

氏名	川 畑 智 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4351 号
学位授与の日付	平成22年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Increased activity and expression of histone deacetylase 1 in relation to tumor necrosis factor-alpha in synovial tissue of rheumatoid arthritis (ヒストン脱アセチル化酵素1の活性ならびに発現の上昇は関節リウマチの滑膜組織のTNF $\alpha$ と関連している)
論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 松川 昭博 准教授 松浦 栄次

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

我々は関節リウマチ (RA) の滑膜組織において変形性関節症 (OA)、正常の滑膜組織と比較し、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の発現プロファイルについて検討を行い、また HDAC 活性と滑膜の炎症との関連性を探った。外科的切除より得られた RA、OA、正常滑膜組織から抽出した核内蛋白において HDAC、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性と細胞質 TNF $\alpha$  を ELISA で測定、ウエスタンブロット法で蛋白発現を確認した。RA では OA や正常と比較し有意に核内 HDAC 活性の上昇を認め、細胞質内 TNF $\alpha$  と相関傾向を認めた。次に、滑膜組織から RNA を抽出し HDAC1-8 と TNF $\alpha$  mRNA についてリアルタイム PCR を施行した。RA において HDAC1 mRNA は OA、正常と比較し有意に上昇を示し、TNF $\alpha$  mRNA との相関関係を認めた。また蛋白レベルでは HDAC1 が OA、正常と比較して RA にて有意に発現上昇を認めた。さらに RA 由来線維芽細胞 (RASf) では TNF $\alpha$  刺激にて核内 HDAC 活性は上昇、24 時間後の HDAC1 mRNA の増加と 48 時間後には HDAC1 蛋白が過剰な発現を示した。以上より HDAC1 が RA において TNF $\alpha$  と連動し炎症に関与している可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

関節リウマチ(RA)の滑膜組織において、変形性関節症(OA)や正常の滑膜組織と比較し、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の発現プロファイルについて検討を行った。さらに HDAC 活性と滑膜の炎症との関連性を検討した。

RA、OA、正常滑膜組織から抽出した核内蛋白において、HDAC、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)活性と細胞質 TNF $\alpha$  を ELISA で測定し、ウエスタンブロット法で蛋白発現を確認した。RA では OA や正常と比較し有意に核内 HDAC 活性の上昇を認め、細胞質内 TNF $\alpha$  と相関傾向を認めた。滑膜組織から抽出した RNA では、RA の HDAC1 mRNA は OA、正常と比較し有意に上昇を示し、TNF $\alpha$  mRNA との相関関係を認めた。また蛋白レベルでは HDAC1 が OA、正常と比較して RA にて有意に発現上昇を認めた。さらに RA 由来線維芽細胞(RASf)では TNF $\alpha$  刺激にて核内 HDAC 活性は上昇、24 時間後の HDAC1 mRNA の増加と 48 時間後には HDAC1 蛋白が過剰な発現を示した。以上より HDAC1 が RA において TNF $\alpha$  と連動し炎症に関与している可能性が示唆された。これは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。