



Title	Estradiol and Raloxifene induce the proliferation of osteoblasts through G-protein-coupled receptor GPR30
Author(s)	野田, 穂寿美
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59816
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

【143】

氏 名	野 田 穂 寿 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 3 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 25 年 1 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Estradiol and Raloxifene induce the proliferation of osteoblasts through G-protein-coupled receptor GPR30 (エストラジオールおよびラロキシフェンは G 蛋白質共役受容体 GPR30 を介して骨芽細胞を増殖させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 正 (副査) 教 授 吉川 秀樹 教 授 大藁 恵一

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

女性の更年期におけるエストロゲンの欠乏は、最も一般的な骨疾患である骨粗鬆症の主な要因である。欠乏により、骨代謝回転が高まり、骨吸収の亢進が骨形成を上回ることによって発症する。そのため、骨粗鬆症の治療の一つとして、エストロゲンによるホルモン補充療法やSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）が投与される。G-protein-coupled receptor, GPR30は、G-protein-coupled estrogen receptorと考えられているが、骨におけるGPR30の役割は確定していない。この研究の目的は、骨芽細胞由来のcell lineを用いて、骨芽細胞におけるGPR30の機能的役割を解明することである。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

estrogen receptor α (ER α)を発現していないヒト胎児由来骨芽細胞hFOB細胞株および、ER α を恒常的に強制発現させたphenotype (hfob/ER9)を用いて実験を行った。まずhFOB細胞にGPR30が発現しているかを確認した。次にestradiolとSERMの一つであるラロキシフェン（RLX）を投与し、細胞増殖効果をMTS-PMS assayにて検討した。細胞増殖に関する細胞内情報伝達経路として知られているMAPキナーゼ、PI3キナーゼが活性化するかをKinase activation assay、またGPR30のagonist, G-1を用いて検討した。ER(-)のhFOB細胞にGPR30の発現を認め、E2, RLXにより細胞増殖効果を認めた。GPR30のsiRNAによりこの増殖効果は抑制された。またE2, RLXによりERKは活性化され、その活性化はinhibitorであるPD98059により抑制された。骨芽細胞へのE2とRLXによる細胞増殖作用には、ERK pathwayとGPR30を介していることが示唆された。

〔総括(Conclusion)〕

エストロゲンやラロキシフェンによるhFOB細胞の増殖は、GPR30が関与する。この増殖効果は、少なくとも一部はMAPキナーゼ活性が関与する。この結果は、骨芽細胞におけるGPR30の新たな役割を示唆し、またエストロゲンやSERMの骨折予防効果についての更なる理解に結びつく可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、骨芽細胞由来の細胞株を用いて、骨芽細胞におけるG-protein-coupled receptor, GPR30の機能的役割を解明するため行った。GPR30は、G-protein-coupled estrogen receptorと考えられているが、この受容体を発現し、estrogen receptor α (ER α)を発現していないヒト胎児由来骨芽細胞 hFOB細胞株を用いて実験を行った。この骨芽細胞はER α 陰性であるがGPR30の発現を確認した。またエストロゲン（E2）とSERMの一つであるラロキシフェン（RLX）添加による細胞増殖効果を認めた。この細胞増殖が少なくとも一部は、GPR30、MAPキナーゼを介していた。エストロゲンの代表的な応答遺伝子であるc-Mycの発現が、E2またはRLXにより増加した。上記のE2, RLXによるMAPキナーゼを介する細胞増殖、c-Mycの発現が、GPR30を介していることをGPR30をsiRNAにてGPR30を抑制することにより確認した。この結果は、骨芽細胞におけるGPR30の新たな役割を示唆し、またエストロゲンやSERMの骨折予防効果についての更なる理解に結びつく可能性があることが考えられた。

以上により、本論文は博士論文として価値あるものと考えられる。