

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名:高倉 那奈

学位論文題目: A novel inhibitor of NF- $\kappa$ B-inducing kinase prevents bone loss by inhibiting osteoclastic bone resorption in ovariectomized mice

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 正 木 千 尋



(副査) 竹 内 弘



### 学位審査結果の要旨

骨粗鬆症や関節リウマチなどの疾患では、破骨細胞形成が亢進し骨吸収がおこる。骨吸収は破骨細胞の数の増加や過剰な活性化によって引き起こされる。炎症反応や免疫応答において主要な役割を果たす転写因子 NF- $\kappa$ B は、免疫応答中の遺伝子発現のみならず、破骨細胞分化誘導因子 (RANKL) による破骨細胞形成を調節する。NF- $\kappa$ B には I $\kappa$ B $\alpha$  の分解を伴う古典的経路と NF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK) の活性化による非古典的経路の2つの活性化経路が存在し、RANKL はこの2つの経路両方を活性化する。申請者らは過去に NIK に点変異を有し p100 から p52 のプロセッシングが起きない、機能欠失型点変異を有する免疫不全マウス *alymphoplasia (aly/aly)* マウスが、破骨細胞数の有意な減少を伴う軽度の大理石骨病を呈することを報告した。この骨量の増加は破骨細胞数の減少に起因することから、NIK の機能を阻害することで骨吸収を抑制することを考えた。そこで本研究では代謝性骨疾患を改善する薬物標的として、非古典的 NF- $\kappa$ B 経路の活性化に重要な NIK に着目し、NIK の選択的阻害剤である Compound33 (Cpd33) の破骨細胞形成に対する抑制効果について検討した。

Cpd33 は、RANKL 刺激による非古典的 NF- $\kappa$ B 経路を選択的に阻害し、細胞生存に影響を与えることなく、破骨細胞形成を用量依存的に阻害した。また、Cpd33 を閉経性骨粗鬆症モデルマウスに投与すると、骨芽細胞による骨形成には影響を与えず、破骨細胞数を抑制し、骨量減少を防いだ。

本研究内容について申請者の高倉氏に対し、主査と2名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。