

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名 小早川 美輝

学位論文題目 Kif1c regulates osteoclastic bone resorption as a downstream molecule of p130Cas

審査委員 (主査) 竹 内 弘



(副査) 中 富 満 城



(副査) 有 吉 渉



### 学位審査結果の要旨

骨の恒常性維持に関わる破骨細胞は、骨表面に強固に接着して波状縁を形成し、酸やタンパク質分解酵素を分泌することで骨基質を吸収する。その際、細胞辺縁に F-アクチンが凝集したアクチンリングと呼ばれる破骨細胞に特徴的な細胞骨格構造の形成など、破骨細胞の骨吸収機能において細胞骨格の制御が重要な役割を果たすことが知られる。c-Src 遺伝子欠損 (c-Src<sup>-/-</sup>) マウスでは、破骨細胞がアクチンリングを形成できず骨吸収不全によって大理石骨病を呈する。また c-Src の下流分子として同定された p130Cas (Crk-associated substrate, Cas) の遺伝子を破骨細胞特異的に欠損した (p130Cas<sup>ΔOCL/-</sup>) マウスも c-Src<sup>-/-</sup>マウスと同様に大理石骨病を呈することから、c-Src は p130Cas を介して破骨細胞の細胞骨格を再構築し骨吸収を調節することが示唆されている。申請者の小早川氏らは骨吸収における c-Src/p130Cas 経路による骨吸収調節機構をさらに明らかにすることを目的として本研究を行った。

小早川氏らはまず、c-Src<sup>-/-</sup>、p130Cas<sup>ΔOCL/-</sup>および野生型マウスの脾臓より分化誘導した破骨細胞の全 RNA を調製し、cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現量の違いを網羅的に解析した。その結果、破骨細胞機能との関連性について報告がほとんどなく、野生型と比較して c-Src<sup>-/-</sup>および p130Cas<sup>ΔOCL/-</sup>マウスに共通して発現が減少した遺伝子から、細胞骨格制御への関与が考えられるキネシンスーパーファミリータンパク質 1c (Kif1c) に着目した。Kif1c の発現量を検索したところ、破骨細胞を含めた広範囲の組織に発現を認めたが、c-Src<sup>-/-</sup>および p130Cas<sup>ΔOCL/-</sup>両方の破骨細胞における Kif1c 発現量は野生型と比べ減少していた。野生型マウス由来破骨細胞における Kif1c の発現を、shRNA を用いて抑制するとアクチンリングの形成が抑制された。一方、c-Src<sup>-/-</sup>および p130Cas<sup>ΔOCL/-</sup>マウス由来の破骨細胞に Kif1c を過剰発現させると、c-Src<sup>-/-</sup>マウス由来の破骨細胞ではアクチンリング形成は回復しなかったが、p130Cas<sup>ΔOCL/-</sup>マウス由来の破骨細胞ではアクチンリングの形成が回復し、吸収窩が形成された。

以上の結果より、Kif1c は p130Cas の下流分子として破骨細胞における細胞骨格調節に関与し骨吸収を制御する分子であることが示唆された。

本研究内容について申請者の小早川氏に対し、Kif1c の分子機能や同分子を解析対象として選択した理由、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。