

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	竹本 昌紘
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 Repetitive Compressive Loading Downregulates Mitochondria Function and Upregulates the Cartilage Matrix Degrading Enzyme MMP-13 Through the Coactivation of NAD-Dependent Sirtuin 1 and Runx2 in Osteoarthritic Chondrocytes (反復荷重負荷は、変形性関節症の軟骨細胞において、NAD 依存性 Sirtuin 1 と Runx 2 の共活性化を介して、ミトコンドリア機能を抑制し、軟骨マトリックス分解酵素 MMP-13 を増加させる)
	掲載誌 International Journal of Molecular Sciences 2025;26:4967
	主査 佐々木 信幸
	副査 小池 淳樹 副査 足利 光平
[論文の要旨・価値] 変形性関節症（OA）は関節軟骨の変性を主病変としつつ、機械的負荷、加齢、代謝異常など多因子が関与する。関節軟骨に加わる反復的な荷重負荷が軟骨細胞の代謝異常や基質分解に関与する詳細な機序解明は不十分である。本研究は、OA 患者由来軟骨細胞を用いた 3 次元培養モデルに生理的範囲の反復荷重負荷を加え、ミトコンドリア機能、エネルギー代謝調節因子、軟骨基質分解酵素との関連を包括的に検討したものである。本研究では、反復荷重負荷が軟骨細胞生存率には大きな影響を及ぼさない一方で、NAD 依存性 Sirtuin1 を活性化し、これに伴いミトコンドリア内 NAD 量および ATP 産生が有意に低下することを示した。また並行して Runx2 発現の上昇により OA の進行に重要な MMP-13 産生が促進された。反復荷重負荷が Sirtuin1-NAD-Runx2-MMP-13 という一連の分子経路を介し、エネルギー代謝低下と軟骨基質分解を同時に惹起することが示唆された。 本研究の特筆すべき点は、従来は主として酸化ストレスや ROS 産生の観点から論じられてきた OA に対し、エネルギー代謝の視点から反復荷重負荷との因果関係を示した点にある。生理的条件下でも、反復性という時間要素により病的変化が誘導される可能性を示した点は、OA 発症・進展機序の理解に新たな示唆を与えるものであり、独創性と学術的価値の高い研究であると評価できる。変形性関節症の病態理解のみならず、生活と疾患進行の関係を考える上でも意義深い研究であり、学位論文として十分な価値を有すると判断した。	
[審査概要] 審査は主査、副査の他、陪席者 7 名にて行われた。約 20 分間のプレゼンテーションは大変わかりやすい内容であった。その後の約 35 分間の質疑応答では、形態学的変化とエネルギー代謝の関係や一連の分子経路以外の影響などについて質問され、申請者は真摯な態度で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] 申請者は、本研究に関する十分な知識を有し、研究遂行能力も備わっており、今後の研究活動継続が期待される。質疑応答における謙虚で真面目な態度は、学位授与にふさわしい人物であると評価した。英語試験は引用文献の要約の和訳により実施し、十分な語学力があると判断した。	