九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

局所投与による骨再生促進薬としての臨床応用を目指したグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3　阻害薬の検討

有岡，将基

https://hdl.handle.net/2324/1441155

出版情報：九州大学，2013，博士（歯学），課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）

KYUSHU UNIVERSITY

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

局所投与による骨再生促進薬としての臨床応用を目指したグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬の検討

グリコーゲン合成酵素キナーゼ(GSK)-3の阻害による恒常的なWnt/β-cateninシグナル伝達経路の活性化は、生体の骨量を増加させることがこれまでに報告されてきた。そこで本研究は骨欠損に対する新たな薬物療法の開発を目的とし、GKS-3 阻害薬が骨形成促進に影響を与えるかどうかを*in vitro*と*in vino*の系において解析を行った。まず、GSK-3βヘテロノックアウトマウスを用いた実験から、このマウスが野生型に比べて有意に骨量が増加しており、骨欠損からの再生能も促進していることが明らかとなった。このことから、GSK-3βは骨量調節および骨再生に重要な役割を果たしていることが示された。次に、GSK-3阻害薬であるLiClとSB216763の未分化間葉系細胞株C3H10T1/2の骨芽細胞への分化とマクロファージ細胞株RAW-Dの破骨細胞への分化に与える影響を検討した。GSK-3阻害薬はC3H10T1/2細胞において、Wnt/β-cateninシグナル伝達経路を介してRunx2の発現を上昇させることで骨芽細胞への分化を促進した。一方、GSK-3阻害薬はRAW-D細胞においてはWnt/β-cateninシグナル伝達経路を介さずにNFATc1の発現を減少させることで破骨細胞への分化を抑制した。次に、ラットを用いて骨欠損修復モデルに対するLi_2CO_3局所投与の影響について検討した。CT解析と骨形態計測の結果から、Li_2CO_3は骨再生の過程において堅固な層板骨に富む新生骨の形成を促進することが明らかとなった。さらに、骨欠損周囲の海綿骨量がLi_2CO_3局所群で多いという新たな知見が得られた。

以上、本研究からリチウム(もしくはその他のGSK-3阻害薬)は骨芽細胞形成を促進し破骨細胞形成を抑制することにより骨再生を促進する可能性が示唆された。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。

博 士 学 位 論 文 審 査 結 果 の 要 旨 及 び そ の 担 当 者

(ふりがな) 氏　　名	ありおか　まさき 有岡　将基
論文調査委員	主　査　九州大学　中西　博　教　授 副　査　九州大学　古谷野　潔　教　授 副　査　九州大学　久木田　敏夫　教　授