

氏名	齋藤 太一
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 4709 号
学位授与の日付	平成25年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Histone deacetylase inhibitors suppress mechanical stress-induced expression of RUNX-2 and ADAMTS-5 through the inhibition of the MAPK signaling pathway in cultured human chondrocytes (培養ヒト軟骨細胞においてヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は、メカニカルストレスにより亢進したRUNX-2とADAMTS-5の発現を、MAPK経路を阻害することにより抑制する)
--------	--

論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 大塚 文男 准教授 塚原 宏一
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

本研究では軟骨細胞におけるメカニカルストレスによる MMP、aggrecanase の発現及び MAPK のリン酸化に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACi) の影響を検討した。ヒト軟骨細胞に対し周期的伸展負荷 (CTS) を加え、RUNX-2、ADAMTS-5、MMP-3、II 型コラーゲンの発現、MAPK のリン酸化について検討した。CTS によって亢進した RUNX-2、ADAMTS-5、MMP-3 の発現は HDACi 投与により、mRNA および蛋白レベルで抑制された。II 型コラーゲンの mRNA の発現については HDACi 投与により上昇した。また CTS にて亢進した MAPK のリン酸化は HDACi 投与により抑制された。以上よりヒト軟骨細胞において HDACi は MAPK のリン酸化を抑制することで、RUNX-2 及び ADAMTS-5、MMP-3 の発現を抑制し、軟骨破壊抑制効果を有することが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト培養軟骨細胞における周期的進展負荷を用いたメカニカルストレスの影響に対して、MMP、aggrecanase の発現と MAPK のリン酸化などに対するヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の影響を検討したものである。その結果、周期的進展負荷によって更新した RUNX-2、ADAMTS5、MMP-3 の発現はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬により上昇した。さらに、周期的進展負荷により、亢進した MAPK のリン酸化はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬により抑制された。以上のことから、ヒト培養軟骨細胞において、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は MAPK のリン酸化を抑制することで、軟骨破壊抑制効果を有するという重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。