

氏 名 金沢 一平  
学 位 の 種 類 博士 (医学)  
学 位 記 番 号 甲第306号  
学位授与年月日 平成21年3月20日  
審 査 委 員 主査 教授 本間 良夫  
副査 教授 内尾 祐司  
副査 教授 関根 浄治

## 論文審査の結果の要旨

骨密度と肥満度の間に相関があることはよく知られている。近年骨芽細胞にもアディポネクチン受容体が存在することが明らかとなり、アディポネクチンが内臓脂肪と骨を結ぶ key molecule である可能性が考えられる。一方、AMP-kinase (AMPK)は細胞に普遍的に存在し、細胞内エネルギー状態の監視およびその調節を行っていることから、糖・脂質代謝の領域において治療の標的分子として注目されている。しかし、これまでに骨芽細胞での AMPK の役割についての報告はなかった。申請者らは以前に、アディポネクチンが骨芽細胞において AMPK を活性化させることにより骨芽細胞の分化、石灰化を促進させることを報告し、アディポネクチンのシグナル伝達経路に AMPK が存在することを報告した。また、2 型糖尿病患者における大規模 case control study において骨折リスク低下が示された経口血糖降下薬であるメトホルミンが、骨芽細胞において AMPK 活性化を介して骨形成促進因子である eNOS (endothelial nitric oxide synthase)、BMP-2 (Bone morphogenetic protein-2)の発現を誘導し、分化・石灰化を増強することを報告した。AMPK を活性化しうる薬剤が骨形成を促進し、骨代謝を改善しうる可能性が考えられるが、その詳細な機序については不明であった。

今回申請者らは、マウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞を用いて、AMPK 活性化による骨芽細胞の分化、石灰化促進機序を AMPK 活性化剤である 5-aminoimidazole-4-carboxamide 1- $\beta$ -D-ribofuranoside (AICAR)を用いて検討した。MC3T3-E1 細胞において、AICAR は eNOS、BMP-2 および osteocalcin(OC)発現を誘導し、石灰化促進作用を示した。メバロン酸経路の中間代謝産物である mevalonate あるいは geranyl-geranyl pyrophosphate を AICAR と同時投与することにより、メバロン酸経路の抑制を解除すると、AICAR の作用は消失した。また、NOS 阻害剤である L-NAME、あるいは BMP antagonist である noggin を AICAR と同時投与することにより AICAR の作用は消失したことから、骨芽細胞における AMPK 活性化はメバロン酸経路の抑制に引き続く eNOS、BMP-2 発現増強を介して、石灰化を促進することが示唆された。さらに AICAR は Akt、ERK のリン酸化を促進し、ERK 活性の阻害により AICAR の eNOS、BMP-2 発現増強作用は抑制された。一方で、Rho-kinase はメバロン酸経路の下流に存在するが、AICAR は Rho-kinase 活性を抑制し、Rho-kinase の特異的阻害剤であり動脈硬化治療薬として注目されている fasudil は AICAR と同様に eNOS、BMP-2、OC 発現を増強し、同細胞の石灰化を促進した。このことより、AMPK 活性化によるメバロン酸経路阻害と fasudil による Rho-kinase の直接の阻害は糖・脂質代謝の治療のみならず、新たな骨粗鬆症の治療手段ともなり得る可能性が示唆された。