

学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	小林 明人		
学 位 論 文 名	アディポネクチンの欠損では骨代謝の低下により下顎骨密度は増加する (Adiponectin knockout increases mandibular bone mineral density due to reduced bone metabolism)		
論文審査委員	主査：	松本歯科大学 准教授	中村 美どり (印)
	副査：	松本歯科大学 教授	吉成 伸夫 (印)
	副査：	松本歯科大学 准教授	田所 治 (印)
	副査：		(印)
	副査：		(印)
	副査：		(印)
最 終 試 験	実施年月日	2015 年 12 月 14 日	
	試験方法	□答 ・ 筆答	
学位論文の要旨			
<p>【目的】アディポネクチンは脂肪から分泌されて血中に存在するホルモンであるが、その多寡と作用時間が下顎骨に及ぼす影響は不明である。そこで、本研究では持続的なアディポネクチンの欠如が下顎骨に及ぼす影響を調べた。</p> <p>【方法】10, 40 週齢の雄マウスのワイルドタイプ (WT) ・アディポネクチンノックアウト (KO) を各々5匹用い、テトラサイクリンとカルセインによる骨二重標識を行った。DXA により下顎骨体部骨密度を、pQCT を用いて第一・二臼歯間断面の海綿骨と下顎下縁皮質骨の骨密度を測定した。40 週齢では、pQCT 測定部の非脱灰薄切切片を作成し、海綿骨部と皮質骨部の骨形態計測を行った。統計解析は骨密度では二元配置分散分析を行い、多重比較には Bone ferroni 解析を用い、さらに各週齢の群間差の解析は unpaired t 検定を用いた。骨形態計測の結果は F 検定の後に unpaired t 検定または Mann-Whitney' s U 検定を行った。</p> <p>【結果】下顎臼歯骨体部骨密度、下顎第一・二臼歯間の海綿骨と皮質骨の骨密度は 40 週齢の KO 群で有意に高かった。しかし、下顎骨面積では群間差を認めなかった。蛍光顕微鏡所見では、骨新生部である二重標識部は海綿骨、皮質骨ともに KO 群では明らかに少なかった。</p> <p>海綿骨の骨形態計測では骨量に群間差を認めなかったが、類骨量、骨芽細胞数、骨芽細胞面、補正石灰化速度、骨形成速度、骨吸収速度は KO 群で有意に低かった。しかし、破骨細胞数、骨吸収面には群間差を認めなかった。</p> <p>皮質骨の骨形態計測では、骨量は KO 群で有意に多かった。皮質骨の骨内膜面では骨芽細胞数、二重標識幅、補正石灰化速度、骨形成速度、骨吸収速度が KO 群で有意に低かった。また、破骨細胞数は KO 群で有意に多かったが骨吸収面では群間差を認めなかった。</p> <p>【考察】KO 群での海綿骨骨密度の増加は、骨芽細胞数と骨形成速度の低下、骨吸収速度の低下を認めたことから、低骨代謝回転型の発現によって、石灰化が進行した成熟骨の割合が増加したためと考える。</p> <p>KO 群での皮質骨骨密度増加の理由は、時間の経過に伴う骨形成速度の低下に由来した低骨代謝回転型の発現によって増加した骨量を保ちつつ、以前からある骨の石灰化が進行した結果、成熟骨の割合が増加したためと考える。</p>			

学位論文審査結果の要旨	
<p>本学位申請論文は、新しい生体由来因子による骨粗鬆症の新規治療薬の開発を目的に、アディポネクチンの下顎骨の海綿骨と皮質骨に及ぼす影響を、ノックアウトマウス (KO) の骨密度測定と骨形態計測の解析によって検討したものであり、研究の目的、論点は明確である。</p> <p>研究結果として、40 週齢において下顎骨の重量は KO で有意に高く、骨体部骨密度・海綿骨・皮質骨とも KO で有意に高かった。</p> <p>骨形態計測では、海綿骨の類骨成熟期間が KO で有意に高く、皮質骨では破骨細胞数が KO で有意に高かった。海綿骨の骨芽細胞面・骨芽細胞数・類骨量・補正石灰化速度・骨形成速度・骨吸収速度が KO で有意に低く、皮質骨では骨芽細胞数・補正石灰化速度・二重標識幅・骨形成速度・骨吸収速度が KO で有意に低かった。</p> <p>以上の結果から、長期的・持続的なアディポネクチンの欠損は、骨形成速度の低下に働き、成熟骨の割合が増加することによって下顎骨骨密度の増加を示すという結論に至っており、結果およびこれに続く考察、結論は明確である。</p> <p>また、本研究は愛知医科大学動物実験委員会の承認を受け、愛知医科大学動物実験規定に従って行われている。</p> <p>本論文は、本学大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学専攻の学位論文として、基礎歯科医学のみならず、将来的に臨床分野への応用につながる可能性を含んだ意義のある研究であると評価した。以上により、本論文に学位論文としての価値を認めた。</p>	
最終試験結果の要旨	
<p>学位申請論文を元に、申請者の研究に関する基礎知識および研究内容に関する最終試験を口頭により行った。主要な質問事項は以下の通りである。(順不同)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 骨密度および骨形態計測を行った部位について、海綿骨と歯槽骨の境界を説明せよ。2. アディポネクチンノックアウトマウスは、外的刺激または時間的要因によって、部分的にレスキューされることはないか。3. 骨形態計測のデータのうち、考察で論じられている骨梁数のデータが示されていないことを説明せよ。4. アディポネクチンノックアウトマウスにおける上顎骨の解析について説明せよ。5. 参考文献 6) Shinoda Y et.al. J Cell Biochem, 2006. の内容について説明せよ。6. 二重標識に用いる標識剤とそのスケジュールについて説明せよ。7. アディポネクチンは、骨以外の全身的な病態に関してどのような作用があるか。8. アディポネクチン補充により、インスリン抵抗性が改善するが、これはなぜか。9. アディポネクチンを骨芽細胞特異的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウスは作製されているか。10. pQCT の使用方法について説明せよ。 <p>以上の質問に対して、申請者は最新の文献的知見も踏まえて適切な回答した。また、申請者は、実験より得られた結果に対して適切な考察が行える専門的知識があり、博士課程修了者として十分な知識と学力を有しているものと判断された。本審査委員会は、申請者を博士 (歯学) として十分な学識を有するものと認定、一部テーシスの訂正を行った上で、最終試験合格との結論に至った。</p>	
判 定 結 果	<div><div>合格</div><div>・</div><div>不合格</div></div>

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を () を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を () を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。