

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 <input checked="" type="checkbox"/> 口	第 466号	氏名	MOHANNAD ASHTAR
	甲口保 乙 <input type="checkbox"/> 口 乙口保 口 修			
審査委員		主 査 工藤 保誠		
		副 査 山本 朗仁		
		副 査 藤猪 英樹		

題 目

The Roles of ROS Generation in RANKL-Induced Osteoclastogenesis: Suppressive Effects of Febuxostat

(RANKL が誘導する破骨細胞分化における ROS の役割と、Febuxostat による破骨細胞分化抑制効果)

要 旨

破骨細胞形成に重要な役割を果たす RANKL は、多発性骨髄腫でその発現が亢進することが知られている。多発性骨髄腫やがん骨転移における RANKL 発現の亢進は、骨破壊病変を引き起こすが、RANKL を介した破骨細胞分化に活性酸素種 (ROS) が関与することが報告されている。Xanthine oxidase 阻害剤である febuxostat は、高尿酸血症の治療薬であるが、ROS 産生を阻害することが知られている。本研究では、1) 抗がん剤であるドキソルビシン (Dox) によって誘発される ROS 産生が RANKL を介した破骨細胞分化に影響を及ぼすか、2) ROS 産生を抑制する febuxostat が破骨細胞分化を阻害するかを検討した。破骨前駆細胞株である RAW264.7 細胞において、RANKL は濃度依存的に ROS 産生を誘導した。Dox は RANKL による ROS 産生を増強し、さらに RAW264.7 細胞やマウス骨髄より誘導した破骨前駆細胞における RANKL 誘導性の破骨細胞分化を促進した。febuxostat は、RANKL および Dox による ROS の発現誘導を抑制し、破骨細胞分化マーカーである NFATc1 の発現抑制、TRAP 陽性多核細胞数の減少、骨吸収窩の減少などを示し、破骨細胞分化を阻害した。また、febuxostat は骨髄腫細胞株とマウス骨髄細胞との共培養によって誘導される破骨細胞分化も抑制したが、興味深いことに骨髄腫細胞株との共培養によって stromal 細胞に誘導される RANKL 発現も抑制していた。加えて、febuxostat は骨粗鬆症モデルである卵巣摘出マウスにおいて破骨細胞数を減少させ、骨量減少を抑制した。これらの結果より、1) 病的 RANKL 発現亢進および Dox が誘導する ROS は、協調的に破骨細胞分化を促進し骨破壊を生じさせる、2) febuxostat は ROS 産生を抑制し、骨吸収を抑制することが示唆された。本研究成果は、Febuxostat が多発性骨髄腫やがん骨転移に伴う骨破壊や抗がん剤治療に伴う骨減少症の予防に応用できる可能性があることを示唆している。

以上より、本研究は骨代謝関連の歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士 (歯学) の学位と授与するに十分に値すると判定した。