

## 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   | 森 智紀  |                 |
| 学位論文名   | 骨芽細胞系列細胞(骨芽細胞と骨細胞)内のビタミン D 受容体は、in vivo における活性型ビタミン D <sub>3</sub> の骨吸収促進作用に不可欠である (The vitamin D receptor in osteoblast-lineage cells is essential for the proresorptive activity of 1 $\alpha$ ,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> in vivo) |                 |
| 論文審査委員  | 主査:   | 松本歯科大学 教授 平岡行博  |
|   | 副査:   | 松本歯科大学 教授 各務秀明  |
|   | 副査:   | 松本歯科大学 教授 十川紀夫  |
|   | 副査:   |                 |
|   | 副査:   |                 |
|   | 副査:   |                 |
| 最終試験  | 実施年月日   | 2021 年 1 月 12 日 |
|   | 試験方法  | 口答 ・ 筆答         |
| 学位論文の要旨   |   |                 |
| <p><b>【目的】</b></p> <p>活性型ビタミン D<sub>3</sub> [1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] は、血清カルシウム (Ca)、リン (P) レベルを調節するホルモンとして知られる。活性型ビタミン D 製剤であるエルデカルシトールの臨床的な薬用量・長期間投与は、骨芽細胞・骨細胞の VDR を介して骨吸収を抑制し骨量を増加させることを、申請者所属講座は報告した (JBMR 32:1297, 2017)。また、プロドラッグである 1<math>\alpha</math> (OH)D<sub>3</sub> や 1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> も通常量で長期間投与すると骨吸収を抑制する。対照的にビタミン D 過剰症では、骨吸収の亢進が認められる。また、骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養系では、1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は骨芽細胞のビタミン D 受容体 (VDR) を介して破骨細胞分化を促進する。しかしこれまでに、1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> に関して、in vivo における骨吸収抑制作用機構についての報告は多数あるものの、骨吸収促進作用についての研究報告はなかった。本研究では、1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の過剰投与による骨吸収促進作用と血清 Ca および P 上昇作用の関係について、骨芽細胞・骨細胞特異的 VDR 欠損 (Ob-VDR-cKO) マウスを用いて解析した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>野生型マウスへの 1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (5 <math>\mu</math>g/kg 体重/日) 4 日間投与は、破骨細胞数と血清骨吸収マーカー I 型コラーゲン C 末端架橋テロペプチド (CTX-I) のレベルを上昇させた。この時、血清 Ca の上昇、およびリン利尿ホルモンである線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の数百倍レベルの上昇、および体重減少を伴っていた。一方、一部のマウスに重度の高 P 血症を認めた。野生型マウスに骨吸収抑制剤である抗 RANKL 中和抗体を前投与すると、1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> によって誘導される破骨細胞数の上昇と血清 CTX-I, Ca, P および血清 FGF23 レベルの上昇が抑制され、体重減少も抑制された。この結果と一致して、Ob-VDR-cKO マウスに 1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を投与しても、破骨細胞数、血清 CTX-I, Ca, P および FGF23 レベルの上昇は認められず、また体重も減少しなかった。</p> <p><b>【結論】</b></p> <p>1<math>\alpha</math>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> が骨芽細胞・骨細胞の VDR を介して骨吸収促進作用を発揮し、その骨吸収促進</p> |   |                 |

(様式第 13 号)

作用が、血清 Ca 上昇作用および体重減少作用の発現に必須であることがわかった。

**【考察】**

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は血清 Ca レベルの調節のために進化したホルモンであり、VDR は Ca 吸収を行う腸管、Ca 再吸収を行う腎臓において発現が高く、骨での発現は低い。実際に骨芽細胞・骨細胞において VDR を欠損させても血清 Ca レベルや骨密度は正常であることから、骨芽細胞・骨細胞の VDR の Ca 恒常性および骨代謝恒常性に対する寄与は限定的である。しかし、所属講座の前報告 (JBMR 2017) と本研究結果より、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  投与による骨吸収抑制作用および骨吸収促進作用発揮には、骨芽細胞・骨細胞の VDR が必須であることが明らかとなった。

なお、本論文の内容は Endocrinology 誌 (161 巻 11 号 bqaa178, 2020) にて公表済みである。

**学位論文審査結果の要旨**

本研究は、野生型マウスへの抗 RANKL 中和抗体投与による骨吸収抑制実験および、Ob-VDR-cKO マウスを用いた実験により、活性型ビタミン  $\text{D}_3$  の骨吸収促進作用と血清 Ca 上昇作用および体重減少作用の因果関係について調べたものである。その結果、活性型ビタミン  $\text{D}_3$  が骨芽細胞・骨細胞の VDR を介して骨吸収促進作用を発揮し、その骨吸収促進作用が、血清 Ca 上昇作用および体重減少作用の発現に必須であることを明らかにした。これまで、骨芽細胞と骨細胞の VDR の生理的役割についてはよくわかっていなかったが、本研究では生体内における骨吸収と Ca, P 代謝における役割を明らかにできた。したがって、Ca, P 代謝障害と骨代謝を結びつける重要な知見が得られたと考えている。

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極めて有意義なものである。以上のことから、この論文は学術的に高度な新知見を含んでおり、博士 (歯学) の学位授与に値するものであると判断した。

**最終試験結果の要旨**

学位申請論文を中心に口頭による試験を行った。主要な質問事項 (順不同) は次のとおりである。

1. 薬剤投与の詳細について、また、リアルタイム PCR 反応の実際について。
2. 本研究で用いたビタミン D 投与量について生理的、臨床的意義について。
3. 本研究の発展性、将来性について。

以上の各項目に対して、申請者は適切な回答ならびに適切な改訂を行った。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。本審査委員会の最終結論として、申請者に対する博士 (歯学) の最終試験を全員一致にて合格とすることとした。

判 定 結 果       合格      ・       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。