

氏名	土井英之
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 3521 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	Interleukin-4 downregulates the cyclic tensile stress-induced matrix metalloproteinases-13 and cathepsin B expression by rat normal chondrocytes (正常ラット軟骨細胞においてinterleukin-4はメカニカルストレスにより誘導されたmatrix metalloproteinase-13とcathepsin B の発現を抑制する)
--------	---

論文審査委員	教授 成瀬 恵治 教授 二宮 善文 准教授 安井 耕三
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

変形性関節症に見られる軟骨破壊の病理においてメカニカルストレスは重要な役割を果たしている。我々はラットの正常軟骨細胞において Flexercell strain unit を用いて周期的伸長ストレス (0.5Hz、7%伸長) をかけ、発現する遺伝子の変化を調べた。インターロイキン4 (以下 IL-4) は軟骨保護的に働くサイトカインとして知られるが、IL-4 がストレスにより生じた遺伝子発現にどのような変化を及ぼすかも調べた。24 時間ストレスをかけ続けた結果、アグリカンと 2 型コラーゲンの遺伝子発現には影響を及ぼさなかったが、マトリックスメタロプロテアーゼ 13 (以下 MMP-13) とカテプシン B の遺伝子発現を有意に増加させた。インターロイキン 1 β (以下 IL-1 β) の発現もストレス負荷 12 時間後に有意に増加した。10ng/ml の IL-4 を pre-treatment するとストレス下においても MMP-13 とカテプシン B の発現は低下し、同時に IL-1 β の発現も低下させていた。IL-4 はメカニカルストレスで生じる MMP-13 ならびにカテプシン B の発現を低下させることにより軟骨保護的に働く。IL-4 は変形性関節症の治療において重要な役割を果たすことが考えられる。

論文審査結果の要旨

変形性関節症に見られる軟骨破壊の病理においてメカニカルストレスは重要な役割を果たしている。ラットの正常軟骨細胞において Flexercell strain unit を用いて周期的伸長ストレス (0.5Hz、7%伸長) をかけ、発現する遺伝子の変化を調べた。アグリカンと 2 型コラーゲンの遺伝子発現には影響を及ぼさなかったが、マトリックスメタロプロテアーゼ 13 (以下 MMP-13) とカテプシン B の遺伝子発現を有意に増加させた。インターロイキン 1 β (以下 IL-1 β) の発現もストレス負荷 12 時間後に有意に増加した。10ng/ml の IL-4 を pre-treatment するとストレス下においても MMP-13 とカテプシン B の発現は低下し、同時に IL-1 β の発現も低下させていた。IL-4 はメカニカルストレスで生じる MMP-13 ならびにカテプシン B の発現を低下させることにより軟骨保護的に働いた。IL-4 は変形性関節症の治療において重要な役割を果たす可能性を示した価値ある業績である。

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。