


# 審査結果報告書

2022 年 1 月 25 日

主 査 氏 名 狩 野 有 作 

副 査 氏 名 佐 藤 之 俊 

副 査 氏 名 辻 尚 利 

副 査 氏 名 岩 瀬 和 也 

1. 申請者氏名 : DM18029 村田 幸佑

2. 論文テーマ :

Osteoarthritis patients with high haemoglobin A1c have increased  
Toll-like receptor 4 and matrix metalloprotease-13 expression in  
the synovium

(HbA1c 高値の変形性膝関節症の滑膜組織では Toll-like receptor-4 と  
MMP-13 が亢進している)

3. 論文審査結果 : 変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: KOA) は、関節の腫れや痛みにより ADL および QOL の低下を招き日常生活に支障を及ぼす要因となっている。本疾患は高齢化社会により増加傾向を示しており、健康寿命を延ばすためにも予防・対策が重要である。KOA の危険因子の一つとして糖尿病 (DM) が特定されているが、そのメカニズムは完全には解明されていない。他方、Toll-like receptor 4 (TLR4) は関節組織に発現し、matrix metalloprotease (MMP) の調節を介して炎症と異化反応を誘発し KOA の病態生理に関与することが報告されている。

本研究では HbA1c 濃度により分類された 2 群 (HbA1c $\geq$ 6.5、HbA1c<6.5) の患者において、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応を用いて滑膜組織における TLR2、TLR4、MMP2、MMP3、MMP9、MMP13 などの発現を解析し比較検討した。HbA1c $\geq$ 6.5 群における TLR4 および MMP13 の発現量は、HbA1c<6.5 に比べ有意な上昇を示した。また、培養滑膜細胞 (滑膜線維芽細胞) における MMP13 の mRNA および MMP13 の蛋白量は、溶媒対象群と比較し LPS による刺激後に有意に上昇した。

以上より、本研究は DM 患者 (HbA1c $\geq$ 6.5 群) の滑膜組織におけ TLR4・MMP13 の発現量の上昇を明らかにし、TLR4・MMP13 経路が DM 患者における OA の発症・進展に関連するという疫学的データを裏付ける新知見を有するものであり、学位審査に合格であると考えられる。