

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 當山 健弥

学位論文題目 Bif-1/Endophilin B1/SH3GLB1 regulates bone homeostasis

審査委員 (主査) 竹 内 弘



(副査) 白 井 道 彦



(副査) 有 吉 渉



学位審査結果の要旨

骨組織における生体恒常性は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を介して維持されるものの、破骨細胞や骨芽細胞の働きにはまだ不明な点が多い。申請者の當山氏らは、アポトーシスやオートファジーに関与する Bax 相互作用因子 (Bif-1/Endophilin B1/SH3GLB1) が骨代謝細胞にも発現していたことから、Bif-1 の骨代謝における役割を明らかにすることを目的に本研究を行った。

當山氏らは先ず、ウェスタンブロット解析により、Bif-1 が骨芽細胞および破骨細胞で発現しており、破骨細胞ではその形成に伴って発現が上昇することを確認した。さらに細胞免疫組織学的解析から、成熟破骨細胞において Bif-1 は細胞質、核近傍、そしてポドソームに局在していたことから、Bif-1 は破骨細胞による骨吸収を調節することが示唆された。そこで、Bif-1 欠損マウスの大腿骨を μ CT、pQCT 撮影し、骨形態計測を行ったところ、Bif-1 欠損マウスでは野生型マウスと比較して海綿骨梁を中心に骨体積が増加していた。また、切片を用いた組織形態計測分析では、破骨細胞数、骨表面における浸食面の増加を認めた。野生型及び Bif-1 欠損マウス由来の骨髄細胞を M-CSF と RANKL 処理により破骨細胞へと分化を誘導したところ、Bif-1 欠損マウス由来細胞の破骨細胞形成が促進されていたものの、RANKL 刺激によって惹起される下流シグナル、すなわち NF- κ B 経路および MAPキナーゼ経路の活性化、さらには破骨細胞性骨吸収や破骨細胞前駆細胞における CD115/RANK の発現量には違いを認めなかった。一方、Bif-1 欠損マウスでは骨の形成速度及び骨表面の形成面は大きく増加していた。そこで野生型及び Bif-1 欠損マウスから調製した細胞を *in vitro* で β -グリセロリン酸およびアスコルビン酸で処理したところ、Bif-1 欠損マウス由来細胞の方が高い骨芽細胞分化能及び石灰化能を示した。さらに Bif-1 欠損マウス由来骨髄細胞では、 β -グリセロリン酸およびアスコルビン酸処理によるコロニー形成能も著しく高くなっており、野生型マウス由来骨髄細胞と比較して高いクローン原性及び自己複製活性を持つことがわかった。

以上の結果から、Bif-1 は骨芽細胞及び破骨細胞の両細胞の分化及び機能の調節を介して骨代謝の恒常性に寄与することが示唆された。

本研究内容について申請者の當山氏に対し、Bif-1 分子の構造的特徴と機能の関係や、個々の実験手法、結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等について主査と2名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。骨代謝を調節する新たな因子を見出してその役割の一端を明らかにした本研究成果は、複雑な骨代謝の恒常性維持機構に関する理解を深め、関連する疾患に対する新たな治療法開発にも寄与するものが多いことから、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。