

ふりがな氏名	ひろた しゅういつ 廣田 秀逸
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 751 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Effect of hyaluronan on osteoclast differentiation in mouse bone marrow-derived cells cocultured with primary osteoblasts (マウス骨髄由来細胞と骨芽細胞の共培養系でのヒアルロン酸の破骨細胞分化に及ぼす影響)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第 49 巻 第 1 号 平成 27 年 4 月
論文調査委員	主査 小正 裕 教授 副査 岡崎 定司 教授 副査 今井 弘一 教授

論文内容要旨

ヒアルロン酸は様々な組織の細胞外マトリクスに存在し、分子量の違いによりその働きも様々である。

ヒアルロン酸は、変形性顎関節症患者の疼痛を軽減する治療薬として広く臨床応用されている。そこで我々は、ヒアルロン酸が骨に影響を及ぼすか明らかにするためにヒアルロン酸存在下における破骨細胞分化と骨芽細胞の動態を検索した。

本研究ではまず、初代マウス頭蓋冠骨芽細胞と骨髄由来細胞を各々の細胞数で共培養し、細胞数の違いによる破骨細胞分化への影響を TRAP 染色にて観察した。その結果、それぞれの細胞数により分化の程度に違いがみられた。そこで、最も破骨細胞形成が見られたそれぞれの細胞数にてヒアルロン酸を作用させたところ TRAP 陽性多核の細胞数が減少した。次に、破骨細胞分化抑制因子の動態として骨芽細胞の増殖を検討したところ、ヒアルロン酸存在下で骨芽細胞の増殖は促進した。破骨細胞の分化には、骨芽細胞が発現する分化誘導因子である RANKL が重要な役割を果たしている。我々は、ヒアルロン酸存在下における骨芽細胞の RANKL と OPG の mRNA 発現を調べたところ、有意な差は認められなかった。次に我々は、共培養における因子として骨芽細胞を除外するために、骨髄由来細胞のみを用いて、M-CSF と RANKL を添加し、ヒアルロン酸存在下における破骨細胞分化を観察した。その結果、破骨細胞前駆細胞単独での破骨細胞分化においても、ヒアルロン酸添加により、TRAP 陽性多核の細胞数が減少した。同様に、骨髄由来細胞のみを用いて、ヒアルロン酸存在下における細胞増殖能と接着能を観察したところ、増殖は亢進し、接着は阻害された。

以上よりヒアルロン酸は骨芽細胞と骨髄由来細胞の増殖を促進し、破骨細胞前駆細胞の接着を阻害することから、骨芽細胞と骨髄由来細胞のバランスが崩れることにより、破骨細胞形成を抑制する可能性が示された。

論文審査結果要旨

ヒアルロン酸が骨に影響を及ぼすか明らかにするためにヒアルロン酸存在下における破骨細胞分化と骨芽細胞の動態を検索したものである。

本研究ではまず、初代マウス頭蓋冠骨芽細胞と骨髄由来細胞を各々の細胞数で共培養し、細胞数の違いによる破骨細胞分化への影響を TRAP 染色にて観察した。その結果、それぞれの細胞数により分化の程度に違いがみられた。そこで、最も破骨細胞形成が見られたそれぞれの細胞数にてヒアルロン酸を作用させたところ TRAP 陽性多核の細胞数が減少した。次に、破骨細胞分化抑制因子の動態として骨芽細胞の増殖を検討したところ、ヒアルロン酸存在下で骨芽細胞の増殖は促進した。破骨細胞の分化には、骨芽細胞が発現する分化誘導因子である RANKL が重要な役割を果たしている。我々は、ヒアルロン酸存在下における骨芽細胞の RANKL と OPG の mRNA 発現を調べたところ、有意な差は認められなかった。次に我々は、共培養における因子として骨芽細胞を除外するために、骨髄由来細胞のみを用いて、M-CSF と RANKL を添加し、ヒアルロン酸存在下における破骨細胞分化を観察した。その結果、破骨細胞前駆細胞単独での破骨細胞分化においても、ヒアルロン酸添加により、TRAP 陽性多核の細胞数が減少した。同様に、骨髄由来細胞のみを用いて、ヒアルロン酸存在下における細胞増殖能と接着能を観察したところ、増殖は亢進し、接着は阻害された。

以上よりヒアルロン酸は骨芽細胞と骨髄由来細胞の増殖を促進し、破骨細胞前駆細胞の接着を阻害することから、骨芽細胞と骨髄由来細胞のバランスが崩れることにより、破骨細胞形成を抑制する可能性が示された。

以上のことから、ヒアルロン酸の骨に及ぼす影響を明らかにする作用機序の解明をした点において、本論文は博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。