

変形性関節症における半月板変性を防ぐためのI κ B kinase ϵ 標的化：ヒト組織およびマウスモデルからの洞察

廣瀬, 良太

<https://hdl.handle.net/2324/7363698>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 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 (3)



氏 名： 廣瀬 良太

論文名： 変形性関節症における半月板変性を防ぐためのI κ B kinase ϵ 標的化：ヒト組織およびマウスモデルからの洞察

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】半月板変性は変形性関節症（OA）の前段階または初期段階として起こると示唆されているが、その病態にNuclear factor kappa B（NF- κ B）経路およびその上流のI κ B kinase（IKK）がどのように関与しているかは不明である。本研究では、半月板変性におけるIKKの機能的関与とIKK ϵ 阻害による有効性を調査した。

【方法】正常およびOAのヒト半月板におけるIKKの発現を免疫組織学的に解析した。ヒト半月板細胞を用いてIKKのノックダウンおよびIKK ϵ の過剰発現実験を行った。さらに、半月板変性を誘発するマウスを作成し、IKK ϵ 阻害剤のアンレキサノクスおよびBAY-985を5日ごとに4週間関節内注射で投与した。また、IKK ϵ ノックアウトマウスでも半月板変性を誘発し、組織学的に検査した。

【結果】IKKタンパク質の発現はヒトOA半月板で増加していた。in vitroでは、ヒトOA半月板細胞において、IKKのノックダウン、特にIKK ϵ のノックダウンにより変性関連因子の遺伝子発現が減少した。一方、IKK ϵ の過剰発現はこれらの因子の遺伝子発現を有意に増加させ、アンレキサノクスおよびBAY-985がこの効果を打ち消した。ウェスタンブロット解析により、IKK ϵ の過剰発現がI κ B α およびp65のリン酸化を増加させることが示された。in vivo実験では、IKK ϵ 阻害剤の関節内投与およびIKK ϵ ノックアウトがマウスの半月板変性の進行を抑制した。

【結論】これらの結果は、IKKがOAの前段階や初期段階で半月板変性に関与し、特にIKK ϵ が重要な役割を果たしている可能性を示唆している。また、IKK ϵ はNF- κ Bシグナル伝達経路を介した異化反応を通じて半月板変性を制御している。IKK ϵ 阻害剤であるアンレキサノクスおよびBAY-985は、OAの発症前の半月板変性治療の有望なターゲットとなる可能性がある。”