

病的骨破壊の特異的制御を目指して：炎症性サイトカインIL-1 β 刺激下で形成される破骨細胞は病的に活性化された破骨細胞である

白鳥, 卓麻

<https://hdl.handle.net/2324/1806944>

出版情報：九州大学, 2016, 博士(歯学), 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開(3)

氏 名	白鳥 卓麻			
論 文 名	病的骨破壊の特異的制御を目指して 炎症性サイトカイン IL-1 β 刺激下で形成される破骨細胞は病的に活性化された破骨細胞である			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中西 博
	副 査	九州大学	教授	清島 保
	副 査	九州大学	教授	前田 英史

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスが保たれる事によって骨の健康が維持されている。破骨細胞は造血幹細胞由来の細胞であるが、骨リモデリングの中心的役割を担うとともに、血管形成や造血系、免疫系の調節においても重要な役割を演ずることが知られている。関節リウマチや歯周病による炎症性環境下では多くの破骨細胞が動員され病的な骨破壊を生じる。近年、破骨細胞を標的とする優れた骨吸収抑制剤が開発され、広く用いられるようになってきたが、骨リモデリングに必須の正常な破骨細胞の働きも抑制してしまうため、これらの薬剤の長期投与による副作用が懸念されている。正常な破骨細胞と病的に機能亢進した破骨細胞の違いを見出すことが出来れば、病的な骨破壊を起こす破骨細胞のみを制御することが可能となり、正常な骨改造を温存した、安全な骨代謝制御法を開発することができる。そこで本研究は、*in vitro*において病的環境を設定し、病的環境下で分化誘導した破骨細胞と正常な破骨細胞の違いを明らかにすることを目的に詳細な解析を行った。

その結果、病的環境として M-CSF+RANKL+IL-1 β の条件下で形成された破骨細胞に非常に高い吸収機能を見出した。この骨吸収能の高い破骨細胞を病的活性化破骨細胞 (PAOC) として解析を進めた。PAOC は正常破骨細胞に比べ、プロトン産生能と骨吸収能が顕著に亢進していた。一方、正常破骨細胞の最終分化 (活性化) にインテグリン β の活性化に必要な蛋白質 kindlin-3 が必須であることが知られている。PAOC における kindlin-3 と talin の発現をウエスタンブロッティングにより検討したところ、両蛋白質の顕著な発現低下が認められた。PAOC の細胞表面分子の発現パターンの変化を解析する目的で全ての破骨細胞膜表面蛋白質をビオチン標識しウエスタンブロッティングを行い、アビジン-HRP で検出した。この方法により \pm IL-1 β で細胞膜表面に発現している分子の違いを比較したところ、膜表面分子の 48~63kDa の付近に、IL-1 β 刺激により誘導されるバンドが検出された。また、35kDa 付近には IL-1 β より抑制されるバンドが確認された。

以上の結果から、IL-1 β 存在下で形成された PAOC は異常に高い骨吸収能を有し、骨吸収の機能発現過程において正常破骨細胞とは異なるシグナル伝達経路を使用することを示した。このことから、PAOC は正常破骨細胞とは異なるポピュレーションを形成しており、新規の骨吸収抑制のターゲットとなり得る可能性を示唆した。従って、博士 (歯学) の学位授与に値する。