

氏名(本籍地) 原元信貴(韓国)  
 学位記および番号 歯学博士, 乙 第251号  
 学位授与の日付 平成19年7月25日  
 学位論文題名 「デキサメサゾンによる副甲  
 状腺ホルモン受容体遺伝子発  
 現の骨芽細胞における促進」  
 論文審査委員 (主査) 福岡 章教授  
 (副査) 浜田節男教授  
 堀内 登教授

### 論文の内容および審査の要旨

骨の形成や吸収に重要な役割を演じている副甲  
 状腺ホルモン(PTH)は骨芽細胞や腎尿細管細  
 胞の膜上に存在する特異的受容体(PTH/PTHrP  
 受容体)を介して骨吸収作用を発揮する。糖質コ  
 ルチコイドであるデキサメサゾン(DEX)は長  
 期投与によりグルココルチコイド誘導性骨粗鬆  
 症を発症させる。私たちはDEXによる骨粗鬆症  
 の発症機構にPTHがどのように関与しているか  
 に着目してきた。本研究では、DEXのPTH/PTHrP  
 受容体遺伝子発現の調節機構について、骨芽細胞  
 様細胞株(UMR-106)を用いて検討した。

DEX処理により、時間経過とともに、また、容  
 量依存的にPTHにより促進されるアデニル酸シ  
 クラーゼ(AC)活性が上昇した。DEXを72時間、  
 $10^{-6}$ Mで処理するとAC活性は最大となり、PTH  
 は細胞膜上のPTH/PTHrP受容体量を上昇させ  
 ることが示された。DEXを処理することにより  
 PTH/PTHrP受容体mRNA量も容量依存的に上  
 昇し、 $10^{-7}$ Mで最大となった。このmRNAの上  
 昇は転写の促進によるものかを調べるために、プ  
 ロモーター活性をルシフェラーゼにより測定し  
 た。DEX添加はトランスフェクトした細胞のル  
 シフェラーゼ活性に影響を与えなかった。DEX  
 によるPTH/PTHrP受容体mRNA量の増加は転  
 写の促進によるものではなかった。UMR-106細  
 胞に転写阻害剤(DRB)の処理を行うと、PTH/  
 PTHrP受容体mRNA量の半減期は約2.5時間であ  
 った。DEXを添加したmRNAの半減期は約  
 7時間であった。DEXはPTH/PTHrP受容体  
 mRNAの半減期を著明に延長させることが示さ

れ、DEXはPTH/PTHrP受容体mRNAの分解を  
 強く抑制していることが明らかになった。

DEXによる骨芽細胞でのPTH/PTHrP受容体量  
 の増加は、その遺伝子の転写活性の増大ではなく、  
 転写産物の安定化に働いていることが、本研究か  
 ら明らかになった。DEX投与により、骨芽細胞  
 のPTH/PTHrP受容体量の増加が起こり、PTHに  
 対する反応性が亢進すると考えられる。以上のこ  
 とから、グルココルチコイド誘導性骨粗鬆症発症  
 の機序に、少なくとも一部は、PTHによる骨吸  
 収の増大が関与していることが示唆された。

本論文に関して審査委員会は平成19年5月21  
 日に開催された。審査委員会では以下の質問がな  
 された。1) DEXの抗炎症作用と免疫抑制作用  
 の機序、2) 骨でのPTHの作用機構、3) DEX  
 の骨芽細胞に対する作用、4) 破骨細胞における  
 PTH受容体の発現の有無、5) PTH受容体のア  
 イソホーム機能の差異、6) PTH/PTHrP受容体  
 mRNAの半減期延長の意味、7) AC活性を亢進  
 させる薬物、8) 歯周病の進行とDEXの作用の  
 関係、9) ステロイド誘導性骨粗鬆症患者におけ  
 る歯周病進行とインプラント治療の予後、10)  
 骨芽細胞のアポトーシスとDEXの作用。これら  
 について申請者からほぼ適切な回答が得られた。  
 また申請者に対する語学試験の結果から、英語の  
 読解能力を十分有していると判定した。本研究は  
 歯科医学の発展に寄与するものと考えられ、申請  
 者は学位授与に値すると判定した。

### 掲載雑誌

Oral Diseases Vol. 13, No.1 23~31