

氏 名 町田 崇博
授 与 し た 学 位 博 士
専 攻 分 野 の 名 称 医 学
学 位 授 与 番 号 博 甲 第 5644 号
学 位 授 与 の 日 付 平成 29 年 12 月 27 日
学 位 授 与 の 要 件 医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目 Inhibitory effect of JAK inhibitor on mechanical stress-induced protease expression by human articular chondrocytes (JAK阻害剤のメカニカルストレスによるヒト軟骨細胞からの蛋白分解酵素発現抑制)

論 文 審 査 委 員 教授 大橋俊孝 教授 成瀬恵治 准教授 審田剛志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

JAK 阻害剤 **tofacitinib** は、種々のサイトカインの細胞内シグナル伝達に重要な JAK pathway を阻害する関節リウマチ治療薬である。ヒト軟骨細胞における **tofacitinib** の蛋白分解酵素の発現に対する影響を明らかにするため、正常ヒト軟骨細胞を用いて、対照群および **tofacitinib** 添加群に対し、周期的伸張刺激(CTS)を負荷した。

CTS によって亢進する ADAMTS-4,-5, MMP-13 の発現は、**tofacitinib** 添加群で抑制されていた。また CTS 後の RUNX-2 および NF- κ B の核内移行はいずれも **tofacitinib** 添加群で抑制を認め、STAT3, MAPK のリン酸化についても **tofacitinib** 添加群で抑制を認めた。

本研究により、ヒト軟骨細胞におけるメカニカルストレスの伝達経路に JAK が関与することが示唆され、JAK 阻害剤 **tofacitinib** によりメカニカルストレスによる STAT および MAPK の活性化が抑制され、RUNX-2 や NF- κ B が関与すると考えられる蛋白分解酵素の発現にも作用することが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

JAK 阻害剤 **tofacitinib** は種々のサイトカインの細胞内シグナル伝達に重要な JAK 経路を阻害する関節リウマチ治療薬である。しかしながら、メカニカルストレスのかかった軟骨細胞からの MMP や ADAMTS 発現への JAK 経路の関与については明らかにされていなかった。

本研究では、JAK 阻害剤 **tofacitinib** 添加によりメカニカルストレスによる STAT および MAPK の活性化が抑制され、RUNX-2 や NF- κ B が関与すると考えられる細胞外マトリックスタンパク質分解酵素遺伝子 **ADAMTS4, 5, MMP13** の発現も抑制することが示された。

本研究は、軟骨細胞のメカニカルストレスによる細胞内シグナル伝達経路について、JAK を介した STAT および MAPK 活性化が関与するという重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。