

GRK5 Inhibition Attenuates Cartilage Degradation via Decreased NF- κ B Signaling

居石, 卓也

<https://hdl.handle.net/2324/4110412>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 居石 卓也

論 文 名： GRK5 Inhibition Attenuates Cartilage Degradation via Decreased NF- κ B Signalling

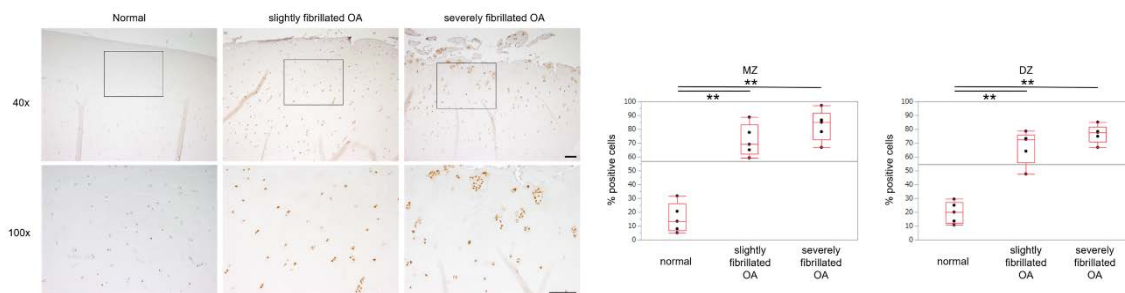
(GRK5 の阻害は NF- κ B シグナルの制御を介して軟骨の変性を抑える)

区 分： 甲

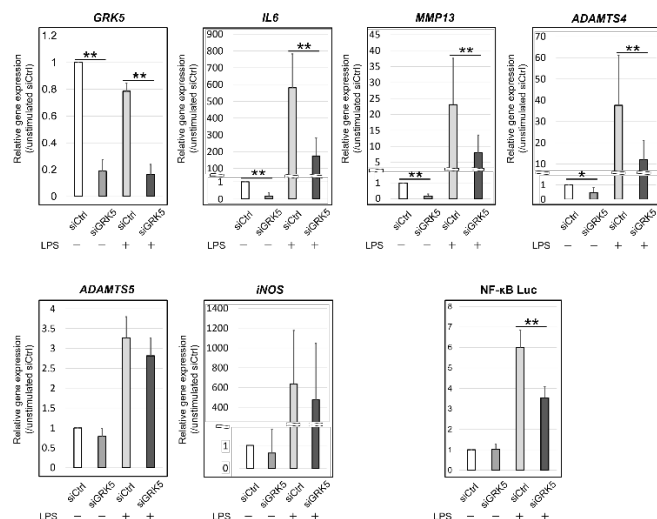
論 文 内 容 の 要 旨

NF- κ B シグナルは変形性関節症 (OA) の病態形成に深く関与する因子であることがわかっている。他研究領域において、G タンパク質共役受容体キナーゼ 5 (GRK5) は NF- κ B シグナルの活性を正方向に制御するとの報告があり、OA の病態形成における GRK5 の機能的関与に焦点を当てた研究を行った。

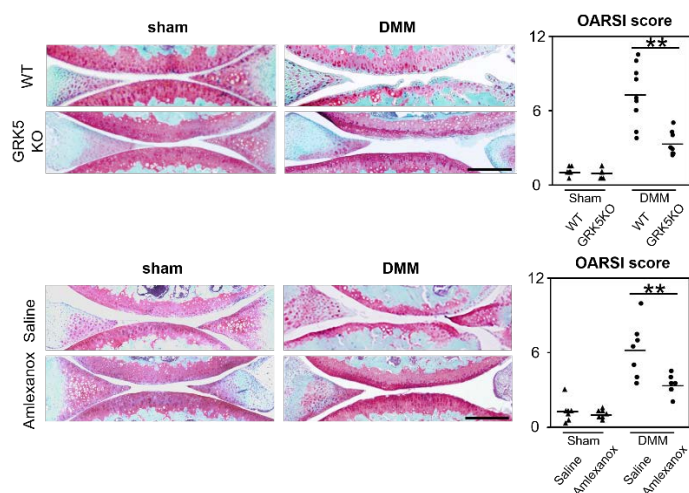
まずヒトの正常及び OA 膝関節における GRK5 の発現を免疫組織化学染色にて比較したところ、ヒト OA 軟骨で GRK5 の発現は亢進していた (図 1)。



ヒト OA 軟骨細胞において GRK5 の遺伝子発現をノックダウンしたところ、軟骨の変性に関与する因子の発現、及び NF- κ B の転写活性化は抑制された (図 2)。続いて GRK5 の選択的阻害剤であるアムレキサノクスをヒト OA 軟骨細胞に投与したところ、上記と同様の結果を得た。逆に Adenovirus を用いてヒト正常軟骨細胞に GRK5 を過剰発現させた結果、変性関連因子の発現と NF- κ B の転写活性化は有意に増加した。NF- κ B 経路への GRK5 の関与を検証するために行った定量的ウェスタン分析においては、GRK5 のノックアウトにより I κ B α のリン酸化は減少し、p65 の核への移行も減少していた。



野生型マウスと GRK5 ノックアウトマウスに対し内側半月板を不安定化させることで OA を誘導し (DMM モデル) 組織学的に検証したところ、野生型マウスに比しノックアウトマウスでは軟骨の変性が抑制された (図 3)。さらに、野生型マウスに対して OA を誘導後アムレキサノクスを 5 日おきに 8 週間膝関節内に投与した結果、vehicle 群に比しアムレキサノクス投与群では OA の進行は抑制され (同図 3)、DMM による IL6、MMP13 の発現の誘導も抑制された。



本研究より、GRK5 は NF-κB シグナルによる異化反応を調節することで軟骨の変性を制御することが示唆された。今後アムレキサノクスは、OA 治療の一つの選択肢となり得る可能性がある。