

審査の結果の要旨

氏名 金子 泰三

本研究では、シェディングを介して、様々な炎症発生や骨格形成に関与するシグナルの制御に関与する蛋白質分解酵素である TACE の機能解析を、マウス初代軟骨細胞、軟骨特異的 Tace ノックアウトマウスなどを用いて *in vivo* および *in vitro* の両面から行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 正常マウス膝関節において Tace はユビキタスに発現しており、変形性関節症の進行とともに関節軟骨において発現が増加した。また Medial モデル、DMM モデル、Aging モデルの 3 つの異なる変形性関節症モデルにおいて軟骨特異的 Tace のノックアウトにより、関節症の進行が抑制され、軟骨細胞のアポトーシスが抑制されていた。
2. マウス初代軟骨細胞、マウス大腿骨頭において、Tace のシェディング活性をあげると、異化因子である Mmp13 の増加と、同化因子である Col2a1、Acan の減少が見られた。またマウス大腿骨頭においては大腿骨頭からの Aggrecan 放出が増加した。これらの軟骨細胞に対する Tace の異化作用は、軟骨特異的 Tace ノックアウトにより抑制された。
3. 変形性関節症との関連が深いシグナルかつ Tace がその活性化に関与するシグナルとして、TNF シグナル、EGFR シグナル、IL-6 シグナル、Notch シグナルがあるが、ELISA、Western blot およびリコンビナント蛋白質投与実験の結果から、Tace の軟骨細胞に対する異化作用は TNF シグナルと EGFR シグナルが関与していることが示唆された。
4. Medial モデルを実施した野生型マウスに Tace 阻害薬の膝関節内投与を週 3 回、術後 1 週から術後 8 週まで継続投与した結果、Tace 阻害薬の投与群において、Vehicle 群よりも変形性関節症の進行が抑制され、軟骨細胞のアポトーシスも抑制されていた。またマウス大腿骨頭を用いた系において、Tace のシェディング活性を上げることで惹起された異化作用は Tace 阻害薬の投与により抑制された。

以上、本論文は Tace が TNF シグナルや EGFR シグナルを介して、軟骨基質分解酵素である Mmp13 の誘導ならびに軟骨細胞のアポトーシスの誘導により、変形性関節症を促

進的に制御していることを明らかとした。本研究はこれまで軟骨領域において不明な点が多かった Tace の関節軟骨に及ぼす作用の解明に重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。