

氏名	那 須 義 久
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 3536 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯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	Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses synovial inflammation and subsequent cartilage destruction in a collagen antibody-induced arthritis mouse model (HDAC阻害剤Trichostatin A はコラーゲン抗体誘導関節炎マウスの関節炎と軟骨破壊を抑制する)
論文審査委員	教授 榎野 博史 教授 佐々木順造 准教授 岡野 光博

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Trichostatin A (以下 TSA) はその抗腫瘍効果・抗炎症効果が最もよく研究されているヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤の一つである。我々は TSA の関節炎モデルマウスにおける軟骨破壊抑制効果について検討した。TSA 投与により関節炎および軟骨破壊は投与量に依存性に抑制された。関節軟骨の免疫染色を行ったところ、MMP-3、-13 の軟骨細胞での蛋白発現は TSA 投与により低下しており、TIMP-1 の発現は亢進していた。また、アセチル化ヒストン H4 の陽性率は TSA 群の軟骨細胞において有意に高く、これらの変化が TSA の軟骨に対する直接作用によるものである可能性が示唆された。さらにマウス軟骨様細胞 ATDC-5 を用いて *in vitro* の検討を行ったところ、TSA は type II collagen, Aggrecan の発現に影響を与えることなく、MMP-3、-13 の mRNA 発現を抑制することが分った。以上より TSA は滑膜炎抑制を介した間接的作用だけではなく、軟骨細胞への直接作用により、関節炎モデルマウスにおける軟骨破壊抑制効果があると考えた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の一つである Trichostatin A の関節炎マウスにおける効果を研究したものであるが、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Trichostatin A は、コラーゲン抗体誘導関節炎マウスにおける関節炎と軟骨破壊を抑制した。その機序として軟骨細胞におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ発現を直接抑制している可能性が示され、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。