

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

遠藤 渉

主論文の題目
および

掲載・審査委員名

題目 Effects of Sulfasalazine and Tofacitinib on the Protein Profile of Articular Chondrocytes

（関節軟骨細胞の蛋白質プロファイルに対する sulfasalazine と tofacitinib の影響）

掲載誌 Modern Rheumatology 2013; (in press)

主査 相馬 良直

副査 遊道 和雄

副査 岡崎 貴裕

[論文の要旨・価値]

Sulfasalazine (SSZ)は頻用される抗リウマチ薬であるが、その作用機序には不明の点が多く、特に軟骨細胞に対する作用はほとんど分かっていない。Tofacitinib は JAK1-3 を阻害する新しい抗リウマチ薬であるが、軟骨細胞に対する作用はほとんど検討されていない。そこで申請者らは、ヒト軟骨細胞の蛋白質プロファイルに対する SSZ と tofacitinib の影響を、炎症性サイトカインである IL-1 β と組み合わせて検討した。変形性関節症患者の膝関節置換術の際に得られた膝関節の軟骨を材料として軟骨細胞を培養し、コントロール、tofacitinib、SSZ、IL-1 β 、IL-1 β +tofacitinib、IL-1 β +SSZ 添加の6群を作製した。48時間後に細胞を回収し、蛍光標識2次元電気泳動(2D-DIGE)により蛋白質を網羅的かつ定量的に検出した。検出された蛋白は、MALDI-TOF/TOF型質量分析により同定した。2D-DIGEの結果、892個の蛋白質スポットが検出され、IL-1 β 刺激により1.3倍以上増加したスポットは23個、1/1.3倍以下減少したスポットは20個であった。増加した23個のうち14個の変化はSSZにより抑制され、さらにそのうちの4個はtofacitinibよっても抑制された。減少した20個のうち2個の変化はSSZで抑制されたが、tofacitinibでは変化はなかった。蛋白分析の結果、IL-1 β 刺激により増加しその変化がSSZでもtofacitinibでも抑制された4個のうち3個はprocollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 (PLOD2)、1個はAMP deaminase 2 (AMPD2)であった。PLOD2はコラーゲンのヒドロキシリジン残基のグリコシル化を介して、AMPD2は抗炎症作用をもつアデノシンの減少を介して、関節炎を悪化させる可能性が指摘されている分子である。本研究は、関節リウマチ治療に使用されるSSZとtofacitinibが軟骨細胞に対し作用している可能性を示唆しており、医学的に価値ある論文である。

[審査概要]

審査は数名の陪席者のもと、主査および副査2人によって行われた。PCを用いて約20分間、本研究の背景、方法、結果、その解釈と意義などについての発表が行われ、続いて約40分間の質疑応答が行われた。1)炎症性サイトカインとしてTNF- α でなくIL-1 β を選んだ理由、2)軟骨細胞におけるJAKの役割についてはどのように考えられているのか、3)用いたtofacitinibの濃度が高すぎるのではないか、4)得られたtofacitinibの効果はJAKを介する薬理作用ではなく、高濃度のtofacitinibによる毒性の影響である可能性はないか、5)カットオフを1.3倍に設定した理由は、などの質問がなされたが、遠藤君は真摯な態度で応答し、一部不十分な部分もあったがおおむね満足すべき回答がなされた。英語読解力については、参考文献の一つの一部をその場で和訳してもらうことで評価し、十分な英語読解力があると評価した。以上より遠藤君は、十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄も含め、学位授与に値する人物であると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

本研究の目的、意義、内容についてよく理解しており、十分な専門的知識を有すると判断された。

2) 研究能力

主体的に研究を進めており、十分な研究遂行能力があると判断された。

3) 発表能力

よくデザインされた PowerPoint プレゼンテーションを作成して、分かりやすく的確な発表を行い、十分な発表能力があると判断された。

4) 研究意欲

本研究をさらに発展させるために何を行うべきかを認識し、今後解決すべき課題を語るなど、十分な研究意欲があると判断された。

5) 態度・人柄

研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断された。