

氏名	林 德婷
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 7567 号
学位授与の日付	2026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	Involvement of ADAM12 in TGF- β 1-induced cell proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts (TGF- β 1 誘導性関節リウマチ滑膜線維芽細胞の増殖における ADAM12 の関与)
論文審査委員	教授 和田 淳 教授 大橋俊孝 教授 久保田 聡

学位論文内容の要旨

目的：関節リウマチ (RA) の滑膜細胞増殖における ADAM12 の関与について検討した。

方法：手術中に採取した滑膜組織 (RA 20 例、変形性関節症 (OA) 10 例、正常滑膜 4 例) における ADAM12 の発現および局在について解析した。RA 患者の滑膜組織より得られた培養滑膜線維芽細胞 (以下、RASf) を TNF- α 、TGF- β 1、PDGF-BB (1, 5, 10ng/ml) で刺激し、ADAM12 の発現を real-time PCR で解析した。RASf に対する TGF- β 1 刺激による細胞増殖について WST-1 アッセイで解析を行った。さらに、RASf に対して ADAM12 の過剰発現ベクターおよび ADAM12 siRNA の transfection を行い、ADAM12 の発現を real-time PCR で解析し、細胞増殖について control と比較検討した。

結果：ADAM12 は RA 滑膜組織において OA や正常滑膜組織と比較して有意に発現が亢進していた。RASf に対する TGF- β 1 刺激により ADAM12 の発現が有意に亢進し、細胞増殖も促進した。さらに、ADAM12 を過剰発現することにより細胞増殖が促進したが、一方で、ADAM12 siRNA の transfection により ADAM12 の発現および RASf の細胞増殖は抑制された。

結論：RASf において ADAM12 は TGF- β 1 刺激により発現が亢進し、滑膜細胞増殖に関与していることが証明された。

論文審査結果の要旨

関節リウマチ(RA)の滑膜線維芽細胞(RASf)の増殖における ADAM12 の機能についてはまだ不明な点が多い。

研究者は RA 患者、変形性関節症 (OA) 患者の滑膜組織および、正常滑膜組織から得られた滑膜線維芽細胞を培養して検討したところ、TGF- β 1 が ADAM12 の遺伝子発現上昇と、RASf の細胞増殖をもたらすことを見出した。さらに ADAM12 の pcDNA ベクターによる過剰発現により細胞増殖が促進し、逆に ADAM12 の siRNA により細胞増殖が抑制された。

委員より、ADAM12 の RA 患者の滑膜組織における発現細胞と、ADAM12 が標的とする因子について質問があった。本研究者は、ADAM12 は RA 患者において、滑膜線維芽細胞、滑膜内膜細胞(Synovial lining cells)、血管内皮細胞、形質細胞に発現していると回答した。そのターゲット分子としてはインスリン様成長因子結合タンパク質 (IGFBP-3, IGFBP-5) や HB-EGF (Heparin-binding EGF-like growth factor)が想定されるが、今後の課題であると回答した。また TGF- β 1 による ADAM12 の誘導メカニズムについても、Smad 経路の活性化や非 Smad 経路 (p38 MAPK や ERK など) を想定していると回答した。

本研究は、TGF- β 1-ADAM12 経路が、RA 患者の滑膜組織において、RASf の増殖に関与していると考えられ、既存の抗リウマチ薬では十分に抑えきれない滑膜の線維化やパルスによる破壊に対する新たな治療戦略として期待される。

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。