

氏名	廣瀬 一樹
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 6785 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 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	Elevated expression of CCN3 in articular cartilage induces osteoarthritis in hip joints irrespective of age and weight bearing (CCN3 の関節軟骨における発現は、年齢、荷重の有無に関わらず変形性股関節症と相関する)
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

以前我々は cellular communication network factor 3 (CCN3) の発現が関節軟骨で加齢により上昇すること、その過剰発現が細胞老化を誘導することを示した。そこで本研究では、加齢、荷重の有無と CCN3 の発現と軟骨組織との関連を解析することを目的とした。OA・Normal 群の大腿骨頭を荷重部と非荷重部に分け、遺伝子発現の解析、組織の Safranin O 染色、Mankin score による評価と免疫染色を行なった。また軟骨に CCN3 を過剰発現させたマウス(Tg)を作製し画像解析等を行った。結果、股関節軟骨組織では荷重に関りなく OA 群で OA 関連因子や CCN3 の上昇を認め、組織染色でも同様の変化を確認できた。さらに CCN3 と Mankin score にも正の相関が観察された。同初代培養軟骨細胞でも、*Ccn3* と OA 関連マーカーの発現上昇が観察された。また CCN3 Tg の画像解析では OA 様の変化を認めた。以上より、CCN3 の発現は変形性股関節症の重症度と相関し、年齢や荷重負荷とは無関係なことが示唆される。

論文審査結果の要旨

変形性関節症は、関節軟骨の変性による痛みと関節可動域の制限により、患者の QOL を著しく低下させる疾患である。膝関節軟骨において cellular communication network factor 3 (CCN3) が加齢とともに発現上昇すると報告があるが、股関節軟骨においては不明な点が多い。本研究では、変形性股関節症 (hip osteoarthritis: hip OA) と CCN3 発現の相関を調べた。ヒト股関節軟骨組織では荷重、非荷重部に関わらず OA 群で OA 関連因子や CCN3 の有意な上昇を認めた。その中で CCN3 発現と Mankin score に正の相関が観察された。一方、年齢による差は見られなかった。軟骨組織に *Ccn3* を過剰発現させたトランスジェニックマウス (*Ccn3*-Tg) の画像解析や組織染色で OA 様の変化を認め、大腿骨頭初代培養軟骨細胞で、*Ccn3* と OA 関連マーカーの有意な発現上昇が観察された。

委員からは OA での CCN ファミリーメンバーの相関について質問があり、CCN2 と CCN3 の役割の違いについて適切な回答があった。また、CCN3 は aging の原因か結果かという質問があり、現在 RNA-seq などを行い検討中とのことであった。

本研究は、CCN3 の発現は変形性股関節症の重症度と相関があるが、年齢やメカニカルストレスに関連して生じたのではないことを示唆した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。