

論文内容の要旨

論文題目：

骨吸収性疾患における血小板活性化因子の機能に関する研究

指導教官：高戸毅 教授

東京大学大学院医学系研究科

氏名：引地尚子

血小板活性化因子 (platelet-activating factor, 以下 PAF) が気管支喘息、アナフィラキシーショック、急性呼吸窮迫症候群などの疾患に大きな役割を果たしていることは知られている。しかし骨吸収に関連する疾患については、関節炎や歯周病などで PAF が多く産生されていることは報告されているものの、PAF の役割については今まで解明されていなかった。

閉経後骨粗鬆症は、骨吸収性疾患の 1 つであり、卵巣機能の低下とともに血液中のエストロゲンレベルが急激に減少することにより引き起こされる。エストロゲンがなくなると、骨代謝回転が増加して骨の形成・吸収（リモデリング）のバランスが崩れ、その結果骨吸収の方が活発となり骨折の危険性が増大する。

本研究では、PAF 受容体欠損 (PAFR-KO) マウスを用いて、卵巣摘除による閉経後骨粗鬆症モデルの実験とそれに関連した *in vitro* の実験を行って、PAF の骨粗鬆症における役割を明らかにした。

卵巣摘除マウスの骨のレントゲン写真観察、骨密度測定および組織学的解析の結果から、野生型マウスに比較して PAFR-KO マウスは卵巣摘除されても骨吸収がおきにくい、すなわち高代謝回転型骨粗鬆症になりにくいことが判明した。

次に骨組織で PAF は産生されているのかどうかを確認した。骨リモデリングに関連する主な細胞は骨芽細胞と破骨細胞である。PAF 合成に重要な酵素 Lyso-PAF アセチルトランスフェラーゼの活性は骨芽細胞にはほとんどなく、破骨細胞に高いレベルで認められた。さらに、破骨細胞をサイトカイン (TNF- α および IL-1 β) で刺激するとこの酵素活性は増加した。破骨細胞は骨芽細胞から指令を受けて骨を壊すことだけに特化した細胞なので、メディエーターを破骨細胞自身が産生するのは非常に興味深い。

さらに PAF 受容体は骨芽細胞と破骨細胞のどちらに発現しているのかを検討した。ノーザンハイブリダイゼーションにより、PAF 受容体は骨芽細胞ではなく破骨細胞に発現することが明らかになった。実際、破骨細胞でのみ PAF による細胞内カルシウム濃度の上昇が認められた。このように、骨芽細胞には発現せ

ず、破骨細胞のみに発現している受容体はまれで、カルシトニン（甲状腺から分泌されるホルモン）やRANK以外知られていなかった。PAFは破骨細胞によって産生されるので、骨組織でオートクライン・パラクラインに作用する唯一のメディエーターであるといえる。

PAFの破骨細胞に対する作用は、生き残り作用（survival）とカルシウム吸収促進であることも判明した。もともとIL-1にはこれらの作用があることが知られていたが、PAF受容体が機能しない状態ではIL-1の作用は減弱された。骨の器官培養の結果からも同様に、IL-1の骨吸収効果の一部はPAFを介していることが明らかになった。

エストロゲンのレベルの低下はTNF- α やIL-1などのサイトカインの産生を増加させるという報告がある。従って、本研究の結果を総括すると、閉経後骨粗鬆症において、①エストロゲンレベルの低下により作られたサイトカインが破骨細胞のLyso-PAFアセチルトランスフェラーゼ活性を上げる、②PAF産生が増加する、③PAFは骨芽細胞を介さずに破骨細胞に作用する、④骨吸収が促進される、という過程でPAFは骨粗鬆症を悪化させるという機序が考えられる。