

## 骨芽細胞系列細胞のビタミン D 受容体は, in vivo において 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ の骨吸収促進活性に必須である

森 智紀

松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座  
(主指導教員: 中道 裕子 講師)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士学位申請論文

The vitamin D receptor in osteoblast-lineage cells is essential  
for the proresorptive activity of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  in vivo

TOMOKI MORI

*Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral Medicine,  
Matsumoto Dental University  
(Chief Academic Advisor : Assistant Professor Yuko Nakamichi)*

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,  
Matsumoto Dental University, for the degree Ph.D. (in Dentistry)

我々は以前, 活性型ビタミンD3 [1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ ] 製剤であるエルデカルシトールの薬量の投与は, 骨吸収を抑制することで, 骨量を増加させることを報告した. この骨吸収抑制効果は, 骨芽細胞系列細胞のビタミン D 受容体 (VDR) を介することを明らかにした. 本研究において我々は, 骨芽細胞系列細胞特異的 VDR 欠損 (Ob-VDR-cKO) マウスを用いて, 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  の大量投与によって誘導される骨吸収促進が骨芽細胞系列細胞の VDR を介するか否かを調べた. 4日間の野生型マウスへの1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  (5  $\mu$ g/kg 体重/日) 投与は, 骨における破骨細胞数を増加させ, 骨吸収マーカーである I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (C-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen, CTX-I) の血清濃度を上昇させた. 骨吸収促進は, 血清カルシウム (Ca) 値, 線維芽細胞増殖因子23 (Fibroblast Growth Factor, FGF-23) 値の上昇と, 体重の減

少を伴っていた. このことは, 中毒量の1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ は, 骨吸収促進と高 Ca 血症を誘導することを示している. 対照的に, 野生型マウスへの抗 Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) 中和抗体前投与は, 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  が誘導する血清 CTX-I, Ca および FGF23値の上昇を抑制した. また, 抗 RANKL 中和抗体前投与は, 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  が誘導する体重減少を抑制した. 抗 RANKL 中和抗体前投与マウスの所見と一致して, 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  を Ob-VDR-cKO マウスに大量投与しても, 破骨細胞数, 血清 CTX-I 値, 血清 Ca 値, 血清 FGF-23値は, 有意に上昇せず, また体重も減少しなかった. 以上, 本研究において, 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  の大量投与による骨吸収促進, 血清 Ca 値上昇および毒性作用は, 骨芽細胞系列細胞の VDR を介して発揮されることを明らかにした.