The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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（のだ　ほずみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５７３４　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　大薗　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の亢進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（ERα）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、ERα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（ERα）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ERα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
（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。