

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	丹 藤 世 身
主 論 文 題 名				
Hif1 $\alpha$ is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis (男性骨粗鬆症における破骨細胞活性化と骨量減少にHif1 $\alpha$ は必須である)				
(内容の要旨)				
<p>骨粗鬆症患者数は女性のみならず男性でも増加している。男性の骨粗鬆症は加齢やホルモン療法により発症し、骨折の誘因となる。しかしながら、男性骨粗鬆症の分子メカニズムについてはまだ十分に明らかにされていない。また、骨髄内の破骨細胞による骨吸収領域は低酸素環境であることが知られているが、近年Hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF1<math>\alpha</math>) が女性の閉経後骨粗鬆症発症の原因となる破骨細胞の活性化に関与することが報告されている。そこで本研究ではHIF1<math>\alpha</math>が男性骨粗鬆症の発症にどのように関与するか明らかにし、その治療標的としての可能性を検討した。</p> <p>12週齢の野生型C57BL/6マウスにorchidectomy (ORX) を施行し、sham群と比較して解析したところ、大腿骨の免疫染色にて破骨細胞におけるHIF1<math>\alpha</math>のタンパクの蓄積が認められた。また、ORX群とsham群で骨髄内低酸素状況には変化が見られなかった。</p> <p>引き続きIn vitroにおいてRaw264.7 cell lineを用いて低酸素培養を行った。その結果western blot法にてHIF1<math>\alpha</math>のタンパクの蓄積が見られ、それはtestosteroneの投与により抑制された。HIF1<math>\alpha</math>のmRNAをreal time PCR法にて解析すると、その発現量には変化は見られず、HIF1<math>\alpha</math>の蛋白質レベルでの蓄積が起こっていることが考えられた。</p> <p>さらにIn vivoにおいて、ORX群にHIF1<math>\alpha</math> inhibitorである2-methoxyestradiol (2ME2) を4週間経口投与し解析を行った。その結果、vehicle群で見られた海面骨の減少、破骨細胞増加はキャンセルされ、骨密度低下も抑制された。骨形態計測においても、vehicle群で見られた骨量減少が抑制された。しかし、Sham群に2ME2を投与しても過剰な骨密度増加や骨形態計測における骨量増加は見られず、2ME2は過剰な破骨細胞活性のみを抑制することが考えられた。</p> <p>これらの結果から、男性骨粗鬆症においてtestosterone減少による骨粗鬆症にはHIF1<math>\alpha</math>の蓄積が必須であり、HIF1<math>\alpha</math>を治療標的とすることにより病的な破骨細胞活性化のみを抑制し、男性骨粗鬆症の発症を予防することができる可能性が示唆された。</p>				