

氏 名 井上 隆之  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第414号  
学位授与年月日 平成26年3月17日  
審査委員 主査 教授 内尾 祐司  
副査 教授 関根 浄治  
副査 教授 北垣 一

## 論文審査の結果の要旨

軟骨内骨化は骨格形成において基本的なメカニズムであり、その過程において軟骨細胞は増殖・分化・肥大化後に細胞死を経て骨に置換される。その障害は軟骨無形成症や変形性関節症の発症に関与するともいわれている。軟骨内骨化の調節には細胞外基質に含まれるArg-Gly-Asp (RGD) 配列の認識によるインテグリン $\alpha 5\beta 1$ を介したシグナルの関与が*in vitro*で示されているものの、*in vivo*による詳細な報告はない。申請者は上記シグナルの*in vivo*での役割を明らかにするためにマウス胎仔を用いて軟骨内骨化過程を組織学的、免疫組織化学的、および分子生物学的に検討した。マウス子宮外発生法により胎生15.5日マウス胎仔の上肢に細胞外基質接着阻害ペプチド (Arg-Gly-Asp-Ser; RGDS) (RGDS群) および抗インテグリン $\alpha 5\beta 1$ 抗体 ( $\alpha 5\beta 1$  ab群) を投与した。胎生16.5日に胎仔を得て対照群 (対照ペプチド投与、マウスコントロールIgG投与、生理食塩水投与、無処置) と比較した。その結果、RGDS群では対照群に比べ、投与肢上腕骨長が有意に短縮した。また、RGDS群では軟骨細胞の増殖が有意に減少するとともに、増殖細胞層におけるII型コラーゲンの発現および肥大細胞層におけるX型コラーゲンの発現、ならびにその比はともに有意に減少した。さらにRGDS群においてTUNEL陽性死細胞はほとんど観察されず、*pro-apoptotic factors*の発現も有意に減少していた。一方、 $\alpha 5\beta 1$  ab群における上記各実験の結果は、RGDS群と極めて類似していた。以上より、インテグリン $\alpha 5\beta 1$ の細胞外基質のRGD配列認識による細胞内へのシグナルが、軟骨内骨化における軟骨細胞の増殖・分化・肥大化および細胞死調節に関与することが*in vivo*で示された。本研究は軟骨内骨化過程におけるRGD配列の認識によるインテグリン $\alpha 5\beta 1$ を介したシグナルの役割を明らかにしただけでなく、骨関節疾患の病態解明や新たな治療手段ともなり得る可能性が示唆された。以上を総合的に評価して、本論文は学位授与に値すると判断した。