

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	甲 乙 第 号	論文提出者名	竹内 様子
論文審査 委員氏名	主査 副査	戸蒔 彰史 後藤 滋巳 金森 孝雄	
論文題名	骨芽細胞の石灰化に対するアシドーシスの影響		

インターネットの利用による公表用

骨組織の再構築は、破骨細胞による骨吸収作用と骨芽細胞による骨形成作用により、恒常的に維持されている。しかし、骨組織の炎症等により引き起こされる局所のアシドーシスは、骨芽細胞による石灰化の抑制や破骨細胞の活性化による骨吸収亢進による骨減少を起こすことが知られている。また、アシドーシス等の pH 変動に関わる作用には、NF- κ B と同様にストレス応答性の転写因子である AP-1 (activator protein-1) の発現が引き金になる可能性が指摘されている。AP-1 は骨芽細胞や破骨細胞に発現が認められ、骨芽細胞の増殖と分化を制御し、破骨細胞では RANK (receptor activator NF- κ B ligand)-RANKL (RANK ligand) による破骨細胞の分化を調節するなど、骨組織の生理的機能に重要な役割を担っている。近年、骨芽細胞の産生する OPG (osteoprotegerin) および RANKL が破骨細胞の機能や形成に及ぼす生理作用は明らかにされているが、骨芽細胞自身に及ぼす OPG と RANKL の作用は未だ明らかにされていない。このような背景のもと、本研究は、まずアシドーシスが石灰化培養液により培養した際に生じるヒト骨芽細胞 (SaM-1 細胞) の石灰化に及ぼす抑制作用を確認している。その後、このアシドーシスの石灰化抑制作用における転写因子 AP-1 やサイトカイン OPG の関与を明らかにする目的で、骨芽細胞による石灰化に及ぼすアシドーシスの影響を、長期間の培養実験に適した呼吸性アシドーシスを用いて、分子生物学的に検討している。

その結果、ヒト骨芽細胞を用いた研究により、①アシドーシスによる石

灰化の著しい抑制、②アシドーシスによる c-Jun mRNA 発現の抑制、③アシドーシスによる OPG mRNA 発現および OPG タンパク質発現の促進、④c-Jun siRNA を用いた c-Jun mRNA 発現の抑制による OPG タンパク質産生の促進、⑤c-Jun mRNA 発現の抑制による石灰化の抑制、⑥OPG siRNA を用いた OPG mRNA 発現の抑制による石灰化の促進、を見出している。また、マウスの骨芽細胞を用いた研究においても、アシドーシスと同様に、OPG タンパク質の添加による石灰化の抑制を観察している。

これらの研究成果は、ヒトおよびマウス骨芽細胞において、アシドーシスが石灰化を抑制することを示し、その機構に c-Jun と OPG タンパク質が関与し、c-Jun の抑制と OPG タンパク質の産生促進を介している事を示している。すなわち、骨芽細胞による石灰化が細胞外の OPG タンパク質により影響を受けていること、および骨芽細胞における OPG 産生に核内の AP-1 分子が関わっていることが示唆されている。また、骨芽細胞における OPG が、従来から知られている破骨細胞形成の制御に加え、骨芽細胞自身の石灰化制御にも関わっている可能性を指摘している。

以上、本論文はアシドーシスによるヒト骨芽細胞の OPG タンパク質産生の促進が骨芽細胞における石灰化を抑制し、さらに OPG タンパク質の添加がアシドーシスと同様に石灰化を抑制することを認め、石灰化と OPG との関連性を明らかにしている。このことは RANK-RANKL システムが *in vitro* で血管の石灰化を引き起こすことが報告される中、RANKL の新たな生理機能

(論文審査の要旨)

No.3.....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

を想起させ、OPGが石灰化に関わるRANKL作用の「おとり受容体」として作用している可能性を示唆している。この知見は歯科薬理学、口腔生化学、歯科矯正学ならびに関連諸学科に寄与するところが大きいと考えられ、博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。

平成26年 1月15日