

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 三 島 健 一

論 文 題 目

Lansoprazole Upregulates Polyubiquitination of the TNF Receptor-Associated Factor 6 and Facilitates Runx2-mediated Osteoblastogenesis

(ランソプラゾールは TNF 受容体関連因子 6 のポリユビキチン化を亢進し Runx2 を介した骨芽細胞分化を促進する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

葛谷雅文 

委員

名古屋大学教授

平田 仁 

委員

名古屋大学教授

門松健治 

指導教員

名古屋大学准教授

西田 佳弘 

論文審査の結果の要旨

今回、ドラッグリポジショニングからプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、ランソプラゾールが骨形成促進に有効であることを明らかにした。ランソプラゾールは骨芽細胞系列細胞において、転写因子 Runx2 の発現や活性を上昇させて最終骨分化を促進し、長管骨骨折モデルにおいて骨折治癒を促進した。ランソプラゾールは Runx2 の発現や活性を制御する BMP シグナル経路の 1 つ、TAK1-p38 MAPK 経路を活性化し、その上流のレセプターアダプター分子 TRAF6 の自己ポリユビキチン化を促進した。さらに TRAF6 のユビキチンリガーゼ活性と拮抗して働く脱ユビキチン化酵素 CYLD を抑制していた。In silico 構造解析ではランソプラゾールが CYLD 表面のポケットに安定的に結合し、その酵素活性を阻害するドッキングモデルが導かれ、変異 CYLD を用いたユビキチン化アッセイによって実証された。ランソプラゾールは骨形成促進薬として有用である可能性が示唆された。

1. これまで PPI 全般に骨粗鬆症治療効果や骨折治癒促進効果は報告されていない。逆に長期あるいは高用量の PPI 投与によって、高齢者の骨粗鬆症性脆弱性骨折が増加するとの報告がある。こうした副作用の発生機序として、1. 胃酸分泌抑制によって胃内 pH が上昇しカルシウム吸収が抑制されるため、2. 破骨細胞のプロトンポンプ抑制によって酸分泌量が減少、その結果骨吸収が低下し骨リモデリングが抑制されるためと考えられているが決定的ではない。一方で PPI 投与と骨密度低下や骨量減少との関連を否定する臨床報告もあり、PPI と骨折リスク増大との因果関係には依然議論の余地がある。
2. PPI 全般に長期あるいは高用量の服用によって肺炎、クロストリジウム腸炎、腫瘍性疾患、鉄欠乏性貧血、急性間質性腎炎など様々な副反応を起こす可能性が指摘されている。一方慢性的な TGF- β /BMP シグナルの活性化は線維症、動脈硬化、腫瘍、がん転移、自己免疫疾患などを引き起こすことが知られている。本研究からランソプラゾールには TGF- β /BMP シグナルを活性化する薬理作用が存在することが明らかとなった。これら副反応の発生機序としてランソプラゾールによる慢性的な TGF- β /BMP シグナルの活性化があると考えている。
3. ランソプラゾールの骨形成促進効果を臨床応用するため、既存の人工骨に含浸させて活用する方策を検討中である。骨粗鬆症性骨折で発生する骨欠損部にランソプラゾール含有人工骨を移植充填すれば、組織障害部位に集積する未分化幹細胞は徐放したランソプラゾールによって効率的に骨形成細胞に分化誘導され、人工骨内外での骨新生を促進できると考えている。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	三島 健一
	主査	葛谷 雅文	平田 仁	門和 建治
試験担当者	指導教員	西田 佳弘		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. プロトンポンプ阻害薬の骨粗鬆症治療効果や骨折治癒促進効果の有無について 2. プロトンポンプ阻害薬の副反応の有無について 3. ランソプラゾールの骨形成促進効果の臨床応用の可能性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	三島 健一
学 力 審 査 担 当 者	主 査		葛谷 雅文	平田 仁
	指導教員		西田 佳弘	

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。