

## 第 44 回松本歯科大学大学院セミナーのお知らせ

日時： 7月25日(金) 午後5時より

場所： 実習館2階総合歯科医学研究所セミナールーム

演者： 保田 尚孝 先生  
(東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター講師)

タイトル：肝特異的可溶性 RANKL 発現によって RANKL-KO マウスの表現型がレスキューされるか

RANKL はその KO マウスの解析により破骨細胞形成などの key factor であることが知られている。RANKL は膜型で機能すると考えられるが、その一部は可溶型として機能すると考えられる。我々は生後肝特異的に可溶性 RANKL (sRANKL) を発現する TG マウスを作製し、このマウスが破骨細胞の増加による骨粗鬆症を呈することを報告した。一方、関節リウマチ患者や若年性 Paget 病患者の血清中で sRANKL 濃度の顕著な増加が報告されている。TG マウスの表現型などから過剰発現した sRANKL が生体内で破骨細胞の分化・活性化を誘導するのは間違いないが、正常時および病態での sRANKL の役割については不明である。本研究では sRANKL の生体内での役割を解析するために KO マウスと TG マウスを交配し、肝特異的に sRANKL を発現する KO マウス(以下 TG/KO マウスと略す)の表現型を解析した。TG/KO マウスでは大腿骨、頸骨において多数の破骨細胞が認められ、骨髓腔が形成された。一方、歯は未萌出のままであり、成長遅延もレスキューされなかった。DEXA による測定では TG/KO マウスの大腿骨、頸骨の骨密度は TG、KO、野生型マウスと比べて顕著に低下していた。KO マウスでは破骨細胞欠損により大理石骨病を発症するが、TG/KO マウスでは破骨細胞の過剰形成により骨粗鬆症を呈したと考えられる。興味深いことに TG/KO マウスの血清 sRANKL 濃度は個体間で大きな変動(平均 15 ng/ml, 0.3~50 ng/ml)が認められた。TG マウスおよび野生型マウスの濃度はそれぞれ平均 42 ng/ml, 21~75 ng/ml、平均 0.1 ng/ml, 0~0.2 ng/ml であった。sRANKL 濃度の低い TG/KO マウス(0.3 ng/ml)においても骨粗鬆症の表現型が認められた。以上から、時間、空間特異的な膜型 RANKL の発現は少なくとも長管骨における破骨細胞形成には必須ではないこと、生理的な濃度の sRANKL は重要な役割を果たしている可能性があることが示唆された。

大学院歯学独立研究科長 小澤英浩  
硬組織疾患制御再建学 宇田川信之