



Title	Degradation of the NOTCH intracellular domain by elevated autophagy in osteoblasts promotes osteoblast differentiation and alleviates osteoporosis
Author(s)	吉田, 豪太
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91763
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	吉田 豪太
論文題名 Title	Degradation of the NOTCH intracellular domain by elevated autophagy in osteoblasts promotes osteoblast differentiation and alleviates osteoporosis (オートファジーによりNOTCHの細胞内ドメインが分解されることで、骨芽細胞の分化が促進し、骨粗鬆症が抑制される)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>これまで、骨芽細胞をターゲットとする薬剤は、副甲状腺ホルモン製剤のみが知られていました。骨形成促進作用をもつ薬剤選択に限られており、更に副甲状腺ホルモン製剤は使用期間が限定されているという課題がありました。また、オートファジーによって骨芽細胞の機能が活性化するということはこれまでの研究でわかっていましたが、どのようなメカニズムで活性化するのか不明でした。そこで今回、骨芽細胞におけるオートファジーが活性化するメカニズムを明らかにするとともに、骨芽細胞における骨形成促進作用が病的モデルを改善できるのかを目的としました。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>当研究室ではオートファジー抑制タンパク質である<i>Rubicon</i>を欠損させることによってオートファジー亢進マウスを作成しており、これらのマウスを使って骨芽細胞特異的な<i>Rubicon</i>欠損マウスを作成しました。この骨芽細胞特異的オートファジー亢進マウスの海面骨は増骨性の変化を示しました。さらに、卵巣摘出による骨粗鬆症モデルマウスにおいて、骨粗鬆症が改善しました。これまでNOTCH経路が骨芽細胞の分化に抑制的に機能していると報告されていましたが、このオートファジーが亢進した骨芽細胞ではNOTCHシグナル下流のNICDの分解が促進していることが分かりました。そのためNICDが減少することでその下流に位置する増骨性の転写因子(<i>Runx2</i>, <i>Osterix</i>)が増加しており、骨芽細胞の分化が亢進しているということが判明しました。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>本研究成果により、新規の骨芽細胞をターゲットとした創薬の可能性が期待されます。例えば、<i>Rubicon</i>の阻害剤の開発が進めば、オートファジーを促進することができるため、その薬剤の骨芽細胞への特異的送達により骨芽細胞のみオートファジーを促進する治療法開発の可能性が考えられています。社会の高齢化に従って骨粗鬆症の患者が増加し、骨折による長期臥床が原因で寝たきりになる患者が増えています。我が国のみならず世界的にも高齢化社会が進行し同様の問題を抱える国が多いという現状があります。その中で、増骨性の新規薬剤が創られれば、広く必要とされる薬剤となる可能性が高いと思われます。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉田豪太				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	吉森 保	署 名
	副 査	大阪大学教授	猪阪 善隆	署 名
	副 査	大阪大学教授	原田 彰宏	署 名

論文審査の結果の要旨

これまで、骨芽細胞をターゲットとする薬剤は、副甲状腺ホルモン製剤のみが知られていました。骨形成促進作用をもつ薬剤選択が限られており、更に副甲状腺ホルモン製剤は使用期間が限定されているという課題がありました。また、オートファジーによって骨芽細胞の機能が活性化することはこれまでの研究でわかっていましたが、どのようなメカニズムで活性化するのか不明でした。そこで今回、骨芽細胞におけるオートファジーが活性化するメカニズムを明らかにし、さらに、卵巣摘出による骨粗鬆症モデルマウスにおいて、オートファジーが亢進すると骨粗鬆症が改善することが示しました。本研究成果により、新規の骨芽細胞をターゲットとした創薬の可能性が期待されます。例えば、*Rubicon*の阻害剤の開発が進めば、オートファジーを促進することができ、骨芽細胞の活性化を促進する治療法開発の可能性が考えられています。これらのことより当人は博士（医学）の学位授与に値すると考えられました。