

## 骨折治癒過程におけるTRPV4チャネルの関与

沖, 雄二

<https://hdl.handle.net/2324/1806957>

---

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	沖 雄二			
論 文 名	骨折治癒過程における TRPV4 チャネルの関与			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	重村 憲徳
	副 査	九州大学	教授	清島 保
	副 査	九州大学	教授	中西 博

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨のホメオスタシス維持には細胞内外のカルシウムが重要な役割を果たしている。TRPV (transient receptor potential vanilloid) チャネルはカルシウム透過性の高い非選択的陽イオンチャネルである。そのメンバーのひとつである TRPV4 は温度や伸展刺激、低浸透圧などで活性化することが知られている。さらに、近年、ヒト TRPV4 の遺伝子変異が原因で発症する疾病において低身長や軟骨異形成、関節異常などがみられることから、TRPV4 は軟骨細胞および破骨細胞の分化など骨代謝にも影響することが明らかになってきた。そこで本研究では、“骨折治癒過程”というダイナミック骨・軟骨代謝変化の起こる状況下での TRPV4 の機能解明を試みた。

実験には野生型マウスと TRPV4 遺伝子欠失マウス (TRPV4KO) を用いた。マウスの膝蓋骨直下の脛骨近位端中心部に孔をあけ髄内釘ピンを挿入し、骨折作製装置により脛骨遠位端に横骨折を作製した。骨折後 7 日、14 日および 28 日後に脛骨を摘出し、高解像度  $\mu$ CT による骨折部位の三次元的解析を行うとともに組織学的な解析を行った。

脛骨の三次元再構成像解析の結果、TRPV4KO では骨折後早期の骨膜近傍の骨化が亢進していたが、修復過程後期では仮骨形成が野生型よりも遅延していた。また、TRPV4KO における骨梁の厚さ、骨梁数および骨量/組織量の値は、野生型より有意に小さかった。組織学的観察により、TRPV4KO では軟骨細胞の分化が野生型より遅れており、軟骨の配列が不整である可能性が示唆された。さらに、修復後期において野生型で骨が認められる部位に脂肪組織が多く認められることが分かった。

以上のことから、TRPV4 は骨折治癒に密接に関与しており、その遺伝子欠損により骨折の治癒が遅延する可能性が示唆された。この知見には新規性があり、博士 (歯学) の学位授与に値する。