

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏 名	山 田 勝 久
	主査	教授	山 本 有 平
審査担当者	副査	教授	畠 山 鎮 次
	副査	教授	近 藤 亨
	副査	教授	岩 崎 倫 政

### 学 位 論 文 題 名

生体力学的環境変化により生じる椎間板組織の変性制御に関する統合的研究  
(Caspase 3 Silencing Inhibits Biomechanical Overload-induced Intervertebral Disc Degeneration)

椎間板障害は日常診療においてよく経験するが、椎間板の変性変化を抑制しうる有効な治療法は確立されていない。椎間板変性の原因として応力集中、また髄核細胞のアポトーシスが関与していることが報告されている。本研究では、椎間板細胞・組織に生体力学的負荷を与え、アポトーシス関連遺伝子の発現抑制実験を行い、椎間板組織の変性抑制効果を検証した。まず、髄核細胞血清除去モデルを用いて椎間板変性に関連する遺伝子群を解析したところ、細胞周期 DNA damage checkpoint およびアポトーシス関連遺伝子群に有意な変動を認めた。これらの遺伝子群は椎間板変性における病態に重要な機能を有することが示唆された。次に、生体力学的環境変化に起因する椎間板変性の病態を解析し、caspase 3 siRNA 導入による椎間板変性抑制効果を検証した。In vitro 試験においてヒト髄核細胞へ圧縮負荷を与えると、細胞外基質分解酵素の発現増加を伴いアポトーシスが増加したが、これらの変化は caspase 3 siRNA 導入により抑制された。In vivo 試験では、ウサギ椎間板に圧迫負荷を与えると、髄核細胞アポトーシスと MMP の発現増加を伴い変性変化が進行したが、caspase 3 siRNA を椎間板へ局所導入したところこれらの変性変化が抑制された。力学的荷重負荷による椎間板変性には caspase を介した細胞外基質代謝変化が関与しており、caspase 3 siRNA の導入により椎間板組織の変性変化を抑制可能であることが示唆された。

審査に当たり主査、副査の先生方より研究に関する質問があり、申請者はこれらの質問に適切に回答した。この論文は、力学的負荷による椎間板変性におけるアポトーシス、細胞外基質代謝との関連性を解析した有用な研究であり、caspase 3 をターゲットとした本手法は生体力学的環境変化における椎間板変性に対し、今後有用な治療手段となりうると期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受ける資格を有すると判定した。