

Title	軟骨形成促進能を有する化合物AG-041Rを用いた軟骨細胞の形質維持に関わる機構の研究
Author(s)	岡崎, 誠
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45999">https://hdl.handle.net/11094/45999</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	おが 崎 誠 <sup>まこと</sup>
博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)
学位記番号	第 18917 号
学位授与年月日	平成16年4月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	軟骨形成促進能を有する化合物 AG-041R を用いた軟骨細胞の形質維持に関わる機構の研究
論文審査委員	(主査) 教授 米田 俊之 (副査) 教授 上崎 善規 助教授 大倉 正也 講師 渥美友佳子

### 論文内容の要旨

関節軟骨は、滑膜性関節の相対する骨端部を覆う組織で、低密度の細胞と、大量の細胞外基質から成る組織である。関節軟骨の細胞外基質は、主にII型コラーゲン繊維と含水能に富むプロテオグリカンが網目状構造を構築している。この構造は軟骨に特有の粘弾性をもたらし、関節の機能、すなわち、円滑な運動や衝撃の吸収を可能にしている。一方、血管を欠く関節軟骨は再生能力に乏しいため、外傷、変形性関節症、関節リウマチなどによる広範囲の軟骨の変性および損傷は、不可逆的な関節の機能障害を生じ、著しい Quality of life (QOL) の低下をもたらす。軟骨細胞がその分化形質を維持し、基質を代謝し続けることは関節の機能維持に必須であるが、軟骨細胞の形質維持の機構については不明な点が多い。

そこで、本研究では、生体内で永久軟骨特異的にその形成を促進する化合物、AG-041R のラット関節軟骨細胞に対する作用を *in vitro* で検討し、軟骨細胞の分化形質の維持に関わる分子機構について解析した。AG-041R はラット関節軟骨細胞のプロテオグリカン合成を促進し、その形態を球形に変化させた。また、AG-041R は軟骨の主要基質蛋白であるII型コラーゲン、アグリカンに加え、永久軟骨のマーカーであるテネインの発現を促進した。一方で、AG-041R は軟骨細胞の最終分化のマーカーであるアルカリフォスファターゼ活性および基質の石灰化を抑制した。さらに、AG-041R は、軟骨細胞最終分化の必須転写因子である *Cbfa1/Runx2* の発現を低下させた。AG-041R による軟骨細胞の分化形質を維持する作用の機序を解析した結果、AG-041R による軟骨細胞の基質産生促進作用には内在性の BMP (bone morphogenetic protein) が、また、最終分化抑制作用には、MAPK (mitogen activated protein kinase) の一種、Erk (extracellular signal-regulated kinase) の活性化が関与していると考えられた。

以上の結果より、軟骨細胞の基質産生には BMP シグナル伝達経路、最終分化には MAPK シグナル伝達経路が重要な役割を演じており、AG-041R はこれらの経路を制御することで、軟骨細胞の分化形質の維持に働くことが明らかになった。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、永久軟骨の形成を特異的に促進する化合物 AG-041R を用いることにより、永久軟骨細胞の形質維持の

分子機構について検討した研究である。

その結果、軟骨細胞の基質産生には**BMP**シグナル、また最終分化には**MAPK**シグナルが重要な役割を演じており、これらの経路を制御することにより軟骨細胞の形質が維持されることが明らかとなった。以上の結果は、リウマチ性関節炎などの軟骨性疾患のメカニズムの解明および治療法開発に貴重な指針を与えるものであり、博士（学術）を授与するに値すると認める。