

## 審査の結果の要旨

氏名 小山 有紀

リンは、生体内で細胞内伝達や石灰化組織構成成分として重要な役割を果たしている。体内のリンは主に骨に貯蔵されており、機能的働きをもつ構成成分として存在していることが推測されるが、リンによって引き起こされる骨代謝のメカニズムに関してまだ十分に分かっていない。骨芽細胞では細胞外リンにて遺伝子発現が制御されるが、オステオポンチン(OPN)はその一つであり、骨リモデリング制御に関与すると考えられている。本研究では、OPN に着目し、OPN 欠失マウスを用いて、リン負荷によっておきる骨代謝での OPN の役割を検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. DEXA、 $\mu$ CT 解析にて骨量を解析した結果、野生型では、高リン食負荷によって著明に骨量が減少したが、OPN 欠失マウスでは骨量減少はみられなかった。
2. 骨組織学的形態計測で、骨形成パラメーターは、野生型、OPN 欠失マウス共に高リン食負荷によって増加していた。一方、骨吸収パラメーターは、野生型では高リン食負荷によって増加したが、OPN 欠失マウスでは増加はみられなかった。

3. 骨髄細胞培養では、石灰化結節形成は野生型、OPN 欠失マウス共に高リン食負荷によって増加していた。一方、破骨細胞形成では、野生型では高リン食負荷によって増加したが、OPN 欠失マウスでは増加はみられなかった。

以上、OPN 欠失によって骨髄での破骨細胞形成が抑制され、高リン食による骨量減少が抑えられた。よって、高リン食による二次性副甲状腺機能亢進を伴った骨量減少は、OPN に依存した破骨細胞形成によって起こると考えられた。

OPN 欠失によって、血中カルシウム、リンホメオスターシスは保ちつつ、高リン食による二次性副甲状腺機能亢進を伴った骨量減少が抑制された。本研究は、慢性腎不全で見られる高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進を伴った線維性骨炎のような病態では、OPN 活性を抑制することが有効な治療の一つとなる可能性が考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。