



Title	閉経後骨粗鬆症の新規治療薬開発に向けた骨マクロファージの解析研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	西田, 善郎
Description	配架番号 : 2915
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16423号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95557
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NISHIDA_Yoshio_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 西田 善郎

主査 教 授 和田 剛志
審査担当者 副査 准教授 北條 慎太郎
副査 教 授 山本 有平

学 位 論 文 題 名

閉経後骨粗鬆症の新規治療薬開発に向けた骨マクロファージの解析研究
(Research on osteal macrophages as
a potential innovative therapy for postmenopausal osteoporosis)

骨粗鬆症を背景とした脆弱性骨折予防の新たな治療標的として「骨マクロファージ」に着目し、その機能を維持することが有効な骨粗鬆症治療となりうる、との仮説検証のため、骨マクロファージのバイオインフォマティクス解析およびモデルマウスにおける *in vivo* 検証が行われた。その結果、骨マクロファージの遺伝子発現解析によって6つのサブセットに分かれること、閉経後骨粗鬆症モデルでは炎症や細胞老化に関連するサブセットが増加していることが示された。また種々の薬剤で老化細胞の蓄積を防ぐことで、閉経後骨粗鬆症モデルにおける骨量減少が抑制されることが証明され、骨マクロファージの機能を正常に保つことが閉経後骨粗鬆症治療のターゲットとなる可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の山本教授から *in vitro* の実験で骨マクロファージではなく腹腔内マクロファージを用いることの妥当性について質問があった。申請者は、本研究の *limitation* のひとつであるが、RNA シークエンスの結果から考えて基本的には同じ挙動を示すことが考えられると回答した。また、マウス頭頂骨にマクロファージを移植する *in vivo* の実験系について、頭頂骨を対象とした理由についての質問があった。その意図としては、骨粗鬆症を背景とした骨折の多くは長管骨で発生し、その骨化様式は内軟骨骨化であるが、頭頂骨の骨化様式は膜性骨化であり長管骨と異なることについての質問であった。申請者は、申請者らの研究グループが得意としている手術手技のひとつであり、手技が容易で再現性が高いため均一な手術施行が可能なことから、手術侵襲そのものによる影響を除することができるため今回の実験系を用いたと回答した。

副査の北條准教授からは、老化したマクロファージを排除する *in vivo* 実験について、全マクロファージを排除する検証の必要性について質問があった。申請者は、老化マクロファージが骨代謝に及ぼす悪影響を調査することが目的であったため、今回の研究では全マクロファージの排除は検証しなかったと回答した。続いて治療実験について、投与した薬剤が骨マクロファージではなく破骨細胞へ直接作用し、治療効果を呈している可能性はないかとの質問があった。申請者はグルタミン代謝阻害薬の破骨細胞への作用を *in vitro* で検証し、有意な影響は明らかではなかったと回答した。また、他の細胞老化抑制薬での検証の必要性についても質問があった。申請者は、dasatinib と quercetin を投与する追加実験を行い、グルタミン代謝阻害薬や抗 CD52 抗体と同様に、薬剤投与によって骨量減少

が緩和され TRAP 陽性破骨細胞数が減少する結果を得たと回答した。さらに、骨マクロファージの定義についての質問があり、申請者は肝でのクッパー細胞や神経でのミクログリアのように組織に常在するマクロファージの一種で、骨に常在しているものを骨マクロファージと呼んでいると回答した。

最後に主査の和田教授から、中間審査の際、骨マクロファージサブセットの解析に、他の細胞種が混入していないのか、またグルタミン代謝阻害薬の治療が骨マクロファージをターゲットにしているとはわからないのではないか、とのコメントがあったが、これらに対してどのように対応したかの質問があった。申請者は前者の質問に対して、CD11b, F4/80, CD68 というマクロファージのマーカーに加え、骨マクロファージに特異的なマーカーを使用し、骨マクロファージを単離した、と回答した。また後者の質問に対して、グルタミン代謝阻害薬が骨マクロファージ特異的に作用しているわけではないことは本研究の limitation のひとつであるが、治療群で免疫染色における骨表面の pP53 陽性細胞数が減少しているため、少なくとも骨マクロファージに対しては老化細胞蓄積を予防したものと考えられると回答した。最後に、今後の臨床応用に向けての課題や展望についての質問があった。申請者は、研究内で使用した薬剤をそのまま骨粗鬆症治療薬として応用するにはまだ超えるべき課題が多いと考えるが、骨マクロファージをターゲットとするという概念が、今後の骨粗鬆症治療において重要であり、今後さらに有効かつ安全な治療法開発のための研究を続けたいと回答した。

この学位論文の基盤となる基礎論文は、トランスレーショナルリサーチを扱う雑誌で高い評価を受けている JCI Insight (impact factor 6.3) に掲載されており、社会的問題ともいえる骨粗鬆症に起因する脆弱性骨折の新たな予防戦略構築に貢献することが期待される。

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。