



Title	High oxygen tension prolongs the survival of osteoclast precursors via macrophage colony-stimulating factor
Author(s)	山崎, 直美
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54216
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、 〈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

論文審査の結果の要旨

申請者は、酸素濃度と病的な骨病変との関連を、in vivo及びin vitroの両面から検討し、以下の研究発表を行った。以前より、酸素濃度は様々な細胞の機能・分化・増殖に関わっている事が知られており、整形外科関連では軟骨芽細胞、骨芽細胞が酸素濃度により影響を受けている。今回、筆者らは血管増生を伴う病的な状態、例えば慢性関節リウマチや原発・転移の骨腫瘍、RDCなどで、非常に重篤な骨破壊が起きることに注目し、血管増生による相対的な酸素分圧の上昇が、骨吸収を行う破骨細胞に与える影響につき検討した。関節リウマチ患者の骨破壊病変組織の免疫染色にて、血管増生と酸素濃度との関連及び破骨細胞の出現を調べ、in vitroでは、通常酸素濃度下と高酸素濃度下で破骨細胞を単培養・共培養にて長期培養し、TRAP染色にて分析。また、破骨細胞及びその支持細胞のRT-PCR法により関連因子を検討し、Western blotting及びELISAにてその関連因子の存在を確認、更にin vivoでも関節リウマチ患者の病変組織を免疫染色を行った。結果は、共培養における破骨細胞前駆細胞が、高酸素濃度下では通常酸素濃度下の3倍以上の長期間にわたり観察され、破骨細胞前駆細胞の長期間の存在には、支持細胞から分泌されるM-CSFが重要である事が示唆された。M-CSFの重要性は、その中和抗体により完全に破骨細胞の形成が阻害されることで証明された。また、ヒト慢性関節リウマチ組織の免疫染色により、血管増生を認める骨破壊病変では、高酸素により誘導されるROS (Reactive oxygen species) が増加し、多数の破骨細胞の出現を認め、更に同病変におけるM-CSFの発現も上昇していた。これらの事より、血管増生を伴う骨破壊病変では、骨破壊のひとつの要因として、酸素分圧の相対的な上昇が示唆され、高酸素により支持細胞からM-CSFの分泌が増加し、血液から供給される破骨細胞前駆細胞の貯留が起り、長期間継続する破骨細胞の出現が骨破壊を引き起こすことが考えられると結論づけた。以上の内容の研究発表により、博士（医学）の学位授与に値すると考えられた。

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

酸素濃度は様々な細胞の機能・分化・増殖に関わっている事がこれまでの研究で知られており、整形外科関連では軟骨芽細胞、骨芽細胞が酸素濃度により影響を受ける事が既に証明されている。今回、我々は血管増生を伴う病的な状態、例えば関節リウマチや原発・転移の骨腫瘍、RDCなどで、非常に重篤な骨破壊が起きることに注目し、血管増生による相対的な酸素分圧の上昇が、骨吸収を行う破骨細胞に与える影響につき検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

関節リウマチ患者の骨破壊病変組織の免疫染色にて、血管増生と酸素濃度との関連及び破骨細胞の出現を検討した。in vitroでは、通常酸素濃度下と高酸素濃度下で破骨細胞を単培養・共培養にて長期培養し、TRAP染色にて分析した。また、破骨細胞及びその支持細胞のRT-PCR法により関連因子を検討し、Western blotting及びELISAにてその関連因子の存在を確認、更にin vivoでも関節リウマチ患者の病変組織を免疫染色し、確認を行った。【結果】共培養における破骨細胞前駆細胞が、高酸素濃度下では通常酸素濃度下の3倍以上の長期間にわたり観察された。RT-PCRにより、破骨細胞前駆細胞の長期間の存在には、支持細胞から分泌されるM-CSFが重要である事が示唆された。M-CSFの重要性は、その中和抗体により完全に破骨細胞の形成が阻害されることで証明された。また、ヒト関節リウマチ組織の免疫染色により、血管増生を認める骨破壊病変では、高酸素により誘導されるROS (Reactive oxygen species) が増加し、多数の破骨細胞の出現を認め、更に同病変におけるM-CSFの発現も上昇していた。

〔 総 括 〕

血管増生を伴う骨破壊病変では、骨破壊のひとつの要因として、酸素分圧の相対的な上昇が示唆された。高酸素により支持細胞からM-CSFの分泌が増加することにより、血液から供給される破骨細胞前駆細胞の貯留が起り、長期間継続する破骨細胞の出現が骨破壊を引き起こすことが考えられる。