OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Anti-Siglec-15 antibody suppresses bone resorption by inhibiting osteoclast multinucleation without attenuating bone formation
Author(s)	塚﨑, 裕之
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85352
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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	塚崎　裕之
論文題名 Title	Anti-Siglec-15 antibody suppresses bone resorption by inhibiting osteoclast multinucleation without attenuating bone formation （抗Siglec-15抗体は骨形成を阻害することなく破骨細胞の多核化を阻害して骨吸収を抑制する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

高齢化社会において骨粗鬆症患者は増加傾向にある。骨吸収抑制薬は骨吸収を抑制することで骨量増加させるが、それに伴い骨回転を低下させてしまい、また長期間の使用に伴う顎骨壊死や非定型大腿骨骨折の副作用が報告されている。Siglec-15は破骨細胞分化のマスター転写因子であるNFATｃ１の上流に位置するITAMシグナルを構成する分子の一つである。抗Siglec-15抗体は破骨細胞分化を抑制することが知られており新規骨吸収抑制薬として期待されている。今回我々は、抗Siglec-15抗体のエストロゲン骨量減少に対する薬効評価を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

C57/B6J（メス、8-12週齢）を偽手術群（Sham群）、卵巣切除＋Control IgG群（OVX群）、卵巣切除＋Risedronate群（RIS群）、卵巣切除＋抗Siglec-15抗体群（Siglec群）の4群に分けた。卵巣切除/偽手術翌日より薬剤投与を開始し、術後4週で骨量をμCTで評価した。Siglec群では濃度依存性に大腿骨・腰椎いずれも骨量が増加していた。つづいて骨形態計測で組織学的評価を行った。侵食面はRIS群よりもSiglec群で有意に減少しており抗Siglec抗体はRisedronateよりも強力に骨吸収を抑制していることが明らかになった。核数に注目すると、単核破骨細胞数はRIS群とSiglec群の両者で減少する一方、多核破骨細胞数はRIS群よりもSiglec群において有意に減少していた。骨形成の低下を反映してRIS群ではMARおよびBFRがCtrl群より低下していたが、Siglec群ではいずれもRIS群よりも有意に上昇しており骨形成が維持されていることがわかった。続いて骨芽細胞を水色に、破骨細胞を赤色に蛍光標識したマウス(Col1a1(2.3)-ECYP/ TRAP-tdTomato)について頭蓋骨骨髄のin vivo imagingを行った。Siglec群は破骨細胞の細胞形態変化が活発であり非吸収型破骨細胞（N型）破骨細胞の割合が多いことがわかった。続いて、骨吸収に伴う酸を感知するPH応答プローブを用いることで、Siglec群は骨吸収活性が低いことがわかった。

〔総　括(Conclusion)〕

抗Siglec-15抗体は破骨細胞の多核化を阻害することで骨吸収活性を低下させ、強力に骨吸収を抑制していた。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　塚﨑　裕之

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学特任教授	田中 啓之
副　査	大阪大学教授	中田 研
副　査	大阪大学寄附講座教授	夢本 一夏

論文審査の結果の要旨

高齢化社会において骨粗鬆症患者は増加傾向にある。Siglec-15は破骨細胞分化のマスター転写因子であるNFATｃ１の上流に位置するITAMシグナルを構成する蛋白で、破骨細胞分化に関与することが知られている。著者らは抗Siglec-15抗体がエストロゲン骨量減少を阻害することを示した。また骨形態計測によりSiglec群で多核破骨細胞数が特に減少しており、Siglec-15が細胞融合と多核化に直接関連する可能性が示唆された。骨形成について、低回転を反映してリセドロネート群ではMARおよびBFRがCtrl群より低下していたが、Siglec群ではいずれも高値が維持されており、骨吸収を抑制するにも関わらずカップリングが維持され、骨形成が保たれていた。頭蓋骨骨髄のin vivo imagingにより骨芽細胞と破骨細胞の接触がそのカップリング機構に関連している可能性が示唆された。骨粗鬆症治療の臨床現場を念頭に置いた基礎研究であり、学位に値すると考える。