

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 寶田剛志

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。