

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	機能再建再生科学領域 脊椎脊髓病態修復学教育研究分野 荒木 亮
指導教授氏名	石橋 恭之
論文審査担当者	主 査 高橋 識志 副 査 中村 和彦 副 査 横山 良仁
<p>(論文題目)</p> <p>Effect of teriparatide on ligamentum flavum mesenchymal stem cells isolated from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (テリパラチドによる脊柱靱帯骨化症由来 MSCs の骨分化促進に関する検討)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>後縦靱帯骨化症(OPLL)などの脊柱管内の靱帯骨化の機序として、間葉系幹細胞(MSCs)の分化異常の可能性が報告されている。テリパラチド(TPD)はPTH1受容体(PTH1R)を介し、MSCsの骨分化促進による骨同化作用を有するとされる。しかしOPLL患者に対するTPD投与により、靱帯骨化が促進されるか否かは検証されていない。本研究の目的はOPLL患者脊柱靱帯由来MSCsを対象にPTH1Rの発現を解析し、TPD投与の骨分化に対する影響を検討することである。</p> <p>OPLL患者13名から切除された黄色靱帯(LF)を基にMSCs(OPLL患者由来LF-MSCs)を分離・培養し実験群とし、対照群として頸椎症性脊髄症(CSM)患者由来LF-MSCsを用いた。PTH1R発現量の解析(Western blot)、TPD投与濃度における石灰化の定量評価(Alizarin red染色後の吸光度測定)および骨化関連遺伝子(<i>OCN</i>、<i>OSX</i>、<i>OPN</i>、<i>RUNX2</i>、<i>BMP2</i>)の発現量測定(qRT-PCR)を行い、各々につき統計解析を行った。</p> <p>その結果、実験群と対照群のいずれにおいてもPTH1R発現を認め、両群間で発現量に差はなかった。石灰化の定量値については、実験群にて有意に高値であったが、TPD投与の有無や濃度による差はなかった。<i>OPN</i>を除く全ての骨化関連遺伝子の発現量は、実験群で有意に高値であった。しかし、TPDの有無や濃度による骨化関連遺伝子発現量の有意差はなかった。</p> <p>以上より、OPLL患者由来LF-MSCsはCSM患者由来LF-MSCsと比較し高い骨分化能を有していた一方、TPD投与によるLF-MSCsの骨分化促進作用は認められなかった。理由として、MSCsの由来組織による細胞特性の違い、および<i>in vitro</i>と<i>in vivo</i>における薬物代謝の違いが挙げられた。特に前者は、OPLL患者へのTPD投与の安全性を示唆すると考えられた。</p> <p>本研究は、過去に提唱されたTPDの作用機序が脊柱管内の靱帯骨化については該当しないという実験結果につき、その理由や研究のlimitationを含めて綿密に考察しており、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of Pharmacological Sciences 2021;145:23-28.