

論文審査の結果の要旨

氏名：沼 口 俊 平

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット椎間板構成細胞の遺伝子発現プロファイル解析：

新たな構成細胞 marker 遺伝子と受動喫煙による発現変動遺伝子

審査委員：（主 査） 教授 湯 澤 美都子

（副 査） 教授 落 合 豊 子 教授 山 本 隆 充

教授 逸 見 明 博

椎間板（IVD）変性は腰痛の原因の1つである。喫煙と腰痛の関係についてはまだ因果関係は明らかではない。

本研究の目的は受動喫煙が IVD にもたらす変化を網羅的遺伝子発現変化の観点から明らかにすることである。

方法は受動喫煙ラットの腰椎から IVD を切離し、線維論と軟骨終板（AF/CEP）と骨髄（NP）に分離し、それらの中で起こる遺伝子発現変化を AF/CEP と NP に分けて網羅的に定量解析した。

結果、AF/CEP 細胞と NP 細胞間で 10 倍以上発現量が異なる遺伝子数は 112 あり、AF/CEP で優位に発現している遺伝子が 96、NP で優位な遺伝子は 16 であった。新規の AF/CEP marker 遺伝子および NP marker 遺伝子が見いだされ、前者では炎症・免疫関連遺伝子、プロアテーゼ、プロテアーゼインヒビターなど、後者では noncoding RNA、神経細胞由来の遺伝子が特徴的であった。受動喫煙によって AF/CEP と NP 共通して発現する遺伝子は時計遺伝子（*Amt1*、*Npas2*）、時間関連遺伝子（*Dbp*、*albumin D-box*）であった。これらの4つと他3つの時計遺伝子で見ると、それらのうちの多くが日内変動を示し、さらにその日内変動に位相変化が認められた。また AF/CEP では複数のプロテアーゼインヒビターの発現変化、NP でもマーカー遺伝子の発現低下がみられた。

本研究は受動喫煙によってラット椎間板細胞に生じる新たな構成細胞マーカーの発現と発現遺伝子の差異を AF/CEP、NP に分けて明らかにした。時計遺伝子の日内変動、位相変化は椎間板の機能維持や変性に関連する可能性があり、今後、IVD 変性の機序の解明、予防や予後改善にも連なる意義ある研究である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成27年2月18日