OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo
Author(s)	古家, 雅之
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69435
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、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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　古家　雅之

	（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	石井 優
	副　査　大阪大学教授	大薗恵一
	副　査　大阪大学教授	熊ノ郷淳

論文審査の結果の要旨

骨の新陳代謝は、古い骨を壊す‘破骨細胞’と新しい骨を造る‘骨芽細胞’が協調して働くことにより緻密に制御されている。しかしその一方で生体内でのこの両細胞の協調、即ちコミュニケーションの実態については未だその殆どが謎のままである。そこで本研究では、骨芽細胞、破骨細胞をそれぞれ異なる色で蛍光標識したマウスを作製し、二光子励起顕微鏡を用いたイメージング技術を駆使してマウスを生きた状態で骨組織内を観察することで、両細胞の局在や動態、細胞間コミュニケーションについて検討した。また独自に開発したpH感受性蛍光プローブを用いて、両細胞のコミュニケーションが破骨細胞の骨吸収能に与える影響についても調査した。

結果、生体骨組織内で骨芽細胞と破骨細胞を同時にリアルタイムで可視化することに世界で初めて成功し、正常骨組織では、多くの場合、骨芽細胞と破骨細胞はそれぞれ別々にコロニーを形成し存在しているが、限られた領域では両細胞が直接接触しコミュニケーションをとることを明らかにした。また骨芽細胞と破骨細胞の物理的な接触が破骨細胞の骨吸収能を抑制するという新しい知見も発見した。加えて、PTH製剤の間歇的投与マウスにおいては、骨芽細胞と破骨細胞の数が増加するだけでなく、両細胞間の直接接触が有意に増加し、多くの破骨細胞の骨吸収能が抑制されていることも明らかにした。

本研究は骨芽細胞と破骨細胞の相互作用・機能連関を直接可視化した初めての成果であり、更にPTHによる骨代謝の調節機序についても新たな知見を与える骨組織・代謝制御の理解に非常に重要な研究であり、学位に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	古家　雅之
論文題名 Title	Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions *in vivo* （二光子励起生体イメージングを用いた骨芽細胞・破骨細胞コミュニケーションの解明）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

骨の新陳代謝は、古い骨を壊す‘破骨細胞’と新しい骨を造る‘骨芽細胞’が協調して働くことにより緻密に制御されている。しかしその一方で生体内でのこの2細胞の協調、即ちコミュニケーションの実際については未だ殆どが謎のままである。そこで本研究では生体骨組織内での破骨細胞・骨芽細胞の局在や動態を明らかにし、両細胞間のコミュニケーションの実態を解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

破骨細胞、骨芽細胞をそれぞれ異なる色で蛍光標識したマウスを作製し、二光子励起顕微鏡による骨イメージング技術を駆使してマウスを生きた状態で骨組織内を観察した。更に破骨細胞による骨吸収も独自に開発したpH感受性蛍光プローブを用いて同時に可視化した。またPTH製剤の間歇的投与により、骨代謝状態を変化させたマウスでも同様の実験を行った。

生体骨組織内で破骨細胞と骨芽細胞の動態を同時にリアルタイムで可視化することに成功した。正常骨組織では、多くの場合、破骨細胞と骨芽細胞は近接しても数μmの間隔を保って離れて活動しており、比較的限られた領域でのみ細胞間コンタクトを持ちながら活動する両細胞が確認できた。更にこの二状態の破骨細胞の骨吸収をリアルタイムで評価することにより、骨芽細胞との細胞間コンタクトが破骨細胞の骨吸収を抑制することを発見した。加えてPTH間歇的投与マウスでは、破骨細胞と骨芽細胞の数が増加するだけでなく、両細胞間のコンタクトが有意に増加し、多くの破骨細胞で骨吸収が抑制されていることが明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

世界で初めて生体骨組織内での破骨細胞・骨芽細胞間の細胞間コンタクトの存在を証明し、骨芽細胞がコンタクトを介して破骨細胞の骨吸収を抑制するという新たなメカニズムを明らかにした。また本メカニズムはPTH製剤の間歇的投与による骨量増加効果に寄与していることが示唆された。