

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小泉英樹

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題目：Effects of Tofacitinib on Nucleic Acid Metabolism in Human Articular Chondrocytes（ヒト関節軟骨細胞の核酸代謝に対するトファシテニブの効果）

掲載誌：Modern Rheumatology（in press）

主査 梶川 明義

副査 鈴木 登

副査 山田 秀裕

【論文の要旨・価値】

Tofacitinib（以下 Tof）は、最近認可された経口抗リウマチ薬で、janus kinase 1-3（以下 JAK）を阻害することにより抗炎症作用を示すとされる。著者らは、Tof のアデノシンーリン酸（AMP）をイノシンーリン酸（IMP）に変換する核酸代謝関連酵素であるアデノシンーリン酸デアミナーゼ 2（以下 AMPD2）に対する影響について検討した。

【方法】変形性膝関節症の人工関節置換術時に採取された関節軟骨から単離した軟骨細胞から RNA を抽出し、RT-PCR により AMPD1～3 の発現を検索した。また、軟骨細胞を培養し、Tof（10 μ M）で 48 時間刺激後、蛋白質を抽出し、ウエスタンブロット（WB）により、AMPD2 および 3、アデノシンキナーゼ（ADK）、5'-ヌクレオチダーゼ（5'-NT）、アデノシンデアミナーゼ（ADA）を検出した。さらに、ヒト軟骨肉腫細胞である OUMS-27 で同様の検討をすると共に、定量的 PCR により AMPD2 mRNA 量を測定した。加えて、OUMS-27 を用いて、Tof（10 および 100 μ M）で刺激した後、質量分析により細胞内アデノシンと AMP 量を測定した。なお、本研究は聖マリアンナ医大の生命倫理委員会の承認を得て行った（承認番号 1315 号）。

【結果】Tof により AMPD2 は有意に減少し、また定量的 PCR で AMPD2 の mRNA が減少していた。OUMS-27 を用いた実験では、Tof により AMP が増加傾向を示し、アデノシンも有意に増加した。Tof によりアデノシンを AMP に変換する酵素 ADK と AMP をアデノシンに変換する酵素 5'-NT は減少傾向を示し、ADA は変化を示さなかった。

【考察】本研究から、これまで知られていなかった薬理作用として、Tof が軟骨細胞の AMPD2 の発言を抑制し、アデノシンを増加させることが分かった。Tof は JAK を阻害するだけでなく、アデノシンの増加を介して抗炎症作用を示すことが考えられた。

【審査概要】

学位審査は、平成 27 年 2 月 18 日に、加藤指導教授、別府教授ほか数名の陪席の下、主査と副査 2 名で行われた。プレゼンテーションは、PC を用い、分かりやすく整理された内容で約 20 分間行われ、その後、質疑応答を約 30 分間行った。これまでの実験・研究との違い、実験方法、Tof の AMPD2 に対する作用、アデノシンの軟骨細胞に対する影響、関節リウマチや変形性関節症治療などにおける臨床的役割などについて質問がなされ、申請者は概ね的確に回答した。

最終試験結果の要旨

【研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価】

英文読解能力については、引用英文文献の一部を指定して、その場での和訳により、十分な能力があると判断した。申請者の研究に対する真摯な態度、研究能力、知識、人柄などを総合的に判断した結果、優秀で学位授与に十分値すると評価した。