

I κ B kinase ε contributes to the pathogenesis of osteoarthritis by promoting cartilage degradation

内田, 泰輔

<https://hdl.handle.net/2324/6787483>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



(別紙様式2)

氏 名	内田 泰輔
論 文 名	I κ B kinase ϵ contributes to the pathogenesis of osteoarthritis by promoting cartilage degradation
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 中原 剛士 副 査 九州大学 教授 新納 宏昭 副 査 九州大学 教授 小田 義直

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Nuclear factor kappa B (NF- κ B) シグナルは変形性関節症 (OA) における重要な調節因子であり、I κ B キナーゼ ϵ (IKK ϵ) は NF- κ B 経路を調節している。そこで申請者らは、OA発症における IKK ϵ の機能的関与と IKK ϵ 阻害の有効性を明らかにすることを目的に研究を行った。具体的には①正常およびOAのヒト膝関節における IKK ϵ の発現、②ヒト軟骨細胞を用いての IKK ϵ ノックダウン・過剰発現実験、③OA手術を行ったマウスへの IKK ϵ /TBK1阻害剤BAY-985の効果について実験、解析を行った。

IKK ϵ の発現は、ヒトOA軟骨で増加していた。in vitroでは、ヒトOA軟骨細胞において、siRNAまたはBAY-985を用いたIKK ϵ のノックダウンにより、OA関連因子の遺伝子発現が低下していた。逆に、IKK ϵ の過剰発現は、OA関連異化因子の遺伝子発現を有意に増加させた。ウエスタンブロット解析は、IKK ϵ の過剰発現は、ヒト軟骨細胞においてI κ B α およびp65のリン酸化を増加させた。In vivoは、BAY-985のマウス関節内注射により、NF- κ Bシグナルを介して軟骨変性および痛覚過敏性が減少した。

これらの結果から、IKK ϵ がNF- κ Bシグナルを介した異化反応により軟骨の分解を制御しており、OA治療のターゲットとなる可能性があること、さらに、BAY-985は、OA疾患修飾治療薬となり得ることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験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が適切な回答を得た。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、博士 (医学) の学位に値すると認める。