

Title	ONO-1301 enhances in vitro osteoblast differentiation and in vivo bone formation induced by bone morphogenetic protein
Author(s)	金山, 完哲
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69437
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金山 完哲	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 吉川 秀樹 吉川 秀樹 副 査 大阪大学教授 大藪 恵一 大藪 恵一 副 査 大阪大学教授 菅本 一臣 菅本 一臣
	論文審査の結果の要旨
	<p>Prostaglandinは各受容体に作用し骨代謝を含む様々な生物学的活動に影響を及ぼし、Prostaglandin I2は骨組織にも多く発現していることが知られている。ONO-1301 は、トロンボキサン合成酵素阻害作用を有するprostacyclin IP receptor agonistである。ONO-1301 はVEGFやHGFといった内因性増殖因子の発現を誘導する作用により組織再生を促す効果を有することが知られている。骨形成タンパクであるBMPはTGFスーパーファミリーに属し、骨形成を誘発することが知られているが、近年高濃度・高用量に伴う異所性骨化や骨融解、炎症惹起などの副作用が問題となっており、その必要量低減方法が求められている。今回、BMPとONO-1301併用による骨分化・増殖に対する影響を検討したところ、ONO-1301はBMP併用で増強するin vitroでの骨芽細胞分化促進作用を有し、in vivoではBMP併用にて骨形成増強作用が確認された。本研究発表は、ONO-1301がBMPの必要量を低減することで副作用を低減しつつ骨形成を増幅させる可能性が示唆された内容であり、博士（医学）の学位授与に値すると評価した。</p>

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	金山 完哲
論文題名 Title	ONO-1301 enhances in vitro osteoblast differentiation and in vivo bone formation induced by bone morphogenetic protein (ONO-1301はin vitroで骨芽細胞分化を促進しin vivoでBMP誘導新生骨形成を促進する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Prostaglandinは各受容体に作用し骨代謝を含む様々な生物学的活動に影響を及ぼし、Prostaglandin I₂ (PGI₂)は骨組織にも多く発現していることが知られている。ONO-1301は、トロンボキサン合成酵素阻害作用を有するprostacyclin IP receptor agonistである。ONO-1301はVEGFやHGFといった内因性増殖因子の発現を誘導する作用により組織再生を促す効果を有することが知られている。BMPはTGFスーパーファミリーに属し、骨形成を誘発することが知られているが、近年高濃度・高用量に伴う異所性骨化や骨融解、炎症惹起などの副作用が問題となっており、その必要量低減方法が求められている。今回、BMPとONO-1301併用による骨分化・増殖に対する影響をin vitro、in vivoで検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>In vitroは、primary osteoblast culture, ST2, C2C12, C3H10T1/2, MC3T3-E1をBMP-2(0, 50, 100 ng/ml)およびONO-1301(0, 10⁻⁷, 10⁻⁶ M)の条件下(計9群)においてALP活性およびWST-1試験を行った。In vivoの検討では、マウス広背筋筋膜下BMPベレット移植モデル(BMP-2 1μg / 3μg ± ONO-1301)での術後3週骨化定量、ラット脊椎固定モデル(BMP-2 1μg ± ONO-1301)でのμCTを用いた骨形成・癒合評価(6週まで毎週)および組織学的評価を実施した。結果、ONO-1301単独投与はprimary osteoblastおよびST2においてALP活性を有意に増強させた。また、BMP併用によりprimary osteoblast、ST2、MC3T3-E1およびC2C12においてALP活性を有意に増強させた。WST-1試験においてONO-1301による細胞増殖への影響を認めなかった。In vivoでは、マウス広背筋筋膜下移植モデルにおいてBMP 1μg併用群でONO-1301併用はbone volumeを有意に増加させた。BMP 3μg併用群では、有意差は認めなかった。ラット脊椎固定モデルにおいては、ONO-1301投与により骨癒合促進を認め、4、5週で有意に骨形成増加を認めた。組織学的評価では、新生骨の血管数含め、ONO-1301の有無で有意差は認めなかった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>ONO-1301はBMP併用で増強するin vitroでの骨芽細胞分化促進作用を有し、in vivoではBMP併用にて骨形成増強作用が確認された。近年BMP/Smad経路と異なってWnt/β-catenin経路を制御する経路にPGI₂が関与していることが報告されている。また、新生骨形成には血管新生が重要であり、VEGFやHGFを産生誘導することからもONO-1301がBMP誘導新生骨形成の促進に寄与した可能性が考えられた。</p>	