

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 寺部 健哉

論 文 題 目

Simvastatin inhibits CD44 fragmentation in chondrocytes

(シンバスタチンは軟骨細胞における CD44 断片化を阻害する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

寺部 健哉 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

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

今回の検討によってシンバスタチンは軟骨細胞において炎症性サイトカインによるCD44の断片化を抑制し細胞外マトリックスの維持作用を持つことを明らかにした。このシンバスタチンの効果はメバロン酸経路においてコレステロールとファルネシル化の抑制が主要な経路であることを示した。またシンバスタチンはlipid raft分画の割合を減少させ、CD44の断片化の場であるlipid raftへの移行を阻害していた。更に本実験系においてADAM10がCD44の切断酵素であることを明らかにし、シンバスタチンはADAM10の活性化を抑制しCD44との相互作用を阻害して効果を発現することを示した。今回の検討でスタチンの新たな軟骨保護作用を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 成人男性がシンバスタチン錠 5mg 内服した際の最高血中濃度の平均が 1.04 ± 0.61 (ng/ml)であり、今回の使用した最高濃度である $10 \mu\text{M}$ はこれの約4000倍に相当する。
2. CD44がlipid raftへ移行するにはCD44の翻訳後修飾の一つであるパルミトイル化が必要であることが報告されている一方でこれまでにスタチンが直接パルミトイル化を阻害する報告は渉猟した限りはない。今回の検討からはシンバスタチンはコレステロールを減少させることによりCD44の断片化の場となるlipid raftを減少させてCD44のlipid raftへの移行を阻害するとともに切断酵素であるADAM10との相互作用を阻害してその効果を発現するものと考えた。
3. これまでの報告でCD44以外にADAM10が関与する基質としてNotch, L1, E-cadherin, N-cadherinが挙げられる。この中でNotchについては切断過程においてADAM10のみならず γ セクレターゼによってintracellular domainが産生される点がCD44と共通している。Notchは軟骨細胞における変性所見の一つである内軟骨骨化への関与が報告されておりNotchに対するstatinの効果についても今後の検討としたい。

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	寺部健哉
試験担当者	主査 阿松健浩 岡島徹也 平田仁			
	指導教員 西田佳弘			

(試験の結果の要旨)

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。

1. シンバスタチンの使用濃度について臨床での使用量との比較
2. シンバスタチンがCD44のlipid raftへの移行を阻害するメカニズム
3. ADAM10の活性化によるCD44以外の分子への影響について

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。