The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	生体における骨形成因子の骨軟骨組織に対する作用
Author(s)	清水, 広太
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39847
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏　　名	清　水　広　太（しみずこうた）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　12418　号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	**生体における骨形成因子の骨軟骨組織に対する作用**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　越智　隆弘 （副査） 教　授　北村　幸彦　　教　授　荻原　俊男

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

近年，単独で異所性骨化を誘導できる物質として骨形成因子：bone morphogenetic protein（ＢＭＰ）の遺伝子がクローニングされ，その生理的役割の解明や合成ＢＭＰの臨床応用が急がれている。しかし *in vivo* における合成ＢＭＰに対する局所の骨軟骨組織および全身骨格の反応性については未だ検討されていない。本研究ではマウスＢＭＰ－４遺伝子を導入した可移植性細胞を用いてＢＭＰ－４に反応して骨化を促進させる未分化細胞の局在をヌードマウスにおいて調べた。

〔方法〕

Dunn 骨肉腫由来のマウスＢＭＰ－４遺伝子を Chinese hamster ovary（ＣＨＯ）細胞に導入しＢＭＰ－４産生細胞株を樹立した。この細胞をヌードマウス大腿筋肉内，大腿骨骨髄内，頭部皮下，膝関節内，胸椎傍脊柱筋内に移植しＢＭＰ産生腫瘍を作成した。対照群としてＢＭＰ－４遺伝子を導入していないＣＨＯ細胞を同様に移植した。３週後に形成された腫瘍と隣接した骨軟骨組織を回収して組織学的に検討した。全身骨格の反応を検討するため，大腿筋肉内腫瘍移植群において全身レ線像で全脊椎長，大腿骨の骨長・骨皮質の厚さを，また血清 Ca，Ｐ値を測定し対照群と比較した。

〔成績〕

発生過程において内軟骨性骨化を経て形成される大腿骨の骨膜では軟骨増殖および骨形成が観察された（10／10）。膜性骨化で形成される頭蓋骨の骨膜では膜性骨の増殖が観察されたが（３／10），軟骨増殖はみられなかった（０／10）。膝関節の成長軟骨帯周辺部（Ranvier's groove）や脊椎棘突起の骨端部では著明な軟骨増殖を認めた（８／10，10／10）。大腿骨骨髄内，膝関節軟骨には軟骨増殖や骨形成を認めなかった。対照群ではいずれの部位においても軟骨・骨形成は観察されなかった。

全身効果については骨長・骨皮質の厚さ，血清 Ca，Ｐ値とも対照群との間に有意差はなかった。

〔総括〕

今回確立したＢＭＰ－４産生腫瘍は *in vivo* で種々の部位に固形腫瘍を形成し周辺に存在する chondro－progenitor cell や osteo－progenitor cell に働いて軟骨化，あるいは骨化を促進させることが示された。その系を用いて *in vivo* でＢＭＰ－４によって促進される骨化機序にかかわる細胞の生体内分布を検索することが可能となった。

本研究によりＢＭＰ－４の *in vivo* における主たる作用は軟骨細胞の分化増殖であること，ＢＭＰ－４に反応するchondro－progenitor cellが長管骨骨膜や成長軟骨帯周辺部，脊椎棘突起骨端部に存在することが明らかになった。また，ＢＭＰ－４は *in vivo* において骨芽細胞の分化増殖作用も有しており，長管骨や頭蓋骨の骨膜にはＢＭＰ－４に反応するosteo－progenitor cellが存在することが示唆された。

全身骨格の変化は合成ＢＭＰ－４持続投与によっては認められず，別機序によると考えられた。

論文審査の結果の要旨

骨形成因子（ＢＭＰ：bone morphogenetic protein）は従来から異所性骨形成を誘導する物質として注目されていたが，生体内作用の詳細は不明であった。本論文では著者らはマウスＢＭＰ－４を分泌するChinese hamster ovary cellをヌードマウスに移植する動物実験系を用いてＢＭＰ－４に反応して骨化を促進させるchondro－progenitor cellやosteo－progenitor cellの局在について検討した。

著者らはこれらの実験動物にＢＭＰ－４持続投与することによって長管骨骨膜にはchondro－progenitor cellとosteo－progenitor cellが存在すること，頭蓋骨骨膜ではosteo－progenitor cellのみが存在すること，成長軟骨帯周囲や胸椎椎弓棘突起の骨端部ではchondro－progenitor cellのみが存在することを見い出した。これらによってＢＭＰ－４に反応するchondro－progenitor cellやosteo－progenitor cellが骨軟骨組織によって異なった分布をしていることが示された。一方，移植されたＢＭＰ－４分泌細胞から離れている骨軟骨組織では骨や軟骨の形成がとらえられなかったことより，ＢＭＰ－４は隣接した骨軟骨組織に対してのみ作用することが示された。

今回得られた結果は生体内でＢＭＰ－４に反応する未分化細胞の局在を示し，骨格の形成機序における重要な知見を解明した。よって将来の整形外科領域におけるＢＭＰの臨床応用に寄与するところ大と考えられるので博士論文に値すると考えられる。