

**論 文 審 査 の 要 旨**

筆頭著者（学位申請者）氏名

**染村 嵩**

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題 目 Physiologic Mechanical Stress Directly Induces Bone Formation by Activating Glucose Transporter 1 (Glut1) in Osteoblasts, Inducing Signaling via NAD<sup>+</sup>-Dependent Deacetylase (Sirtuin1) and Runt-Related Transcription Factor 2 (Runx2)

（生理的力学的ストレスは、骨芽細胞において、Glut の活性化によって誘導される Sirtuin1 および Runx2 を介して骨形成能を促進する）

掲載誌 International Journal of Molecular Sciences 2021; 22: 9070.

主査 小池 淳樹  
副査 杉下 陽堂  
副査 有戸 光美

〔論文の要旨・価値〕骨組織は力学的ストレスによって、その形成が促進されることが知られている。その機序として、骨細胞での sclerostin の抑制を発端として、骨細胞と骨芽細胞の interaction により骨芽細胞による骨基質の形成が亢進すると考えられている。この時、骨芽細胞では、エネルギーセンサーである Sirtuin1 (SIRT1) の活性が低下しグルコース取り込みが亢進すること、骨形成転写因子 Runx2 が活性化されることがわかっている。そこで本研究では、力学的ストレスが骨芽細胞に直接 SIRT1 活性の低下と Runx2 の活性化を惹起していないかどうか、また、SIRT1 活性の低下に Glut1 が関与していないかどうかについて検討した。【対象・方法】ヒト骨芽細胞株とヒト軟骨細胞株を用いた 3 次元培養組織を用いて、25.5gf/cm<sup>2</sup> の荷重をかけた群とかけない群で、走査電顕における分泌顆粒数の増加の有無、Glut1, SIRT1, Runx2 のタンパク発現の変化、Glut1 阻害剤存在下での SIRT1 と Runx2 発現の変化を比較検討した。また、骨芽細胞と軟骨細胞における活性化の指標として、骨芽細胞においてはアルカリホスファターゼ (ALP) とオステオカルシン (OC) の産生を、軟骨細胞においては II 型コラーゲン (ColIII) とプロテオグリカン (PG) の産生を検討した。【結果】骨芽細胞では、荷重ストレスによって分泌顆粒の増加、ALP と OC の産生増加がみられたが、軟骨細胞では分泌顆粒の増加がみられたものの ColIII と PG の産生増加はみられなかった。また、骨芽細胞において、荷重ストレスによる Glut1 発現の亢進、SIRT1 発現の低下、Runx2 発現の亢進がみられたが、軟骨細胞ではそのいずれもみられなかった。さらに、骨芽細胞において、Glut1 阻害剤存在下で、荷重ストレスによる SIRT1 発現の低下と Runx2 発現の亢進はいずれも抑制された。【考察】本研究の結果から、荷重ストレスは骨細胞との interaction を介さずに骨芽細胞を活性化させることが示された。また、荷重ストレスによる SIRT1 の抑制や Runx2 の活性化が Glut1 の活性化によって惹起されることが確認された。本論文は、力学的ストレスが骨芽細胞に直接作用してこれを活性化すること、さらにそれには Glut1 シグナル伝達機構が関与することを示した初めての報告であり、価値のある論文であると考えられた。

〔審査概要〕審査は主査および副査 2 名と 6 名の陪席者の出席を得て行われた。PowerPoint を用いた PC による約 20 分間のプレゼンテーションとそれに引き続く質疑応答が行われた。質疑では、Glut1 活性化のメカニズム、走査電顕で捉えられた分泌顆粒の実体は何か、力学的ストレスによって骨芽細胞が活性化され、骨基質を産生することの臨床的意義は何か、などの質問がなされたが、申請者は、それぞれの質問に適切に回答することができた。また、今後、力学的ストレスによる Glut1 活性化のメカニズムについての解析が必要であることなど、本研究の発展性についても示された。

**最 終 試 験 結 果 の 要 旨**

〔研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価〕プレゼンテーションの内容は、超音波療法などの力学的ストレスによって関節可動域の改善などが認められるものの、その科学的根拠は未だ不十分であることや、骨形成の分子メカニズムなどの研究の背景から解説され、本研究の目的や意義がわかり易くまとめられていた。また、本研究の課題についても示され、申請者は十分な専門的知識と研究能力を有していると判断された。申請者は、発表・質疑応答を通して常に礼儀正しく真摯な態度で臨まれ、学位授与に値する人物であると判断された。外国語試験では、申請論文で引用された英語論文の一部をその場で音読・翻訳させることで評価し、十分な語学力を有していることが確認された。