

Title	がん骨転移における骨系細胞挙動に基づく異方的骨微細構造の破綻に関する研究
Author(s)	関田, 愛子
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61736
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 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

氏 名 (関 田 愛 子)

論文題名

がん骨転移における骨系細胞挙動に基づく異方的骨微細構造の破綻に関する研究

論文内容の要旨

本研究では、近年増加傾向にあるがん骨転移による骨脆弱化の要因を理解し、患者の骨機能を管理する上で有用な知見を提供することを狙いとして、がん骨転移における骨質変化を異方的骨微細構造ならびにこれと相互に影響し合う骨系細胞の挙動に注目して検討した。

第1章は序論であり、がん骨転移の社会的背景、溶骨型・造骨型転移にともなう骨量変化を引き起こす細胞分子的機構、現在広く用いられている骨量に基づいた評価・治療における問題点に言及した。さらに生体骨における異方的微細構造と骨力学機能に関する知見を踏まえた上で、がん転移骨において骨配向性に基づいた骨質評価を行う意義について述べた。

第2章では、造骨型転移における骨配向性変化と骨芽細胞挙動の関連の解明を試みた。骨芽細胞活性化を介した骨形成亢進を特徴とする前立腺癌造骨型転移マウスモデルの大腿骨において、骨量、骨基質配向性、骨力学機能、骨芽細胞の配列状態について解析を行った。コラーゲン線維および生体アパタイト (BAp) の長軸配向性の低下に加え、BAp配向度に相関した骨力学機能低下を明らかにし、がん骨転移における骨質指標としての骨配向性の有用性を示した。さらに組織解析より、骨配向性低下が骨芽細胞の配列不全に起因することが示唆された。

第3章では、溶骨型転移における骨配向性変化と破骨細胞挙動の関連の解明を試みた。破骨細胞活性化を介した骨吸収亢進を特徴とする乳癌溶骨型転移マウスモデルの大腿骨において、骨基質配向性、破骨細胞の骨吸収挙動について解析を行うと同時に、*in vitro*系にて破骨細胞の生物学的変化を調査した。乳癌影響下での破骨細胞の分化、細胞骨格構築、骨吸収活性の変化を明らかにし、この変化が主要な骨モデリングサイトである骨表面の形状制御崩壊を引き起こしていることを示した。骨形成足場の表面構造は骨芽細胞の配列制御を介して産生骨基質の配向性を決定することから、溶骨型転移において破骨細胞挙動の異常が骨配向性制御崩壊の主因である可能性が示唆された。

第4章では、異型溶骨型転移における骨配向性変化とオステオサイト挙動の関連の解明を試みた。腫瘍細胞放出因子依存的な骨基質溶解を特徴とする悪性黒色腫骨転移マウスモデルの大腿骨において、骨基質配向性、オステオサイト配向性、オステオサイトと骨基質のカップリング状態を解析した。骨基質配向性低下と同調したオステオサイト配向性低下が明らかとなり、オステオサイトと骨基質のカップリング異常とりわけosteocytic perilacunar remodeling を介した骨配向性低下の可能性が示唆された。

第5章では、骨代謝において中心的役割を担うと考えられているオステオサイトのがん影響下での機能変化を、タンパク・遺伝子発現に基づき、骨組織および*in vitro*オステオサイト分化前段階の両系において解析した。骨芽細胞分化の亢進がみられる造骨型転移のオステオサイトでは、早期分化と同時にosteocytic hypermineralizationを起こしていることが明らかとなった。さらに、石灰化関連タンパクのオステオサイト/骨基質内分布にも異常を来していたことから、オステオサイトの機能不全が周囲骨基質の構築不全を引き起こしている可能性が示唆された。

第6章では、産生骨基質の配向を直接的に決定づける骨芽細胞配列に対するがんの影響を*in vitro*系にて解析した。前出のがん種いずれにおいても、骨芽細胞配列はがんが放出する可溶性因子には左右されず、細胞同士の直接接触が骨芽細胞配列の制御不全を引き起こすことを明らかにした。

