

氏名	加藤久佳
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2442号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科生理系解剖学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Effect of NOS2 Gene Deficiency on the Development of Autoantibody Mediated Arthritis and Subsequent Articular Cartilage Degeneration (NOS2欠損がコラーゲン関節炎の進行および関節軟骨破壊に与える効果について)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 榎野 博史 教授 光嶋 勲

#### 学位論文内容の要旨

誘導型一酸化窒素合成酵素(NOS2)発現を介して過剰に産生されるNOは、炎症の増幅因子として機能していることが知られている。近年、関節炎モデルを使った実験でNOS2 選択的阻害剤やNOS 非選択的阻害剤を投与し関節炎の改善や関節内組織変性を抑制するという報告が散見される。我々はNOS2 選択的阻害剤の効果を調べるため、NOS2 ノックアウトおよび、野生型マウスに、コラーゲン関節炎を誘導し検討した。関節炎スコアを経時的に評価し、関節炎誘導開始15日目の血清中のIL-1 $\beta$ , NO を測定した。膝関節軟骨に対しSafranin O 染色でプロテオグリカンの喪失を、TUNEL 染色で軟骨細胞のDNA 損傷を、またNitrotyrosin (NT)ならびに、軟骨破壊酵素であるMMP-3, -9の局在を免疫染色で評価した。2群とも関節炎が発症したが、関節炎スコア、軟骨組織破壊、血清中NO濃度、NT, TUNEL 陽性細胞率はNOS2 ノックアウトマウス群が統計学的に有意に低値を示した。血清中IL-1 $\beta$ , MMP-3, -9 陽性細胞率は2群とも高値を示したが、有意差はなかった。NOS2 欠損状態においてもIL-1の産生亢進およびMMPの活性化による軟骨破壊は抑制しきれないことからNOS 阻害剤の限界が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、慢性関節炎におけるNOS2 選択的阻害剤の効果を調べるため、NOS2 ノックアウトおよび、野生型マウスに、コラーゲン関節炎を誘導し検討したものである。結果として、関節炎スコア、軟骨組織破壊、血清中NO濃度、NT, TUNEL 陽性細胞率はNOS2 ノックアウトマウス群が統計的に有意に低値を示したものの、NOS2 欠損状態においてもIL-1の産生亢進およびMMPの活性化による軟骨破壊は抑制しきれないことからNOS 阻害剤の限界が示唆された。よって、本研究は慢性関節炎に関して重要な知見を得たものである。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。