

博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

令和6年3月

近畿大学大学院

医学研究科

学位論文審査結果の報告書

氏 名 木下 優子

生 年 月 日 昭和 平成 2年 12月 30日

本 籍 (国 籍) 大阪府

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1417 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

Irisin improves delayed bone repair in diabetic female mice

アイリシンは糖尿病マウスにおける骨修復遅延を改善する

学位論文受理日 2023年 11月 8日

学位論文審査終了日 2024年 1月 17日

審 査 委 員 (主 査) 重 吉 康 史

(副主査) 前 田 浩 一

(副主査) 後 藤 公 志

指 導 教 員 梶 博 史

論文内容の要旨

【目的】

アイリシンは、白色脂肪細胞から褐色脂肪細胞への分化を誘発するマイオカインである。筋・骨連関において、アイリシンがさまざまな病態で骨量増加の方向に作用すること、アイリシンの糖代謝改善効果を示唆する知見が集積されてきた。しかし、アイリシンが糖尿病による骨修復遅延に有効であるかは不明である。今回、糖尿病マウスの骨修復遅延に対する局所および全身のアイリシン投与の効果について検討した。

【方法】

ストレプトゾトシン投与により高血糖を誘発した8週齢の雌マウスの大腿骨に骨欠損を作製した。アイリシンの局所投与では、アイリシンをカチオン化ゼラチンシートに含浸し、骨欠損部に移植した。全身投与では、骨欠損作製時より2日ごとにアイリシンを腹腔内投与した。骨修復は、マイクロCTを用いて骨欠損面積、骨欠損部の骨量 (BV/TV) により評価した。

【結果】

糖尿病を誘発していないマウスにおいて、アイリシンの骨欠損部への局所投与は、骨修復に影響をおよぼさなかった。一方、アイリシンの局所投与は、糖尿病による骨修復遅延を有意に回復させたが、全身投与では有意な骨修復遅延回復効果は認めなかった。さらに、アイリシンの局所投与は、糖尿病による骨欠損部のOsterix陽性骨芽細胞数低下を有意に回復させた。In vitroの検討で、マウス間葉系ST2細胞において、アイリシンは、AGE3や高グルコースによる骨芽細胞分化抑制を有意に回復させたが、TNF- α の作用には影響をおよぼさなかった。

【考察】

マウスに対するアイリシンの局所投与が、骨芽細胞分化誘導による骨形成促進作用を介して、糖尿病病態により誘発される骨修復遅延を改善することが示唆された。一方、骨粗鬆症病態に有効であるアイリシンの全身投与は、糖尿病の骨修復遅延の回復には影響しなかった。

【結論】

今後、糖尿病における骨折や骨欠損の治療法として、アイリシンの局所投与が期待できる可能性が考えられた。

	公表年月日	出版物の種類および名称
博士論文の印刷公表	2022年8月4日 online 公表 (DOI : 10.1007/s00774-022-01353-3)	博士学位論文 Journal of Bone and Mineral Metabolism 第40巻 5号 735 ~ 747 頁
	全文・要約	Irisin improves delayed bone repair in diabetic female mice

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】アイリシンは、白色脂肪細胞から褐色脂肪細胞への分化を誘発するマイオカインである。筋・骨連関において、アイリシンがさまざまな病態で骨量増加の方向に作用すること、アイリシンの結代謝改善効果を示唆する知見が集積されてきた。しかし、アイリシンが糖尿病による骨修復遅延に有効であるかは不明である。今回、糖尿病マウスの骨修復遅延に対する局所および全身のアイリシン投与の効果について検討した。

【方法】ストレプトゾトシン投与により高血糖を誘発した8週齢の雌マウスの大腿骨に骨欠損を作製した。アイリシンの局所投与では、アイリシンをカチオン化ゼラチンシートに含浸し、骨欠損部に移植した。全身投与では、骨欠損作製時より2日ごとにアイリシンを腹腔内投与した。骨修復は、マイクロCTを用いて骨欠損面積、骨欠損部の骨量 (BV/TV) により評価した。

