

氏名	勝山隆行
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5275号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Regulatory effects of fibroblast growth factor-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ on osteoblast marker expression induced by bone morphogenetic protein-2 (BMP-2による骨芽細胞分化に対するFGF-8とTNF- $\alpha$ の制御機序の解析)
--------	---

論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 大橋 俊孝 准教授 山田 浩司
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

関節リウマチなどの炎症性骨疾患では骨形成と骨吸収の不均衡により骨破壊が進行する。FGF-8は四肢発生や頭蓋形成に寄与する成長因子だが、骨分化への影響は十分知られていない。今回我々は、BMP-2による骨芽細胞の分化に対するFGF-8と代表的な炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ の影響と相互作用について検討した。筋芽細胞C2C12においてFGF-8はBMP-2による骨芽細胞マーカーの発現を濃度反応性に抑制し、TNF- $\alpha$ の共存下でこの作用は相加的となった。分化の進んだMC3T3-E1細胞やラット頭頂部骨芽細胞においても同様の作用が認められた。ウェスタンブロット解析でFGF-8はBMPによるSmad1/5/8リン酸化を抑制しTNF- $\alpha$ はその抑制作用を促進することが確認された。FGF-8のBMP誘導性骨芽細胞分化への抑制作用は、JNK・NF $\kappa$ B阻害の影響を受けずFGFR阻害・MEK抑制により特異的に減弱した。以上より、JNKやNF $\kappa$ Bを介するTNF- $\alpha$ 作用とは異なり、FGF-8はERK経路を介してTNF- $\alpha$ と相加的にBMP作用に拮抗する骨分化への新たな抑制機序が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究では、BMP-2による骨芽細胞の分化に対するFGF-8と代表的な炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ の影響と相互作用について検討された。筋芽細胞C2C12においてFGF-8はBMP-2による骨芽細胞マーカーの発現を濃度反応性に抑制し、TNF- $\alpha$ の共存下でこの作用は相加的となった。分化の進んだMC3T3-E1細胞やラット骨芽細胞においても同様の作用が認められた。ウェスタンブロット解析でFGF-8はBMPによるSmad1/5/8リン酸化を抑制しTNF- $\alpha$ はその抑制作用を促進することが確認された。FGF-8のBMP誘導性骨芽細胞分化への抑制作用は、JNK・NF $\kappa$ B阻害の影響を受けずFGFR阻害・MEK抑制により特異的に減弱した。以上より、FGF-8はERK経路を介してTNF- $\alpha$ と相加的にBMP作用に拮抗する骨分化への新たな抑制機序が示された。これらは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。