

氏名	田中孝明
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5459号
学位授与の日付	平成29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	Hyaluronan stimulates chondrogenic gene expression in human meniscus cells (ヒアルロン酸添加による半月板細胞の増殖活性と遺伝子発現)
論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 佐々木朗 准教授 寶田剛志

#### 学位論文内容の要旨

【目的】ヒアルロン酸 (hyaluronan, hyaluronic acid, HA) の膝関節内注入療法は、変形性膝関節症による膝関節痛を軽減することが知られている。一方、半月板細胞に対するHAの効果はほとんど解析されていない。今回、HA添加によるII型コラーゲン (COL2A1) などの軟骨様組織に特異的な遺伝子発現の変化を、ヒト半月板inner・outer細胞を用いて検討した。

【方法】内側型変形性膝関節症患者から損傷が軽微な外側半月板を採取し分離・培養した。各種濃度HA存在下 (0, 1, 10, 100, 1000 µg/mL、生化学工業) での半月板inner・outer細胞の増殖活性を検討した。各種濃度HA存在下でcellular migration assayを行い半月板inner・outer細胞の遊走能を評価した。同様に、COL2A1・COL1A1の遺伝子発現をPCRにより解析した。また、半月板に径2mmの穿通孔を作製し、HA存在下で器官培養し組織学的に観察を行った。

【結果】Inner・outer細胞ともにHA濃度依存性に細胞増殖と細胞遊走が活性化した。遺伝子発現ではinner細胞においてHA濃度依存性にCOL2A1発現の増加を認めた。組織学的評価では穿通孔表面の細胞数がinner・outer領域ともにHA存在下で増加した。

【考察】HAを添加することで半月板inner・outer細胞ともに細胞増殖・細胞遊走能が活性化され、inner細胞におけるCOL2A1遺伝子発現が増強された。HAがinner細胞の増殖、遊走能を活性化させII型コラーゲン産生を増加させることで、半月板inner領域の治癒を促進する可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

ヒアルロン酸(HA)は変形性膝関節症に対する治療薬として使用されている。変形性膝関節症に対するHAの作用としては、軟骨変性抑制、プロテオグリカンの軟骨基質外遊出抑制など関節軟骨に対する効果は知られているのに比べ、半月板に対する効果については、一部の動物実験に限られ充分明らかではない。

本研究では、半月板の解剖学的・細胞生物学的特徴の異なるinner・outer領域の半月板細胞において、HA添加の効果を調べた。HAを添加することで半月板inner・outer細胞ともに細胞増殖と遊走活性が活性化され、inner細胞におけるCOL2A1遺伝子発現が増強された。さらに、組織学的評価では穿通孔表面の細胞数がHA存在下で増加した。HAが半月板inner領域の治癒を促進する可能性が示唆された。

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。