OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand-derived microglia healing peptide 1-AcN inhibits osteoarthritis progression in mice
Author(s)	福田, 悠二
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105262
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	福田　悠二
論文題名 Title	Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand-derived microglia healing peptide 1-AcN inhibits osteoarthritis progression in mice (Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand由来のmicroglia healing peptide 1-AcNはマウスの変形性関節症の進行を抑制する)

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

本研究の目的は、Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand(RANKL)由来のペプチドmicroglia healing peptide 1-AcN(MHP1-AcN)がマウス膝変形性関節症(OA)モデルにおいて病態進行を抑制できるかを検証し、その作用がマクロファージ炎症反応、破骨細胞分化、異常骨リモデリングや血管新生など複数の経路を介してどのように生じるかを明らかにすることである。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本研究では、内側半月板不安定化手術で作製したマウス膝OAモデルに対しMHP1-AcNを腹腔内投与し、2週、4週、8週の時点で骨・軟骨・滑膜の組織学的解析を行った。またマクロファージや軟骨細胞、滑膜細胞をマウスから採取し細胞培養実験でその作用を評価した。結果、MHP1-AcN投与によって膝軟骨変性は抑制された。その経路としてマクロファージM1分極阻害による滑膜炎の抑制や破骨細胞活性化の抑制、Transforming Growth Factor-β(TGF-β)経路を抑制したことにより異常な血管新生を防ぎ軟骨下骨の骨硬化を抑制したことが考えられた。またこの効果は膝関節内注射では得られず、全身投与でのみで得られることが判明した。

〔総　括(Conclusion)〕

MHP1-AcNはマウス膝OAモデルにおいて炎症と骨リモデリング双方を標的として病態進行を抑制する多機能性を示し、変形性関節症の疾患修飾型治療薬候補となり得ることが示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　福田 悠二

	（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	岡田誠司	署名
	副　査　大阪大学教授	妻木範行	署名
	副　査　大阪大学特任教授	田中啓之	署名

論文審査の結果の要旨

変形性関節症（OA）は関節軟骨の変性を主な特徴とする疾患であり、関節内の慢性炎症と軟骨下骨の異常な骨硬化が発症に関与すると考えられている。MHP1-AcNは破骨細胞分化因子Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand(RANKL)を基に開発された新規ペプチドで抗炎症作用と破骨細胞分化抑制効果を併せ持ち、この病態に効果的であると考えられた。

マウスのOAモデルにMHP1-AcNを投与した結果、軟骨変性や滑膜炎、異常な骨硬化が抑制された。その機序としてMHP1-AcNはCD14と結合してToll様受容体を介したマクロファージのM1極性化を抑制し、またRANKとも結合し破骨細胞分化を抑制した。さらにSmad2/3のリン酸化を抑制し骨硬化の原因となる血管新生を抑えた。本研究は変形性関節症の複数の病態を同時に標的とする新規治療戦略を具体的に提示しており、学位授与に値すると考える。