

氏名	上田 晃三
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 3454 号
学位授与の日付	平成19年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 PTH has the potential to rescue disturbed bone growth in achondroplasia  
(PTHには軟骨無形成症の骨成長障害を改善する可能性がある)

論文審査委員 教授 木股 敬裕 教授 大塚 愛二 准教授 三谷 茂

#### 学位論文内容の要旨

軟骨無形成症(Ach)は四肢短型低身長之最も多い原因であり、線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)の持続的活性化を生じる点突然変異がこの関連疾患の原因である。Ach型変異FGFR3により、軟骨培養細胞において、PTHと同じ受容体を介するPTHrPの発現低下に基づくアポトーシスが誘導されることと、PTHrPによりこのアポトーシスが抑制されることを以前報告した。

組織レベルでの効果を検討するため、胎生15日齢のAchモデルマウスの大腿骨を器官培養し、PTH添加による形態および組織変化を評価検討した。

Achモデルマウスでは野生型と比較し骨伸長の減少を認めた。PTHの添加によりAchでは骨伸長の改善を認め、これには軟骨細胞の分化およびアポトーシスの抑制が関与していた。活性型変異FGFR3の作用をPTHが打ち消すことが器官培養において示され、PTHの軟骨無形成症治療薬としての可能性が示された。

#### 論文審査結果の要旨

軟骨無形成症(Ach)は難知性疾患であり、現在その治療にGHが用いられているが、多くの課題を残している。研究者は、Achの原因であるFGFR3が副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)の発現を抑制することで軟骨細胞のアポトーシスを誘導することに注目し、そのPTHrPと類似した構造を有するPTHを利用して、Achマウスモデルの実験を行った。その結果、*in vitro*において野生型と比較し、明らかにPTHが軟骨細胞のアポトーシスを阻害することを証明した。

本実験は、今後*in vivo*へと展開していくことになるが、Achの新たな治療薬としてのPTHの可能性を大きく示したことになる。臨床への応用も十分に示唆され、非常に重要な研究であると考えられる。

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。