

博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

平成 26 年 3 月

近畿大学大学院

医学研究科

大学院医学研究科博士課程修了者

博士学位論文審査結果の報告書

氏 名 (生年月日)	つかもと いちろう 墳 本 一 郎 (昭 55. 8. 16 生)
本 籍	奈 良 県
博士の専攻分野の名称	医 学
学 位 記 番 号	医 第 1133 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 26 年 3 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規程第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Activating types 1 and 2 angiotensin II receptors modulate the hypertrophic differentiation of chondrocytes (軟骨細胞肥大分化過程におけるアンギオテンシン II 1 型受容体及び 2 型受容体の機能)
論 文 審 査 委 員	主 査 = 赤 木 將 男 教授 副主査 = 磯 貝 典 孝 教授 副主査 = 宗 像 浩 教授

【目的】

軟骨細胞の肥大分化過程における local renin-angiotensin system (local RAS) の機能を明らかにすることを目的とした。

【方法】

軟骨前駆細胞から肥大軟骨細胞に至る分化過程を再現するとされる、マウス胚性腫瘍細胞由来 ATDC5 細胞培養系の肥大分化過程における local RAS components の発現を、quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (QRT-PCR) 及び western blot analysis により評価した。更に、Angiotensin II を angiotensin II type 1 receptor (AT1R) の選択的阻害薬である Olmesartan, angiotensin II type 2 receptor (AT2R) の選択的阻害薬である PD123319 とともに、ATDC5 細胞培養系に投与して、軟骨細胞の肥大分化進展の指標とされる type X collagen (Col.X), matrix metalloproteinase 13 (MMP13), runt-related transcription factor 2 (Runx2) の発現への影響を QRT-PCR 及び western blot analysis により評価した。

【結果】

Angiotensinogen (ANG) と AT1R は主として増殖細胞期に発現し、肥大細胞期の初期にも僅かに発現を認めた。Angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) と AT2R は、増殖細胞期に僅かな発現を認めた後に、主として肥大細胞期に発現した。肥大細胞期初期における Col.X, MMP13, Runx2 の発現はそれぞれ、AT1R の活性化により抑制され、AT2R の活性化により促進された。

【考察】

軟骨細胞の肥大分化過程において AT1R と AT2R は相反する作用を有し、両受容体を個別に活性化することにより軟骨細胞の肥大分化を調節することが可能であると考察される。






【結論】

Local RAS は AT1R と AT2R の活性化を介して軟骨細胞の肥大分化を調節する機能を有する。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2013年7月12日 公 表 (doi : 10.1016/j.fob.2013.07.001)	出版物名 FEBS Open Bio Vol. 3 P279 ~ P284
	公 表 内 容	2013年7月12日 発 行
	全 文 と 要 約	

博士学位論文審査結果の要旨

論文審査委員

主査	教授	赤木将男	
副主査	教授	宗像 浩	
副主査	教授	浅貝典孝	
副査	教授		
副査	教授		

学位申請者

氏 名 墳本 一郎
(医学系 運動機能病態制御学)

博士の専攻分野 医 学
の 名 称

学位授与の要件 学位規程第5条 第1項該当

学位論文題目

Activating types 1 and 2 angiotensin II receptors modulate the hypertrophic differentiation of chondrocytes (軟骨細胞肥大分化過程におけるアンギオテンシンII 1型受容体及び2型受容体の機能)

審査結果の要旨

【目的】

軟骨細胞の肥大分化過程における local renin-angiotensin system (local RAS) の機能を明らかにすることを目的とした。

【方法】

軟骨前駆細胞から肥大軟骨細胞に至る分化過程を再現するとされる、マウス胚性腫瘍細胞由来 ATDC5 細胞培養系の肥大分化過程における local RAS components の発現を、quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (QRT-PCR) 及び western blot analysis により評価した。更に、Angiotensin II を angiotensin II type 1 receptor (AT1R) の選択的阻害薬である Olmesartan, angiotensin II type 2 receptor (AT2R) の選択的阻害薬である PD123319 とともに、ATDC5 細胞培養系に投与して、軟骨細胞の肥大分化進展の指標とされる type X collagen (Col.X), matrix metalloproteinase 13 (MMP13), runt-related transcription factor 2 (Runx2) の発現への影響を QRT-PCR 及び western blot analysis により評価した。

【結果】

Angiotensinogen (ANG) と AT1R は主として増殖細胞期に発現し、肥大細胞期の初期にも僅かに発現を認めた。Angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) と AT2R は、増殖細胞期に僅かな発現を認めた後に、主として肥大細胞期に発現した。肥大細胞期初期における Col. X, MMP13, Runx2 の発現はそれぞれ、AT1R の活性化により抑制され、AT2R の活性化により促進された。

【考察】

軟骨細胞の肥大分化過程において AT1R と AT2R は相反する作用を有し、両受容体を個別に活性化することにより軟骨細胞の肥大分化を調節することが可能であると考察される。

【結論】

Local RAS は AT1R と AT2R の活性化を介して軟骨細胞の肥大分化を調節する機能を有することが示唆された。

軟骨細胞の肥大分化過程は、発生や成長軟骨線における骨形成、骨折部位での骨再生など、生理的な内軟骨骨化現象に関わるものと、軟骨の老化変性に関わるものの両者に認められる。しかし、どのような調節を受けて軟骨細胞が軟骨細胞としての形質を維持しているのか、あるいは肥大分化過程をへてアポトーシスへ向かうのかは不明である。一方、近年、高血圧症と運動器変性疾患の関連が疫学的に示されて来ている。そこで、本研究では前駆細胞から肥大細胞に至る軟骨細胞分化過程を再現する ATDC5 細胞培養系を用いて、レニンアンジオテンシン系 (RAS) が軟骨細胞の肥大分化に与える影響を検討した。その結果、AT1R と AT2R は相反する作用を有し、軟骨細胞の形質の維持および肥大分化を調節している可能性が示された。

本論文は、軟骨細胞の肥大分化の調節に関与する新たな系を明らかにした。内軟骨骨化の調節や軟骨の老化変性の抑制など、局所 RAS が臨床的介入の一つのターゲットとなりうることが示されたものと考えられる。本論文は欧州生化学連盟誌 FEBS Open Bio に掲載され、博士 (医学) を授与するに値すると判断される。