

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 松山 篤史

学位論文題目：Celecoxib inhibits osteoblast differentiation independent of cyclooxygenase activity

審査委員（主査） 教授 松尾 拓



（副査） 准教授 古株彰一郎



（副査） 教授 瀬田 祐司



論文審査結果の要旨

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）はシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することによりアラキドン酸からプロスタグランジン（PG）類の合成を阻害して、解熱・鎮痛・抗炎症作用を現す。一方、NSAIDsには、COX阻害を介さない作用機序により、抗腫瘍活性など、解熱・鎮痛・抗炎症以外の作用があることが知られている。本研究では骨芽細胞分化をモデルシステムとして用いて、celecoxibをはじめとするNSAIDsのCOX阻害以外の効果の有無について検討し、NSAIDsの新規標的の同定を目指した。

マウス頭蓋冠由来骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 の骨芽細胞分化において、celecoxib 及び valdecoxib は分化に伴う ALP 活性の上昇を強く抑制した。celecoxib の ALP 活性への効果は COX 阻害活性と相関がなかった。さらに、COX 活性を阻害しない celecoxib 類似体である 2,5-ジメチル（DM）-celecoxib も、細胞の骨芽細胞分化を阻害した。celecoxib および DM-celecoxib は、C2C12 マウス筋芽細胞株を骨形成タンパク質（BMP）-2 によって誘導する骨芽細胞分化も阻害した。celecoxib はいくつかの腫瘍細胞増殖を抑制することが知られているが、MC3T3-E1 および C2C12 細胞の生存率および増殖には影響を与えなかった。一方、celecoxib および DM-celecoxib は、両細胞株における BMP 受容体下流の主要な標的分子である Smad1 / 5 の、BMP-2 刺激によるリン酸化を抑制した。COX 活性が骨芽細胞分化において重要な役割を担っていることはよく知られているが、本研究結果から、NSAID であっても celecoxib などは、骨のリモデリングに関し細胞内リン酸化シグナル伝達の制御など COX 以外の標的を介していることが示唆された。

本研究の内容について、申請者の松山篤史氏に対し、主査と2名の副査で実験の目的や方法・手技の詳細、結果とその解釈などについて質問したが概ね適切な回答を得た。従って審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。なお、学位論文審査後、最終的に CEPP 誌により受理されるまでの中で、若干の変更（データの追加と一部修正）があったが、結論に大きく影響するものではなく、学位論文審査で審議された内容とも直接関係することでもなかった。ので、再審査の必要はないものと判断した。さらに、論文調書で記載された主論文題名と、投稿原稿のタイトルが一語異なっていた（“independently” と “independent”）ので、本報告書の学位論文題目は投稿原稿のタイトルとした。