

(様式11)

論文審査の要旨 (課程博士)

生物システム応用科学府長 殿

審査委員 主査 宮浦 千里 (印)

副査 柴田 重信 (印)

副査 稲田 全規 (印)

副査 松田 浩珍 (印)

副査 田中 秀幸 (印)

学位申請者	平成 22 年度入学 学籍番号 10702106 氏名 富成 司
申請学位	博士 (生命科学)
論文題目	骨系統疾患に対するポリメトキシフラボノイドを用いた作用の研究

論文審査要旨 (2,000 字程度)

【第一章 諸言】

フラボノイドとは、ポリフェノールの一類で、天然の植物や果実に含まれる有機化合物群であり、植物の色素も含まれる。近年、カテキンやイソフラボンといったフラボノイドは、強い抗酸化作用を持つ事が示され、生活習慣病の予防に有用であると注目されている。ポリメトキシフラボノイド (PMF) は、フラボノイドの水酸基 (-OH) がメトキシ基 (-OCH₃) に置換された化合物である。代表的な PMF として、柑橘類に多く含まれるノビレチンおよびタンゲレチンが知られており、これまでに抗がん作用、脂質代謝改善作用、抗酸化作用といった様々な効果が報告されている。

高齢化および食の多様化が進んだ現代社会において、生活習慣病である骨粗鬆症や歯周病といった骨疾患の患者数は非常に多く、Quality of life (QOL) の低下が問題視されている。骨量は、破骨細胞による骨破壊および骨芽細胞による骨形成のバランスにより一定に保たれている (骨のリモデリング)。骨破壊と骨形成は、ホルモンや炎症誘起物質など様々な因子による調節を受けており、相対的に骨破壊量が骨形成量を上回る事で、骨量が低下する骨疾患の発症につながる。これまでに当研究室において、炎症応答により骨芽細胞が産生する Prostaglandin E₂ (PGE₂) が、破骨細胞の分化および骨破壊活性に重要である事を報告した。PGE₂は骨芽細胞に作用する事で、破骨細胞分化に必須の因子である Receptor activator of NF-κB ligand (RANKL) の発現を亢進させ、単球・マクロファージ系細胞を破骨細胞へと分化させる。その結果、破骨細胞による骨破壊が誘導され、骨疾患に至る。

本研究では、代表的な骨疾患である閉経後骨粗鬆症および歯周病に着目し、PMF であるノビレチンおよびタンゲレチンの予防因子としての可能性を検討した。

【第二章 閉経後骨粗鬆症に対する PMF の効果】

閉経後骨粗鬆症とは、女性ホルモンであるエストロゲンの欠乏により全身の骨量が著しく減少する疾患である。エストロゲン欠乏は、Interleukin-1 (IL-1) 等の炎症性サイトカイン分泌を促進する事が報告されている。そこで、IL-1 誘導性の骨破壊に対する PMF の効果を検討した。まず、マウス骨芽細胞および骨髄細胞

の共存培養法により検討した結果、IL-1 誘導性の破骨細胞分化および PGE₂ 産生は、PMF 処理により抑制された。そこで、PGE₂ 産生に関与する因子である Cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現解析を行った。その結果、IL-1 誘導性の COX-2 発現は、PMF により抑制された。IL-1 は、Inhibitory κ B kinase (IKK) 依存的な転写因子 Nuclear factor- κ B (NF- κ B) 活性化を介し、COX-2 mRNA 発現を増強する。IKK 活性および NF- κ B 活性に対する PMF の作用を検討した結果、PMF は IKK 依存的な NF- κ B 活性化経路を抑制する事が示された。さらに、閉経後骨粗鬆症モデルマウスの大腿骨量の減少に対して、PMF が抑制作用を発揮する事が明らかとなった。以上の結果から、PMF は閉経後骨粗鬆症の予防因子として作用する事が示唆された。

【第三章 歯周病に対する PMF の効果】

歯周病とは、グラム陰性細菌外膜成分であるリポ多糖 (LPS) により引き起こされる炎症性の骨疾患である。LPS は歯周炎および歯槽骨破壊を誘導し、歯牙喪失のリスクを増大させる。本章では、当研究室により確立した歯周病評価系を用い、PMF の効果の検討を行った。まず、マウス骨芽細胞および骨髄細胞の共存培養を行った結果、LPS 誘導性の破骨細胞分化および PGE₂ 産生は、PMF により抑制された。また、破骨細胞前駆細胞による RANKL 誘導性破骨細胞分化を、PMF は抑制する事が示された。続いて、マウスより下顎歯槽骨を採取および抜歯し、歯槽骨器官培養を行った。その結果、LPS 誘導性の骨吸収活性は、PMF により抑制された。さらに、歯周病モデルマウスにおける LPS 誘導性の歯槽骨破壊に対し、PMF は抑制作用を示した。これらの結果から、PMF は歯周病に対する予防因子である可能性が示唆された。

【第四章 結論】

フラボノイド等の天然由来化合物は、生活習慣病の予防因子として注目されている。PMF は、メトキシ基を持つフラボノイドであり、フラボノイドに比べて生理活性が強い可能性が示唆されている。本論文では、閉経後骨粗鬆症および歯周病に焦点を当て、これら疾患に対する PMF の予防因子としての可能性を検討した。閉経後骨粗鬆症に対する効果では、閉経後骨粗鬆症モデルマウスの大腿骨量に対して、PMF は、有効な効果を示した。これより、骨破壊抑制作用メカニズムの1つとして、エストロゲン欠乏誘導性の炎症性サイトカインによる PGE₂ 依存的な骨破壊の抑制である可能性を示唆した。歯周病に対する検討では、PMF は、LPS 誘導性の破骨細胞分化および PGE₂ 産生を抑制し、骨吸収活性を抑える事が示された。さらに、歯周病モデルマウスにおける LPS 誘導性の歯槽骨破壊を、PMF は抑制する事が明らかとなった。これらの結果より、日々の生活において、PMF を多量に含む柑橘類の摂食やサプリメントの摂取する事は、これら骨疾患による骨量減少や炎症の予防に繋がる事が示唆された。