

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 小林 巧

	主査	教授	久下 裕司
審査担当者	副査	教授	三輪 聡一
	副査	教授	安田 和則
	副査	教授	鑑 邦芳

## 学 位 論 文 題 名

マクロファージ遊走阻止因子遺伝子の欠損が骨折治癒に与える影響

骨折治癒過程におけるマクロファージ遊走阻止因子（以下、MIF）の役割は不明である。そこで申請者は MIF 遺伝子の欠損が骨折治癒に与える影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。wild-type マウス 73 匹 (WT 群) と MIF knock-out マウス 73 匹 (KO 群) を使用し、一側の脛骨骨幹部に横骨折を作製した。仮骨の構造特性は、骨折後 42 日において KO 群が有意に低値であった。仮骨面積は、14 日において KO 群が有意に低値であった。Villanueva 染色では KO 群の類骨幅が広く、線維状骨から層板骨への置換が遅れていた。骨形態計測では KO 群の類骨量、類骨幅、および新生骨量が有意に増加し、骨石灰化速度の低下および類骨成熟時間の延長し、吸収面および破骨細胞数が有意に低値であった。KO 群の遺伝子発現量に関して、MMP-2 は 21 および 28 日で、MT1-MMP、CtsK および TNAP は 21 日で WT 群より有意に低かった。これらの結果は、MIF 遺伝子の欠損が早期の骨折治癒過程を遅延させることを示し、その原因が線維状骨の骨吸収遅延や仮骨組織内の類骨石灰化の遅延にあることを示唆した。

口頭発表の後、主査および副査から MMPs、CtsK および TNAP の産生細胞、遺伝子発現減少と破骨細胞数減少の関連性、仮骨の構造特性、遺伝子発現減少が 21 日に起きている理由、遺伝子発現と骨形態計測の関連、タンパク発現、細胞培養研究における工夫、臨床的治療への応用、等について質問があった。いずれの質問に対しても申請者は、自己の研究結果と文献的考察に基づいて概ね妥当な回答を行った。

本研究は骨折治癒過程早期における MIF の役割を初めて明らかにした。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。