



Title	軟骨細胞のサイクリックAMP代謝，細胞増殖および分化機能発現におよぼすプロスタグランジンの影響
Author(s)	木下，正彦
Citation	大阪大学，1985，博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35116">https://hdl.handle.net/11094/35116</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【4】

氏名・(本籍)	きのしたまさひこ 木下正彦
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 7022 号
学位授与の日付	昭和60年11月20日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	軟骨細胞のサイクリックAMP代謝, 細胞増殖および分化機能発現 におよぼすプロスタグランジンの影響
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木不二男 (副査) 教授 作田 正義    助教授 斉藤 喜八    講師 白砂 兼光 講師 福原 弘喜

論文内容の要旨

炭素数20個からなる不飽和脂肪酸から生合成される一群の生理活性物質であるプロスタグランジンは種々の動物細胞の代謝, 増殖および分化機能の発現を調節する因子として, 近年大きな注目をあびている。プロスタグランジンは動物の全身の組織に広く分布しており, 多くの器官, 組織がプロスタグランジンを合成する能力をもつ点で一般のホルモンと異なるものの, その生理作用がホルモンと似ていること, ホルモンと同様に情報伝達物質であること, およびプロスタグランジンに特異的な受容体が存在することはプロスタグランジンがホルモン様の物質, あるいはホルモンの作用発現を修飾する物質であることを示唆している。しかし, 現在のところプロスタグランジンの生理作用機作についてはほとんど不明である。

骨, 軟骨におけるプロスタグランジンの生理作用についても十分な情報は得られていないが, ラット胎仔頭蓋冠の器官培養系においてプロスタグランジンは骨吸収 ( $^{45}\text{Ca}$  の放出) を著しく促進することが報告されている。また, 最近, 軟骨細胞, 培養骨あるいは軟骨に分化する以前の未分化間葉細胞などもプロスタグランジンを活発に産生することが判明した。しかも, 未分化間葉組織から内軟骨性骨化への分化の過程において, プロスタグランジン産生量や種類が変化することは, プロスタグランジンが軟骨, 骨形成の局所調節因子として重要な役割を果たしていることを示唆している。

また, プロスタグランジンは種々の組織においてホルモンの第2情報伝達物質(セカンドメッセンジャー)の一つであるサイクリックAMPの産生に影響をおよぼすことが知られている。したがって, プロスタグランジンの生理作用の少なくとも一部はサイクリックAMPを介して発現している可能性がある。

本研究ではウサギ肋軟骨・骨移行部より分離・培養した成長軟骨細胞を用いて、軟骨細胞のサイクリック AMP 代謝、細胞増殖および分化機能の発現におよぼす種々のプロスタグランジンの影響を検討して、以下に示す結果を得た。

1. 成長軟骨細胞のサイクリック AMP レベルにおよぼす種々のプロスタグランジンの影響を検討した結果、プロスタグランジン  $I_2$ 、 $E_1$  および  $D_2$  が軟骨細胞内サイクリック AMP レベルを著しく上昇させることが判明した。また、成長軟骨細胞はプロスタグランジン  $E_2$  に対する反応性が低いことが判明した。
2. プロスタグランジン  $I_2$ 、 $E_1$ 、 $D_2$  および  $E_2$  は副甲状腺ホルモンと協同的に作用して、軟骨細胞内サイクリック AMP を相乗的あるいは相加的に上昇させた。また、プロスタグランジンのサイクリック AMP レベル上昇作用はサイクリック AMP 合成量の増加を反映していた。
3. 成長軟骨細胞のビタミン A による前処置は副甲状腺ホルモン感受性アデニル酸シクラーゼ系を選択的に抑制して、プロスタグランジン感受性のアデニル酸シクラーゼ系には影響しないことが判明した。
4. プロスタグランジン  $A_1$ 、 $D_2$ 、 $E_2$  は低濃度 ( $3 \mu M$ ) で成長軟骨細胞の増殖を顕著に抑制した。これらのプロスタグランジンの軟骨細胞増殖抑制作用はサイクリック AMP を介さずに発現した。
5. 軟骨細胞自身が活発に産生するプロスタグランジン  $I_2$  およびプロスタグランジン  $E_1$  は低濃度 ( $3 \mu M$ ) で軟骨細胞内サイクリック AMP レベルを著しく上昇させるとともに軟骨細胞の分化機能の一つであるプロテオグリカン合成をも促進した。

以上の結果は、軟骨細胞自身の産生する種々のプロスタグランジンは細胞増殖あるいは分化機能の発現の調節に関与する局所因子として重要な役割を果たしていることを示唆している。

## 論文の審査結果の要旨

プロスタグランジン (PG) 誘導体は骨吸収を促進すること、また軟骨細胞自身によっても産生されることが知られているが、骨や軟骨における PG の作用については十分解明されていない。そこで木下君はウサギ肋軟骨細胞培養系を用いて各種 PG の作用を検討した。

その結果、軟骨細胞に  $PGI_2$ 、 $PGE_1$  および  $PGD_2$  を添加すると細胞内サイクリック AMP (cAMP) レベルが上昇すること、上記の PG 誘導体と副甲状腺ホルモンを共存させると cAMP レベルが相加的または相乗的に上昇すること、 $PGI_2$  や  $PGE_1$  は軟骨細胞の分化機能の指標であるプロテオグリカン合成を促進すること、さらに  $PGA_1$ 、 $PGD_2$  および  $PGE_2$  は cAMP 系を介することなく軟骨細胞の増殖を抑制することなどの新知見を得た。

以上のように木下君の論文は軟骨細胞自身が産生する種々の PG が軟骨細胞の増殖や分化機能の発現に局所因子として多彩な作用を発現していることを示したものであり歯学博士の学位請求に十分値するものと認める。