

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名：引地尚子

本研究は、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ものであり、下記の結果を得ている。

1. 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を明らかにした。
2. 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を測定し、骨芽細胞ではなく破骨細胞でのみ PAF が産生されてことを確認した。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が増加することも明らかにした。
3. 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

細胞にのみ発現することを示した。また、破骨細胞でのみ PAF による細胞内カルシウム濃度の上昇を認めた。

4. 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明らかにした。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 の作用は減弱されることも示された。さらに、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 を介していることを明らかにした。

以上、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。すなわち、本研究は PAF が骨吸収増悪因子であることを明らかにし、また、骨芽細胞に影響を及ぼすことがないため、副作用の少ない骨粗鬆薬の開発が可能であることを示した。よって本研究は、閉経後骨粗鬆症を初めとする骨吸収性疾患治療法の解明において有用であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。