

氏 名	堀田 佳史
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 7209 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 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 a Tankyrase Inhibitor on Mechanical Stress-Induced Protease Expression in Human Articular Chondrocytes (ヒト正常軟骨細胞におけるメカニカルストレスに対するタンキラーゼ阻害剤の効果と作用機序の解明)
論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 和田 淳 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

変形性関節症（Osteoarthritis：OA）は高齢化に伴い増加することが見込まれるが、現在までに根本的な治療法が存在しない。近年になって Tankyrase（TNKS-1/2）は OA 治療の新たな分子標的として注目されている。本研究ではヒト正常関節軟骨細胞へのメカニカルストレスにより誘発される転写因子および蛋白分解酵素の遺伝子発現に対する TNKS-1/2 阻害剤の効果を検討した。

ヒト正常関節軟骨細胞に TNKS-1/2 阻害剤（XAV939）を添加しその後に周期的伸展刺激（Cyclic Tensile Strain：CTS）を加えた。TNKS-1/2 の発現は CTS 後に増加した。COL2A1、ACAN、SOX9 の発現は CTS により低下し、CTS によるこれら同化抑制の効果は XAV939 により消失した。ADAMTS-5、MMP-13 の発現は CTS 後に増加し、XAV939 はこれらの異化反応と上清への IL-18 の放出も抑制した。XAV939 は CTS により誘発される NF- κ B と β -catenin の核内移行も抑制した。また Tankyrase の発現はヒト OA 軟骨組織において上昇し、軟骨損傷グレードとも関連があった。

本研究の結果は、ヒト正常軟骨細胞において TNKS-1/2 阻害剤は CTS による NF- κ B と β -catenin の核内移行を阻害することで IL-18 産生を抑制し、蛋白分解酵素の発現に抑制的に作用することで軟骨保護作用を示すことを示唆している。

論文審査結果の要旨

変形性関節症（Osteoarthritis：OA）は高齢化に伴い増加することが見込まれるが、現在までに根本的な治療法が存在しない。近年になって Tankyrase（TNKS-1/2）は OA 治療の新たな分子標的として注目されている。しかしながら、軟骨細胞へのメカニカルストレスにおける TNKS-1/2 阻害剤の効果は良く理解されていない。

本研究では、ヒト正常関節軟骨細胞に TNKS-1/2 阻害剤を添加しその後に周期的伸展刺激（Cyclic Tensile Strain：CTS）を加えた。ヒト正常軟骨細胞において TNKS-1/2 阻害剤は CTS による NF- κ B と β -catenin の核内移行を阻害することで IL-18 産生を抑制し、蛋白分解酵素の発現に抑制的に作用することを示した。また Tankyrase の発現はヒト OA 軟骨組織において上昇し、軟骨損傷グレードとも関連があった。

本研究は、ヒト正常関節軟骨細胞へのメカニカルストレスに対する TNKS-1/2 阻害剤の保護作用メカニズムについて明らかにし、OA の治療に対する重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。