Inhibition of osteoclastogenesis by a phosphodiesterase 4 inhibitor XT-611 through synergistic action with endogenous prostaglandin E2

著者	Yamagami Hidetomi
著者別名	山上, 英臣
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成16年7月
page range	46-46
year	2004-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15850

学位授与番号	甲第 1626 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
氏 名	山 上 英 臣
学位論文題目	Inhibition of osteoclastogenesis by a phosphodiesterase 4 inhibitor XT-611 through synergistic action with endogenous prostaglandin E2 (内因性プロスタグランディン E2 との相乗作用によるフォスフォジエステラーゼ阻害剤 XT-611 の破骨細胞形成阻害作用)
論文審査委員	主 査 教 授 吉 本 谷 博 副 査 教 授 富 田 勝 郎 教 授 山 本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Prostaglandin E₂ (PGE₂) が cAMP を介して骨芽細胞の成熟や、破骨細胞の形成に作用することは知られており、cAMP の加水分解を特異的に阻害する phosphodiesterase 4 (PDE4) 阻害剤が骨芽細胞の成熟を促すことも報告されている。一方、PDE 4 阻害剤が破骨細胞形成を抑制することも知られているが、その機序については明確にはされていない。

本研究は、PDE 4 の選択的阻害剤である XT-611 を用いて、PDE 4 の破骨細胞形成に対する作用とその機序について、3 種のマウス骨髄細胞培養系を用いて検討し、以下のような成果を得た。

1. マウス大腿骨および脛骨から採取した骨髄細胞をデキサメタゾンと 1 α ,25(OH)₂D₃ の存在下培養し、各種 PDE 阻害剤の破骨細胞形成に及ぼす影響を検討した結果、PDE アイソザイム非選択的阻害剤と XT-611 を含む PDE4 選択的阻害剤のみが、破骨細胞のマーカーである酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP) 陽性の多核巨大細胞の形成を抑制することを確認した。
2. 次に、骨髄細胞から付着性細胞を除いて部分精製した破骨細胞前駆細胞とマウス間質系細胞の ST2 細胞をデキサメタゾンと 1 α ,25(OH)₂D₃ の存在下、共培養することにより形成される成熟破骨細胞の形成も、XT-611 は濃度依存的に抑制した。
3. しかし、破骨細胞前駆細胞の単独培養においては、XT-611 は破骨細胞の多核巨細胞化を阻害しなかった。一方、破骨細胞前駆細胞は PGE₂ をほとんど産生しないが、ST2 細胞は PGE₂ を産生し、かつ XT-611 はその産生を促進することが明らかとなったので、XT-611 と PGE₂ を破骨細胞前駆細胞に加えると、細胞内の cAMP 濃度が相乗的に上昇し、成熟破骨細胞の特徴である多核巨細胞の形成は著しく抑制され、TRAP 陽性単核細胞が観察されるにとどまった。
4. 他方、破骨細胞は、間質系細胞や骨芽細胞との間で receptor activator of NF- κ B (RANK)—RANK ligand を介した細胞間相互作用により分化・成熟することが知られている。そこで、XT-611 単独、あるいは PGE₂ との併用処理をしたが、これらの細胞間相互作用に関連する分子の mRNA 発現には何ら影響を及ぼさなかった。

以上、本研究は、PDE4 選択的阻害剤 XT-611 が、間質系細胞からの PGE₂ 産生を亢進させ、この PGE₂ との相乗的な作用により破骨細胞前駆細胞内に増加する cAMP を介して破骨細胞の成熟を抑制することを明らかにしたものであり、骨代謝研究の発展に寄与するとともに、今後の新規骨粗鬆症治療薬の開発に貢献する労作と評価された。