

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	金光 宗一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Role of vasoactive intestinal peptide in the progression of osteoarthritis through bone sclerosis and angiogenesis in subchondral bone (変形性関節症の進行における血管作動性腸管ペプチドが軟骨下骨の骨硬化と血管新生に与える影響)			
論文審査担当者			
主 査	教授	池上 浩司	印
審査委員	教授	木村 浩彰	
審査委員	准教授	森野 豊之	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>変形性関節症（OA）は軟骨だけでなく軟骨下骨にも影響を及ぼす進行性の関節障害である。軟骨下骨は軟骨代謝に重要な役割を果たしており，OA の進行に伴う軟骨下骨のリモデリングが注目されている。骨は血管や神経によりその恒常性が維持されており，神経は骨のリモデリングに重要な役割を果たしている。Vasoactive intestinal peptide (VIP) は神経ペプチドの一種であり，骨代謝にも関与している。本論文の目的は VIP と OA の進行との関係を調べることである。</p> <p>本論文ではまず，人工膝関節置換術の際に切離した脛骨から切片が作製され，軟骨と軟骨下骨における VIP の発現と OA 進行度の相関について，micro Computed Tomography (CT) による骨密度・骨形態解析と組織学的解析（Safranin-O 染色，免疫染色）によって評価がなされた。さらに，Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) を用いて VIP 処理群と非処理群が作製され，培養開始から 12 時間後に形成された血管様構造の全長と分岐部の数の定量解析によって評価が行われた。また，10 週齢の C57BL/6 マウスを材料に，surgical Destabilization of the Medial Meniscus マウス (DMM マウス) が作製された。手術の際に腹腔内に生理食塩リン酸緩衝液 (PBS) を投与した対照群，VIP 受容体拮抗薬を投与した VIP 受容体拮抗薬投与群がそれぞれ作製され，術後 4 週および 8 週に動物個体から検体が採取され，micro CT による骨密度・骨形態解析と組織学的解析（Safranin-O 染色，免疫染色）によって評価が行われた。</p> <p>ヒト脛骨サンプルにおいて，軟骨下骨での VIP 発現は OA が進行するにつれて増加していた。OA が進行したサンプルでは神経血管束が軟骨下骨を越え，軟骨層にまで浸潤している状態が認められた。また，同部位では VIP の発現が認められた。HUVEC を用いた <i>in vitro</i> の実験において，VIP 処理群では非処理群と比較して形成された血管様構造の全長と分岐点の数がともに有意に増大していた。DMM マウスの micro CT による骨密度・骨形態解析では，VIP 受容体拮抗薬投与群は対照群と比較して組織容積に対する骨容積の比（骨容積／組織容積）の有意な低下が見られた。また組織学的解析では，対照群と比較して VIP 受容体拮抗薬投与群における International Cartilage Repair Society スコア (ICRS スコア) の有意な低下，軟骨での matrix metalloproteinase 13 発現の有意な減少，および OA 進行の抑制が見られた。また，VIP 受容体拮抗薬投与群では，軟骨下骨における VIP および osteocalcin の発現の有意な減少，tartrate-resistant acid phosphatase 陽性細胞の有意な増加が見られた。</p> <p>軟骨下骨は軟骨の恒常性維持において重要な役割を果たしているとされ，軟骨下骨の骨硬化は軟骨の恒常性維持を破綻させ OA 進行の原因となる。VIP は骨芽細胞の分化を促進し，破骨細胞の分化を抑制する作用も有し，骨形成を促進すると報告されている。本研究では OA 進行に伴う軟骨下骨での VIP 発現の増加が観察されており，軟骨下骨の骨硬化および血管新生への VIP の関与が示唆された。OA モデルである DMM マウスに対する VIP 受容体拮抗薬の投与によって軟骨下骨の骨硬化および OA の進行が抑制されたことから，VIP が軟骨下骨の骨硬化と血管新生に関与し OA 進行の原因であることが示唆された。</p>			

これらのことから、VIP シグナル阻害薬は軟骨下骨の骨硬化と血管新生を抑制し、軟骨下骨の状態を維持することで OA 進行を防ぐための治療薬になる可能性が提示された。

以上の結果から、本論文は VIP が OA の進行に伴う骨硬化および血管新生に関与し、VIP 受容体拮抗薬の投与により OA の進行を抑制できることを明らかにした。VIP 受容体拮抗薬が新たな OA 治療薬になることが期待されることから、本研究は臨床的に高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。