

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 井上 桃子

学位論文題目 Mechanisms involved in suppression of osteoclast supportive activity by transforming growth factor- β 1 via the ubiquitin-proteasome system.

審査委員 (主査氏名) 竹内 弘 (署名) 竹内弘

(副査氏名) 松原 琢磨 (署名) 松原琢磨

(副査氏名) 小野 堅太郎 (署名) 小野堅太郎

学位審査結果の要旨

歯科矯正治療時の歯の移動には、圧迫側および牽引側の骨リモデリング調節が重要である。骨リモデリングに不可欠なカップリング因子として知られる Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) は、矯正学的な歯の移動時に高発現することから、歯の移動に伴う骨組織の改造への関与が示唆されている。しかし、骨芽細胞/間質細胞による破骨細胞の分化支持に対する作用や分子機構は明らかとなっていない。申請者の井上氏らは、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 刺激により誘導される間質細胞の破骨細胞形成支持能に対する TGF- β 1 の影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。

Real-time RT-qPCR およびウエスタンブロッティング法による解析において、マウス間質細胞株 ST2 での $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ およびデキサメタゾンで誘導される RANKL 発現は、TGF- β 1 を添加すると有意に抑制された。TGF- β 1 によって抑制された RANKL 発現は、TGF- β type I/activin 受容体の選択的阻害剤 (A83-01) による前処理および smad2/3 のノックダウン実験により回復した。一方、レチノイド受容体 (RXR)- α の発現レベルは、TGF- β 1 の添加により、mRNA の発現抑制を介することなく、タンパク質レベルで抑制された。この抑制は、プロテアソーム阻害剤 (MG132) による前処理で回復した。さらに、TGF- β 1 の添加により、RXR- α タンパク質のユビキチン化が観察されたことから、RANKL 発現抑制作用は smad2/3 の活性化を介した RXR- α タンパク質の分解に起因する可能性が示唆された。

以上の結果は、TGF- β 1 が、ユビキチン-プロテアソームシステムの活性化による RXR- α タンパク質の分解を介して $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ および、デキサメタゾンによって誘導される骨芽細胞/間質細胞の RANKL 発現と破骨細胞支持能を負に制御することを示唆している。

本研究内容について申請者の井上氏に対し、実験の手技や結果の解釈、用いた統計解析方法、臨床における意義や今後の展望等について主査と2名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、骨リモデリングプロセスにおける TGF- β 1 の生物学的効果の解明に寄与することが期待されることから、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。