【167】

氏　名（本籍）	菅　野　陽　介（福 島 県） かん　の　よう　すけ
学 位 の 種 類	博　　士（理　　学）
学 位 記 番 号	博　甲　第　3714　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	生命環境科学研究科
学 位 論 文 題 目	**Involvement of Adenylyl Cyclase-cAMP System on Bone Metabolism by Osteoblasts** （骨芽細胞における Adenylyl Cyclase-cAMP System による骨代謝メカニズムの解析）

主　査	筑波大学教授	理学博士	沼　田　　治
副　査	筑波大学教授	理学博士	林　　純　一
副　査	筑波大学助教授	理学博士	坂　本　和　一
副　査	筑波大学助教授	理学博士	吉　村　建二郎

論 文 の 内 容 の 要 旨

菅野陽介氏は骨粗鬆症の原因を明らかにすることを目的として，骨代謝の中心的な役割を担っている骨芽細胞の調節機構の研究を増殖因子である vasclar endothelial growth factor（VEGF）と甲状腺ホルモンに着目して行った。

骨代謝は骨形成を担当する骨芽細胞と骨吸収を担当する破骨細胞により営まれている。骨芽細胞は破骨細胞の形成・分化をも調節し，骨代謝の制御において中心的な役割を担っている。この骨代謝の異常が骨粗鬆症を引き起こすと考えられている。

骨粗鬆症は，骨量の減少とその微細構造の変成により，骨の脆弱性およびそれに起因する易骨折性を引き起こす全身性の疾患で，その成因及び病態の詳細は未だ明らかとなっていない。骨粗鬆症は，明らかな原因となる病気等が存在しない原発性骨粗鬆症と，甲状腺機能亢進などの内分泌疾患，消化器疾患，及び慢性関節リウマチ等の病気がもとで発症する続発性骨粗鬆症の 2 つに大別される。菅野氏は，その続発性骨粗鬆症発症の起因となる関節リウマチに着眼し，研究を開始した。関節リウマチは原因不明の関節滑膜（かつまく）を中心とした慢性炎症であり，プロスタグランジンなどの炎症メディエータやコラゲナーゼなどの細胞外マトリックス蛋白質分解酵素の過剰産生によって，骨，軟骨破壊とそれに伴う関節破壊が進行する。さらに病期が進行すれば，全身の骨の密度が次第に低下し，全身性の骨粗鬆症になる。

細胞増殖因子の一つである vasclar endothelial growth factor（VEGF）は血管新生や血管の透過性を調節する細胞増殖因子であり，関節リウマチの発症に関与している。そこで，菅野氏は骨芽細胞の VEGF 産生のメカニズムを解明し，この VEGF 誘導能と骨代謝との関係を明らかにする研究に取り組んだ。その結果，Adenylyl Cyclase-cAMP system が，骨芽細胞の VEGF の産生誘導に関与していることを明らかにした。その詳細は炎症メディエータの一つであるプロスタグランジン El（PGE_1）が，adenelylyl cyclase-cAMP system 依存的に p38 MAP kinase，p44/p42 MAP kinase，SAPK/JNK それぞれを活性化させる。そして，p38 MAP kinase と SAPK/JNK が骨芽細胞において VEGF 産生を促進するというものである。

次に，菅野氏は甲状腺機能亢進に関わる甲状腺ホルモンによる骨代謝の亢進と，骨吸収の促進について検討した。甲状腺ホルモンは骨芽細胞分化過程で重要な働きをするオステオカルシン（OC）の産生を刺激する。OC は骨芽細胞で産生され，骨組織と歯牙にのみ存在する非コラーゲン蛋白質である。産生された OC の多くは骨のミネラル成分であるハイドロキシアパタイトと結合して骨基質形成に関わる。しかし，その分泌機構の詳細は明らかになっていない。そこで，甲状腺ホルモンによる OC の産生の詳細なメカニズムを細胞レベルで解明すべく研究を開始した。その結果，Adenylyl Cyclase-cAMP system による PKA の活性化が，甲状腺ホルモンによる OC 産生作用を抑制的に調節することを明らかにした。

以上の研究成果から本論文において，菅野氏は「骨芽細胞における Adenylyl Cyclase-cAMP system は，局所における骨形成を抑制する方向に働いている。」ということを明らかにした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

菅野陽介氏は慢性関節リウマチがもとで発症する続発性骨粗鬆症における骨代謝異常の原因を探るため，骨芽細胞の VEGF 産生と OC 産生の調節機構を詳細かつ組織的に検討し，明快な結論を導き出した。すなわち，骨芽細胞における Adenylyl cyclase-cAMP system の活性化が，PGE_1 により誘導される VEGF 産生を増強し，また，この Adenylyl cyclase-cAMP system の活性化が甲状腺ホルモンにより誘導されるオステオカルシンの産生を抑制するというものである。このことは Adenylyl cyclase-cAMP system が，骨形成に対してネガティブな作用をしていること，すなわち骨粗鬆症の発病を促す役割を果たしていることを世界に先駆けて明らかにしたものである。菅野氏の研究成果の学問的価値は非常に高いものであり，骨粗鬆症の発症機序の解明に多大な貢献をするものと判断された。

よって，著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。