



Title	Siglec-15を介した生体内骨吸収制御機構に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	亀田, 裕亮
Description	配架番号 : 2143
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11661号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59051
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Kameda_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 亀 田 裕 亮

	主査	教授	大 場 雄 介
審査担当者	副査	教授	岩 崎 倫 政
	副査	教授	櫻 木 範 明
	副査	教授	岩 永 敏 彦

学 位 論 文 題 名

Siglec-15 を介した生体内骨吸収制御機構に関する研究
(Studies on regulatory mechanism of osteoclast development and bone resorption by
Siglec-15)

本研究は Siglec-15 による新たな破骨細胞分化制御機構を明らかとし、Siglec-15 が閉経後骨粗鬆症の治療ターゲットとなり得る事を示したものである。Siglec-15 は DAP12 を介して RANKL シグナルを制御する事で破骨細胞分化を制御しており、特筆すべきことに、二次海綿骨領域での破骨細胞分化を特異的に制御する分子であった。また、Siglec-15 は $\text{TNF}\alpha$ による破骨細胞分化にも重要であり、Siglec-15^{-/-}マウスでは卵巣摘出後の骨量減少が抑制されていた。

審査にあたり、まず副査の岩永教授から破骨細胞分化に寄与するシアル酸は特定されているのかと質問があり、申請者は、現時点では特定されておらず今後の研究課題である事を説明した。また、Siglec-15 をターゲットとした治療は閉経後骨粗鬆症以外にどのような疾患に対して有望かという質問があり、申請者は転移性骨腫瘍を特に有力視していると説明した。根拠として、Siglec-15 に結合するシアル酸の一つである Sialyl Tn (STn) が各種腺癌に発現しており、STn を発現する腺癌では発現しない腺癌と比較して予後が不良であることを挙げた。また、マクロファージに存在する Siglec-15 が腫瘍細胞に発現する STn を認識すると、マクロファージから腫瘍増殖因子である $\text{TGF-}\beta$ が産生される事が明らかになっていると説明した。

副査の櫻木教授からは、Siglec-15 を標的とした治療は現行の骨粗鬆症治療薬と比較してどのような差があるかという質問があった。申請者は、Siglec-15 の阻害薬は現行の治療薬

の中ではビスフォスフォネートや抗 RANKL 抗体のような骨吸収抑制薬の一つとしての位置づけになる事を説明した。しかし、現行の薬剤には無い利点として、抗 Siglec-15 抗体を投与したマウスでは骨吸収が低下するにも関わらず、骨形成が増加する事を述べ、現行の骨吸収抑制薬が骨吸収を抑制すると同時に骨形成までも抑制してしまう事と大きな違いがある事を説明した。現行の骨吸収抑制薬では、時として過剰に骨代謝回転を抑制し、顎骨壊死や非定型大腿骨骨折等の合併症を起こす事が報告されているが、Siglec-15 を標的とした治療ではそういった問題が起きにくいのではないかと答えた。更に、骨質を規定する因子は何かについて質問があり、申請者はコラーゲンが骨質を規定する因子として最近のトピックスであることを説明し、現行の骨吸収抑制薬では新生骨の形成を阻害するために骨質が劣化する事、抗 Siglec-15 抗体では新生骨の形成が促進するために骨質の低下が起きないと考えている事を説明した。

主査の大場教授から卵巣摘出後の骨量減少に $\text{TNF}\alpha$ が重要とあったが、 $\text{TNF}\alpha$ を産生する細胞は何かと質問をうけ、申請者は T 細胞であると答えた。また、卵巣摘出後に骨髓細胞を採取して培養した際に破骨細胞分化が亢進するのはなぜかという質問があり、申請者は全骨髓細胞を採取しているため、その中にはマクロファージ、骨芽細胞、リンパ球などのあらゆる細胞が含まれているため、卵巣摘出によりそれらの細胞から産生されるサイトカインが変化する事によって破骨細胞への分化が起きやすくなっている事を説明した。卵巣摘出により細胞に破骨細胞に分化しやすくなるような不可逆的な変化が起きたのかという質問に対しては、不可逆的な変化が起きたかどうかは不明であるが、細胞を抽出して培養を開始した段階で、卵巣摘出マウスから採取した細胞群では既に破骨細胞への分化が進みつつあり、そのために *in vitro* で培養した際に破骨細胞分化が亢進したのではないかと説明した。また、Siglec-15^{-/-}マウスでは実際に骨強度が増加しているのかという質問に対しては、検討しておらず今後の課題である事を答えた。Siglec-15^{-/-}マウスでは骨質はどうなっているかという質問に対して、申請者は骨形成が低下していたため骨質は悪化している可能性があるが、これは Siglec-15 を完全に欠損したマウスの場合であり、抗 Siglec-15 抗体を投与した場合においては骨形成が増加するために骨質は悪化しないと考えられる事を説明した。

最後に、副査の岩崎教授から当研究が整形外科で推し進めている糖鎖の機能解析の研究の一端であり、今後も糖鎖と整形外科疾患の関連についての研究を進めていく予定であると説明があった。

この論文は、破骨細胞の分化を調節する新たな機構を明らかにした研究として高く評価され、骨破壊性疾患への治療応用のために更なる研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。