

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 中津 由博

学位論文題目 Effect of acetaminophen on osteoblastic differentiation and migration of MC3T3-E1 cells

審査委員 (主査) 小野 堅太郎



(副査) 古株 彰一郎



(副査) 瀬田 祐司



論文審査結果の要旨

| 主要な非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は胃腸障害や喘息様発作などの副作
| 用発現が問題となるが、N-acetyl-p-aminophenol (APAP、アセトアミノフェン)
| は副作用発現頻度が低く、NSAIDs を投与しにくい患者に使用される。本研究は、
| マウス頭蓋骨由来の MC3T3-E1 細胞におけるアセトアミノフェンの骨芽細胞分化
| および遊走能への影響について検討したものである。

| MC3T3-E1 細胞の骨芽細胞への分化誘導に対して APAP は治療で使用される範
| 囲の血中濃度で濃度依存的に抑制した。その効果は、他の NSAIDs と比較したプ
| ロスタグランジン E2 産生の抑制効果とよく関連していた。一方、wound-healing
| assay 及び transwell migration assay にて、APAP は遊走能の亢進を示した。そ
| の効果は、他の NSAIDs と比較すると相関性がなかった。細胞遊走に関与すると
| される TRPV1 および TRPA1 チャネルやカンナビノイド受容体 CB1 のアゴニスト
| 及びアンタゴニストの効果調べたものの影響はなかった。しかし、MC3T3-E1
| 細胞には TRPV が発現しており、siRNA による抑制にて APAP による細胞遊走促
| 進効果が消失した。

| 以上の成果は、APAP が MC3T3-E1 細胞に対し、シクロオキシゲナーゼ (COX)
| や TRPV1、TRPA1 チャネルや CB1 など既知の標的ではなく、TRPV4 という新
| 規の分子を介して遊走能を調節することを示唆している。APAP の作用機序のさら
| なる解明により、臨床の場で頻用される APAP のより安全で効果的な使用と新た
| な治療法への応用が期待される。公開審査において申請者が十分な実験計画とデー
| タ解析を行っていることが確認され、本研究の課題と将来展望に関して申請者から
| おおむね適切な回答を得た。以上のことから、審査員会では本研究が学位論文とし
て価値あるものと判断した。