

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 古田 絢也

学位論文題目：High Molecular Weight Hyaluronic Acid Regulates MMP13
Expression in Chondrocytes via DUSP10/MKP5

審査委員（主査）教授 自見 英治郎

（副査）教授 松尾 拓

（副査）教授 竹内 弘



論文審査結果の要旨

【目的】 変形性関節炎(OA)では、軟骨の細胞外基質(ECM)がマトリックスメタプロテアーゼ(MMPs)によって分解され、OAにおける関節滲出液の産生や痛みを引き起こす。MMP13は軟骨に特異的なII型コラーゲンの分解に関わる。Interleukin(IL)-1やTumor necrosis factor(TNF)- α などの炎症性サイトカインは、関節の破壊を伴う疾患の重要な因子であり、細胞内でMAPK, NF- κ BやAP-1などを活性化する。高分子ヒアルロン酸(HA)はOAの手術を行わない治療に用いられ、HAの関節内注射は臨床試験に用いられている。今回我々は、ヒト軟骨細胞C28/I2を用いて、TNF- α 刺激によるMMP13発現誘導に対するHAの影響を検討した。

【方法と結果】 C28/12細胞をHAまたはCD44中和抗体による前処理を行った後にTNF- α 刺激をおこない、MMP13の発現をreal-time RT-PCR法またはELISA法で検討した。HAはTNF- α 刺激によるMMP13のmRNA発現とタンパク発現を抑制し、CD44中和抗体の前処理はHAによるMMP13発現抑制を解除した。TNF- α はMAPKのうちp38, JNKおよびERK1/2を活性化したが、HAで前処理するとp38とJNKの活性化は抑制したが、ERK1/2の活性化は抑制しなかった。さらにHAの前処理は、p38やJNKの下流で働くc-Junのリン酸化とAP-1の転写活性を抑制した。HAによるp38やJNKのリン酸化の抑制機構を明らかにするために、dual-specificity protein phosphatase 10(DUSP10)/mitogen-activated protein kinases phosphatase 5(MKP5)発現を検討したところ、HAはp38とJNKの抑制因子であるDUSP10/MKP5発現を誘導した。

【結論】 以上の結果より、HAはCD44に結合し、DUSP10/MKP5の発現を誘導することでTNF- α によって誘導されるMMP13の発現を抑制することが示唆された。本研究は、HAによる軟骨破壊を伴う関節疾患の治療効果の分子機構の一端を明らかにしたものである。

本研究内容について申請者の古田 絢也氏に対し、主査と2名の副査で、in vivoモデルでの検証やp38, JNK以外の細胞内伝達分子の関与について質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。