

## 論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

吉岡 広孝

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題 目 Polyhydroxylated C60 Fullerenes Prevent Chondrocyte Catabolic Activity at Nanomolar Concentration in Osteoarthritis (ポリ水酸化 C60 フラーレンはナノモル濃度で変形関節症における軟骨細胞異化活性を抑制する)

掲載誌 Journal of Osteoarthritis 2016 ; 1 : 115

主査 熊井 俊夫

副査 鈴木 真奈絵

副査 北岡 康史

[論文の要旨・価値] 変形関節症 (OA) は二次性滑膜炎および骨の新生増殖性変化に基づく進行性の関節変性疾患である。多くの研究報告から OA の発症と進行にはメカニカルストレスと、それに伴う軟骨細胞での炎症性サイトカイン(interleukin-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ )や活性酸素種の蓄積が関与することが明らかになっている。申請者らは抗酸化剤であるナノカーボン分子フラーレン(C60)の治療薬としての有用性を検討した。人工膝関節手術が施行された OA 患者 2 名から同意を得て手術時に関節軟骨組織を得て培養軟骨細胞を分離培養した。IL-1 $\beta$  存在下、各種濃度のポリ水酸化 C60(C60(OH)10, C60(OH)24, C60(OH)26, C60(OH)36, C60(OH)44) を添加して 24 時間後の上清中軟骨基質分解酵素 matrix metalloprotease (MMP13) および軟骨基質プロテオグリカン測定した。本研究は生命倫理委員会臨床試験部会の承認を得ている (第 1315 号)。IL-1 $\beta$  添加によって MMP13 産生能は有意増強され、プロテオグリカン産生能は有意抑制された。ポリ水酸化 C60 はこの IL-1 $\beta$  による MMP13 産生能増強を抑制しプロテオグリカン産生能抑制効果を抑制した。なかでも C60(OH)10, C60(OH)24, C60(OH)26 は C60(OH)36, C60(OH)44 よりも強い IL-1 $\beta$  による MMP13 やプロテオグリカンに対する効果の抑制が見られ、10nM オーダーで抑制効果を示した。本研究はポリ水酸化 C60 の薬剤への可能性を示したもので、今後の展開が期待できる優れた研究であり学位に値すると判断した。

[審査概要] 審査は主査、副査および 10 名の陪席のもと行われた。PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査のなかでは 1. 水酸基が増えるほど水溶性が増すのか、2. NF- $\kappa$ B はどのサブタイプか、3. 他の酸化ストレスマーカーはみたのか、4. この軟骨細胞はこの部分のものを用いたのか、5. 病理学的変化は見られたのかなど多岐にわたる質問が出され、申請書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] パワーポイントを用い大変わかりやすく練られた構成の発表であった。申請者は本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。質疑応答も専門領域だけでなく周辺領域についても的確に回答し十分な発表能力があると判断した。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した。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。