

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

油井 直子

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題 目 The DNA Repair Enzyme Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease (Apex Nuclease) 2 Has the Potential to Protect against Down-Regulation of Chondrocyte Activity in Osteoarthritis

（核酸修復酵素 Apex2 は、変形性関節症の軟骨細胞活性低下を抑制する能力を有している）

掲載誌 International Journal of Molecular Sciences 2014; 15:14921-14934.

主査 尾崎 承一

副査 鈴木 登

副査 仁木 久照

[論文の要旨・価値]

変形性関節症（osteoarthritis:OA）は進行性の関節変性疾患であり、OA の発症と進行に、荷重などのメカニカルストレスと、それに伴って誘導される酸化ストレスの蓄積が密接に関与することが明らかにされてきた。申請者らは酸化ストレスの応答機構として DNA 損傷に対する修復酵素 Apex Nuclease 2 (Apex2) に着目し、OA の軟骨細胞における Apex2 の発現とその応答機序について検討した。

STR/ORT マウスは加齢と共に雄の 85%に膝 OA を自然発症する。加齢とともに OA 病変は重症化し、軟骨組織変性の程度を Safranin-O 染色性、軟骨細胞の喪失度、表面の不整度などで点数化したもの（Mankin スコア）と、軟骨組織における Apex2 陽性細胞発現率との間に、有意の正の相関を認めた。一方、膝 OA 患者の病変部由来の軟骨細胞を培養すると、IL-1 β の不添加時でも Apex2 の発現が高度に認められた。しかし、健常者の大腿骨頸部骨折の手術時に得られた軟骨細胞の培養系では Apex2 の発現はほとんどみられず、IL-1 β (10ng/ml) の添加時でも同様であった。これらのことから、OA 発症における DNA 修復酵素 Apex 2 の関与が、OA 自然発症マウスでも (in vivo)、OA 患者でも (in vitro)、証明された。本論文は Apex 2 が OA における biomarker となる可能性や治療標的になる可能性を示唆するものであり、今後の OA 診療における価値ある論文である。

[審査概要]

審査は主査、副査に加え、複数の陪席者を迎えて行なわれた。PC を用いた 20 分のプレゼンテーションの後に、30 分の質疑応答が行われた。質疑としては、OA 自然発症マウスとヒト OA の病変の性状の異同、他の OA モデル（手術誘発など）との相違、軟骨細胞の採取部位（股 vs 膝）の形質の差異、培養軟骨細胞の増殖能力の強さ、OA 軟骨と関節リウマチ軟骨の差、Apex 2 に着目した理由、Apex 2 のトランスジェニックマウスやノックアウトマウスの成績、今後の Apex 2 研究の展開などについて詳細に質問された。申請者は一部返答に窮するところもあったが、概ね的確に返答した。真摯な発表態度も好感の持てるものであった。

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]

申請者は共同研究者がこれまで展開してきた実験系を上手く使い、それを発展させる形で研究をまとめており、研究能力は十分にあると考えられた。また、各実験を自ら実行しており、研究方法に関する質問にも的確に回答した。OA という有病率の高い疾患の疫学や発症機序の現状などの専門知識も十分に有していた。英語の読解力は引用文献の一つをその場で渡して Abstract の一部を和訳してもらって評価したが、概ね正確に訳せていた。以上より、学位授与に値すると考えられた。