

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	メダカ歯交換機構を用いた骨モデリングにおける破骨細胞と骨芽細胞の相互作用の解析
Title(English)	
著者(和文)	萬徳晃子
Author(English)	Akiko Mantoku
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10090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,桑 昭苑,山口 雄輝,立花 和則
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10090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

(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		萬徳晃子	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名	
	主査	工藤明	教授	審査員	立花和則	准教授	
	審査員	川上厚志	准教授				
		糸昭苑	教授				
		山口雄輝	教授				

論文審査の要旨（2000 字程度）

本博士論文は「メダカ歯交換機構を用いた骨モデリングにおける破骨細胞と骨芽細胞の相互作用の解析」と題し、メダカを用いて骨モデリングのシステムを細胞と遺伝子レベルで解析した一連の研究をまとめたものである。本論文は序論と総括を含む4章から構成されている。第一章「序論」では、本研究の背景について述べている。骨モデリングは骨発生初期における骨形成様式で、骨面の片側において骨芽細胞が骨基質を添加し、反対側において破骨細胞が骨を吸収することによって成り立つが、その詳しいメカニズムは不明である。従来研究に用いられてきた哺乳類の骨組織は、複雑であるために解析が難しく、骨モデリングの細胞学的な機構の解析のためにはよりシンプルな解析系が必要とされてきた。一方で、硬骨魚類であるメダカは骨研究の優れたモデル生物である。第二章「メダカ咽頭歯の歯交換に伴った骨モデリング」では、メダカの咽頭歯の再生システムについて検討している。メダカの咽頭歯には歯足骨と咽頭歯から成る成熟歯と、未熟な咽頭歯を持つ歯胚が存在していた。それぞれの発生ステージを細かく分類したところ、骨組織の状態から歯胚及び成熟歯の発生ステージをそれぞれ3段階ずつに分類ことができ、ステージが進んだものほど **anterior** 側に配置されている。骨二重標識法によって歯足骨の代謝を観察した結果、歯足骨は常に成熟歯列の **posterior** 側で形成され、**anterior** 側で吸収されている。歯の生え変わりと歯足骨の代謝との関係を確認したところ、吸収面において歯足骨が吸収されることで歯が支えを失い脱落し、形成面において萌出後の歯の直下に歯足骨が形成されることで成熟歯へと成長している。第三章の「歯足骨の骨モデリングにおける破骨細胞と骨芽細胞の相互作用」では、メダカの骨のモデリングのシステムを細胞レベルで検討している。歯足骨の代謝に骨芽細胞と破骨細胞がどのように関与するのか、ダブル **Tg** ラインを用いて組織解析を行っている。その結果、骨芽細胞は列の形成面に特に集中して局在し、多核破骨細胞は吸収面に局在するという、骨モデリングと同様の特徴を示すとしている。また破骨細胞に注目すると、歯の成長と破骨細胞の分化、増殖が同調している可能性が示唆されている。破骨細胞の分化について調べるために **Tg** ラインを作製し、組織解析の結果、破骨細胞前駆細胞は初期から歯胚に局在しており、歯のステージが進み成熟歯になると破骨細胞に分化することが分かったとしている。さらに新たなダブル **Tg** ラインを作製し、破骨細胞前駆細胞と骨芽細胞の局在を調べたところ、形成中の歯足骨で骨芽細胞と破骨細胞前駆細胞が接触している様子が確認されている。また骨芽細胞と破骨細胞の骨モデリングにおける機能を調べるために、*c-fms-a* 遺伝子を欠損した変異体を作製したところ、変異体において破骨細胞が減少していた。さらに成熟歯列を構成している歯足骨の幅が増加していた。骨芽細胞の除去を試みたところ、骨芽細胞のアポトーシス後に破骨細胞が劇的に減少することが、稚魚のライブイメージング及び成魚の歯足骨における **TRAP** 染色より明らかになり、破骨細胞の減少はアポトーシスによって起こっていたとしている。第四章「総括と展望」では、以上の結果を統合し、骨モデリング機構の新たなシステムの発見について述べている。歯足骨というシンプルな構造において骨芽細胞は骨形成面に、破骨細胞は骨吸収面に分極して局在しており、生涯にわたって骨モデリングを起こすことが明らかになっている。この骨モデリングには破骨細胞の骨吸収が必須で、その機能は骨芽細胞によって調節を受けているということを明らかにしている。正常な骨モデリングを行うには適切な位置で骨吸収を行うことが重要であり、その後も成長する歯胚中で破骨細胞前駆細胞は維持され、骨形成中の骨芽細胞と接触している。その直後から破骨細胞が出現することからも、破骨細胞前駆細胞はこの骨芽細胞から分化の刺激を受けていると考えられる。このことから、歯の発生初期から破骨細胞の前駆細胞が存在し、それが歯の成長過程に伴って刺激を受け分化していくことで、時空間的に適切な歯足骨の吸収が起こるのだということが示唆されたとしている。また、骨芽細胞は破骨細胞に対して生存因子を産生し、その生存を調節することで骨吸収能の調節を行っていることが示唆されたとしている。以上を要するに、歯足骨において、骨芽細胞は破骨細胞の分化及び生存を調節することで骨モデリングを制御することが示唆されたとしている。この発見はこれまでほとんど解明されてこなかった骨モデリング機構について新たな知見を提供し、今後のこの分野の発展に寄与するものであり、理學上貢献することが大きい。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。