

|  |  |    |      |
|--|--|----|------|
| 京都大学   | 博士（医学）   | 氏名 | 斉藤元央 |
| 論文題目   | A VCP modulator, KUS121, as a promising therapeutic agent for post-traumatic osteoarthritis<br>(VCP modulator である KUS121 は、外傷後変形性関節症に対する新規治療薬として有望である) |    |      |
| <p>(論文内容の要旨)</p> <p>変形性関節症 (OA) は、関節軟骨の変性などにより関節機能が著しく障害されることで、日常生活動作や社会的活動が制限される。靭帯損傷や関節内骨折などの外傷後に生じる OA は外傷性変形性関節症 (PTOA) と分類され、手術の進歩によっても PTOA の発症リスクは軽減されていない。よって PTOA への進展リスクを軽減させる疾患修飾薬が待たれるが、未だ臨床応用に至っている有効な薬剤はない。</p> <p>VCP (Valosin containing protein) は、細胞内の異常タンパク質の処理や酸化ストレスに対するストレス応答の過程で重要なタンパク質である。Kyoto University Substance121 (KUS121) は、VCP の重要な働きのうち、ATPase 活性のみを選択的に低下させる。これまで、KUS121 は神経細胞や心筋細胞などで細胞内 ATP を維持させ、小胞体ストレスを軽減することで、細胞死を軽減させることが報告されている。今回、KUS121 は関節軟骨に対してもその保護作用を発揮するかどうか、動物 PTOA モデルと培養軟骨細胞を用いて検討した。</p> <p>まず、動物モデルとして、ラットに対する PTOA の誘導には様々な手術方法が確立されているが、今回は機械的ストレスを与えて急性期の軟骨細胞死を誘導できる Cyclic compression loading モデルを採用し、KUS121 関節内投与群と、Vehicle 投与群の二群で検討した。2 週間および 4 週間で屠殺し組織学的評価を行った。KUS121 投与群では OA スコアである modified Mankin score の改善と損傷領域の縮小が観察された。TUNEL 染色を行うと、Vehicle 投与群では損傷領域に apoptosis が強く誘導されていたのに対し、KUS121 投与群では apoptosis が軽減された。さらに、免疫組織化学染色では、KUS121 投与群で小胞体ストレス性 apoptosis マーカーである CHOP、細胞外マトリックス分解酵素である MMP-13 と ADAMTS-5 の発現が低下していた。</p> <p>次に、KUS121 の軟骨細胞保護作用の機序について、ヒト軟骨細胞を用いて検討した。ツニカマイシン投与による小胞体ストレス応答を介した apoptosis は、KUS121 を投与することで抑制された。また、ツニカマイシンによる細胞内 ATP の低下と、Caspase3/7 活性の上昇は KUS121 によって抑制された。さらに、ウェスタンブロッティングを用いて小胞体ストレス応答に関連するタンパク質群を評価すると、KUS121 は顕著に細胞内の小胞体ストレス応答を抑制していることが分かった。KUS121 による IL-1<math>\beta</math>、TNF-<math>\alpha</math> などの炎症性サイトカインと細胞外マトリックス分解酵素の抑制も確認された。</p> <p>これらの結果から、KUS121 は軟骨に対する保護作用があることがわかり、細胞内 ATP の維持、小胞体ストレス性アポトーシスの抑制、細胞外マトリックス分解酵素の発現抑制によって軟骨保護作用を発揮することが示唆された。以上より、KUS121 は新規の PTOA に対する治療薬となり得ることを示した。</p> |  |    |      |

|   |
|---|
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>外傷後変形性関節症は、外傷後急性期に軟骨細胞死や炎症性サイトカインの産生、軟骨基質分解酵素の産生が亢進し、時間経過とともに発症するが、この発症リスクを軽減させる疾患修飾薬はない。Kyoto University Substance 121 (KUS 121) は、valosin-containing protein (VCP) の ATPase 阻害剤として、本学で開発された低分子化合物である。この KUS121 は様々な細胞障害性ストレスに対して細胞保護作用をもつことが示されている。本研究では、この KUS121 が軟骨保護作用を有するかを検討した。まず、生体での KUS121 の有効性を確認するため、ラットの cyclic loading による外傷後変形性関節症モデルを用いて検討した。KUS121 の膝関節内投与は、関節軟骨における軟骨細胞死や軟骨基質分解酵素の産生を抑制し、滑膜の炎症を低減し軟骨変性を軽減した。ヒト軟骨細胞を用いた検討では、KUS121 投与による細胞内 ATP の維持、軟骨細胞死の抑制、小胞体ストレスの軽減、炎症性サイトカインおよび軟骨基質分解酵素の発現抑制を確認した。以上より、KUS121 は関節軟骨に対して軟骨保護効果を有することが明らかとなった。</p> <p>以上の研究は KUS121 の軟骨保護作用の解明に貢献し、外傷後変形性関節症に対する新規治療薬の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 2 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |
|---|

要旨公開可能日： 年 月 日以降