

氏 名 岡崎 恭子
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第391号
学位授与年月日 平成24年12月26日
審査委員 主査 教授 宮崎 康二
副査 教授 吉田 正人
副査 教授 関根 浄治

論文審査の結果の要旨

糖尿病合併症である骨粗鬆症は、骨芽細胞の骨形成低下による骨質低下が原因と考えられている。糖尿病で増加する終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) はin vitroで骨芽細胞の分化、増殖を抑制する事、高グルコースとAGEsは骨芽細胞の起源である間葉系幹細胞に対しても、分化、増殖に抑制的に働く可能性が示されているが、詳細は不明である。今回、申請者は高グルコースおよびAGEs、なかでも生物活性が強いAGE2、AGE3の、骨髄間質細胞への影響、および骨髄間質細胞から骨芽細胞への分化に及ぼす影響についてマウス骨髄間質細胞であるST2細胞を用いて検討した。

その結果、AGE2とAGE3は、ST2細胞の石灰化を抑制し、骨基質蛋白であるALP活性およびOsteocalcin (OCN) mRNA発現を抑制し、骨芽細胞分化を抑制する事が明らかとなった。また、高グルコースは石灰化、ALP活性、OCN mRNA発現に影響を与えない事が示された。次に、AGE2及びAGE3は、骨芽細胞分化のマスターレギュレーターであるRunx2とOsterix (OSX) 蛋白発現を抑制し、ST2細胞のCell growthを抑制する事が示された。一方、AGE2、AGE3は濃度・時間依存性にST2細胞のアポトーシスを増強し、高グルコース、AGE3はAGE受容体であるRAGE mRNA発現を増強する事が明らかとなった。

以上の結果より、高グルコースではなく終末糖化産物であるAGE2とAGE3が、マウス骨髄間質細胞であるST2細胞において、①Runx2、OSX発現を抑制を介して骨芽細胞分化抑制を行う事、②Cell growthを抑制しアポトーシスを増強する事で骨芽細胞の絶対数を減少させる事が明らかとなった。以上の成績は、糖尿病における骨粗鬆症の成因を明