



Title	RANKL-derived peptide MHP1-AcN attenuates ovariectomy-induced osteoporosis by targeting RANK and TNFR1 in mice
Author(s)	栗原, 拓也
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103092
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	栗原 拓也
論文題名 Title	RANKL-derived peptide MHP1-AcN attenuates ovariectomy-induced osteoporosis by targeting RANK and TNFR1 in mice (RANKL由来ペプチドMHP1-AcNはRANKとTNFR1を介して卵巣摘出マウスの骨量減少を抑制する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 閉経後骨粗鬆症に伴うエストロゲン欠乏は骨・骨芽細胞からのRANKL発現増加による破骨細胞の活性化や、T細胞由来のTNF α 増加に伴う骨細胞からのスクレロスチン誘導を通じ、骨形成を抑制する。我々が開発したRANKL由来ペプチドMHP1-AcNは、Toll様受容体を介した生理的な抗炎症作用と、RANKLとの競合による破骨細胞抑制作用を有する。MHP1-AcNの卵巣摘出(OVX)マウスに対する治療効果と作用機序を検証した。	
〔方法(Methods)〕 8週齢のOVXマウスに、生食もしくはMHP1-AcNを4週間(600 μ g/回、週5回)腹腔内投与群と、抗RANKL抗体を4週間(6 μ g/回、週2回)皮下投与群を作成した。大腿骨遠位部の骨微細構造を μ CTで評価し、骨組織切片の染色を実施した。さらに、3点曲げ試験および大腿骨骨幹部での骨形態計測試験を実施した。In vitroでは、マウス骨髄由来破骨細胞、MC3T3-E1骨芽細胞、SaOS-2骨細胞を用いて、MHP1-AcNの分化および細胞内シグナル伝達への影響を検討した。	
〔成績(Results)〕 MHP1-AcNはOVXによる骨量低下を抗RANKL抗体と同程度に有意に抑制した。両群とも破骨細胞数の減少を認めたが、骨芽細胞数は抗RANKL抗体群で顕著な減少したのに対し、MHP1-AcN群では維持された。さらに、スクレロスチン陽性骨細胞数はMHP1-AcN群でのみ減少した。3点曲げ試験では、MHP1-AcN群のみが仕事量と破断変位の改善を示した。また、大腿骨骨幹部において骨形成速度が維持され、皮質骨幅の改善も認められた。 In vitroでは、MHP1-AcNは破骨細胞のRANK・MAPK・NF- κ B・NFATc1シグナルと分化を抑制した。また骨細胞でSPR法よりMHP1-AcNのTNFR1への直接結合と、TRADDシグナル抑制を介してNF- κ Bの核内への移行を抑制し、スクレロスチン発現の抑制効果が示された。骨芽細胞への分化や増殖への有意な影響は認められなかった。	
〔総括(Conclusion)〕 MHP1-AcNはRANKとTNFR1への二重作用により、破骨細胞による骨吸収を抑制しつつ骨形成を維持するアンカップリング効果を示す新規骨粗鬆症治療薬としての可能性が示された。本研究により、MHP1-AcNが従来の治療薬とは異なる作用機序を持つ有望な治療選択肢となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 栗原 拓也			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	岡田 誠司 署名
	副 査	大阪大学特任教授	田中 啓之 署名
	副 査	大阪大学教授	妻木 範行 署名
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>MHP1-AcNはRANKL由来のペプチドで、RANKおよびTNFR1に対する二重作用を通じて破骨細胞の分化・活性を抑制し、同時に骨形成を維持する新規骨粗鬆症治療薬候補である。卵巣摘出マウスモデルにおいて、MHP1-AcNは骨量減少を抗RANKL抗体と同等に抑制し、破骨細胞数を低下させつつ骨芽細胞数を維持した。スクレロスチン発現も特異的に抑制され、骨形成速度や皮質骨幅、骨強度（仕事量、破断変位）も改善された。in vitroでは、RANKおよびTNFR1シグナルの阻害を介した破骨細胞分化抑制およびスクレロスチン発現抑制が確認された。</p> <p>アンカップリング機序を持つ新たな骨粗鬆症薬の候補となるMHP1-AcNの作用機序の解明を行ったことは学位の授与に値すると考えられる。</p>			