

氏 名 横山 真希
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第496号
学位授与年月日 平成30年3月23日
審査委員 主査 教授 中村 守彦
副査 教授 浦野 健
副査 教授 内尾 祐司

論文審査の結果の要旨

AMP-activated protein kinase (AMPK)は細胞内エネルギー状態の恒常性に必須の分子であり、近年骨代謝においても重要であることが明らかになった。骨細胞は破骨細胞分化誘導因子receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)と骨芽細胞分化抑制因子であるスクレロスチンを発現し、骨リモデリングを制御する重要な細胞であるが、骨細胞におけるAMPKの役割については不明である。そこで申請者は、骨細胞系MLO-Y4細胞におけるRANKL、スクレロスチン発現へAMPKが与える影響を検討した。AMPK活性化剤5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR)および siRNAによるAMPK α subunit knockdownのRANKLおよびスクレロスチン発現への影響をreal-time PCRとWestern blot法により検証した。その結果、MLO-Y4細胞はAMPK α 1と α 2を発現し、AICARによるAMPKのリン酸化を認めた。さらに、AICARによる濃度・時間依存的な*Rankl*減少とスクレロスチン遺伝子*Sost*の増加を観察した。加えて、AICARによるRANKL発現の抑制とスクレロスチン発現の増強をWestern blot法により確認した。AMPK α 1 siRNA 処理により*Rankl*は有意に上昇したがmevalonate経路阻害薬シンバスタチンはAICARと同様に、*Rankl*を抑制し、*Sost*を増加させた。mevalonate経路下流分子であるmevalonateあるいはgeranylgeranyl pyrophosphateの同時添加により、AICARによる*Rankl*、*Sost*への影響は解除された。以上により、骨細胞系MLO-Y4細胞において、AMPK活性化によるmevalonate経路阻害はRANKL発現を抑制し、スクレロスチン発現を増強することにより骨リモデリングを制御している可能性が示唆された。但し、AMPK α 1ノックダウンにより*Sost*発現に有意な変化はなく、AICARの*Sost*増加作用が一過性であったことから、骨におけるAMPK活性化は主に骨吸収抑制により骨量増加に働くと考えられる。

本研究の成果は臨床応用への可能性を示し、学位授与に値すると判断した。