The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prostaglandin EP4 Selective Agonist AKDS001 Enhances New Bone Formation by Minimodeling in a Rat Heterotopic Xenograft Model of Human Bone
Author(s)	Ukon, Yuichiro
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89483
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	右近　裕一朗
論文題名 Title	Prostaglandin EP4 Selective Agonist AKDS001 Enhances New Bone Formation by Minimodeling in a Rat Heterotopic Xenograft Model of Human Bone (新規EP4 agonist AKDS001はヒト骨組織においてminimodelingによる骨形成を促進する-ラットxenograftモデルによる検証-)

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Purpose)〕

Prostaglandin E2は，その受容体の一つであるEP4を介して骨形成作用を有する．本研究の目的は，ヒト骨xenograftモデルを確立し，EP4アゴニスト (AKDS001) のヒト骨，ヒト細胞に対する作用を解明する事である．

[方法(Methods)]

Xenograftモデルでは6週齢免疫不全ラットと60-80代患者の腰椎椎弓部分切除術余剰骨を用いた．余剰骨を粉砕し，2週間の培養を行った後，骨をチューブに充填してラット1匹の筋膜下に12個ずつ移植し，薬剤を投与した．術後4週で評価を行った．1患者から作成した12個のサンプルをラット1匹の筋膜下に移植したBlank MS (n=6個) とAKDS001 MS 1.0 mg/mL (n=6個) の比較試験では，組織学的評価，μCT解析，骨形態計測を行った．1患者から作成した24個のサンプルをラット2匹の筋膜下に12個ずつ移植したBlank MS (n=6個) とAKDS001 MS 0.1, 0.3, 1.0 mg/mL (各n=6個) の濃度依存性試験では，骨形態計測を行った．in vitroにおいてヒト間葉系幹細胞,ヒト破骨細胞前駆細胞を用いて骨芽細胞および破骨細胞への分化に対するAKDS001の作用を評価した．

[成績(Results)]

組織学的評価では，いずれの群でもヒト由来骨芽細胞の残存を確認した．μCT解析では，AKDS001投与群で新生骨の増大を認めた．骨形態計測では，AKDS001投与群において新生骨の増大，骨芽細胞数と骨芽細胞面の増加，骨形成速度と石灰化速度の増加，移植骨部における破骨細胞数と破骨細胞面の減少を認めた．さらに，骨形成の様式はremodelingから，minimodelingに変化していた．濃度依存性試験の骨形態計測では，低用量でも骨芽細胞および骨形成速度の増加と破骨細胞の減少が見られ，濃度依存的に新生骨量も増加した．また，in vitroにおいてもAKDS001はヒト骨芽細胞への分化を促進し，ヒト破骨細胞への分化を抑制した．

[総括(Conclusion)]

EP4アゴニストは自家骨移植と併用することにより，骨形成を促進する新規骨形成促進剤となり得る．

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）右近　裕一朗

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	岡田誠司
	副　査	大阪大学教授	妻木範行
	副　査	大阪大学特任教授	田中啓之

論文審査の結果の要旨

申請者らは骨形成作用を持つプロスタグランジンE2受容体の1つであるEP4に着目した．ヒト骨Xenograftモデルを確立し，EP4アゴニスト（AKDS001）のヒト骨，ヒト細胞への作用を解明することを目的とした．手術余剰骨を粉砕し，前培養を行ったサンプルを移植することで，均質で安定なヒト由来骨芽細胞による骨形成が観察された．また，EP4アゴニスト（AKDS001）が破骨細胞への分化を抑制し，移植骨の骨吸収を抑制すると同時に，骨芽細胞への分化を促進し，骨形成を促進させることが明らかとなった．さらに，骨形成の様式はEP4アゴニスト（AKDS001）投与により骨吸収が先行するremodelingから，骨吸収を伴わないminimodelingに変化した．本研究は，EP4アゴニスト（AKDS001）が自家骨移植と併用することにより，骨形成を促進する新規骨形成促進剤となり得ることを示し、今後のEP4アゴニスト（AKDS001）創薬にむけての礎となるものであり，学位に値するものと認める。