

氏名	竹下 歩
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6529 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	RANKL expression in chondrocytes and its promotion by lymphotoxin- α in the course of cartilage destruction during rheumatoid arthritis (軟骨細胞の RANKL 発現と、関節リウマチの軟骨破壊における lymphotoxin- α によるその促進)
論文審査委員	教授 寶田剛志 教授 大橋俊孝 准教授 大野充昭

学位論文内容の要旨

関節リウマ (RA) 患者の関節軟骨における receptor activator nuclear factor κ B ligand (RANKL) の発現を調べた。また、軟骨細胞での RANKL 発現における lymphotoxin (LT)- α の役割と、破骨細胞分化に対して軟骨細胞由来 RANKL が及ぼす影響を調査した。

関節軟骨と滑液は、変形性関節症 (OA) 患者 24 人と RA 患者 21 人から採取した。

関節軟骨での RANKL 発現を免疫組織染色で、滑液中の LT- α 濃度を enzyme-linked immunosorbent assay で調査した。正常なヒト軟骨細胞を LT- α で刺激し、RANKL、osteoprotegerin (OPG)、血管新生因子である matrix metalloproteinase-9 と vascular endothelial growth factor の mRNA の発現を real-time polymerase chain reaction で調査した。軟骨細胞中の膜結合型 RANKL タンパク質を western blotting で調べた。また、ヒト軟骨細胞と末梢血単核細胞 (PBMC) の共培養を macrophage-colony stimulating factor と LT- α で刺激し、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ染色により破骨細胞分化を評価した。

RA 滑液の LT- α 濃度は OA 滑液よりも高かった。RA 軟骨の RANKL 陽性率は OA 軟骨よりも高く、軟骨変性の程度と相関していた。LT- α での刺激により軟骨細胞の RANKL 発現、RANKL/OPG 比、血管新生因子の発現が増加し、軟骨細胞の膜結合型 RANKL も増加した。軟骨細胞由来 RANKL が PBMC の破骨細胞分化を誘導した。

軟骨細胞によって産生された RANKL が RA の軟骨破壊に寄与し、LT- α は軟骨細胞における RANKL 発現を促進する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

Receptor activator nuclear factor κ B ligand (RANKL) は、骨破壊能を有する破骨細胞の分化促進因子であり、同分子に対する生物学的製剤が臨床で使用されている。これまでは、骨芽細胞や滑膜細胞などでの RANKL の機能解析はなされていたが、関節軟骨における RANKL の発現については報告はなされているものの、その病態学的意義については深く解析がなされていなかった。

申請者らの研究グループは、関節リウマ (RA) 患者の関節軟骨における RANKL の発現を調べ、RA 軟骨の RANKL 陽性率は OA 軟骨よりも高く、軟骨変性の程度と相関していることを見出した。LT- α での刺激により軟骨細胞の RANKL 発現、RANKL/OPG 比、血管新生因子の発現が増加し、軟骨細胞の膜結合型 RANKL も増加した。軟骨細胞由来 RANKL が PBMC の破骨細胞分化を誘導が観察された。これにより、軟骨細胞によって産生された RANKL が RA の軟骨破壊に寄与し、LT- α は軟骨細胞における RANKL 発現を促進する可能性が示唆された。

論文審査委員から、解析方法や、研究結果の考察、臨床学的意義について質疑があり、関連研究に基づいた論理的な考察による回答が申請者よりなされた。特に、軟骨下骨での炎症性骨破壊と、炎症性サイトカインにより誘導された軟骨細胞 RANKL 発現とを関連付けた点は、RA の治療学的観点から、極めて価値の高い業績であると認められた。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。