

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 王 咏梅

本研究は OVX ラットを用いて、エストロゲン欠乏性骨量減少に伴い、骨組織にアポトーシスが誘導されるか否かを調べると共に、このアポトーシス誘導における Fas-Fas リガンドシステムの関与について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. OVX により血清 E2 レベル、子宮重量、大腿骨・腰椎の BMD は減少し、体重と骨代謝マーカーは増加した。これらの変化は、E2 投与により回復した。
2. SHAM 群における骨芽細胞、骨細胞の TUNEL 陽性率はそれぞれ 14.6%、15.3%であった。アポトーシスは少なくとも一部の骨芽細胞と骨細胞では生理的に起きており、通常の骨代謝において骨組織の恒常性の維持に重要な役割を果たすことが明らかになった。
3. OVX によるエストロゲン欠乏性高代謝回転型の骨量減少に伴い、TUNEL 陽性の骨芽細胞と骨細胞の数はそれぞれ 53.8%、59.5%まで有意に増加したが、TUNEL 陽性の破骨細胞は認められなかった。エストロゲン欠乏に伴い、骨芽細胞、骨細胞のアポトーシスが誘導される一方、破骨細胞は活性化され、骨吸収が骨形成より相対的に高まり、骨量減少が起きると考えられた。
4. 免疫組織化学法と in situ hybridization 法により、Fas, FasL は骨芽細胞と骨細胞に局在することが証明された。Fas, FasL の陽性率は、OVX により TUNEL 染色の結果と同様に有意に増加した。Fas-FasL システムは、骨組織におけるアポトーシス誘導に関与することを証明した。
5. E2 投与による骨量回復に伴い、骨芽細胞と骨細胞における TUNEL, Fas, FasL 陽性率は SHAM 群と同レベルまで回復した。エストロゲンは、骨芽細胞、骨細胞において Fas-FasL システムが仲介するアポトーシスを抑制することが示された。
6. 本研究に於いて細胞増殖或いは DNA 修復の指標である PCNA は E2 投与群

の骨芽細胞にのみ認められた。この場合、エストロゲンは骨芽細胞の増殖を促進するのではなく、むしろ OVX により誘導される骨芽細胞のアポトーシスを抑制し、その DNA を修復することが示唆した。

以上、本論文は OVX ラットを用いて、エストロゲン欠乏性骨量減少に伴い、骨芽細胞および骨細胞のアポトーシスが誘導され、このアポトーシス誘導に Fas-Fas リガンドシステムが関与することが示唆された。また、エストロゲンはこのアポトーシスを抑制すると同時に、骨芽細胞の DNA を修復することが示された。本研究は骨粗鬆症の病態生理の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。