

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 高松 晃

論 文 題 目

Verapamil Protects against Cartilage Degradation in Osteoarthritis by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling

(Verapamil は Wnt/ $\beta$ -Catenin シグナル伝達経路を阻害し変形性関節症における軟骨破壊を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

平 田 仁



名古屋大学教授

委 員

山 田 清 文



名古屋大学教授

委 員

磯 部 健 一



名古屋大学准教授

指導教員

西 田 佳 弘



## 論文審査の結果の要旨

変形性関節症(OA)は、関節軟骨の破壊と骨棘形成を特徴とする進行性の変性疾患である。OAの病態に関する詳細な分子機構については未解明な点も多く根本的な治療法は確立されていない。

Wnt 蛋白は、生体において必須な分泌タンパクであり、組織の発生や恒常性維持において重要な役割を担っている。過去に Wnt シグナル経路の異常な活性化が OA の発症や進行に関連することが報告されており、Wnt シグナル経路の制御が OA に対する治療に繋がる可能性がある。また、Drug repositioning strategy は、既認可薬の中から新たな薬効を見つけ出し、実用化に繋げようとする手法である。

本研究では、ヒト軟骨細胞において *FRZB* 遺伝子の発現を増強し、且つ Wnt シグナル経路を抑制する薬剤を Drug repositioning により同定し、その OA に対する薬剤効果を実証した。

1. 本研究で使用した 1186 種類の drug panel 中の Verapamil 以外の Ca チャンネル拮抗薬 7 種は drug screening の 1st step で脱落しており、Verapamil の Wnt シグナル経路の抑制効果は特異的と考えられる
2. Wnt シグナルは関節軟骨の layer (superficial zone もしくは deep zone) で異なる機能を持つと言われる。また Wnt シグナルを過度に抑制することで OA が増悪する、との報告もある。本研究での動物実験では、軽度の OA を誘導することで、Verapamil の Wnt の抑制効果を期待することができたが、severe OA での効果や他部位での薬剤効果の有無は定かではないため、そのような条件設定は今後の課題である。
3. *in vitro*, *ex vivo* にて細胞毒性、組織障害性がないことを確認後 OA 動物モデルへの関節内投与へ応用したためある程度の有効性、安全性は担保され则认为する。しかし、本研究では軽度 OA モデルに対する短期間での組織学的検討であるため、長期投与による副作用の出現やより有効な薬剤濃度や投与間隔については今後の検討課題である。

本研究は関節軟骨の恒常性維持に関わるとされる *FRZB* 遺伝子の発現を上昇させる薬剤を同定した初めての報告である。また、同定された Verapamil は *FRZB* の発現の上昇を介して Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの阻害剤として機能し変形性関節症における軟骨破壊を抑制することが示された。Drug repositioning による OA に対する新たな治療法の開発に向けて重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	高松 晃
試験担当者	主査	平田 仁	山田清文	磯部健一
	指導教員	西田 佳弘		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. Verapamil の Wnt シグナル経路の阻害剤としての作用以外に Ca チャンネル拮抗薬としての作用が結果に影響を及ぼす可能性について
2. Wnt シグナル経路の制御が OA 治療に繋がるとする妥当性について
3. Verapamil の関節内注射による治療効果の妥当性と全身の副作用に対する安全性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。