

氏名	竹野 歩
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第467号
学位授与年月日	平成28年9月27日
審査委員	主査 教授 熊倉 俊一
	副査 教授 内尾 祐司
	副査 教授 松本 健一

論文審査の結果の要旨

メチオニンの代謝中間生成物であるホモシステインは骨の脆弱性亢進に関与し、高ホモシステイン血症は骨折の危険因子であることが示されている。申請者は、ホモシステインが骨細胞に与える影響を明らかにするため、マウスMLO-Y4骨細胞株を用いて、ホモシステインによる細胞死誘導効果とその細胞内シグナル伝達機構について検討し、以下の結果を得た。

1. ホモシステインは、濃度依存的にMLO-Y4細胞のアポトーシスを誘導し、その効果は各種抗酸化剤により抑制された。
2. セリン・スレオニンリン酸化酵素であるAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) のすべてのサブユニットは、MLO-Y4細胞に発現していた。ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン等によりAMPKを活性化することにより、ホモシステインが誘導するアポトーシスは抑制され、更に、このアポトーシス抑制効果は、AMPK阻害薬により解除された。
3. ホモシステインは、活性酸素誘導酵素であるNADPHオキシダーゼ1、2 (Nox 1、2) の発現を増強する一方、AMPKの活性化は、Nox 1、2の発現抑制をもたらし、同時にアポトーシス誘導も抑制した。

以上、本研究の結果は、ホモシステインは骨細胞のアポトーシスを誘導することにより骨に脆弱性をもたらし、更に、メトホルミン等のAMPK活性化薬が骨脆弱性を改善する可能性があることを示したものである。臨床的に有益な知見であり、学位授与に値すると判断した。