



Title	Oxygen ultra-fine bubbles water administration prevents bone loss of glucocorticoid-induced osteoporosis in mice by suppressing osteoclast differentiation
Author(s)	野口, 貴明
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/61633">https://hdl.handle.net/11094/61633</a>
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、<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 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	野口 貴明
論文題名 Title	Oxygen ultra-fine bubbles water administration prevents bone loss of glucocorticoid-induced osteoporosis in mice by suppressing osteoclast differentiation (酸素ウルトラファインバブル水投与は破骨細胞分化を抑制しマウスのステロイド性骨粗鬆症を改善する。)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Ultra-fine bubbles (&lt;200 nm in diameter) have several unique properties, and they are tested in various medical fields. The purpose of this study was to investigate the effects of oxygen ultra-fine bubbles (OUB) on glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) model mice.</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Prednisolone (PSL, 5 mg) was subcutaneously inserted in 6-month-old male C57BL/6J mice, and 200 <math>\mu</math>l of saline, OUB-diluted saline, or nitrogen ultra-fine bubbles (NUB)-diluted saline was intraperitoneally injected three times per week for 8 weeks the day after operations. Mice were divided into four groups; (1) control, sham-operation + saline; (2) GIO, PSL + saline; (3) GIO + OUB, PSL + OUB saline; (4) GIO + NUB, PSL + NUB saline. The effects of OUB on osteoblasts and osteoclasts were examined by serially diluted OUB medium in vitro. Bone mass was significantly decreased in GIO [bone volume/total volume (%): control vs. GIO 12.6 vs. 7.9; <math>p &lt; 0.01</math>] while significantly reserved in GIO + OUB (GIO vs. GIO + OUB 7.9 vs. 12.9; <math>p &lt; 0.05</math>). In addition, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)-positive cells in the distal femur [mean osteoclasts number/bone surface (mm<sup>-1</sup>)] was significantly increased in GIO (control vs. GIO 6.8 vs. 11.6; <math>p &lt; 0.01</math>) while suppressed in GIO + OUB (GIO vs. GIO + OUB 11.6 vs. 7.5; <math>p &lt; 0.01</math>). NUB did not affect these parameters. In vitro experiments revealed that OUB significantly inhibited osteoclastogenesis by inhibiting RANK-TRAF6-c-Fos-NFATc1 signaling, RANK-p38 MAPK signaling, and TRAP/Cathepsin K/DC-STAMP mRNA expression in a concentration-dependent manner. OUB did not affect osteoblastogenesis in vitro.</p>	
<p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>OUB prevent bone loss in GIO mice by inhibiting osteoclastogenesis.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 野口 貴明			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	吉川 秀樹
	副 査	大阪大学教授	石井 淳
	副 査	大阪大学教授	大南 東一

**論文審査の結果の要旨**

本論文は酸素ウルトラファインバブル（OUB）をステロイド性骨粗鬆症モデルマウスに投与することで骨密度低下の抑制を認めたことを報告したものである。

ウルトラファインバブル（UB：直径200nm以下）は様々な生理活性を有し近年ドラッグデリバリーの分野では非常に関心が高まっている。骨代謝において末梢に酸素を供給することは有用であることが過去に報告されており、今回その手段としてOUBを用いた。またステロイド性骨粗鬆症（GIO）治療ではビスフォスフォネート（BP）製剤の長期投与が懸念されておりBP製剤に代わる新規治療薬が望まれている。

GIOマウスにOUBを腹腔内に投与することで生食を投与した群と比べ有意に骨密度の低下を抑制した。骨組織をTRAP染色すると組織中の破骨細胞数はOUB投与で有意な減少を認めた。*in vitro*の実験においても、OUB濃度依存性に破骨細胞分化（TRAP染色・遺伝子発現・タンパク発現）と骨吸収能の有意な低下を認めた。一方、OUBは骨芽細胞分化（ALP染色・ALP活性・遺伝子発現）には有意な影響を与えなかった。OUBは骨代謝の改善効果を有することからステロイド性骨粗鬆症などの骨粗鬆症に対し有用な治療薬となり得る可能性が示唆された。

以上のことより学位論文に値すると考えられる。