

## G protein-coupled receptor kinase 5 deletion suppresses synovial inflammation in a murine model of collagen antibody-induced arthritis

遠矢, 政和

<https://hdl.handle.net/2324/4496004>

---

出版情報 : 九州大学, 2021, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

(別紙様式2)

氏名	遠矢 政和
論文名	G protein-coupled receptor kinase 5 deletion suppresses synovial inflammation in a murine model of collagen antibody-induced arthritis
論文調査委員	主査 九州大学 教授 池田 史代 副査 九州大学 教授 新納 宏昭 副査 九州大学 教授 池田 典昭

### 論文審査の結果の要旨

Gタンパク質共役受容体キナーゼ5 (以下 GRK5) は、NF- $\kappa$ B シグナルを介して炎症反応を制御する。本研究では、炎症性関節炎の病態形成における GRK5 の機能的役割について調べた。免疫組織染色では、健常人と比較し関節リウマチ患者では、表層滑膜細胞層における GRK5 発現の割合が有意に増加していた。リポポリサッカライド (以下 LPS) で炎症誘発したヒト SW982 細胞株において、GRK5 遺伝子の発現抑制は炎症性サイトカインの発現及び NF- $\kappa$ B 転写活性を有意に抑制した。同様に、ヒト滑膜細胞における GRK5 キナーゼ活性の抑制は、炎症性サイトカインの発現を有意に抑制した。コラーゲン抗体誘導関節炎マウスモデルでは、関節炎スコアと血清中 IL6 濃度は GRK5 ノックアウトマウス群で野生型マウス群と比較し有意に低値であり、組織学的にも滑膜炎と軟骨変性の程度は GRK5 ノックアウト群で有意に低値であった。LPS で炎症誘発したマウス骨髄由来マクロファージ及びマウス線維芽細胞様滑膜細胞を用いた *in vitro* の解析では、炎症性サイトカインの発現及び p65 の核内移行は GRK5 ノックアウト群で有意に抑制された。本研究の結果より、GRK5 は炎症性関節炎の病態形成に深く関与しており、GRK5 阻害は関節リウマチをはじめとする炎症性関節炎の新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。

以上の成績は、GRK5阻害剤を用いた変形性関節症への応用への発展も期待できる、意義のある研究である。本論文についての試験では、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より、専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったところ、概ね適切は回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。