

| | |
|------------------|---|
| Title | Analysis of fatty acid composition in human bone marrow aspirates |
| Sub Title | ヒト骨髄穿刺液中の脂肪酸組成の分析 |
| Author | 弟子丸, 亮太 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2007 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.6- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0006 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Analysis of fatty acid composition in human bone marrow aspirates

(ヒト骨髄穿刺液中の脂肪酸組成の分析)

弟子丸 亮太

内容の要旨

(目的) 骨粗鬆症は閉経後女性に好発し、骨量の低下による椎体骨折や大腿骨頭部骨折を来すため高齢者の寝たきりにもつながり、高齢化社会が進行している現在において重要な課題である。骨量は骨芽細胞機能による骨形成と破骨細胞機能による骨吸収のバランスで維持される。一方、脂肪酸はヒトの生命維持に必須な栄養素であるばかりでなく、生体内の調節因子としての作用も有しており、細胞の分化においては間葉系細胞から脂肪細胞への分化に関与する。さらに脂肪酸は骨代謝とも密接な関連があり、プロスタグランジンE₂を介して破骨細胞の機能を抑制することにより骨量を維持するとの報告がある。しかし、骨形成を担う骨芽細胞分化と脂肪酸との関連はほとんど検討されていない。骨芽細胞は脂肪細胞と同様に骨髄間葉系細胞から分化することから、本研究では脂肪酸が骨髄間葉系細胞に作用し骨芽細胞分化を調節すると仮定し、臨床例における骨髄穿刺液の組成について検討するとともに、培養細胞を用いた生化学的手法により、脂肪酸と骨芽細胞分化の関連について検討を試みた。

(方法) ①対象は1999年から2001年の3年間に埼玉医科大学血液内科における骨髄穿刺施行症例のうち、同意を得られた血液疾患患者9例(平均年齢56.9±16.1歳)で、内訳は未閉経女性3例、閉経後女性6例であった。供与された骨髄穿刺液の脂肪酸濃度を測定した。②マウス骨髄間質細胞株ST2 (murine bone marrow stromal cell 2) に Bone morphogenetic protein-2 (以下BMP-2) を用いて骨芽細胞に分化誘導させた系に、オレイン酸およびパルミチン酸を添加し7日間培養した細胞のアルカリフォスファターゼ活性を測定した。

(結果) 以下の事実を見出した。①骨髄穿刺液におけるオレイン酸(16.99±4.03mEq/l)やパルミチン酸(20.75±3.79mEq/l)の濃度は、血清脂質の濃度と比較して高値である傾向を示したが、他の脂肪酸では差異を認めなかった。②BMP-2で分化誘導した細胞のアルカリフォスファターゼ活性はオレイン酸を添加することにより有意に増加したが、パルミチン酸添加による影響は認めなかった。

(結論) これらの結果から、血清脂質と比較して骨髄穿刺液中で濃度の高いオレイン酸はBMP-2と協調的に骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を誘導することを明らかにした。骨髄穿刺液における脂肪酸組成は血清脂質の脂肪酸組成と異なり、その違いが骨髄微小環境における骨芽細胞分化に影響を与えている可能性が考えられた。

論文審査の要旨

骨粗鬆症は骨量の低下により易骨折性を来す進行期疾患の1つであり高齢化社会が進行しているわが国においてその予防対策が急がれている。骨粗鬆症の骨髄では骨梁の減少と脂肪細胞の増加がみられ脂肪髄となることが知られており、さらに、脂肪細胞から分泌される脂肪酸は骨芽細胞と脂肪細胞の分化に関与することが示唆されている。脂肪酸の一種である多価不飽和脂肪酸を経口摂取すると骨量は維持されるがその詳細はこれまで明らかにされていない。これらのことから本研究では骨髄内の脂肪酸が骨髄局所において骨量の維持に関与するのではないかと考え、ヒト血清と骨髄穿刺液中の脂肪酸組成を比較し、さらにマウス骨髄間葉系間質細胞株ST-2を用いて脂肪酸が骨芽細胞分化に関与するか否かを検討した。その結果、骨髄穿刺液中でオレイン酸とパルミチン酸の濃度は血清中と比較して高値であり、また、オレイン酸はST-2における骨形成蛋白BMP-2の骨芽細胞への分化誘導作用を増強することが示された。

審査ではまず研究の対象として血液疾患患者の骨髄穿刺液が用いられていた点に対して、健康人の検体で検討すべきではないかとの指摘がなされた。これに対して、健康人の検体を入手することは容易ではなく、マウスを使用した動物実験も試みたが測定に必要な量の骨髄穿刺液を得ることが困難であったとの回答がなされた。しかし、被験者の同意が得られれば脊椎の手術時などに骨髄の採取は可能であり検討の余地はあるとの助言がなされた。次に脂肪細胞由来の種々の分泌因子のなかで脂肪酸に着目した理由について質問がなされた。これに対して*in vitro*では脂肪酸は間質細胞から脂肪細胞への分化を促進させる一方で、臨床的には特に多価不飽和脂肪酸が骨量の増加作用を有するとされているという矛盾点に着目したとの回答がなされた。その上でST-2を用いた実験では多価不飽和脂肪酸についての検討も行う必要性が指摘され、さらに、実験に使用した脂肪酸は生理的なレベルを超える高い濃度であるとの指摘もなされた。これに対し、統計学的に明らかな活性を有した濃度であったとの回答がなされた。また、検討した細胞株がST-2のみに特化しているとの指摘もなされた。これに対して、ST-2は骨芽細胞のみならず脂肪細胞への分化能を有し、骨芽細胞と脂肪細胞の両方への分化を評価するのに適していたとの回答があったが、骨芽細胞への分化に着目する場合には、さらに骨芽細胞株での検討も必要であるとの助言がなされた。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題はあるものの、加齢に伴う骨量の変化に影響する因子の一端として脂肪酸に着目した点で意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 骨木 大輔
整形外科 戸山 芳昭 内科学 池田 康夫
産婦人科学 吉村 泰典

学術的承認担当者:

審査委員長: 戸山 芳昭

試問日: 平成18年11月28日