

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 瀬戸 哲也

〔題名〕

Methylglyoxal は、骨芽細胞の終末分化を抑制することにより、仮骨の石灰化を抑制し、骨折治癒を障害する

〔要旨〕

糖尿病患者における骨折治癒障害は、罹病期間の増大と医療費の増加につながる。解糖系の副産物である Methylglyoxal (MG) は、様々な合併症に関与しているが、骨折治癒への直接的な影響は明らかにされていない。本研究では、非糖尿病マウスの脛骨骨折モデルを用い、MG が骨折治癒を直接的に障害することを明らかにした。マイクロコンピュータ断層撮影では、仮骨の体積骨密度が低下している一方で仮骨体積は変化しておらず、脆弱な骨構造が形成されることが示された。また仮骨では、石灰化に不可欠な *Osteocalcin* および *Bone sialoprotein* の発現が抑制されていることも明らかになった。生体力学的解析では、MG が骨折部位の衝撃吸収特性を低下させる一方で、弾性強度には影響を与えないことが示され、骨細胞外マトリックスにおける終末糖化産物の蓄積が主な要因ではないことが示唆された。さらに、*in vitro* では、細胞毒性をもたない濃度の MG が骨芽細胞の成熟および石灰化を阻害することが示された。トランスクリプトーム解析により、MG が骨芽細胞の成熟を制御する重要な転写因子である *Osterix* の発現を低下させる一方で、骨芽細胞初期分化に必要な *Runx2* には影響を与えないことが明らかになり、これが *Osteocalcin* などの石灰化関連因子の発現低下につながることを示唆された。これらの知見は、糖尿病患者においてしばしば観察される血中 *Osteocalcin* 濃度の低下と一致しており、MG が骨芽細胞へ与える有害な影響が骨代謝にとどまらない可能性を示唆している。本研究は、MG および MG 感受性経路が糖尿病、および血中 MG 濃度の上昇を特徴とする他の病態における骨折治癒を促進するための治療標的となる可能性を明らかにした。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1724 号	氏 名	瀬戸 哲也
論文審査担当者	主査教授	太田 康晴	
	副査教授	小西 博之	
	副査教授	坂井 春司	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Methylglyoxal は、骨芽細胞の終末分化を抑制することにより、仮骨の石灰化を抑制し、骨折治癒を障害する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Methylglyoxal compromises callus mineralization and impairs fracture healing through suppression of osteoblast terminal differentiation (Methylglyoxal は、骨芽細胞の終末分化を抑制することにより、仮骨の石灰化を抑制し、骨折治癒を障害する) 掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications Vol.747 151312 DOI : 10.1016/j.bbrc.2025.151312 (2025 年 1 月掲載) (著者 : Tetsuya Seto, Kiminori Yukata, Shunya Tsuji, Yusuke Takeshima, Takeshi Honda, Akihiko Sakamoto, Kenji Takemoto, Hiroki Sakai, Mayu Matsuo, Yurika Sasaki, Mizuki Kaneda, Mikako Yoshimura, Atsushi Mihara, Kazuya Uehara, Aira Matsugaki, Takayoshi Nakano, Koji Harada, Yoshiro Tahara, Keiko Iwaisako, Ryoji Yanai, Norihiko Takeda, Takashi Sakai, Masataka Asagiri)			
(論文審査の要旨) 糖尿病患者における骨折治癒障害は、罹病期間の増大と医療費の増加につながる。解糖系の副産物である Methylglyoxal (MG) は、様々な合併症に関与しているが、骨折治癒への直接的な影響は明らかにされていない。本研究では、非糖尿病マウスの脛骨骨折モデルを用い、MG が骨折治癒を直接的に障害することを明らかにした。マイクロコンピュータ断層撮影では、仮骨の体積骨密度が低下している一方で仮骨体積は変化しておらず、脆弱な骨構造が形成されることが示された。また仮骨では、石灰化に不可欠な <i>Osteocalcin</i> および <i>Bone sialoprotein</i> の発現が抑制されていることも明らかになった。生体力学的解析では、MG が骨折部位の衝撃吸収特性を低下させる一方で、弾性強度には影響を与えないことが示され、骨細胞外マトリックスにおける終末糖化産物の蓄積が主な要因ではないことが示唆された。さらに、 <i>in vitro</i> では、細胞毒性をもたない濃度の MG が骨芽細胞の成熟および石灰化を阻害することが示された。トランスクリプトーム解析により、MG が骨芽細胞の成熟を制御する重要な転写因子である <i>Osterix</i> の発現を低下させる一方で、骨芽細胞初期分化に必要な <i>Runx2</i> には影響を与えないことが明らかになり、これが <i>Osteocalcin</i> などの石灰化関連因子の発現低下につながることを示唆された。これらの知見は、糖尿病患者においてしばしば観察される血中 <i>Osteocalcin</i> 濃度の低下と一致しており、MG が骨芽細胞へ与える有害な影響が骨代謝にとどまらない可能性を示唆している。本研究は、MG および MG 感受性経路が糖尿病、および血中 MG 濃度の上昇を特徴とする他の病態における骨折治癒を促進するための治療標的となる可能性を明らかにした。 本研究は、MG が骨芽細胞の石灰化能を抑制することで、骨折治癒を障害することを証明した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認めた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。