



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Osteocytes as main responders to Low Intensity Pulsed Ultrasound for the treatment of fracture healing [an abstract of entire text]
Author(s)	清水, 達哉
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第14534号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81251
Type	doctoral thesis
File Information	Tatsuya_Shimizu_summary.pdf



学位論文内容の要約

学 位 論 文 題 名

Osteocytes as main responders to Low Intensity Pulsed Ultrasound for the treatment of fracture healing

(骨細胞は低出力超音波パルスによる骨折治癒において主に応答する)

骨組織においてメカニカルストレスは、骨のリモデリングを制御し骨量の維持に寄与することが知られている。しかし、骨細胞におけるメカニカルストレスに対する細胞応答、細胞内情報伝達および細胞間シグナル分子の産生など詳細な分子メカニズムについて明らかではない。

超音波刺激はメカニカルストレスの一つであり、低出力超音波パルス (LIPUS) は骨折治癒を促進するために臨床的に利用されてきた。これまでの基礎研究から LIPUS は、骨折治癒過程のさまざまな細胞に作用することが報告されている。しかし、LIPUS が骨折治癒を促進する際に、骨細胞がどのような役割を果たすかは明らかではない。そこで、本研究では骨細胞に対する LIPUS の作用について明らかにすることを目的とした。

まず、骨細胞を欠いたメダカと骨細胞を有するゼブラフィッシュを用いて骨折治癒過程と LIPUS の効果を調べた。各魚の尾骨を骨折させ LIPUS を毎日照射した。LIPUS 刺激によりゼブラフィッシュでは骨折治癒が促進されたが、メダカでは促進されなかった。そこで、骨細胞に対する LIPUS の作用を明らかにするため、MLO-Y4 細胞を培養し、次世代シーケンサーを用い RNA シーケンス (RNAseq) を行った。全 16476 個の遺伝子のうち、179 個の遺伝子の発現量が LIPUS 刺激により有意に変化した。そのうち発現上昇した遺伝子が 93、発現低下した遺伝子が 86 であった。DAVID を用いた解析から、免疫、分泌、転写に関連する遺伝子が同定された。次に、これらの解析で上位のクラスターに分類された遺伝子の発現量を、ゼブラフィッシュおよびメダカの尾ヒレを骨折後 LIPUS 刺激を与え 1 日目と 7 日目の尾ヒレから RNA を抽出した組織において、リアルタイム PCR 法を用いて調べた。ゼブラフィッシュの尾ヒレの骨折部位における、各クラスターに分類された遺伝子の発現レベルを測定したところ、Egr1, Egr2, Junb, Foxq1, Nfatc1 など転写因子の遺伝子発現量が有意に変化した。一方、メダカではこれらの転写因子の遺伝子発現量に変化は見られなかった。

本研究から、骨細胞を有するゼブラフィッシュにおいて LIPUS の骨折治癒促進が認められたことから、骨細胞は低出力超音波パルスによる骨折治療において主に応答する細胞である可能性が考えられた。また、Egr1, Egr2, Junb, Foxq1, Nfatc1 などの転写因子の遺伝子発現の変動が骨細胞における LIPUS 応答において重要な役割を果たしているという新たな知見が得られた。

博士の専攻分野名称

博士 (歯学)

氏名 清水 達哉