

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学分野	氏 名	はっとり てつや 服部 徹也
審 査 委 員	主 査 山崎 英俊 副 査 渡邊 昌俊 副 査 西村 有平		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>TNIIIA2, The Peptide of Tenascin-C, as a Candidate for Preventing Articular Cartilage Degeneration</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【目的】</p> <p>TNIIIA2はテネイシンC (TN-C) に含まれるペプチドである。TN-Cは複数のドメインが様々な作用を持つことが知られている。変形性膝関節症 (OA) モデルマウスへのTN-C関節内投与による軟骨変性抑制効果が報告されている。TNIIIA2は細胞の分化・増殖を促進することが報告されており、TN-Cの軟骨変性抑制効果はTNIIIA2を含む機能部位が担っている可能性を考えた。</p> <p>変形性膝関節症モデルマウスへの関節内投与による軟骨変性抑制効果に加えて、軟骨細胞への添加による細胞増殖への影響と各種因子の発現促進、およびヒト関節軟骨におけるTNIIIA2を含む機能部位の発現を評価した。</p> <p>【方法】</p> <p>1) マウス関節内にTNIIIA2の投与を行い、滑膜炎の発生をコントロール群と比較しsynovitis scoreを用いて評価した。2) 前十字靭帯および内側側副靭帯を切離したOAモデルマウスの関節内にTNIIIA2を投与し、投与後2週間から12週間までの軟骨変性をコントロール群と比較しMankin scoreを用いて評価した。3) ヒト関節軟骨から単離した軟骨細胞にTNIIIA2を添加し培養した。コントロール群と比較し細胞増殖アッセイを用いて評価した。4) ヒト関節軟骨から単離・単層培養した軟骨細胞にTNIIIA2を添加し、real-time PCRを用いて各種因子の遺伝子発現量を測定し、非添加群と比較した。5) 変形性膝関節症のヒト変性関節軟骨組織および正常軟骨組織に</p>			

抗TN-C抗体および抗TNIIIA2抗体による染色を行い、軟骨組織における局在性を評価した。

【結果】

1) マウス膝関節内へのTNIIIA2の投与では、投与後2週において軽度滑膜炎の発生を認めたが、投与後4週では改善していた。コントロール群でも同様の变化を認めた。すなわち、TNIIIA2の関節内投与においては有意な関節炎の誘発は認められなかった。2) OAモデルマウス膝関節内へのTNIIIA2の投与では、投与後4週・8週においてコントロール群と比較し、投与群で軟骨変性の進行が抑制された。Mankin scoreはTNIIIA2投与群において有意に低値であり、TNIIIA2投与により有意に変性が抑制されたと考えられた。投与後12週においては両群に差は認められなかった。3) 軟骨細胞に対してTNIIIA2の添加を行ったところコントロール群と比較して、投与後6日目において有意に細胞増殖が促進された。軟骨細胞に対してTNIIIA2の添加を行うことで軟骨細胞の増殖を促進することが分かった。4) 軟骨細胞へTNIIIA2を添加し、real-time PCRを行ったところ軟骨細胞のanabolic factorであるbasic fibroblast growth factorの遺伝子発現量がコントロール群と比較し有意に多かった。5) ヒト変性関節軟骨に抗TN-C抗体および抗TNIIIA2抗体による染色を行うと軟骨変性を認める軟骨表面に染色性を認めた。TNIIIA2を含む部位はTN-Cでは常時発現している部位ではないため、変性の条件下ではTN-CおよびTNIIIA2は同様の発現をしている可能性があると考えられた。

【結論】

本研究ではTNIIIA2は滑膜炎を誘発せず、8週間において軟骨変性を抑制した。

この論文は変性を抑制することが困難とされる軟骨に対してTNIIIA2と称されるペプチドが変性抑制効果を持つ可能性を示した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Cartilage 2020;March 23

Published Mar 23;2020

doi: 10.1177/1947603520912300

Tetsuya Hattori, Masahiro Hasegawa, Hironori Unno, Takahiro Iino,
Fumio Fukai, Toshimichi Yoshida, and Akihiro Sudo