

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 宮本 健太郎

論 文 題 目

Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis
by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling

(Fluoxetine は Wnt/ β -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

濱嶋 信之 

名古屋大学教授

委員

山田 清文 


名古屋大学教授

委員

葛谷 祥文 

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

別紙 1-2

変形性関節症 (Osteoarthritis : OA) は過剰なメカニカルストレスに加齢や代謝異常などが加わり、関節軟骨の恒常性が破綻し、軟骨の変性、破壊による関節裂隙の狭小化や滑膜炎、軟骨下骨の硬化や骨棘形成が進行するが、誘発原因となる分子生物学的なメカニズムは不明な点が多い。

Wnt/ β -catenin シグナルは、組織や器官の形成、関節では軟骨などの恒常性維持に重要なシグナルである。近年、Wnt/ β -catenin シグナルが軟骨の恒常性維持だけでなく、その異常活性化が OA 進行の誘発原因の一つであることが報告され、OA 治療の有用な標的であると考えられている。

我々は、Drug repositioning の手法を用いて、すでに適切な容量や副作用の知られる既存薬の中から、Wnt/ β -catenin シグナルを適度に制御する薬剤として Fluoxetine を同定し、OA に対する薬剤効果を実証した。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究でスクリーニングをおこなった 1186 種の既存薬の中で SSRI は 3 種であったが、Fluoxetine 以外の 2 種は、1st スクリーニングのレポーターアッセイで Wnt シグナル抑制効果は見られず、Fluoxetine の Wnt シグナル抑制効果は特異的であると考えられる。
2. ラットへの薬剤投与方法を関節内注射とした理由は、全身投与による副作用を軽減させるためと、無血管な組織である軟骨への効果を期待するためである。Fluoxetine 関節注射後の血中濃度測定やどれくらいの期間薬剤が関節内に留まるかを検討することが今後の課題である。
3. 臨床応用に向けた今後の課題として、本研究では OA 発症直後から関節内投与を開始しており、また比較的軽度の OA モデルで検討をおこなったため、OA が進行した状態からの薬剤効果や、中等度から重度の OA モデルでの効果を検討する必要がある。また、低分子化合物である薬剤を長期間関節内に留まらせるために、ナノ粒子と結合させて投与するなどの工夫が必要である。

本研究は、OA に対する新たな治療法を確立する上で、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	宮本健太郎
試験担当者	主査	濱嶋信之  山田清文  葛谷雅文 		
	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. FluoxetineのWntシグナル阻害作用はSSRI共通の作用かどうかについて
2. ラットへの薬剤投与方法を関節内注射とした理由について
3. 今後臨床応用するためには、どのようなことが問題となるか

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。