

氏 名 古屋 典子  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 乙第262号  
学位授与年月日 平成20年7月2日  
審査委員 主査 教授 奥西 秀樹  
副査 教授 土屋美加子  
副査 教授 内尾 祐司

## 論文審査の結果の要旨

〔背景と目的〕 1型糖尿病 (DM) 患者において骨量減少による骨折率の増加が以前から報告されている。その機序として、破骨細胞による骨吸収の亢進よりも骨芽細胞による骨形成の低下の方が強く影響していると考えられているが、その詳細は不明である。申請者らは、マウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 を用いて、1型 DM で観られる高グルコース及び糖化最終産物 [advanced glycation end-products (AGEs)] の増加が骨芽細胞分化と石灰化に及ぼす影響を検討した。〔方法〕 MC3T3-E1 細胞を 22 mM グルコースあるいはマンニトール、300  $\mu$ g/mL AGE2 または AGE3 単独添加下で各々 21 日間培養し、von Kossa 染色、Alizarin Red 染色を行い、石灰化能への影響を検討した。また、osteocalcin (OC)、AGE 受容体 (RAGE) の mRNA 発現を経時的に real-time PCR 法で解析した。〔結果と考察〕 グルコースあるいはマンニトール、300  $\mu$ g/mL AGE2 または AGE3 単独添加群では石灰化能に明らかな差は認められず、OC の mRNA 発現にも有意差は無かった。しかし、グルコース単独添加群では培養 7, 14 日目の RAGE mRNA 発現が増加した。次に 22 mM グルコースに加え 300  $\mu$ g/mL AGE2 または AGE3 の併用下で 21 日間培養し、同様の検討を行った。〔高グルコース+AGE2〕 群では石灰化能が有意に低下した。また、〔高グルコース+AGE2〕 群あるいは〔高グルコース+AGE3〕 群では培養 7, 14, 21 日目の OC mRNA 発現が減少していた。〔結論〕 以上の結果より、高グルコースと AGE は各々単独では骨芽細胞の分化に影響しないが、1型 DM の生体内環境の再現と考えられる両者併存ではその分化が抑制されることを突き止めた。従って、高グルコースと AGE の共存環境では、高グルコースが細胞膜上の RAGE 発現を増強し、RAGE に AGE が結合することにより相乗的に骨芽細胞の分化 (石灰化、OC 発現) を抑制する可能性が示された。

〔論文審査結果の概要〕 従来の諸報告によると、高グルコースや AGE はそれぞれ単独では骨形成に対して顕著な影響を及ぼさなかった。この両者の併存によって相乗的に骨形成抑制効果を示すことを初めて明らかにした。この研究成果は DM 合併症としての骨形成抑制の機序を分子細胞レベルで初めて解明することに成功したばかりでなく、DM 合併症の治療方策を考案する上でも貴重な情報であると評価できる。