

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小林 創

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目 The Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD)-Dependent Deacetylase Sirtuin-1 Regulates Chondrocyte Energy Metabolism through the Modulation of Adenosine Monophosphate- Activated Protein Kinase (AMPK) in Osteoarthritis (OA).

(ニコチンアミドジヌクレオチド依存性脱アセチル化酵素であるサーチュイン1は変形性関節症において AMPK を通じて軟骨細胞のエネルギー代謝を調節する)

掲載誌 Journal of Arthritis 2017; 6: 238

主査 松本 直樹

副査 北岡 康史

副査 佐藤 知雄

[論文の要旨・価値]

変形性関節症(Osteoarthritis: OA)の成立には軟骨細胞のエネルギー代謝の変化が関連するとされる。筆者らは、長寿遺伝子関連蛋白で細胞エネルギー代謝等の細胞機能を制御する Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) 依存性脱アセチル化酵素活性をもつ Sirtuin-1(Sirt-1)に着目し、ヒト OA 軟骨細胞のエネルギー代謝との関連を解析した。手術時(n=11)に摘除されたヒト変性軟骨細胞を、培養液のみ(C群)/ IL-1 β 刺激(I群)/Sirt-1 機能阻害(S群)/ IL-1 β 刺激+Sirt-1 阻害(IS群)の4種類の処理下で(1)Sirt-1 発現度、(2)細胞エネルギー産生調節因子【5'-AMP-activated protein kinase(AMPK)と ATP 活性】、(3)軟骨細胞活性【軟骨基質 proteoglycan(PG)合成能と軟骨基質分解酵素 matrix metalloproteinase-13(MMP-13)】を解析した。結果、Sirt-1 は4群全てで発現したが、I群で抑制された。AMPK 活性と ATP 産生はI群で有意に減少し、IS群でさらに減少した。MMP-13 産生能はI群で有意に増加したが、IS群ではその増加率は若干抑制された一方、PG 産生能はI群で有意、IS群で若干の減少を示した。これらの結果から、IL-1 β 刺激は Sirt-1 発現・AMPK 活性・ATP 産生を抑制し、特に Sirt-1 阻害併存が AMPK 活性抑制を増強する事から、Sirt-1 が AMPK 活性を調整している事が示唆された。ただし、他の研究で逆に AMPK 活性が Sirt-1 を活性化させるとの報告もある。また IL-1 β 刺激による PG 産生は低下傾向、MMP-13 産生は増加するが、ATP 減少を伴っても MMP-13 産生を増強する系の存在を示唆するデータも示され、同グループの先行研究結果の示唆とも一致した。これらの結果は関節包内や OA におけるエネルギー代謝調節系などの複雑さや特殊性を示唆するものであり、本論文の内容は、OA の病態解明・治療法開発の端緒となる、非常に意義のある研究である。

[審査概要] 平成 29 年 12 月 21 日、主査と 2 名の副査、数名の陪席者のもとで審査した。PC による 20 分間の口頭発表では OA の臨床的重要性、軟骨細胞の代謝、長寿遺伝子関連事項、従来の知見と当該研究データとの相違とその解釈について、理解しやすく解説した。35 分間の質疑応答では、重要論点である当該研究データの新規性とその解釈を中心に議論され、さらに Sirt-1 抑制を行った理由や使用したヒト軟骨組織の妥当性といった、研究手法の根幹に係わる問題まで多岐にわたったが、申請者は同研究班の先行研究結果も引用しながら真摯に対応し、概ね的確に回答した。積極的に研究に参画した事が良く判り、研究能力・発表能力・語学力・態度・人格のいずれも学位授与に値すると判断された。

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]

変形性関節症と関連領域について良く学習し、自ら実験を行い、大学院生として必要な研究能力を獲得したと判断された。また、発表と質疑応答を通じ基礎、臨床、周辺知識を含む専門的学識を有する事を確認した。さらに当該論文の引用文献の抄録を和訳させ、標準的英語学力を有すると判断した。