

## 審査の結果の要旨

氏名 亀倉 暁

本研究は変形性関節症(OA)の病態における分子メカニズムの解明のために、まず新規のマウス変形性関節症モデルを確立・解析し、さらに Runx2 ヘテロ欠損マウスに OA モデルを適用して下記の結果を得ている。

1. メカニカルストレスによって誘導される 4 種類のマウス変形性関節症モデルを新規に確立した。この OA モデルはマウスの膝関節内外の靭帯・半月板を切離・切除して関節不安定性を誘発し、過剰なメカニカルストレスによって OA を発症させた。靭帯と半月板の切離・切除の組み合わせを変えることによって、OA の進行速度の異なる 4 種類のマウス OA モデルを新規に確立した。OA の関節軟骨破壊と骨棘形成について独自に作製した組織学的 grading system を用いて定量化すると、これらのモデルは再現性よく OA が発症・進行することが確認された。
2. マウス OA モデルでの免疫染色、in situ hybridization の解析から、関節軟骨細胞の病的な肥大分化と MMP-13 の発現誘導が OA の発症に重要であることを示した。OA モデルを作製した関節軟骨では、OA 発症早期において、生理的には発現していない肥大分化マーカーである type X collagen の発現が見られ、異所性の肥大分化を生じていることが示された。またこれらの肥大分化した関節軟骨細胞は軟骨基質分解酵素である MMP-13 を強く発現しており、関節軟骨破壊において重要な働きをしていることが示唆された。
3. 軟骨細胞の肥大分化促進因子 Runx2 がマウス OA モデルの関節軟骨で発現増強していた。OA モデルを作製したマウスの関節軟骨より mRNA を抽出し、正常関節

軟骨と mRNA 発現量を real time PCR にて定量的に比較したところ、OA 関節軟骨では Runx2 の発現が増強していることが示された。

4. Runx2 の OA における役割を解析する目的で、Runx2 ヘテロ欠損マウスの解析を行った。Runx2 ヘテロ欠損マウスは、正常に発育し、生理的条件下では関節軟骨や成長軟骨板には異常を示さなかった。一方、Runx2 ヘテロ欠損マウスに OA モデルを作製して、OA の発症を組織学的に解析したところ、野性型マウスに比較して OA における関節軟骨破壊と骨棘形成が抑制されていた。また、Runx2 ヘテロ欠損マウスでは、OA の関節軟骨細胞でみられる type X collagen と MMP-13 の発現が抑制されていた。このことから、過剰なメカニカルストレスを介して関節軟骨細胞に Runx2 の発現が誘導され、病的な肥大分化と MMP-13 の発現が促進して、OA の関節軟骨破壊と骨棘形成が進行することが考えられた。

以上、本論文は新規に開発したマウス OA モデルを Runx2 ヘテロ欠損マウスに応用して、変形性関節症における Runx2 の役割を明らかにした。本研究はこれまで知られていなかった変形性関節症の病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。