氏　　名	大橋　秀基
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　6550　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	Adipose-Derived Extract Suppresses IL-1β-Induced Inflammatory Signaling Pathways in Human Chondrocytes and Ameliorates the Cartilage Destruction of Experimental Osteoarthritis in Rats （濃縮脂肪由来抽出液は、ヒト軟骨細胞において IL-1β に誘導される炎症性シグナル経路を抑制し、変形性関節症モデルラットの軟骨破壊を改善する）
論文審査委員	教授 大橋俊孝　　教授 寶田剛志　　准教授 大野充昭

学位論文内容の要旨

脂肪組織由来の幹細胞抽出の中間体である濃縮脂肪組織について変形性関節症（OA）に対する有用性の報告が散見される。本研究では脂肪組織から非酵素的な手法で調製した濃縮脂肪由来抽出液（AE）の軟骨組織への影響を調べた。In vitro では、培養ヒト軟骨細胞をインターロイキン-1β（IL-1β）で刺激し、細胞内シグナル伝達経路およびその下流の遺伝子・タンパク質発現に及ぼす AE の影響を検討した。AE と IL-1β を併用することで、遺伝子レベルでは軟骨細胞における細胞外基質分解酵素や炎症性サイトカインの発現を低下させ、IL-1 のデコイ受容体である IL-1 受容体 2 型（IL-1R2）の発現を有意に増加させた。蛋白質レベルでは、p38 および ERK の mitogen-activated protein kinase 経路の活性化と NF-κB の p65 サブユニットの核内移行が抑制された。また In vivo では鼠径部の脂肪組織から調製したラット AE を、OA ラットモデルの膝関節に関節内投与し、軟骨破壊に対する AE の効果を組織学的に評価した。同種の AE を関節内に注射したところ、OA ラットモデルの軟骨破壊が有意に抑制された。本研究の結果は、AE は IL-1R2 の発現上昇により、IL-1β による炎症性シグナル経路を調節することで、軟骨保護作用を発揮することを示唆している。

論文審査結果の要旨

変形性関節症（OA）は、最も一般的な慢性関節炎であり、関節軟骨の破壊、骨棘の形成、軟骨下骨の硬化に加えて二次的な滑膜炎を起こすことがあり、高齢化に伴う増加が予想されている。最近、脂肪組織由来の幹細胞抽出の中間体である濃縮脂肪組織について変形性関節症（OA）に対する有用性の報告が散見される。

本研究では脂肪組織から非酵素的な手法で調製した濃縮脂肪由来抽出液（AE）の軟骨組織への影響を調べた。In vitro では、培養ヒト軟骨細胞をインターロイキン-1β（IL-1β）で刺激し、細胞内シグナル伝達経路およびその下流の遺伝子・タンパク質発現に及ぼす AE の影響を検討した。また In vivo では鼠径部の脂肪組織から調製したラット AE を、OA ラットモデルの膝関節に関節内投与し、軟骨破壊に対する AE の効果を組織学的に評価した。同種の AE を関節内に注射したところ、OA ラットモデルの軟骨破壊が有意に抑制された。論文審査委員から材料となる脂肪組織の若年・老年による違いによって効果に差があるか質問があり、今後の課題であると回答が得られた。また、この効果を及ぼす本体がタンパク質成分か、エクソソームに含まれる成分なのか注目されると複数の委員からのコメントがあった。

本研究の結果は、AE は IL-1R2 の発現上昇により、IL-1β による炎症性シグナル経路を調節することで、軟骨保護作用を発揮することを示唆しており、新しい OA の治療法の端緒となる価値のある業績と認める。

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。