

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第 号	氏 名	千々岩 みゆき
<p>論文審査担当者 主 査 病理学 坂 元 亨 宇            解剖学 松 尾 光 一 整形外科学 松 本 守 雄            微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦            学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：松尾 光一            試問日：平成27年 5月13日</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：CCN1 (Cyr61) is overexpressed in human osteoarthritic cartilage and inhibits ADAMTS-4 (aggrecanase 1) activity            (CCN1 (Cyr61) はヒト変形性関節症関節軟骨で過剰発現しADAMTS-4 (アグリカナーゼ 1) 活性を阻害する)</p> <p>ヒト変形性関節症 (OA) の関節軟骨破壊には、軟骨主要細胞外マトリックスであるアグリカンの分解は必須であり、その分解にはADAMTS-4 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4) が中心的役割を果たしている。本研究では、ADAMTS-4結合タンパク質を網羅的に解析し、CCN1 (Cysteine-rich protein 61 = Cyr61) がADAMTS-4と結合し、ADAMTS-4アグリカン分解活性を阻害することを明らかにした。また、CCN1はヒトOA関節軟骨で発現亢進し、その発現は軟骨破壊および軟骨細胞クラスター形成と正の相関を示した。さらに、培養OA軟骨細胞を用いた実験において、TGFβ (transforming growth factor β) はADAMTS-4とCCN1の両分子の発現を亢進し、CCN1発現をノックダウンすることでアグリカン分解活性が出現することを示した。これらのデータから、CCN1はADAMTS-4活性を阻害し、ヒトOA関節軟骨における軟骨細胞クラスター形成に関与している可能性が示唆された。</p> <p>審査では、Tagを挿入したADAMTS-4コンストラクトを細胞で発現した場合、furinによるADAMTS-4活性化に影響は出ないのかと問われた。これに対しては、6個のコンストラクトのうち4個でADAMTS-4の酵素活性が認められ、電気泳動上活性型ADAMTS-4分子に変換していることを認めたと回答された。結合したCCN1が低分子化している所見から、ADAMTS-4によるCCN1分解活性と分解されたCCN1フラグメントによるADAMTS-4酵素活性阻害効果について問われた。ADAMTS-4によるCCN1の分解活性は無視できる程度であったことが述べられ、CCN1分解産物のADAMTS-4への結合能は明らかであるが、阻害効果については検討していないと回答された。ADAMTS-4以外のADAM分子とCCNファミリー分子との結合や阻害活性について問われた。これに対しては、ADAM28はCCN2と結合するのみならず、全てのCCNファミリー分子を分解することが当教室から報告されており、CCN1はADAMTS-4だけでなくADAMTS-5のアグリカン分解活性を阻害すると回答された。また、CCN1とADAMTS-4の結合部位やアミノ酸配列の特異性、ADAMTS-4システインリッチドメインとの結合能について問われた。CCN1は、CCNファミリー分子の中で唯一ADAMTS-4活性を抑制することから、CCN1に特徴的なHinge領域の配列がADAMTS-4システインリッチドメインと結合することで阻害がおくと推定されたが、本結合に関与する両分子のアミノ酸配列に関しては今後の課題であると回答された。最後にADAMTS-4の活性を抑制するCCN1は薬剤となり得るかとの問われた。CCN1は細胞の増殖、遊走、分化、血管新生など様々な働きに関わる分子であるため、CCN1分子そのものを治療に使うことは難しいと回答された。一方、CCN1の部分配列をもつペプチドを用いてOAモデルマウスで軟骨破壊抑制効果を実証できれば、治療に使用できる可能性があるのではないかとアドバイスされた。</p> <p>以上のように、本研究は今後検討すべき課題を残しているものの、CCN1がADAMTS-4の酵素活性を阻害することを初めて見出し、関節軟骨の再生に関わる可能性を示したことで有意義な研究と評価された。</p>			