

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第 号	氏 名	川 寫 眞之
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	武 山 正 治 (印)	
	副査氏名	大 橋 京 一 (印)	
	副査氏名	松 浦 寛 三 (印)	
<p>論文題目 The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on human osteoclast precursors to influence osteoclastogenesis in vitro (in vitro における破骨細胞形成に影響を及ぼす選択的 COX-2 阻害薬のヒト破骨細胞前駆細胞に対する効果)</p> <p>掲載雑誌名 : Modern Rheumatology in press</p> <p>論文要旨 選択的 COX2 阻害薬による破骨細胞形成の抑制は骨芽細胞や間質細胞のアラキドン酸代謝、PGE2 を介して破骨細胞形成を間接的に抑制すると考えられてきた。近年、破骨細胞分化因子 receptor activator of NF-κB ligand(RANKL)が明らかにされ、T 細胞上に発現する樹状細胞活性化因子としてクローニングされていた分子と同一であることがわかった。この RANKL を用いてヒト末梢血単球を培養することで、骨代謝因子の破骨細胞前駆細胞に対する作用を調べることが可能になった。この系を用いて、in vitro において選択的 COX-2 阻害薬がヒト末梢血単球から破骨細胞形成に与える直接的な作用を検討した。 ヒト末梢血から分離した単球を M-CSF, RANKL の存在下にガラスカバースリップ及び象牙切片上で培養し、選択的 COX-2 阻害薬 celecoxib、選択的 COX-1 阻害薬 mofezolac、選択性のない indomethacin を加え、破骨細胞形成を評価した。培養 1 4 日目に破骨細胞のマーカー、酒石酸抵抗性ホスファターゼ(TRAP)染色と、1 7 日目に骨吸収能として象牙切片上に形成された吸収窩の面積を計測し、評価した。 ヒト末梢血単球を M-CSF, RANKL の存在下に培養すると、TRAP 陽性の多核巨細胞が多数出現し、この多核巨細胞は象牙切片上で吸収窩を形成した。この培養系に celecoxib を加えると、形成される多核巨細胞の数と吸収窩の面積は濃度依存的に抑制された。選択的 COX-1 阻害薬 mofezolac では抑制作用は認められず、選択性のない indomethacin では濃度依存的に軽度の抑制がみられた。 選択的 COX-2 阻害薬 celecoxib は M-CSF, RANKL の存在下に破骨細胞前駆細胞であるヒト末梢血単球が破骨細胞に分化する過程で直接抑制作用を有することが示唆された。本論文は、選択的 COX-2 阻害薬は消炎鎮痛薬としての効果のほかに、骨粗鬆症の進行や関節リウマチの骨破壊に対する予防効果を持つ可能性を明らかにしたものであり、審査委員の合議により学位論文に値するものであると判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 川島 真之

論 文 題 目

The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on human osteoclast precursors

to influence osteoclastogenesis in vitro

(in vitro における破骨細胞形成に影響を及ぼす選択的 COX-2 阻害薬の

ヒト破骨細胞前駆細胞に対する効果)

要 旨

(緒言) 選択的 COX-2 阻害薬による破骨細胞形成の抑制について種々の報告が行われている。しかし、これらの報告では、骨芽細胞のアラキドン酸代謝を介して破骨細胞の形成を間接的に抑制するものと考えられてきた。近年、可溶性破骨細胞分化誘導因子 (RANKL) を用いてヒト末梢血単球を単独培養することにより、様々な骨代謝因子の破骨細胞前駆細胞に対する直接作用を調べることが可能となった。この系を用いて、in vitro において選択的 COX-2 阻害薬がヒト末梢血単球から破骨細胞形成に与える直接的な作用について検討した。

(方法) ヒト末梢血から分離した単球を、M-CSF および RANKL の存在下にガラスカバースリップ及び象牙切片上で培養し、この系に選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブや、その他の COX 阻害薬 (モフェゾラク、インドメタシン) を加えた。破骨細胞形成の評価は、培養 14 日目に破骨細胞のマーカーである酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRAP) 染色を行い、17 日目に骨吸収能として象牙

切片上に形成された吸収窩の面積を計測し検討した。

(結果) ヒト末梢血単球を M-CSF, RANKL の存在下に培養すると, TRAP 陽性の多核巨細胞が多数出現し, この多核巨細胞は, 象牙切片上では吸収窩を形成した。この培養系にセレコキシブを加えると, 形成される多核巨細胞の数と吸収窩の面積は, 濃度依存性に抑制された。しかし選択的 COX-1 阻害薬であるモフェゾラクでは, いずれの濃度においても抑制作用は認めなかった。COX 阻害に選択性をもたないインドメタシンを加えると, 濃度依存性に軽度の抑制がみられた。

(考察) 骨髄細胞の共存培養系において, 選択的 COX-2 阻害薬が破骨細胞の形成を抑制することは知られていたが, その効果は骨芽細胞によって産生されるプロスタグランジンを通じて, 破骨細胞の形成を間接的に抑制するものと考えられてきた。我々は, クローニングされた RANKL を用いてヒト末梢血単球を単独培養することにより, 選択的 COX-2 阻害薬の一つであるセレコキシブが, 破骨細胞前駆細胞に直接作用し, 破骨細胞の形成を抑制する作用も有することを明らかにした。骨芽細胞がプロスタグランジンを産生し, その合成酵素である COX が骨芽細胞に発現していることが知られている。近年, 単球においても, 各種のサイトカインなどが COX-2 やプロスタグランジン E2 を誘導することが報告されており, セレコキシブによる破骨細胞形成の直接的な抑制作用は, 単球において, 直接 COX-2 を阻害することによる効果と考えられ, 今後の更なる研究が必要である。

(結語) 選択的 COX-2 阻害薬の一つであるセレコキシブは, M-CSF, RANKL の存在下に破骨細胞前駆細胞であるヒト末梢血単球が破骨細胞に分化する過程において, 直接抑制する作用を有する。選択的 COX-2 阻害薬は, 合併症の少ない消炎鎮痛薬としての効果のほか, 骨粗鬆症の進行や関節リウマチの骨破壊に対する予防効果を持つ可能性がある。