

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	赤井 俊介
論文担当者	主査 戴 毅
	副査 八木 秀司
	副査 富田 寿彦
学位論文名	Polydactyly bone marrow-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium can prevent cartilage degeneration and alleviate knee pain in a rat model of osteoarthritis (ラット変形性膝関節症モデルにおいて多指症骨髄由来間葉系幹細胞培養上清は軟骨変性を抑制し疼痛を軽減する)
論文審査の結果の要旨	
<p>変形性関節症 (Osteoarthritis; OA) は関節軟骨の変性を特徴とし、間葉系幹細胞 (MSC) を用いた治療が検討されているものの、臨床応用は依然として限定的である。近年、MSC の分泌因子を含む培養上清 (CM) が、細胞成分を含まない治療法として OA に有用である可能性が示唆されている。申請者は、モノヨード酢酸 (MIA) 誘発性ラット膝 OA モデルを用い、多指症骨髄由来 MSC 培養上清 (pBMSC-CM) の治療効果を検討した。乳児多指症患者から切除された指骨髄より MSC を樹立し、CM を作製した。pBMSC-CM 存在下での軟骨細胞の増殖および軟骨基質関連遺伝子発現を RNA シーケンスにより評価した。SD ラットを無治療群、培養液単独群、pBMSC-CM 群の 3 群に分け、右膝 MIA 投与 1 週後に生理食塩水、培養液、または pBMSC-CM を関節内に注射した。疼痛行動試験として膝関節伸展角を測定した。さらに、治療注射 2 週後に逆行性神経トレーサー Fluoro-Gold (FG) を両膝に投与し、1 週後に膝関節と第 5 腰椎後根神経節 (DRG) を採取した。CGRP に対する免疫染色を行い、FG 陽性ニューロンに占める FG・CGRP 二重陽性ニューロンの割合を算出した。組織学的評価では、関節軟骨をサフラニン O 染色標本から OARSI スコアで、滑膜炎を HE 染色標本から膝蓋下脂肪体 (IFP) 炎症スコアで評価した。結果として、RNA シーケンスでは pBMSC において軟骨分化・成熟および疼痛・神経保護関連遺伝子の高発現が認められた。行動試験では、4 週時点で pBMSC-CM 群が他の 2 群に比べ有意に改善していた。組織学的評価では、pBMSC-CM 群は他群より OARSI スコアが低く、軟骨変性が有意に抑制されていた。一方、IFP 炎症スコアには群間差は認められなかった。DRG 解析では、FG 陽性ニューロンに占める FG・CGRP 二重陽性ニューロンの割合が pBMSC-CM 群で低下していた。以上の結果から、細胞を含まない pBMSC-CM は軟骨細胞の増殖を促進し、軟骨基質関連遺伝子発現を上昇させ、軟骨変性および疼痛を抑制することが明らかとなった。</p> <p>本研究は OA に対する有望な治療候補を提示し、重要な知見を提供するものであり、学位授与に値すると判断した。</p>	