第7章では本研究を総括した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (関 田 愛 子)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	中野 貴由
	副 査	教授	藤本 慎司
	副 査	教授	荒木 秀樹
	副 査	准教授	石本 卓也

論文審査の結果の要旨

本論文は、異方性構造材料としての生体骨組織に着目し、造骨型および溶骨型のがん転移による骨の微細構造変化を材料工学的手法により明らかにしている。さらに、骨芽細胞、破骨細胞、オステオサイトといった骨系細胞の挙動を、幾何学的な制御を基軸として工学的・生物学的両手法により解析し、骨病変誘発機序の異なるがん種ごとに骨基質配向性に影響を与える因子を提示している。

第 1 章は序論であり、材料工学的視点から骨微細構造と力学機能との関連について述べている。がん転移骨の微細構造変化およびその生物学的メカニズムの解明を行う意義について、骨系細胞機能に着目しつつ明確に説明している。

第 2 章では、骨形成亢進を特徴とする前立腺がん造骨型転移骨において、骨配向性および骨力学機能の低下を明らかにしている。アパタイト配向度が骨ヤング率に対し強く相関することを定量的に示し、がん転移骨における骨質指標としての骨配向性の有用性を実証している。さらに、組織解析に基づき、造骨型転移骨における骨芽細胞の配列異常が骨基質配向性低下をもたらす要因であることを示している。

第 3 章では、破骨細胞依存的な骨吸収亢進を特徴とする乳がん溶骨型転移骨における骨配向性低下を示すとともに、破骨細胞分化、細胞骨格構築異常による破骨細胞活性の亢進を見出している。これらより、溶骨型転移骨において、破骨細胞挙動の異常にともなう骨表面形状制御の破綻が、骨配向性低下の主因である可能性を示している。

第 4 章では、がん細胞の放出する因子に依存した骨基質溶解を特徴とする悪性黒色腫溶骨型転移骨において、骨基質配向性低下と同調したオステオサイト配向性の低下を明らかにしている。さらにオステオサイトと骨基質のカップリング異常を見出すとともに、**osteocytic perilacunar remodeling** を介して骨配向性低下が引き起こされた可能性を示唆している。

第 5 章では、オステオサイト機能に関連するタンパク発現に注目し、造骨型転移骨のオステオサイトにおいて早期分化ならびに **osteocytic hypermineralization** が誘起されたことを明らかにしている。さらに、石灰化関連タンパクの骨組織内分布の異常を見出し、オステオサイトの機能不全が周囲骨基質の構築異常を引き起こす可能性を提示している。

第 6 章では、産生骨基質の配向性を直接的に決定づける骨芽細胞配列に着目し、*in vitro* がん細胞－骨芽細胞共培養系を用いることで、細胞間結合を介したがん細胞と骨芽細胞の物理的な接触が骨芽細胞配列異常を引き起こすことを実証している。

第 7 章では、本論文により得られた成果をまとめ、がん骨転移における異方性骨微細構造の破綻およびその制御因子について総括している。

以上のように、本論文は材料工学的立場から、がん転移骨の構造・機能変化およびこれに関連する骨系細胞挙動について新規概念を提唱するものであり、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

最終試験の結果の要旨及び担当者

氏 名 (関 田 愛 子)			
最終試験担当者	職 名 氏 名		
	主 査	教授	中野 貴由
	副 査	教授	藤本 慎司
	副 査	教授	荒木 秀樹
	副 査	准教授	石本 卓也

最終試験の結果の要旨

本学学位規程第 10 条の規定により、学位申請者に対して学位論文を中心とし、論文内容及びこれに関連のある科目について試問を行い、審査委員全員の協議の結果、平成 29 年 1 月 19 日合格と判定した。