

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 松川 哲也

論 文 題 目

MicroRNA-125b regulates the expression of aggrecanase-1 (ADAMTS-4) in human osteoarthritic chondrocytes

(ヒト OA 軟骨細胞において microRNA-125b は ADAMTS-4 の発現を制御する)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委 員

大 野 欽 司



名古屋大学教授

委 員

高 橋 隆



名古屋大学教授

委 員

平 田 仁



名古屋大学准教授

指導教員

西 田 佳 弘



論文審査の結果の要旨

変形性関節症 (OA) は軟骨の細胞外基質であるプロテオグリカンやコラーゲンの分解により軟骨変性が生じる疾患である。関節症軟骨組織において炎症性サイトカインによる刺激を受けた軟骨細胞では、蛋白分解酵素である matrix metalloproteinase (MMP)、アグリカナーゼの分泌が促進される。コラーゲン分解には MMP-13 が高い酵素活性を持つものに対して、プロテオグリカン分解には a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) が大きく関わるのが注目を集め、この中でも aggrecanase-1,-2 (ADAMTS4, 5) が関節破壊に重要な役割を果たすことが報告されている。

MicroRNA は 19 から 23 塩基で形成される non-coding RNA の一群であり、標的 messenger RNA (mRNA) の 3'-UTR 末端に結合し、標的 mRNA の分解あるいは蛋白への翻訳を抑制する。

近年、変形性関節症に対する microRNA の関与が注目されており、ヒト軟骨細胞において、ADAMTS5、MMP-13 を標的とした microRNA の存在が相次いで明らかとなったが、ADAMTS4 の発現を制御する microRNA の存在は明らかにされていなかった。

本研究では bioinformatics を用いて ADAMTS4 を制御する microRNA を同定し、ヒト関節軟骨における機能を検討した。

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. Knockout mouse を用いた研究で、ADAMTS4 と 5 が軟骨の変性に関与することが報告されている。ヒト軟骨細胞においては IL-1 β により ADMATS4 の誘導がより顕著に認められること、さらに正常軟骨細胞と比較して OA 軟骨細胞においてその発現が増加していることから、ヒト OA 軟骨においては ADAMTS4 が重用な役割を果たしていると考えられる。

2. microRNA-125b は生体内において、悪性リンパ腫や皮膚癌を抑制することが報告されている。





3. 一つの microRNA の標的遺伝子は 1,000 以上検出されており、また一つの遺伝子を標的とする microRNA も複数存在する。本研究では変形性関節症において重要な役割を果たす aggrecanase を標的とする特定の microRNA を研究したが、生体内における無数の遺伝子の相互作用を探索するためには、RNA sequence などを用いた網羅的な解析が望まれる。

本研究は、変形性関節症の進行に大きな役割を果たす分解酵素を制御する遺伝子の役割を同定し、そのメカニズムを解明するために、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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	松川 哲也
試験担当者	主査 大野 啓司  高橋 隆  田 仁  指導教員 西田 佳弘 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 変形性関節症軟骨細胞におけるADAMTS4の重要性について 2. 生体内において microRNA-125bが制御する他の遺伝子について 3. 変形性関節症におけるmicroRNAとその標的遺伝子の網羅的解析について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				