

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 服部 恭典

論 文 題 目

Activation of transient receptor potential vanilloid 4 protects articular cartilage against inflammatory responses via CaMKK/AMPK/NF- κ B signaling pathway

(Transient receptor potential vanilloid 4 の活性化は、CaMKK/AMPK/NF- κ B シグナル伝達経路を介して関節軟骨を炎症反応から保護する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

委員

平田 仁 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

指導教授

今谷 史郎 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

Transient receptor potential vanilloid-4 (TRPV4) はカルシウム (Ca^{2+}) シグナリング経路を介した軟骨へのメカニカルストレス伝達経路に重要な役割を果たすと考えられているイオンチャネルだが、変形性関節症 (OA) における役割は不明点が多い。今回、TRPV4 活性化が関節軟骨を炎症反応から保護することを確かめた。軟骨細胞や軟骨組織に対するインターロイキン-1 β 刺激は軟骨破壊を促進するが、TRPV4 アゴニスト存在下では軟骨破壊作用が抑制されていた。また、TRPV4 活性化を介した CaMKK および AMPK の活性化が NF- κ B の活性化を抑制することが炎症反応抑制のメカニズムであることが示された。これらの結果から、OA 治療において、TRPV4 活性化は軟骨破壊抑制のための良好なターゲットとなる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *in vivo* の既報において、TRPV4 アゴニストをマウスに対して関節内注射したところ、関節軟骨破壊が抑制されたとする報告がある。また、*in vitro* の既報においては、TRPV4 アゴニストの濃度が適度な場合は軟骨保護作用があるとする報告がある一方で、TRPV4 アゴニストが高濃度の場合は軟骨細胞のアポトーシスが誘導されるとする報告もある。本検討においても、TRPV4 アゴニストの濃度が低い場合は軟骨保護作用を示さず、適度な場合は軟骨保護作用を示す一方で、高濃度の場合は細胞毒性を生じていた。従って、適切な濃度の TRPV4 アゴニストの関節内投与には軟骨保護作用および OA 進行抑制作用が期待できると考えられた。一方、既存の TRPV4 アゴニストは有効域が小さいため人への治療薬としては用い難く、今後は有効域の大きな新規 TRPV4 アゴニストの探索が望ましく思われた。

2. *in vivo* の既報において、弱いメカニカルストレスは軟骨保護作用を持たず、過剰なメカニカルストレスはむしろ軟骨破壊作用を示す一方、適度なメカニカルストレスは軟骨保護作用を示す、とするものがある。本検討においても、TRPV4 アゴニストが適度な濃度であった場合のみ軟骨保護作用を示していたことから、OA に対する運動療法には適度な強度があり、過剰な運動負荷はむしろ軟骨損傷のリスクが生じることが懸念され、適度な運動強度の探索が望まれる。

3. 軟骨細胞を含むいくつかの種類細胞において、AMPK 活性化が NF- κ B の活性化を抑制することが報告され、AMPK 活性化は抗炎症作用の重要な因子と考えられている。近年、 Ca^{2+} /CaMKK 経路は AMPK 活性化に重要な役割を果たすことが報告されてきている。本研究でも軟骨細胞における TRPV4/CaMKK/AMPK 活性化経路が NF- κ B の活性化抑制を介した軟骨破壊抑制作用を持つことを示しており、TRPV4 活性化や CaMKK 活性化が新規 OA 治療ターゲットとなる可能性が考えられた。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	服部 恭典
試験担当者	主査	葛谷雅文	副査 ₁	平田 仁
	副査 ₂	岡島徹也	指導教授	今谷史郎

(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. TRPV4活性化の変形性関節症への治療応用について
2. メカニカルストレスが軟骨に与える影響について
3. CaMKK/AMPK活性化を介した抗炎症作用の経路について

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。