進しており、ヒアルロン酸の分解・消失した関節軟骨部の軟骨細胞で発現することを免疫組織学的に示すとともに、OA関節軟骨細胞ではtumor necrosis factor-α (TNF-α) 刺激によってHYBID発現とヒアルロン酸分解活性が亢進することから、HYBIDはOA関節軟骨組織でのヒアルロン酸分解に中心的に働く可能性があることを明らかにした。</p> <p>審査では、OA関節軟骨におけるHYBIDの発現はOA発症の原因か結果かが問われた。これに対しては、関節軟骨への荷重負荷や合併した滑膜炎で軟骨細胞や滑膜細胞によりTNF-αが産生されることが知られており、これらに由来するTNF-αが関節軟骨細胞によるHYBID発現を亢進させ、関節軟骨ヒアルロン酸分解を通して関節軟骨破壊が進むと推定しており、HYBIDの発現がOAの原因か結果かの問いに直接回答はできないものの、OA初期の関節軟骨破壊に重要と考えていると回答された。次に、TNF-α阻害治療では関節軟骨破壊が予防できないことが臨床的に知られている点について意見が求められた。これに対しては、OA病態の理解にはヒアルロン酸-アグリカンネットワーク分解の全容解明が必須であり、現時点ではTNF-α阻害剤治療のみでOA関節軟骨破壊阻止は難しいかもしれないと回答された。また、OA滑膜炎でのHYBID発現について問われ、共著者が現在行っている研究では、OA滑膜組織でHYBID発現が亢進しており、OA滑膜線維芽細胞でのHYBID発現はTNF-αではなくinterleukin-6 (IL-6) が誘導因子として働いており、OA滑膜炎でのIL-6の重要性和IL-6阻害剤による治療の可能性について述べられた。次いで、HYBIDの関節軟骨を含む正常組織での発現や役割について質問された。これに対しては、HYBIDノックアウトマウスでのデータから、発育期のマウス骨端板での肥大軟骨細胞での発現により骨成長に関わるほか、皮膚などのヒアルロン酸を多く含む組織での生理的なヒアルロン酸代謝に関わると回答された。Hyaluronidase-1 (HYAL1)、HYAL2、CD44のうちHYAL2のノックダウンでヒアルロン酸分解活性がわずかに低下していることに対して質問された。これに関しては、分泌されたHYAL2が弱いヒアルロン酸分解活性を有するとの報告があることから、軟骨細胞から離れた部位でのヒアルロン酸分解に関与している可能性があるかと回答された。また、HYBIDノックアウトマウスでのOAモデル実験の有無、OA関節軟骨組織でのHYBID発現と軟骨病変解析方法、HYBID発現の臓器特異性などについて質問され、それぞれ適切に回答された。最後にHYBID阻害以外のOA治療法について質問された。これに関しては、TNF-α阻害剤やIL-6阻害剤によるHYBID遺伝子発現抑制に加えて、ヒアルロン酸分解活性阻害剤の開発が重要と考えていると回答するとともに、ヒアルロン酸-アグリカンネットワーク分解メカニズムの完全な解明が将来のOA治療に必要であると回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、HYBIDがOA関節軟骨細胞で発現亢進することを見出すとともに、HYBIDがOA関節軟骨のヒアルロン酸分解に重要な役割を果たす可能性を示した点で有意義な研究と評価された。</p>				