【結果】糖尿病を誘発していないマウスにおいて、アイリシンの骨欠損部への局所投与は、骨修復に影響をおよぼさなかった。一方、アイリシンの局所投与は、糖尿病による骨修復遅延を有意に回復させたが、全身投与では有意な骨修復遅延回復効果は認めなかった。さらに、アイリシンの局所投与は、糖尿病による骨欠損部のOsterix陽性骨芽細胞数低下を有意に回復させた。In vitroの検討で、マウス間葉系ST2細胞において、アイリシンは、AGE3や高グルコースによる骨芽細胞分化抑制を有意に回復させたが、TNF- α の作用には影響をおよぼさなかった。

【考察】マウスに対するアイリシンの局所投与が、骨芽細胞分化誘導による骨形成促進作用を介して、糖尿病病態により誘発される骨修復遅延を改善することが示唆された。一方、骨粗鬆症病態に有効であるアイリシンの全身投与は、糖尿病の骨修復遅延の回復には影響しなかった。

【結論】今後、糖尿病における骨折や骨欠損の治療法として、アイリシンの局所投与が期待できる可能性が考えられた。

本論文は、糖尿病病態による骨修復遅延の改善に対するアイリシンの効果について論じたものである。糖尿病と骨代謝の関連、アイリシンの骨代謝への影響、また、アイリシンの糖尿病病態への影響に関してはすでに報告されており、このような背景から、アイリシンの投与が糖尿病により生じる骨修復遅延に有効ではないかという点に着目している。

アイリシンの全身投与は骨粗鬆症等の疾患の治療法の一つとしてすでに報告されているが、本論文では、骨欠損部にアイリシンを局所投与すると、糖尿病病態による骨修復遅延が改善することを初めて示したものであり、新規性のある重要な知見と考えられる。また、そのメカニズムに関する検討で、骨修復過程における骨芽細胞分化をアイリシンが促進することで、骨修復遅延が改善することが示唆された。

今回の研究結果より、今後、骨折や骨欠損の治療法として、アイリシンの局所投与が有効となる可能性が示唆され、臨床的な展開も期待できる研究結果であった。以上より、本論文は基礎的にも臨床的にも意義のある内容であるといえる。

2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、令和5年12月27日の17時30分から専門棟1階第7講義室で実施された。

申請者は、歯科口腔外科臨床医でもあり、日常臨床において経験するサルコペニア、オーラルフレイル、抜歯手術などに際して、糖尿病患者の合併症誘発メカニズムに興味を抱いたことが研究活動の動機である。臨床で生じた疑問点を、基礎研究で解明しようとする基本的姿勢は評価に値する。

最終試験では、まずはじめに、申請者が本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果と考察を口頭で発表し、それに対し、主査である重吉、副主査である後藤、前田両教授がいくつかの疑問点を質問した。

後藤教授より、“全身投与で効果なく、局所投与で効果があった理由” アイリシンの代謝経路についてどのようなことがわかっているのか、前田教授より“組織レベルではアイリシンの投与によって骨修復の改善が認められるのに、遺伝子レベルでの検索では差が認められないのは何故か”、“ストレプトゾトシンによる糖尿病誘発モデル以外の糖尿病モデルマウスではどのような結果になるのか”、重吉より“アイリシンの受容体、細胞内情報伝達様式は探索されているのか” “全身投与の投与量は十分に検討されているか”などの質問が投げかけられた。

これらの多方面な質問に対し、申請者は過去の報告と自身の研究結果を照らし合わせ、具体的にかつ極めて的確に応答した。これらの最終試験の内容および論文内容から、学位論文が筋骨格系の分野で、独創的な有意義な研究であることが確認された。また、著者が専門分野に関して申し分ない専門的知識・能力・研究指導能力を持っていることが確認された。

以上の理由から、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに木下優子氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい人格、博識と研究指導能力も併せて持つものと判断し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

審査基準に基づく評価点

A項目50/50 点、44/50点、50/50点

B項目5/ 5 点、3/ 5 点、5/ 5 点

4) 学位授与の可否：可