

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	植 田 洋 平
論文題目	C-type natriuretic peptide restores impaired skeletal growth in a murine model of glucocorticoid-induced growth retardation (C型ナトリウム利尿ペプチドはグルココルチコイド誘発性成長障害モデルマウスにおいて骨伸長障害を改善する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】小児においてグルココルチコイド(GC)の長期投与は低身長の原因となるが、この低身長は GH 抵抗性で有効な治療法が確立されていない。今回の研究では、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の骨伸長促進効果に着目し、GCによる低身長を改善する可能性について検討した。</p> <p>【方法と結果】野生型マウス(WT)と、生下時より肝臓で CNP を過剰発現させ血中 CNP 濃度が上昇するトランスジェニックマウス(Tg)に対して、4 週齢から 4 週間デキサメタゾン(DEX)を 2 mg/kg/day で皮下投与し、それぞれ DEX 群、CNP/DEX 群とした。対照群として生理食塩水投与の WT と Tg を設定し、それぞれ生食群、CNP 群とした。実験開始時に上記 4 群の吻臀長に有意差は認めなかった。投与終了時、吻臀長は DEX 群で生食群と比較して有意に減少し、CNP 群で有意に増大したが、CNP/DEX 群では生食群と同等となった。また、投与終了時の橈骨、脛骨などの長管骨および椎骨は、DEX 群で生食群と比較して有意に短縮したが、CNP/DEX 群では生食群とほぼ同じ長さとなった。脛骨成長板の組織学的解析において、DEX 群の成長板は、特に肥大化軟骨細胞層で菲薄化が認められたが、CNP/DEX 群では改善が見られ、DEX 群と比較して個々の肥大化軟骨細胞の増大が認められた。また、DEX 群では成長板軟骨細胞の増殖が抑制されアポトーシスが増加したが、これらは CNP/DEX 群で改善しなかった。さらに、胎生 16 日のマウス脛骨の器官培養でも同様に、DEX 添加群で骨伸長が低下したが、DEX と CNP の共添加群で vehicle 添加群と同等となった。一方、ラットを用いて DEX 投与時の CNP の変化をその産生のマーカーである血中 N 端プロペプチドで検討したところ、DEX 投与群で著明な低下を示した。</p> <p>【考察】CNP は endopeptidase などによる分解のため皮下投与が困難であり、本研究では Tg を CNP 投与モデルとして採用した。CNP の血中濃度が上昇する Tg において GC による骨伸長障害や成長障害が改善し、GC による低身長が CNP 投与により改善することが示唆された。また、GC 投与時に CNP の産生低下が見られたが、組織学的には GC による成長板軟骨細胞の増殖抑制、アポトーシス増加は CNP により改善されず、GC による骨伸長障害、成長障害には CNP 非依存性の機序が含まれると考えられる。哺乳類の骨伸長の様式である内軟骨性骨化では、最近の二光子顕微鏡を用いた検討で肥大化軟骨細胞の増大が最も重要な因子の一つであると報告されており、GC 投与下で CNP による肥大化軟骨細胞の増大が認められたことから、CNP は肥大化軟骨細胞の増大を介して GC による骨伸長障害を改善すると考えられる。これまで CNP は、ERK/MAPK シグナルの過剰により発症する軟骨無形成症に対し、ERK のリン酸化を抑制することで骨伸長障害、成長障害を改善することが報告されてきた。しかし、今回標的としている GC の作用としては、ERK/MAPK シグナルの活性化ではなく、むしろ抑制する可能性が報告されている。従って、CNP による骨伸長促進効果については ERK/MAPK シ</p>			

<p>グナルの抑制に特異的なものではなく、CNP が他の様々な疾患による低身長症に対して有効性であることが期待される。</p> <p>【結語】マウスにおいて CNP は GC による骨伸長障害およびそれに由来する成長障害を改善した。CNP は GC 治療に伴う低身長を改善する可能性がある。</p>			
<p>(論文審査の結果の要旨)</p>			
<p>グルココルチコイド(GC)の小児への投与は低身長の原因となるが、成長ホルモン抵抗性であり有効な治療法が確立されていない。骨伸長を促進する因子として C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)があり、CNP 投与モデルとして肝特異的に CNP を過剰発現し血中濃度が上昇するトランスジェニックマウス(Tg)が確立されている。野生型マウス(WT)と Tg に対して生理食塩水またはデキサメタゾン(DEX)を 1 日 1 回皮下投与し、WT を生食群と DEX 群、Tg を CNP 群と CNP/DEX 群と設定したところ、4 週間の投与終了時に DEX 群では生食群に比して吻臀長、長管骨長が短縮したが、CNP/DEX 群では成長障害が改善した。組織学的には、DEX 群で生食群に比して成長板軟骨細胞の肥大化障害による成長板の菲薄化が見られたが、CNP/DEX 群では肥大化障害が改善し、成長板も生食群と同等以上に回復した。</p> <p>CNP は ERK/MAPK シグナルの抑制により軟骨無形成症の成長障害を改善することが報告されているが、GC も CNP と同様に ERK/MAPK シグナルを抑制することが知られ、CNP の骨伸長作用には ERK/MAPK 以外の経路の関与が示唆された。従って、CNP は軟骨無形成症だけでなく、GC による成長障害に応用できる可能性があると考えられた。</p> <p>以上の研究は GC 誘発性成長障害に対する CNP の治療効果の解明に貢献し、内分泌学の発展に寄与するところが多い。</p>			
<p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			

要旨公開可能日： 年 月 日 以降