

審査結果報告書

2022年 2月 7日

主査 氏名 岩 沢 和 也 

副査 氏名 辻 尚 利 

副査 氏名 浅 利 靖 

副査 氏名 佐 藤 文 子 

1. 申請者氏名 : DM19028 横関 雄司

2. 論文テーマ :

TGF- β regulates nerve growth factor expression in a mouse intervertebral disc injury model
(マウス椎間板損傷モデルにおける TGF- β による神経成長因子発現の制御)

3. 論文審査結果 :

申請者は、マウス尾椎の傷害モデルを用い、傷害部位の疼痛に重要な役割を果たす神経成長因子 (NGF) 産生制御における腫瘍阻止因子 (TNF) - α およびトランスフォーミング増殖因子 (TGF) - β の役割について解析した。マウス尾椎椎間板を 27G 注射針で 10 回穿刺、傷害 1, 3, 7 日後に椎間板を分離・解析すると全ての日で *Tnfa*, *Ngf* の、3, 7 日に *Tgfb* の遺伝子発現がそれぞれ上昇していた。遺伝子編集を用いて作成した TNF- α knockout (KO) マウス尾椎に傷害を加えても、1, 3, 7 日後の *Ngf* 発現は野生型と同様に生じ、TNF- α 作用の制御下でないことが判明した。TGF- β の関与は、単離培養椎間板細胞への TGF- β 刺激+阻害剤添加や、傷害 2 日前からの阻害剤の *in vivo* 投与による *Ngf* 産生増強の抑制で評価した。その結果、傷害 1 日後の *Ngf* 発現増強以外、全ての系で TGF- β 阻害剤は *Ngf* 産生を抑制した。本学位論文で申請者は傷害後 3, 7 日後の *Ngf* 発現増強は TGF- β が制御していることを明らかにした。副査の辻教授より傷害椎間板の個数の決定理由、TGF- β 阻害剤の IC₅₀ 及び off-target 効果など、佐藤文子教授より、ヒト椎間板傷害の成因との差異が齎す結果、NGF 高値の持続性、抗 NGF 抗体療法、マウスモデルの痛みの評価など、浅利教授より、尾椎を利用した利点・欠点、*Ngf* 発現増強の生理的意義、TNF- α KO への TNF- α 補充の効果、TGF- β 阻害剤の疼痛抑制効果など、主査岩沢より、傷害 1 日後の *Ngf* 発現増強因子・機序、殊に神経伝達分子・椎間板や髄核構成成分の関与、慢性期モデルなど、個々の質問に対して申請者はいずれにも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士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) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。