

審査の結果の要旨

氏名 玄 峰俊

本研究では、Wnt/Ctnnb1 シグナルが成体関節軟骨の SFZ において重要な役割を果たすことを以下の 3 つの結果から実証した。

1. Wnt/Ctnnb1 シグナルは成体関節軟骨の SFZ のみで活性化され、*Prg4* 陽性細胞における機能喪失は SFZ の変性を伴う OA の進行につながり、一方、機能獲得は OA による軟骨変性に対する耐性を示す。
2. *Prg4* の発現は Wnt/Ctnnb1 シグナルにより誘導され、力学的負荷は SFZ 細胞における Wnt リガンドおよび *Prg4* の発現を増加させる。
3. Wnt/Ctnnb1 シグナル伝達は *Prg4* の代表的な転写因子である *Creb1* を誘導し、*Prg4* の発現を誘導する。Wnt/Ctnnb1 シグナルは骨格発達における SFZ の特徴付けと形成に寄与し、成人関節軟骨の維持にも必要であることをこれらの結果よりで示唆した。

以上、Wnt/Ctnnb1 シグナルは成体関節軟骨の SFZ で活性化しており、そのメカニズムとして力学的負荷が SFZ における Wnt ligand の発現を維持している一方で、*Creb1* の誘導を介して *Prg4* の発現を誘導し、関節を保護していることを実証した。本研究で得られた知見から関節軟骨最表層に発現する *Prg4* は Wnt シグナルにより発現上昇し、Wnt シグナルのアゴニストまたはリガンドは関節軟骨最表層を保護する変形性膝関節症治療候補薬になる可能性が示唆された。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。