| | |
|---|---|
| 氏名（生年月日） | 植田修右（昭和56年2月21日） |
| 本籍 | 大阪府 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 甲第４５５号 |
| 学位授与の日付 | 平成２７年３月２６日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当 |
| 学位論文題目 | Osteocytic cell necrosis is caused by a combination of glucocorticoid-induced Dickkopf-1 and hypoxia<br>（ステロイドによる Dickkopf-1 誘発および低酸素環境が骨細胞壊死を引き起こす） |
| 論文審査委員 | 主査　古家大祐<br>副査　石垣靖人<br>甲野裕之 |

## 論文審査結果の要旨

大腿骨頭壊死症は厚生労働省指定の難治性疾患 である。なかでも，増加の一途を辿っているのがステロイド性である。そこで，本研究ではマウス培養骨細胞を低酸素に曝すとともに，ステロイド剤添加の有無によって骨細胞壊死が誘導される分子機構を，Dickkopf（DKK-1）に着目して検討しており，その着眼点は斬新である。

培養マウス骨細胞（MLO-Y4 細胞）を，20%酸素環境下，1%酸素環境下，20%酸素環境下にデキサメサゾン１μM 添加，1%酸素環境下にデキサメサゾン１μM 添加に分け 24 時間培養した後，細胞死の割合を総細胞数に対する apoptosis と necrosis の割合を測定している。Dickkopf（DKK-1）の発現を，20%酸素環境下，1%酸素環境下，20%酸素環境下にデキサメサゾン添加の MLO-Y4 細胞において検討している。さらに，１%低酸素下にデキサメサゾンを添加した DKK-1 発現をノックダウンされた MLO-Y4 細胞において，DKK-1 発現を確認している。その後，低酸素下における apoptosis と necrosis の割合を，20%酸素環境下，1%酸素環境下，1%酸素環境下にデキサメサゾン添加した MLO-Y4 細胞において検討している。本研究で採用された実験方法は医学研究レベルから判断して妥当であり，解析統計処理も適切である。

20%酸素環境下にて培養した MLO-Y4 細胞と比較して，20%酸素環境下にデキサメサゾン添加および 1%酸素環境下にて培養した MLO-Y4 細胞において有意な apoptosis の増加はみられたが，necrosis はみられなかった。一方，1%酸素環境下にデキサメサゾンを添加した細胞においては，他の３群と比較して apoptosis と necrosis の割合が有意に増強されていた。20%酸素環境下および 1%酸素環境下にて培養された MLO-Y4 細胞と比較して，20%酸素環境下にデキサメサゾンを添加して培養された MLO-Y4 細胞において DKK-1 発現が有意に増強した。20%酸素環境下にて培養された MLO-Y4 細胞と比較して，1%酸素

環境下にデキサメサゾン添加した MLO-Y4 細胞においてみられた有意な apoptosis と necrosis の増強は，DKK-1 発現のノックダウンによって改善された。これらの実験成績は極めて興味深いものである。

in vivo を模倣する低酸素環境下においてステロイドを添加した細胞において necrosis の増強がみられたこと，この条件下の necrosis の増強が，DKK-1 siRNA により抑制される結果を見出した。したがって，DKK-1 をターゲットとした新たな治療戦略が大腿骨頭壊死症の予防に繋がる可能性が示唆された。本結論は目的に合致したものであり，実験成績から導きだせる妥当なものであると認められる。なお，審査において，本研究の実験方法に関する質問，apoptosis と necrosis の違いの質問があったが，申請者から的確な返答がなされた。加えて，今後の本研究の展開も質問されたが，DKK-1 をターゲットとした新たな治療法を探索していくとの返答がなされた。

以上により，本論文は博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められる。

---

（主論文公表誌）

Medical Molecular Morphology, 2014