

(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 大西 貴士

主査 教授 山 本 有 平
審査担当者 副査 教授 島 山 鎮 次
副査 教授 生 駒 一 憲
副査 教授 有 賀 正

学位論文題名

遺伝子改変マウスを用いた椎間板変性における caspase 3 遺伝子の果たす機能解析
(Functional analysis of caspase 3 gene regarding intervertebral disc degeneration using genetically modified mouse)

椎間板細胞に内在するアポトーシス関連遺伝子 caspase 3 の発現を制御することで、椎間板組織の変性制御が可能であることが示唆されてきた。本研究では、caspase 3 knock out (KO)マウスを用いて椎間板組織の恒常性維持の障害や、組織腫瘍化、悪性化等の問題がないか調査した。また、caspase 3 抑制が加齢性自然発症椎間板変性に対しても有効か調査した。In vitro 試験において、若年髄核細胞コロニーでは、Wild type (WT)群に比較して KO 群の血清除去に対するアポトーシス率が有意に低かった。一方、高齢髄核細胞コロニーでは、WT 群に比較して、KO 群で MMP-3 発現が有意に高かった。In vivo 外傷性椎間板変性モデルにおいて、35G 針穿刺 2 週後、WT に比較し caspase 3 KO マウスの穿刺椎間板は変性所見が有意に軽度であった。しかし 4 週では、有意差はなかった。In vivo 加齢性自然発症椎間板変性モデルにおいて、1 歳 2 ヶ月齢で、WT マウスと比較し、caspase 3 KO マウスの椎間板変性所見は有意に高度であった。また、若年 caspase 3 KO マウス椎間板の腫瘍化、悪性化所見はなかった。

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、外傷性椎間板変性と加齢性自然発症椎間板変性の病態における違いを明らかにし、外傷性椎間板変性に対して一過性に caspase 3 抑制治療を行うことで進行の遅延効果が期待できることを示した。安全性を支持する結果もあり、今後、本病態に対して有用な治療手段となりうることを期待される。審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課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。