

氏名	林 公美
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第272号
学位授与年月日	平成21年3月5日
審査委員	主査 教授 内尾 祐司 副査 教授 大平 明弘 副査 教授 松本 健一

論文審査の結果の要旨

ステロイド性骨粗鬆症の発症にはグルコルチコイドによる骨芽細胞機能の抑制が関与するといわれているものの、その詳細な機序については不明である。申請者は骨芽細胞の分化に関与する bone morphogenetic protein (BMP)-Runx2 及び Wnt シグナル伝達経路に注目し、これらに対するグルコルチコイドの影響をマウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 を用いて組織学的および分子生物学的に検討した。また、ビスフォスホネートである alendronate 及び parathyroid hormone (PTH) の上記シグナル伝達経路を介する薬理作用機序についても検討した。結果、dexamethasone (Dex) 添加によってマウス骨芽細胞様細胞の石灰化能が抑制され、BMP antagonist である follistatin および differential screening-selected gene aberrant in neuroblastoma (Dan) と、Wnt antagonist である secreted frizzled-related protein (sFRP)-1 と Wnt シグナルインヒビターである Axin-2 の mRNA 発現が増加した。また、BMP シグナル伝達経路の下流に存在する Runx2 mRNA の発現が抑制されるとともに、Wnt シグナル伝達経路の下流に存在する β -catenin の蛋白発現が抑制された。さらに、alendronate あるいは PTH をマウス骨芽細胞様細胞に前処理をすると、Dex によって誘導された follistatin、Dan、sFRP-1、Axin-2 の mRNA 発現増強は解除され、Runx2 mRNA 発現減少及び石灰化抑制も解除された。以上から、Dex は骨芽細胞において follistatin、Dan、sFRP-1、Axin-2 の発現を増加させ、BMP-Runx2 及び Wnt シグナル伝達経路を抑制することによって骨芽細胞の分化を抑制すると推察した。また、alendronate 及び PTH は骨芽細胞において Dex による follistatin/Dan および sFRP-1/Axin-2 の発現増強を解除することで、骨芽細胞の石灰化能を回復させうることが明らかになった。本研究結果はステロイド性骨粗鬆症の発症機序を骨芽細胞分化に関するシグナル伝達経路の観点から解明しただけでなく、ビスフォスホネート及び PTH の薬理作用機序を分子生物学的に明らかにし、これらの薬剤がステロイド性骨粗鬆症の治療手段ともなり得る可能性を示した。