

## 学位論文要約

氏名	古田 絢也
タイトル	<b>High Molecular Weight Hyaluronic Acid Regulates MMP13 Expression in Chondrocytes via DUSP10/MKP5</b> 高分子ヒアルロン酸は軟骨細胞において DUSP10/MKP5 を介して MMP13 発現を抑制する
<p>ヒト軟骨細胞 C28/I2 において、tumor necrosis factor <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) 刺激による matrix metalloproteinase 13 (MMP13) 発現に対する high molecular weight hyaluronic acid (HA) の影響を検討するために本研究を行った。MMP13 の発現は、HA や CD44 中和抗体による前処理と TNF-<math>\alpha</math> 刺激により、real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) や enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) によって解析を行った。細胞内シグナル分子の活性化については Western blotting 法、activator protein 1 (AP-1) の転写活性については reporter assay にて解析を行った。MMP13 発現抑制に対する HA の分子メカニズムをさらに解析するために、dual-specificity protein phosphatase 10 (DUSP10)/mitogen-activated protein kinases phosphatase 5 (MKP5) 発現レベルを real-time RT-PCR、western blotting 法、immunofluorescence microscopy にて解析を行った。HA は TNF-<math>\alpha</math> 刺激による MMP13 の mRNA 発現とタンパク発現を抑制し、CD44 中和抗体により HA による MMP13 発現抑制は解除された。HA は TNF-<math>\alpha</math> による p38 と JNK の活性化を抑制し、同様に TNF-<math>\alpha</math> による AP-1 転写活性も抑制した。さらに HA は p38 と JNK の抑制因子である DUSP10/MKP5 発現を誘導した。これらの結果は、HA-CD44 が DUSP10/MKP5 の抑制を介して TNF-<math>\alpha</math> 誘導 MMP13 発現を抑制し、HA は軟骨変性における抑制因子として重要な役割を果たしていることが示唆された。</p>	