

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 與田正樹

論 文 題 目

Geranylgeranylacetone suppresses hydrogen peroxide-induced  
apoptosis of osteoarthritic chondrocytes

(Geranylgeranylacetone による OA 軟骨細胞のアポトーシス抑制)

論文審査担当者

主 査 員

名古屋大学教授  
高橋 雅英



委 員

名古屋大学教授  
平 田 仁



委 員

名古屋大学教授  
門 田 健治



名古屋大学教授

指導教授

石黒直樹



## 論文審査の結果の要旨

変形性関節症(OA)は疼痛や関節機能低下によって、日常生活に不都合を来たす運動器領域の代表的疾患であるが、未だその自然経過を変えうる有効な治療法は確立されていない。胃粘膜防御因子増強剤である Geranylgeranylacetone (GGA) が示す抗アポトーシス作用は胃粘膜上皮細胞において報告された後、脳や肝臓などの様々な臓器や細胞にて報告されている。GGA はheat shock protein(HSP)を誘導して、抗アポトーシス作用を発揮すると考えられている。

しかしながら GGA の軟骨細胞に対する効果の報告はない。

本研究では、変形性膝関節症患者の人工膝関節置換術時に得た OA 軟骨細胞に対して、OA の進行機序に関与する活性酸素種のひとつである過酸化水素( $H_2O_2$ )を負荷してアポトーシスを誘導する実験系において、GGA の投与によって OA 軟骨細胞に HSP が誘導され、アポトーシスが抑制されるかどうかを検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1.  $H_2O_2$ による OA 軟骨細胞の cell viability の低下は、GGA の添加により濃度依存性に抑制された。
2. Hoechst 33342 染色および TUNEL 染色において、GGA を添加した群では、 $H_2O_2$ のみ添加した群に比べ、アポトーシスを示す細胞が有意に少なかった。
3. caspase-3 および caspase-9 の活性値は GGA の添加により、濃度依存性に低下した。
4. HSP70 の mRNA 発現量と蛋白産生量変化はコントロールと比較して、 $H_2O_2$ のみ添加した時に増加し、GGA を添加することでさらに増加した。
5. GGA 投与による OA 軟骨細胞の形態学的変化と caspase-3 の活性値低下より、GGA が OA 軟骨細胞の  $H_2O_2$ によるアポトーシスを抑制したと考えた。GGA 投与にて HSP70 の産生量が増加したので、OA 軟骨細胞においても報告されている他の細胞と同様に、GGA によって誘導された HSP がアポトーシス抑制効果の要因であるという可能性が示唆された。また GGA の添加によって caspase-9 の活性も抑制されたため、GGA および HSP70 がアポトーシスのミトコンドリア経路に作用している可能性が示唆された。

本研究は、胃薬として広く使われている安全性の高い薬剤である GGA が OA 軟骨細胞において HSP を誘導し、抗アポトーシス作用を発揮することを示唆したため、今後は GGA が OA に対する薬剤に発展していく可能性があるという重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。