

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	中村 圭吾		
学位論文名	骨形成抑制因子であるスクレロスチン欠損マウスにおける BMP-2 誘導性異所性骨の解析 (Analysis of BMP-2-induced ectopic bone in sclerostin-deficient mice)		
論文審査委員	主査:	松本歯科大学 教授	中村 浩彰
	副査:	松本歯科大学 教授	各務 秀明
	副査:	松本歯科大学 教授	田口 明
	副査:		
	副査:		
	副査:		
最終試験	実施年月日	2020 年 12 月 18 日	
	試験方法	□答 ・ 筆答	
学位論文の要旨			
<p>【目的】 骨細胞が発現するスクレロスチンは Wnt シグナル伝達を抑制して骨形成を阻害するタンパク質である。本研究は、スクレロスチン欠損マウスを用いて、BMP 誘導性異所性骨を経時的に観察し、再生骨の形成、維持におけるスクレロスチンの役割について明らかにすることを目的としたものである。</p> <p>【方法】 Sost-Green レポーターマウスから Sost 遺伝子ホモ欠損マウスを作製し、スクレロスチン欠損マウスと Wild マウスに BMP-2 含有コラーゲンペレットを大腿骨内側の筋膜下に移植した。移植後 14 日、28 日に組織を摘出し、マイクロ CT および組織学的に比較検討した。また、移植後 7 日、10 日、14 日、28 日の試料を用いて real-time RT-PCR 解析を行った。</p> <p>【結果】 Sost-Green レポーターマウスにおいて Zs-Green の蛍光反応は骨細胞でみられ、その発現は免疫組織学的にスクレロスチンタンパク局在と一致した。Sost 遺伝子ホモ欠損マウスでは蛍光反応を示す骨細胞にはスクレロスチンタンパク局在は認められず、Sost 遺伝子が欠損していることが確認できた。スクレロスチン欠損マウスにおける BMP 誘導性異所性骨は、Wild マウスと比較して骨量、骨塩量が多くみられた。また、移植 28 日後のスクレロスチン欠損マウスの異所性骨は外殻が厚く、内周長と外周長の計測結果から、内側に向かって骨が増加していることがわかった。さらに、Real-time RT-PCR の結果から、骨芽細胞分化マーカーである Sp7、Alpl、Colla1 発現はスクレロスチン欠損マウスにおいて増加傾向を示した。免疫組織化学的に ALP 陽性細胞、β-カテニン陽性細胞を定量したところ、有意差は認められなかったがスクレロスチン欠損マウスにおいて細胞数の増加がみられた。一方、破骨細胞数および破骨細胞マーカー遺伝子である Acp5、Ctsk の発現量に差は認められなかった。</p> <p>【考察】 スクレロスチン欠損マウスにおける BMP 誘導性異所性骨は、Wild マウスに比べ骨量が多く、外殻が厚い皮質骨が維持されることから、スクレロスチン欠損マウスでは骨形成が促進されていると考えられた。スクレロスチン以外の因子が代償性に働く可能性は否定できないが、抗スクレロスチン抗体が、歯周治療における再生骨の増加、維持に有用であることが示唆された。</p>			

学位論文審査結果の要旨	
<p>本研究はスクレロスチン欠損マウスにおける BMP 誘導性異所性骨は Wild マウスと比較して、骨量が多く、外殻の皮質骨が厚いことを形態学的に明らかにしたものである。この現象は骨粗しょう症治療薬として使用されている抗スクレロスチン中和抗体による効果に相当するものである。骨芽細胞系マーカー発現には real-time RT-PCR 解析では有意差は認められないもの、スクレロスチン欠損マウスにおいて上昇傾向を示した。スクレロスチンは骨芽細胞系細胞の Wnt シグナル伝達を阻害することにより骨形成を促進することから、骨再生治療において抗スクレロスチン抗体投与が、再生骨の増量と維持に効果がある可能性を示唆している。</p> <p>本研究成果は基礎的研究から歯科臨床へ多くの示唆を与えることから、本論文は博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。</p>	
最終試験結果の要旨	
<p>申請者の学位申請論文について、研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄および研究成果の今後の展開などについて、口答による試験を行った。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本論文の新規性について2. スクレロスチン欠損マウスを用いて BMP 誘導性異所性骨を解析した理由について3. ARCH 試験の結果に対する考察について4. スクレロスチンの骨吸収に対する作用について5. 骨内膜側への骨形成について6. 統計解析について7. 本研究結果にも基づく再生医療への応用法について8. スクレロスチンを標的とした治療薬の可能性について9. 抗スクレロスチン抗体の全身および局所投与の問題点について <p>質問事項に対し文献的知識を踏まえて、適切な回答があった。また、申請者は本研究に用いた形態学的手法、細胞生物学的手法を習得しているとともに、本研究の臨床的意義や発展性についても理解していることから、本審査会は本申請者が博士(歯学)として十分な学力および見識を有するものと判断し、最終試験を合格と判定した。</p>	
判 定 結 果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 ・ <input type="checkbox"/> 不合格

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。