T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	骨折修復における破骨細胞と骨芽細胞の分化誘導制御メカニズムの解析
Title(English)	
著者(和文)	武山和弘
Author(English)	Kazuhiro Takeyama
出典(和文)	学位:博士（理学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10089号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:工藤 明,川上 厚志,徳永 万喜洋,山口 雄輝,立花 和則
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10089号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第　　号		学位申請者氏名	武山　和弘	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名	氏　名	職　名
	主査	工藤　明	教授	立花　和則	准教授
	審査員	川上　厚志	准教授		
		徳永　万喜洋	教授		
		山口　雄輝	教授		

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「骨折修復における破骨細胞と骨芽細胞の分化誘導制御メカニズムの解析」と題し、4 章により構成されている。

第 1 章「緒言」では、本研究の背景として、脊椎動物における骨の獲得について進化学的に考察し、骨を維持する複雑なメカニズムとその破綻による骨疾患を概説している。骨代謝は骨を作る骨芽細胞と骨を吸収する破骨細胞が重要な働きをしており、これらの細胞の機能が正常に制御されなくなることで骨疾患が引き起こされる。骨は単なる運動器ではなく、無機質の貯蔵や造血など、一つの臓器として様々な機能を担っているため、骨疾患の治療法研究は社会的に非常に重要な研究として位置づけられていると述べている。本博士論文では小型真骨魚類であるメダカをモデル生物として用いている。メダカの骨は必ずしも高等脊椎動物の骨と同一ではないが、進化的な考察から骨芽細胞と破骨細胞を制御する共通したメカニズムが存在することを指摘し、骨芽細胞と破骨細胞の挙動を生きたまま観察することで、骨代謝研究の新たな知見が得られると示唆している。以上を踏まえ、メダカを用いた骨折修復モデル開発と解析を行い、破骨細胞と骨芽細胞を制御するメカニズムを明らかにすることを本研究の目的としていることが述べられている

第 2 章「メダカ骨折修復モデルの確立と破骨細胞と骨芽細胞の動態」では、序論として、哺乳動物を用いた実験系で知られている骨折修復の一般的な知見について概説し、従来の骨折修復研究では生体内での生きた破骨細胞と骨芽細胞の挙動を解析することが困難であるため、修復の進行具合に応じて細胞が次々と誘導され、形態を整えていく仕組みが明らかになっていないことを指摘している。実験結果では、まず、メダカの尾ひれの構造や破骨細胞と骨芽細胞の定常状態での局在が組織的に解析されている。この薄く透明なメダカの尾ヒレの特徴を生かし、骨組織である鰭条をガラスキャピラリで骨折させている。このとき、血管を含む周囲の軟組織の損傷を最小限に抑えており、血管など周囲の軟組織の損傷が避けられない哺乳動物の実験系に対し、メダカ骨折修復モデルは骨組織特異的な損傷による細胞誘導を解析できる系であると述べている。メダカ骨折修復において、骨芽細胞が隣接する鰭条の表面から移動すること、破骨細胞が骨芽細胞による仮骨形成の前後 2 段階に血管周囲で分化し移動してくることを明らかにしている。これらの破骨細胞をそれぞれ初期破骨細胞、後期破骨細胞とし、形態的な特徴を解析した結果、初期破骨細胞は移動性に富んでいるが骨吸収能が低い、後期破骨細胞は基質に強く接着し骨吸収活性の強い、特徴的な破骨細胞である可能性を指摘している。これらの細胞誘導を引き起こす要因として、炎症に注目し、炎症応答性酵素 COX-2 の機能解析を行った結果、血管周囲での COX-2 発現が後期破骨細胞の分化に関与することを示唆している。さらに、破骨細胞分化因子 RANKL は初期破骨細胞分化の時期に高発現することも踏まえ、初期と後期の破骨細胞は別々のメカニズムで分化している可能性があると述べている。

第 3 章「炎症性サイトカイン TGFβの骨折修復における機能」では、序論として、TGFβの一般的な機能や活性化メカニズムについて概説し、TGFβが骨代謝において重要な機能を持っていることが考察されている。TGFβには 3 つの相同遺伝子が存在しており、発現パターンや時期、遺伝子欠損や過剰発現による表現型が異なっていることから、別々の機能を有していることが示唆されているが、それぞれの特徴的な働きはいまだにわかっていないことが述べられている。特に、骨折修復においては PCR による発現解析が報告されているのみで、修復過程における機能や発現細胞は調べられていない。この理由として、哺乳動物を用いた実験系では血管を含む周囲の軟組織の重篤な炎症により、骨組織特異的な TGFβの働きを解析することが困難であることが指摘されている。実験結果では、メダカ骨折修復モデルを用いることで、3 つの相同遺伝子のうち TGFβ-2 のみが修復過程で特異的に骨表面の細胞で発現することが示された。さらに、TGFβシグナル阻害剤を用いることで、この TGFβ-2 は初期破骨細胞の分化と骨芽細胞の移動および分化を引き起こすことを示している。TGFβの活性化は、MMP-2、MT1-MMP、TIMP-2 が共同的に作用することで位置特異的に引き起こされていると考察し、破骨細胞や骨芽細胞が骨折部位を認識するメカニズムのひとつの可能性が示された。

第 4 章「結言」では、骨疾患の治療研究の一つとして、破骨細胞と骨芽細胞を制御するメカニズムを明らかにするという本研究の目的を踏まえて研究成果を総括している。メダカを用いた新たな骨折修復モデルを開発し、破骨細胞と骨芽細胞の挙動を明らかにし、さらに、TGFβが骨折部位の認識に関わっている可能性があると示したこと述べている。

これらを要するに、本研究は、メダカを用い新しい骨折修復の解析系を開発し、修復を行う生きた破骨細胞と骨芽細胞の挙動を明らかにしたことは、理学上貢献するところが極めて大きい。さらに、本実験系を利用することで、これまで知られていなかった TGFβの機能を示し、自ら実験系の有用性を証明した。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。