OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Senescent Cells Involved in Deterioration of Bone Microstructure by High-Frequency Parathyroid Hormone 1-34 Administration and Bone Loss
Author(s)	文, 勝徹
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/106976
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	文 勝徹
論文題名 Title	Senescent Cells Involved in Deterioration of Bone Microstructure by High-Frequency Parathyroid Hormone 1-34 Administration and Bone Loss (PTH高頻度投与による骨微細構造変化への細胞老化の関与)

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

骨粗鬆症は骨量減少と骨微細構造の破綻により骨折リスクを増大させ，高齢者で大きな臨床問題となる。副甲状腺ホルモン（PTH）は骨形成を促進する代表的な骨形成薬である一方，治療中止後に獲得骨量が急速に失われることが課題であり，その機序は十分に解明されていない。近年，加齢骨では骨芽細胞・骨細胞などの老化細胞が蓄積し，炎症性分泌（SASP）を介して骨質低下に関与することが示されているが，PTH投与が骨微小環境の細胞老化に及ぼす影響，および中止後骨量低下との関連は不明である。本研究では，PTH投与頻度の違いが若齢・高齢マウスの骨微細構造と細胞老化に与える影響を検討し，さらに老化細胞除去薬（senolytics）併用がPTH中止後骨量低下を抑制し得るかを検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

若齢（3か月齢）および高齢（18か月齢）C57BL/6Jマウスに対し，総投与量を揃えたPTHを4週間，低頻度（週5回）または高頻度（週10回）で投与した。骨形態はmicro-CTで海綿骨指標（BV/TV，Tb.N，Tb.Sp等）および皮質骨指標（Ct.Th，皮質多孔率など）を評価し，骨強度は3点曲げ試験等で解析した。血清骨代謝マーカー（P1NP，TRAcP5b），TRAP染色による破骨細胞評価，骨組織（骨芽細胞／骨細胞富化画分）でのRT-qPCR（p16INK4a，IL1α，MMP13，Ccl5等SASP因子），免疫組織化学・二重免疫染色（p16INK4aと骨芽細胞マーカーOPN）を実施した。加えて，初代骨芽細胞にPTHを添加し，mTORC1下流（S6K，4EBP1）を中心にシグナル変化を検討した。

PTHの高頻度投与は若齢・高齢ともにBV/TVとTb.Nを増加させ，Tb.Spを低下させた。一方，高齢では高頻度投与により皮質骨菲薄化，皮質多孔化増加，骨密度低下傾向を認め，TRAcP5b上昇とTRAP陽性破骨細胞増加が若齢より顕著であった。細胞老化解析では，高齢でPTH投与によりp16INK4aおよびSASP因子が頻度依存的に上昇し，p16INK4a陽性細胞は骨梁近傍に集積した。若齢では同様の老化マーカー増加は認めなかった。二重免疫染色により，高頻度PTH後にOPN陽性骨芽細胞にp16INK4a陽性が増加し，PTHが高齢骨で老化骨芽細胞を蓄積させることが示唆された。in vitroではPTHによりmTORC1経路（S6K，4EBP1）が活性化し，上流としてERK/PI3K関連変化も確認された。

次に高齢マウスに，高頻度PTH投与と同時にダサチニブ＋ケルセチン（D+Q）を週1回経口投与したところ，p16INK4a／SASP発現と老化骨芽細胞割合が低下し，皮質多孔化が改善した。P1NPは大きく変化せず，TRAcP5bは低下し，RANKL（Tnfsf11）上昇の抑制傾向とOPG（Tnfrsf11b）上昇が認められた。さらに，高齢ではPTH中止後4週間でBV/TVが急速に低下したが，D+QをPTH投与期から中止後まで継続するとBV/TV低下が抑制され，Tb.NやTb.Sp，皮質多孔化などの悪化も軽減した。若齢では中止後の骨量低下が乏しく，D+Qの明確な追加効果はみられなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

PTHは高齢骨において，海綿骨量を増加させる一方で骨芽細胞老化の蓄積とSASP亢進を伴い，破骨細胞活性化を介した皮質骨多孔化や，中止後の急速な骨量低下に関与する可能性が示された。老化細胞除去薬D+Qの併用は，老化骨芽細胞負荷と骨吸収亢進を抑え，皮質骨脆弱化の改善およびPTH中止後骨量低下の軽減に寄与した。以上より，骨微小環境の細胞老化を標的とする介入は，高齢者におけるPTH治療の安全性と効果持続性を高め，治療戦略の最適化につながる可能性がある。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　文　勝徹

	（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	岡田誠司	署名
	副　査　大阪大学教授	中田研	署名
	副　査　大阪大学特任教授	田中啓之	署名

論文審査の結果の要旨

骨粗鬆症は骨量減少と骨微細構造の破綻により骨折リスクを増大させ，高齢者で大きな臨床問題となっている．副甲状腺ホルモン（PTH）は骨形成を促進する代表的な骨形成薬である一方，治療中止後に獲得骨量が急速に失われることが課題であり，その機序は十分に解明されていない．近年，加齢骨では骨芽細胞・骨細胞などの老化細胞が蓄積し，炎症性分泌（SASP）を介して骨質低下に関与することが示されているが，PTH投与が骨微小環境の細胞老化に及ぼす影響，および中止後骨量低下との関連は不明であることに対して，PTH投与頻度の違いが若齢・高齢マウスの骨微細構造と細胞老化に与える影響を検討し，さらに老化細胞除去薬（senolytics）併用がPTH中止後骨量低下を抑制し得るかが検証された．

筆者らは，PTHは高齢骨において，海綿骨量を増加させる一方で骨芽細胞老化の蓄積とSASP亢進を伴い，破骨細胞活性化を介した皮質骨多孔化や，中止後の急速な骨量低下に関与を示した．さらに，老化細胞除去薬の併用は，老化骨芽細胞負荷と骨吸収亢進を抑え，皮質骨脆弱化の改善およびPTH中止後骨量低下の軽減に寄与した。以上より，骨微小環境の細胞老化を標的とする介入は，高齢者におけるPTH治療の安全性と効果持続性を高め，治療戦略の最適化につながる可能性が考えられた．

上記内容につき，学位論文に値するものと考えられる．