

氏名	高岡 伸
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第340号
学位授与年月日	平成22年12月1日
審査委員	主査 教授 内尾 祐司 副査 教授 竹下 治男 副査 教授 関根 浄治

論文審査の結果の要旨

Strontiumは骨形成促進作用および骨吸収抑制作用を併せ持つとされ、骨粗鬆症経口治療薬として欧州で市販されているものの、その作用機序については明らかではない。申請者は、骨芽細胞の増殖・遊走と骨形成促進ならびに分化に関与するカルシウム感知受容体Calcium-sensing Receptor (CaR)に着目し、これに対するstrontiumの影響をHuman Embryonic Kidney (HEK) 細胞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。結果、CaRをtransfectしたHEK細胞およびCaRを発現しているMC3T3-E1細胞でstrontiumはERK(MAPK経路)のリン酸化を濃度・時間依存的に活性化した。また、MC3T3-E1細胞では骨芽細胞の分化マーカーであるosteocalcinとbone morphogenetic protein (BMP) -2のmRNA発現を培養14日目および21日目で増強するとともに石灰化を促進した。一方、CaRの特異的阻害剤であるNPS2390 を添加すると、この石灰化能増強効果はほぼ完全に抑制された。さらに、strontiumはMC3T3-E1細胞の増殖能を有意に増強したが、NPS2390の添加にて細胞増殖増強効果はほぼ完全に抑制された。以上の結果から、strontiumはCaRを介してERK(MAPK経路)を活性化して骨芽細胞の増殖や分化および石灰化を促進することが明らかになった。本研究結果はstrontiumの骨形成促進作用機序を骨芽細胞の増殖・分化および石灰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strontiumの分子生物学的根拠を示した。