

氏名(本籍) 中谷地 舞 (岩手県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 甲 第299号  
学位授与日 2014年3月22日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第1項該当者)  
学位論文題目 Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1)の  
破骨細胞形成および炎症性骨吸収に果たす役割の解明  
論文審査委員 (主査)教授 須田 直人  
(副査)教授 羽毛田 慈之  
(副査)教授 友村 明人  
(副査)教授 天野 修

### 論文内容の要旨

炎症性骨吸収疾患では局所の炎症反応により破骨細胞が活性化され骨吸収が惹起される。炎症部位では炎症性サイトカインに加えて low-density lipoprotein (LDL)などの様々な脂質の修飾が起これ、骨組織では骨形成系と骨吸収系の細胞が脂質酸化ストレスに曝される。しかし、酸化脂質とりわけ酸化脂質受容体の破骨細胞分化における役割はまだ不明な点が多い。本研究は、酸化脂質受容体の中で特に lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1)に注目し、LOX-1 knockout (KO), scavenger receptor class A (SRA) KO および野生型 (WT) マウスを用いて、LOX-1 の破骨細胞形成および炎症性骨吸収における役割を明らかにした。Soluble RANKL と M-CSF による *in vitro* の破骨細胞形成において、LOX-1 KO マウス破骨細胞は WT マウス破骨細胞と同等の破骨細胞関連分子の発現を示すにもかかわらず、WT マウスに比べ LOX-1 マウスは前破骨細胞の細胞融合が促進し破骨細胞形成が増加した。この *in vitro* の結果と一致して、LOX-1 KO マウス大腿骨の海綿骨量は WT マウスと比較して減少した。しかし、SRA 欠損は *in vitro* の破骨細胞形成に影響を及ぼさなかった。一方、頭蓋骨に LPS を局所投与し炎症性骨吸収を誘導したところ、LOX-1 KO マウスでは LPS で惹起される RANKL 発現上昇が WT マウスに比べ有意に低下し、それと平行して、破骨細胞関連分子の発現上昇および骨吸収も低下していた。これらは炎症部位での RANKL 発現が LOX-1 に依存していることを示している。また、3 遺伝子型マウスの炎症部での alkaline phosphatase mRNA の発現パターンは RANKL を含む破骨細胞関連分子の発現パターンと一致したことから、LOX-1 依存性 RANKL 発現細胞の 1 つとして骨芽細胞が考えられた。そこで、WT と LOX-1 KO マウスの頭蓋骨から骨芽細胞を分離し、WT 破骨細胞前駆細胞と共存培養して破骨細胞形成を検討した。*In vivo* の炎症性骨吸収部位での微細環境を模した条件を探る中で、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )と prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)が共存培養系で相乗的に破骨細胞形成を促進することを見いだした。この条件を踏まえ、骨芽細胞の LOX-1 発現を確認後、共存培養系で、WT 骨芽細胞と WT 破骨細胞前駆細胞を IL-1 $\beta$ と PGE<sub>2</sub>で処理することによって大きく促進した破骨細胞形成は、LOX-1 KO 骨芽細胞と WT 破骨細胞前駆細胞の共存培養系では減少した。これと一致して、骨芽細胞の IL-1 $\beta$ と PGE<sub>2</sub>処理による RANKL 発現が WT に比べ LOX-1 KO 骨芽細胞で低下した。これらの結果は炎症にตอบสนองして破骨細胞形成を支持する骨芽細胞の能力が LOX-1 欠損によって損なわれることを示唆している。以上の結果から、LOX-1 が破骨細胞形成および炎症性骨吸収における重要な因子であることを明らかにした。

### 論文審査および試験結果の要旨

本論文は、oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) の破骨細胞形成と炎症性骨吸収における役割を検討した興味深い研究である。破骨細胞による骨吸収のメカニズムにはまだ多くの不明な点があり、これらの中には新たな創薬ターゲットや歯科臨床に応用可能な内容も含まれると期待される。

本学大学院歯学研究科歯学専攻 中谷地舞に対する最終試験は、2014年1月17日、主査 須田直人教授、副査 羽毛田慈之教授、友村明人教授、天野修教授により、主論文の内容に関し種々の事項について口頭試問を実施し、合格と判定した。また、中谷地舞の語学試験は大学院入学時の語学筆記試験の結果をもって合格とした。よって、申請者 中谷地舞は博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判定した。