

## 論文審査の結果の要旨

氏名：西 村 調

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 を欠損させた leptin receptor 陽性細胞が  
歯槽骨形成に与える影響

審査委員：（主査） 教授 鈴木直人

（副査） 教授 本吉 満 教授 高橋 富久

歯根膜細胞（PDLs）に含まれる leptin receptor 陽性（LepR<sup>+</sup>）細胞は、骨芽細胞や骨細胞に分化して抜歯窩を修復し、さらにセメント芽細胞やセメント細胞にも分化することから、歯根膜幹細胞として考えられている。LepR<sup>+</sup> 細胞の骨芽細胞分化は、BMP シグナルの活性化に伴い発現する runt-related transcription factor 2（Runx2）や osterix（Osx）などの転写因子によって調節されている。これは、LepR<sup>+</sup> 細胞が Runx2 と Osx の発現を介して骨芽細胞に分化することを示すものであるが、BMP の発現を誘導する因子は未だ明らかにされていない。本研究では、その候補因子として、多種類のリガンドと高い親和性をもつ low-density lipoprotein receptor-related protein 1（LRP1）に着目した。LRP1 を欠損させたマウスでは破骨細胞の増加によって骨量が減少することから、LRP1 は破骨細胞分化に対して抑制的に働くと考えられている。しかし、骨形成に作用する LRP1 の機能は不明であるため、LepR<sup>+</sup> 細胞から LRP1 遺伝子を欠損させたマウスを用いて、歯槽骨形成に及ぼす LRP1 欠損の影響について検討した。

本研究では、LepR-cre マウスと Lrp1-flox マウスの交配によって 6 週齢雄性 conditional knockout（cKO）マウスと wild type（WT）マウスを得た。両マウスの上顎骨をマイクロ CT によって撮影し、歯槽骨量を測定した。同時に、マウス腹腔内にカルセインを投与して、石灰化速度を評価した。また、免疫組織化学染色と tartrate-resistant acid phosphatase 染色によって、歯周組織の Runx2 と Osx の陽性細胞、および破骨細胞を同定した。培養実験では、両マウスの臼歯から採取した WT マウス PDLs（WT PDLs）と cKO マウス PDLs（cKO PDLs）を用いて骨芽細胞分化能と石灰化能を検討した。また、quantitative PCR によって、両 PDLs の BMP2、BMP4、osteoprotegerin（OPG）、および receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand（RANKL）の遺伝子発現を調べた。さらに、加齢と LRP1 欠損の関係を調べるために、5 カ月齢雄性 WT マウスと cKO マウスの歯槽骨量を測定し、6 週齢マウスと比較した。

その結果、以下の所見および結論を得た。

1. LRP1 欠損マウスは、骨形成能が低下し、骨吸収能が促進することで、歯槽骨量が減少した。
2. LRP1 欠損マウスは、髄床底に近接する歯根膜で Runx2 と Osx を発現する細胞が減少した。
3. LRP1 欠損マウスの PDLs は、骨芽細胞分化能と石灰化能が低下した。また、BMP2、BMP4、および OPG の発現が減少し、RANKL の発現が増加した。
4. 5 カ月齢 LRP1 欠損マウスの歯槽骨量は WT マウスよりも低い値を示したが、6 週齢 LRP1 欠損マウスとの差は認められなかった。

以上のことから、LepR<sup>+</sup> 細胞が発現する LRP1 は骨吸収を阻害しながら、BMP2 と BMP4 の発現を増加させ、骨芽細胞分化を促進することによって、加齢とは関係なく歯槽骨量を維持していることを明らかにしたもので、骨代謝ならびに関連歯科医学の分野に寄与することが大きいものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 6 年 3 月 7 日