

学位論文審査結果の要旨

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 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	服部 佳生
審 査 委 員	主 査 山崎 英俊 副 査 渡邊 昌俊 副 査 後藤 英仁		

(学位論文審査結果の要旨)

Role of Syndecan-4 in the Inhibition of Articular Cartilage Degeneration in Osteoarthritis

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

【背景】

Syndecan-4(SDC4) は膜貫通型ヘパラン硫酸プロテオグリカンで、細胞外マトリックスとの細胞間相互作用を調節する。関節軟骨細胞における SDC4 発現の亢進は、変形性関節症(OA)進行と相関するという報告がある。SDC4 はコアタンパク部で切断(Shedding)を受け、その細胞外ドメイン(Shed SDC4) が放出されるが、これは細胞表面に存在する細胞外ドメインと同じ結合特性を持つ。OA 患者の関節液中では Shed SDC4 が上昇するといった報告があり、我々は Shed SDC4 には OA 患者の関節軟骨に対して何らかの役割を持つとの仮説を立てた。

【目的】

ヒト軟骨細胞やOA model mouseの関節にShed SDC4を投与し、その効果を評価することを目的とした。

【方法】

in vitro: 人工膝関節全置換術を受けたOA患者20人より採取した組織から軟骨細胞を培養した。培養軟骨細胞にSDC4 1pg/mlを投与し、real time PCRを用いてanabolic factorおよびcatabolic factorの発現を評価した。in vivo: 蛍光標識したSDC4をマウスの膝関節内に注射し、投与したSDC4の分布を観察した。また、OAモデルマウスの膝関節内にSDC4 1μg/mlを注射し、投与後2、4、6、8、12週時点で膝関節標本作製した。H-E染色とSafranin-O染色にて関節軟骨の変性を評価し、免疫組織化学的解

析にて各factorの発現を評価した。

【結果】

In vitro : SDC4は軟骨細胞においてtissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)-3の発現を増加させ、matrix metalloproteinase(MMP)-13およびa disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs(ADAMTS)-5の発現を減少させた。

In vivo : SDC4は関節内注射後、軟骨組織と滑膜組織において1週間観察された。OAモデルマウスにおいて、SDC4投与後6、8週時点で関節軟骨の変性が抑制された。SDC4を投与してから8週間後の免疫組織化学的解析では、ADAMTS-5の発現が減少し、TIMP-3の発現が増加した。

【結論】

Shed SDC4 を関節軟骨へ投与することで、anabolic factor の発現が増加し、catabolic factor の発現が低下すると共に、関節軟骨の変性が抑制された。Shed SDC4 は関節軟骨に対して生理学的活性を持ち、軟骨の変性抑制効果を持つ可能性が示唆された。

この論文は Syndecan-4 と変形性関節症における関連性とその役割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。

Biomedicines 2023;11:2257

Published: August 12, 2023

doi:10.3390/biomedicines11082257

Yoshio Hattori, Masahiro Hasegawa, Takahiro Iino, Kyoko Imanaka-Yoshida, Akihiro Sudo