

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 山崎 徹

学位論文題目：Dectin-1 Agonist, Curdlan, Regulates Osteoclastogenesis by Inhibiting Nuclear Factor of Activated T-cells Cytoplasmic 1 through Syk Kinase.

審査委員（主査）教授 自見 英治郎 印

（副査）教授 竹内 弘 印

（副査）准教授 臼井 通彦 印

論文審査結果の要旨

【目的】細胞表層に存在するパターン認識受容体の中には、免疫応答を介して破骨細胞形成に関与するものがある。dectin-1は β グルカンを認識するレクチン受容体で、主に骨髄系細胞に発現する。今回、我々はdectin-1のアゴニストであるcurdlanの破骨細胞形成に対する作用を調べた。

【方法と結果】マウス骨髄細胞とdectin-1を過剰発現したRAW264.7細胞（d-RAW）を破骨細胞分化因子（RANKL）誘導下でcurdlanを添加すると濃度依存的に破骨細胞形成、吸収窩形成、およびアクチンリング形成を抑制したが、細胞増殖を抑制しなかった。またcurdlanをRANKL添加の初期段階に加えると破骨細胞の分化が抑制された。一方、curdlanはマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）誘導下での分化には影響しなかった。curdlanはRANKL誘導下において、破骨細胞分化のマスター遺伝子であるnuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1（NFATc1）発現を抑制し、それに伴い、NFATc1に制御される破骨細胞形成関連マーカー遺伝子の発現も抑制した。curdlanはnuclear factor- κ B（NF- κ B）シグナル経路の活性化には影響せず、c-Fosの発現を抑制することでNFATc1の自己増幅を抑制した。また、d-RAWにcurdlanを添加するとdectin-1直下のシグナル分子であるSykタンパクの発現を減少し、さらにSyk siRNAを用いてSykの発現をノックダウンするとcurdlan添加と同様の結果が得られたことから、curdlanによる破骨細胞分化抑制にSykの活性化の抑制が関与することが示唆された。そこで、Sykの選択的阻害剤を用いてdectin-1-Sykキナーゼ経路を阻害すると、curdlan添加と同様にRANKL刺激下での破骨細胞形成、NFATc1発現は減少した。

【結論】以上の結果から、curdlanはSykキナーゼの活性を抑制することでc-Fosの発現を抑制し、さらにNFATc1の発現抑制を介して破骨細胞分化を抑制すると考えられる。

本研究内容について申請者の山崎 徹氏に対し、主査と2名の副査で実験に用いた細胞の樹立方法やSykとc-Fosの関係について質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。