

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

寺内 昂

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題 目 The NAD-Dependent Deacetylase Sirtuin-1 Regulates the Expression of Osteogenic Transcriptional Activator Runt-Related Transcription Factor 2 (Runx2) and Production of Matrix Metalloproteinase (MMP)-13 in Chondrocytes in Osteoarthritis

(変形性関節症の軟骨細胞において NAD 依存性脱アセチル化酵素 Sirtuin1 は骨形成転写因子 Runx2 の発現とマトリックスメタプロテアーゼ MMP-13 産生を調節する)

掲載誌 International Journal of Molecular Sciences 2016; 17: 1019

主査 相馬 良直

副査 岡崎 貴裕

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値] NAD 依存性脱アセチル化酵素である Sirtuin1 (Sirt1)は、加齢によって起こる様々な細胞ストレスに対して抑制的に働くとされている。そこで申請者らは加齢を主な原因とする変形性関節症(OA)における Sirt1 の関与を、骨形成転写因子である Runx2 と、軟骨基質分解酵素であるマトリックスメタプロテアーゼ 13 (MMP-13)の発現に着目して検討した。材料は、人工膝関節置換術施行時に採取した軟骨組織から樹立したヒト軟骨細胞と、OA 自然発症モデルマウスの膝関節組織切片である。免疫プロットで調べたところ、3 例の重症 OA 患者軟骨細胞では Runx2 が強く発現していた。OA モデルマウスの膝関節組織の免疫染色では、Sirt1 は多くの細胞にあまねく出現していたのに対し Runx2 は骨棘形成部に一致して発現していた。4 例の OA 患者軟骨細胞を用いた実験で、IL-1 β 刺激下のヒト軟骨細胞による Runx2 の発現は、Sirt1 阻害薬による前処理で抑制されることが免疫プロットで示された。Runx2 は MMP-13 発現を促進することが知られているが、同細胞による MMP-13 の産生には Sirt1 阻害薬による前処理は有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果より、軟骨細胞においては Sirt1 が Runx2 発現に促進的に働く可能性が示唆され、さらに Runx2 を介して MMP-13 の発現に影響する可能性が示された。本研究は、Sirt1 が OA の軟骨細胞における Runx2 や MMP-13 の発現を調節し、OA の発症、進展に何らかの役割を果たしている可能性を指摘した医学的価値の高い論文である。

[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、本研究についての発表が行われ、続いて約 30 分間の質疑応答が行われた。1)Sirt1 と Runx2 の interaction のメカニズムは知られているのか、2) Sirt1 阻害薬による前処理を 6 時間とした理由、3)Runx2 と MMP-13 の測定法が免疫プロットや ELISA になっているが、RT-PCR でも調べるべきでなかったか、4)Sirt1 を阻害するのに siRNA を使う実験系なども考えられたのではないか、5)OA 自然発症モデルマウスは具体的にどのような表現型を示すのか、などの質問がなされたが、寺内君は真摯な態度で応答し、おおむね満足すべき回答がなされた。

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] 申請者は本研究の目的、意義、内容についてよく理解しており、十分な専門的知識と研究能力を有すると判断した。発表はよく整理されて分かりやすく、発語も明確で十分な発表能力があると判断した。英語読解力については、参考文献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。以上より申請者は、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。