

氏名	高瀬 裕史
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第275号
学位授与年月日	平成21年12月2日
審査委員	主査 教授 内尾 祐司 副査 教授 山口 清次 副査 教授 丸山 理留敬

### 論文審査の結果の要旨

副甲状腺ホルモン(PTH)が骨吸収促進作用をもつことは知られているものの、骨形成に対する作用については明らかではない。申請者は骨芽細胞の分化に関与するbone morphogenetic protein (BMP)およびそれを制御するメバロン酸-Rhoキナーゼ経路に着目し、これらに対するPTHの影響をヒト副甲状腺ホルモン(hPTH)とマウス骨芽細胞様細胞MC3T3-E1を用いて分子生物学的に検討した。その結果、BMP-2 mRNA発現はhPTH添加後6~12時間で添加前の3~5倍に増加する一方、Rhoキナーゼ活性はhPTH添加10分後に有意に低下した。また、hPTH添加によってメバロン酸キナーゼ(MVK) mRNA発現は有意に抑制された。さらに、hPTHによるBMP-2 mRNA発現の促進作用は、メバロン酸添加では影響を受けず、MVK下流に位置するGeranylgeranyl pyrophosphate (GGPP)の前処置により有意に抑制された。以上の結果から、PTHはMVK活性を抑制することによって、GGPPを低下させ、同時にRhoキナーゼ活性を抑制して、BMP-2 mRNA発現を促進させることが明らかになった。本研究結果は、PTHの骨形成作用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、骨粗鬆症治療薬としてのPTHの分子生物学的根拠を示した。