

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 中尾 優子

学位論文題目 Accumulation of hyaluronic acid in stromal cells modulates osteoclast formation by regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression

審査委員 (主査) 古株 彰一郎



(副査) 正木 千尋



(副査) 竹内 弘



学位審査結果の要旨

ヒアルロン酸は足場としての役割の他に様々な生物活性を有し、細胞の分化・増殖等に
関与する。骨のリモデリングを担う破骨細胞の分化には、骨髄間質細胞上の分化因子の発
現が必須であり、この発現が細胞外マトリクスを含めた様々な因子によって制御される。
本研究において、破骨細胞支持細胞周囲に集積するヒアルロン酸の変化が、その支持能に
及ぼす影響について検討されている。

ヒアルロニダーゼ前処理によるヒアルロン酸の分解により、活性型ビタミン D₃ およびデ
キサメタゾンに誘導される RANKL の遺伝子およびタンパクの発現誘導がさらに亢進した。
一方で、TGF-β1 前処理によるヒアルロン酸合成酵素 HAS2 の発現誘導を介したヒアルロン
酸合成の増加に伴い、RANKL の遺伝子およびタンパク発現誘導は有意に抑制されることが
明らかとなった。また HAS2 のノックダウンにより、活性型ビタミン D₃ およびデキサメ
タゾンに誘導される RANKL の遺伝子およびタンパクの発現誘導が亢進し、HAS2 ノックダ
ウンおよびヒアルロニダーゼ処理の両方を行うことでさらに RANKL の発現が亢進した。こ
の RANKL の発現亢進に対して、高分子ヒアルロン酸の添加は部分的に抑制作用を示した。
分子シグナル解析においては、HAS2 のノックダウンにより、活性型ビタミン D₃ およびデ
キサメタゾンに誘導される VDR 発現は増加傾向を示し、STAT3 のリン酸化は著しく亢進し
た。

本研究内容について申請者の中尾氏に対し、主査と2名の副査による試問および聴講者
からの質疑応答を行い、実験手法および当該分野における意義と臨床との関連、今後の課
題等について概ね適切な回答を得た。本研究の成果は、破骨細胞支持細胞に集積するヒア
ルロン酸の破骨細胞形成作用を明らかにしたものであり、その知見は骨再生医療に大いに
寄与するもので、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。