

氏名	KURSAT OGUZ YAYKASLI
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 3801 号
学位授与の日付	平成21年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	ADAMTS9 activation by interleukin 1 $\beta$ via NFATc1 in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes (OUMS-27軟骨肉腫細胞およびヒト軟骨細胞におけるNFATc1 経由インターロイキン1 $\beta$ によるADAMTS9の活性化)
論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 滝川 正春 准教授 難波 祐三郎

#### 学位論文内容の要旨

ADAMTS9 is a member of the disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) genes, with aggrecan-degrading activity. It has also been characterized to be reactive and highly activated *ADAMTS* by IL-1 $\beta$  in both chondrosarcoma cells and human chondrocytes. In order to understand the regulation of *ADAMTS9* gene expression a functional 3.0 kb human *ADAMTS9* promoter has been cloned and characterized. A sequence analysis of the promoter revealed the presence of putative binding sites for Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT) which is commonly found in the *ADAMTS4* and *ADAMTS5* promoters. NFATc1 was up-regulated in an activated form by IL-1 $\beta$  in human chondrocytes. The IL-1 $\beta$  inducible *ADAMTS9* expression was inhibited by NFAT inhibitors, FK506 and 11Arg (11R)-VIVIT. Furthermore, direct binding of NFATc1 on distal and proximal promoters of *ADAMTS9* was demonstrated by a chromatin immunoprecipitation assay. Promoter-reporter assays supported those results. These findings may provide a better understanding of the regulation of *ADAMTS9* expression induced by inflammatory cytokines.

#### 論文審査結果の要旨

ADAMTS-9はトロンボスポンディンモチーフを有するディスインテグリン・メタロプロテナーゼ遺伝子の一つであり、アグリカン分解活性を持つ。軟骨肉腫細胞やヒト軟骨細胞においてADAMTSはIL-1 $\beta$ に対する反応性が高く、高度に活性化を受ける特徴を有する。ADAMTS-9遺伝子の発現制御機構を解明するため、3.0kbの機能的ヒトADAMTS-9遺伝子プロモーター領域をクローニングし分析した。シークエンス解析によりADAMTS-4とADAMTS-5遺伝子と同様に、プロモーター領域に核内転写因子NFATに対する結合領域が存在することが判明した。NFATc1はヒト軟骨細胞中でIL-1 $\beta$ により活性化された。IL-1 $\beta$ により誘導されるADAMTS-9発現はNFAT阻害剤、FK506と11Arg(11R)-VIVITにより抑制された。さらにクロマチン免疫沈降アッセイによりNFATc1が近位および遠位のADAMTS-9プロモーター領域に直接結合していることが示された。これらの結果はプロモーターレポーターアッセイによって裏付けられた。本研究結果は炎症性サイトカインによって誘導されるADAMTS-9の発現制御の解明に寄与するものと考えられる。これは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。