

(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 笹 沢 史 生

主査 教授 近藤 亨  
審査担当者 副査 教授 岩崎 倫政  
副査 教授 田中 真樹  
副査 教授 山本 有平

### 学 位 論 文 題 名

#### GM3 合成酵素 KO マウスにおける変形性関節症に関する研究 (Studies on Osteoarthritis with GM3 Synthase KO Mice)

変形性関節症(OA)は、関節の変性・破壊により疼痛や機能障害を来す疾患である。今日まで、OA に関与する遺伝子の解析や蛋白質関連の様々な研究がされてきたが、その細胞・分子メカニズムに関する詳細は未だ十分に解明されていない。したがって、OA の病態に関する理解を深め、より効果的な治療につなげるためには、これまでにない新しい標的分子を用いた、軟骨変性メカニズムの解析が必要である。そこで整形外科学分野では、近年注目されている糖鎖生物学に着目し、先行研究の中で、OA の病態においてスフィンゴ糖脂質(GSLs)が重要な役割を果たすことを証明した。申請者らはさらに GSLs の中でも機能的な重要性の高い分子、もしくは分子群を限局していく必要があると考え、ガングリオシドに着目した。ガングリオシドは GSLs を構成する分子群のひとつであり、過去に OA との関連を示唆する報告も見られる。彼らは OA の病態において GSLs の中でもガングリオシドが重要な機能的役割を果たしているという仮説を立て、GM3 合成酵素の KO マウスを用い、ガングリオシド欠損状態で加齢、メカニカルストレス、化学的な炎症の誘発などによって OA を誘発した際の関節軟骨及び軟骨細胞の変化を遺伝子変異のない野生型マウスと比較、検証した。結果としては *in vivo*, *ex vivo* 等の OA 誘発モデルすべてでガングリオシドの欠損が OA を進行させた。この結果は先行研究のグルコシルセラミド合成酵素の KO で作製した全 GSLs 欠損が OA の進行を助長した結果と一致しており、全 GSLs の中で、ガングリオシドが OA の病態において中心的な役割を果たしていることが明らかとなった。

審査にあたり主査、副査の先生方より研究に関する質問があり、申請者はこれらの質問に適切に回答した。この論文は OA の病態におけるガングリオシドの機能解析をした非常に有用な研究であり、メカニズムに関するさらなる詳細な研究が必要であるが、ガングリオシドは今後の OA 治療戦略における新しい有用な標的分子となりうるものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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) の学位を受ける資格を有すると判定した。