

氏名	依 光 正 則
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 3522 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 Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints
(不安定性により誘導されるラット膝変形性関節症モデルにおける、インターロイキン-4 関節内投与による軟骨細胞からの一酸化窒素の産生減少および軟骨破壊の抑制)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 大塚 愛二 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

IL-4 の一酸化窒素 (NO) の抑制効果および軟骨破壊抑制効果について検討を行った。正常ラット軟骨細胞に対する過剰なメカニカルストレス負荷により誘導される iNOS mRNA および NO の合成は IL-4 の前処置により有意に抑制された。また、変形性関節症 (OA) モデルにおける軟骨破壊の進行は、早期においては IL-4 の関節内投与により有意に抑制されたが、進行期では、完全に抑制することができなかった。一方、軟骨におけるニトロチロシン陽性細胞数は NO の合成を反映するものであるが、OA の進行とともに陽性細胞数の有意な増加が認められ、IL-4 投与により有意に抑制された。また、アグリカンネオエピトープの免疫染色は軟骨破壊におけるアグリカンの切断の指標となり、OA の進行とともに軟骨基質においてその染色性の増加が認められたが、IL-4 投与群においては OA 早期には有意な抑制が確認された。これらの結果より IL-4 は早期の OA 軟骨において、軟骨細胞からの NO の合成阻害およびアグリカンの切断を阻害することで軟骨破壊を抑制することが確認された。

論文審査結果の要旨

本研究は、IL-4 による軟骨破壊抑制効果を検討したものである。まず、正常ラット軟骨細胞にメカニカルストレスを負荷し、この時の iNOS mRNA および NO の合成が IL-4 の前処置で抑制されることを示した。次に、ラット変形性関節症 (OA) モデルにおける軟骨破壊は、IL-4 の関節内投与により有意に抑制されることを病理組織学的に証明し、これは、IL-4 による軟骨細胞の NO 合成抑制によることを示した。IL-4 はモデル初期から投与されており、すでに病変が存在するヒト OA での効果については検討の余地があるが、本研究は、IL-4 の軟骨破壊抑制能を示した新たな知見として価値ある業績と考える。

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。