

[課程－2]

### 審査の結果の要旨

氏名石倉 久年

石倉氏は関節運動による関節恒常性維持機構における滑膜の役割について解析した。まず、尾部懸垂とプラスチックチップで関節を固定し、関節へのメカニカルストレスを排除した MMS (Minimized Mechanical Stress) モデルマウスを作成した。組織学的に関節内を評価すると、滑膜炎まず起こり、その後軟骨変性が進行した。滑膜炎が起きるとその遺伝子発現パターンは変わるが、固定ののちに関節を再度動かすと、その遺伝子発現パターンは正常近くに戻り、いわゆる可塑性を示した。経時的な組織およびシングルセルでの遺伝子発現解析からは、メカニカルストレスを失った滑膜では、特異的な炎症性マクロファージが増殖し、それらが滑膜線維芽細胞を活性化し、軟骨変性を引き起こすことが示された。また、Clodronate liposome を使用して滑膜内のマクロファージを枯渇すると、その後の線維化および軟骨変性も抑制された。

これらにより、滑膜マクロファージが関節運動を最初に感知する細胞であり、関節運動は滑膜を正常な状態に保つことで関節恒常性維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究は現在までそのメカニズムが道であった、なぜ廃用によって軟骨変性がおこるのか、なぜ適度な関節運動が大切なのか、について、独自のモデルを作成して解明するなど、オリジナリティが高いものである。また、本研究で得られた知見は、関節恒常性維持機構のメカニズムについて一石を投じ、今後様々な関節の変性疾患に対する病態解明および治療戦略の一助になることが期待される、という点で学位授与にふさわしいと考えられる。

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。