

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	伊藤 翔太
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Overexpression of miR-125b in osteoblasts inhibits bone resorption without affecting skeletal development and improves age-related changes in bone mass and quality (miR-125b の骨芽細胞特異的過剰発現は骨格成長への影響なく骨吸収を阻害し、加齢性の骨量や骨質への変化を改善する)			
論文審査担当者			
主査	教授 寺山 隆司	印	
審査委員	教授 香西 克之		
審査委員	教授 柴 秀樹		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>骨芽細胞から出芽的に分泌される基質小胞(MV)は類骨に沈着して骨石灰化の起点となる。われわれはこのMVに破骨細胞の形成阻害作用を見出し、MV中のmiR-125bがPrdm1をターゲットに破骨細胞へ作用していることを報告した。ヒトオステオカルシンプロモーター制御下で骨芽細胞特異的にmiR-125bを過剰発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製したところ、海綿骨骨量の著しい増加を認めた。また、WTまたはTgマウス頭頂骨骨片上で骨髄マクロファージを培養したところ、Tgマウス骨片上でのみ破骨細胞形成が有意に抑制され、培養上清中から多量のmiR-125bが検出された。したがって、骨芽細胞で発現するmiR-125bはMVを介して骨基質に貯蔵され、骨吸収に伴って微小環境に放出された後、破骨細胞の形成を抑制するものと推察された。</p> <p>骨芽細胞におけるmiR-125bの過剰発現に伴う骨量増加が骨吸収抑制によるものであることから、Tgマウスでは骨の構造、質的・機能的劣化が懸念される。そこで、本研究ではTgマウスの長管骨を用い、骨量増加の過程を詳細に検討するとともに加齢あるいは骨折治癒過程における骨の構造的変化、質的・機能的変化に及ぼすmiR-125b過剰発現の影響を評価した。</p> <p>はじめに、雄マウス胎生期から生後直後の大腿骨および脛骨を組織学的に解析した。軟骨内骨化によって制御される長管骨長軸方向の成長についてはTgマウスに異常は認められなかった。骨膜性成長を評価するため、カルセイン・アリザリンレッドSによる骨二重標識を施し、骨幹中央部のモデリングおよびリモデリングを観察した。胎生16.5日(E16.5)から生後5日齢(P5)において、Tgマウスの骨膜側への骨添加、石灰化度はともにWTと同等であった。一方、骨内膜側の骨吸収はP2においてTgマウスで抑制され、これと一致して破骨細胞数が減少した。Tgマウス同骨幹中央部の骨量および骨密度はE18.5からWTと比較して高値となった。次に、10週齢、30週齢と77週齢雄の脛骨を解析し、加齢の影響を確認した。Tgマウスでは、77週齢までの海綿骨量減少率がWTマウスよりも著しく低値で、これに対応して77週齢Tgマウスの海綿骨ミネラル/マトリックス比(FTIR)、機械的強度はいずれも高値を示した。大腿骨骨折モデルにおける骨折治癒過程を組織学的に評価したところ、初期のカルス形成に両系統間の差は認められなかった。WTマウスにおいて、カルス内の軟骨は次第に骨に置換され、術後6週でカルス骨量は著しく減少した。一方、Tgマウスでは術後6週においても軟骨を含むカルスが残存し、カルスの成熟遅延が示唆された。</p> <p>以上の結果から、Tgマウスでは破骨細胞の形成が抑制されるものの、骨形成はWTと同等レベルで維持され、骨形成優位なリモデリングが進行することで骨量が増加するものと推察された。また、Tgマウスは加齢による骨質、骨強度の低下を抑制する一方で、骨折治</p>			

癒の遅延を認めた。MV を介して骨基質に蓄積された miR-125b は骨吸収に伴って微小環境中に放出されるため、miR-125b による骨吸収の抑制は一定量の骨吸収を伴うことが示唆され、その結果、骨形成優位のリモデリングが維持されるものと考えられる。これらの所見は、骨粗鬆症のための新しい治療標的の可能性を提供するものと期待される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が伊藤翔太に博士（歯学）の学位を授与することに十分な価値があるものと認めた。