

氏 名 野津 雅和  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第429号  
学位授与年月日 平成26年9月22日  
審査委員 主査 教授 内尾 祐司  
副査 教授 土屋 美加子  
副査 教授 松崎 有未

## 論文審査の結果の要旨

2型糖尿病は骨密度が保たれているにも拘わらず骨折が多い一因に、本症で生成される終末糖化産物 advanced glycation end products (AGEs)による骨芽細胞および骨髄間質細胞に対する分化・石灰化抑制・骨形成低下現象が *in vitro* で報告されている。しかし、本現象での AGEs の作用機序については明らかではない。一方、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )が *in vitro* で AGEs によって発現されて糖尿病性神経障害や腎症を発症・進行させることや、*in vivo* で骨質を悪化させることが知られている。申請者は、AGE3 による骨芽細胞への分化・石灰化抑制過程に TGF- $\beta$  が介在するか否かを明らかにするために以下の実験を行った。マウス骨髄間質細胞由来の ST-2 細胞株およびヒト間葉系幹細胞 (human mesenchymal stem cell) を培養し、AGE3 を添加して骨芽細胞への分化・石灰化への誘導を行った。各細胞の TGF- $\beta$  の発現を分子生物学的に、分化・石灰化を組織学的に評価するとともに細胞増殖能およびアポトーシスを検索した。また、AGE 受容体 (RAGE) の siRNA や TGF- $\beta$ 1 型受容体キナーゼ阻害剤を用いて AGE3 による分化・石灰化抑制の回復が見られるか否かを検討した。結果、AGE3 の添加により各細胞内 TGF- $\beta$  の mRNA 量及び蛋白量が増加した。また、AGE3 の添加によって抑制された石灰化は、TGF- $\beta$ 1 型受容体キナーゼ阻害剤の同時添加により完全に回復した。さらに RAGE の siRNA によっても AGE3 添加で抑制された石灰化が回復した。加えて、AGE3 により各細胞の骨芽細胞への分化前期でのアポトーシスは増強されたものの、分化後期では AGE3 および TGF- $\beta$  阻害剤の添加はアポトーシスに影響を与えなかった。以上から、AGE は間葉系細胞の RAGE に結合し TGF- $\beta$  の発現・分泌を促進し、その骨芽細胞への分化および石灰化を抑制することが判明した。本研究は、2型糖尿病の骨折が多い一因に TGF- $\beta$  を介した AGE3 による骨芽細胞への分化・石灰化抑制作用があることを明らかにしただけでなく、この作用機序を用いた本症に対する新しい骨折予防治療開発への可能性を拓くものである。以上を総合的に評価して、本研究は学位授与に値すると判断した。