

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	田中 信帆
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 変形性膝関節症において関節滑膜でのマトリックスメタロプロテアーゼの発現に関与する miRNA の探索
	掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2021; 49: 95-103
	主査 仁木 久照 副査 遊道 和雄 副査 平野 貴章
[論文の要旨・価値] 【目的】変形性関節症（OA）は関節軟骨の変性消失を本態とする疾患で、滑膜で産生されたマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-1、-2 および-3 が関与するとされる。早期 OA の滑膜における MMP 発現に関与する因子を知るために、早期、進行期 OA 膝関節の関節液中の MMP-1 濃度と関連する miRNA を同定し、同定された miRNA の滑膜組織における MMP 発現への関与について検討した。【対象と方法】関節液は初期、進行期 OA 膝関節 26 例から、滑膜は末期 OA 膝関節 30 例から採取した。まず関節液において、1) MMP-1 濃度と相関が強い上位 5 種の miRNA を同定し、2) MMP-1 濃度高値群と低値群において miRNA 量比（高値群に対する低値群の比）の大きい上位 5 種の miRNA を同定した。次に滑膜組織において、関節液中の MMP-1 濃度と miRNA の関係で 1、2) の両方に共通した miRNA と MMP-1 との関連を qPCR で定量し検討した。さらに同定された miRNA と MMP-2、-3 との関連も解析した。【結果】関節液中で 1、2) の両方に共通した miRNA は miR-21-5p と miR-195-5p の 2 種で、これらは関節液の MMP-1 濃度とそれぞれ有意の負の相関を示した。一方、滑膜組織においては、関節液で同定された 2 種の miRNA のうち miR-21-5p 量と MMP-1 の mRNA 量との間にのみ、有意の負の相関が認められた。さらに関節液中の miR-21-5p 量と MMP-2、-3 濃度の間に、滑膜組織における miR-21-5p 量と MMP-2、-3 の mRNA 量の間に、それぞれ有意の負の相関が認められた。【結論】これらの結果は、OA 滑膜では miR-21-5p が減少することにより MMP-1、-2、-3 発現が増加し、これら MMP が関節液を介して軟骨に作用することで軟骨の変性消失が進む可能性を示すものである。本研究は、見いだされた miR-21-5p が OA 滑膜で MMP-1、-2、-3 の遺伝子発現を抑制している可能性を示した最初の報告で、臨床的価値が極めて高い。	
[審査概要] 主査、副査 2 名、陪席者 2 名のもとで審査した。20 分の発表と 30 分の質疑応答が行われた。発表はパワーポイントを用いて行われ、内容は大変わかりやすく簡潔にまとめられていた。質疑応答では、OA 膝関節の病因による影響、OA の病期の異なる検体での評価の意義、RA との相違、miR-21-5p の健常滑膜での生理的意義と OA 滑膜での病態的意義、滑膜での miR-21-5p と MMP 発現の因果関係、など本研究の限界と今後の研究課題など多岐にわたる質問に対し的確な回答が得られた。	
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] 質問に対する応答から、自ら研究に取り組んだ様子がよく理解でき、本研究領域に関わる専門的知識も十分に習得し、次の研究課題への関心も高く、十分な研究能力を獲得していると判断した。英語読解力は英文文献を指定し、その場での音読と和訳により十分な語学力を有すると判断した。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。	