

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名 原 詩歌

学位論文題目 Dectin-1-mediated suppression of RANKL-induced osteoclastogenesis by glucan from baker's yeast

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 小野 堅太郎



(副査) 松原 琢磨



### 学位審査結果の要旨

破骨細胞は骨芽細胞や間質細胞との間で RANK-RANKL 相互作用によって惹起される NFATc1 の活性化を主要なシグナル伝達経路として成熟破骨細胞に分化する。一方、免疫受容体によって媒介されるさまざまなシグナル伝達が破骨細胞の分化を調節することが報告されている。C-type レクチンに属する免疫受容体の dectin-1 は  $\beta$ -グルカンの受容体であり、破骨細胞前駆細胞で特異的に発現する。以前、申請者の属する研究室では  $\beta$ -グルカンの一種である curdlan は、Syk キナーゼを介して NFATc1 の発現を負に制御することにより破骨細胞の形成を抑制することを報告した。しかし、破骨細胞形成に対する他の  $\beta$ -グルカンの影響は解明されていない。そこで申請者の原氏らは本研究において、RANKL 誘導性破骨細胞形成に対するパン酵母  $\beta$ -グルカンの影響を調査した。

パン酵母  $\beta$ -グルカンはマウス骨髄細胞および破骨細胞前駆細胞株 RAW264.7 細胞の破骨細胞分化を抑制した。RAW264.7 細胞の dectin-1 過剰発現株 (d-RAW 細胞) において、パン酵母  $\beta$ -グルカンの破骨細胞分化抑制能はコントロール細胞と比較して顕著に観察されたことから、この抑制作用が dectin-1 を介して誘導されることが示唆された。パン酵母  $\beta$ -グルカンは、RANKL により誘導される NFATc1 の発現を抑制したが、NFATc1 の負の制御には、c-fos の発現抑制、NF- $\kappa$ B p65 の活性化抑制、破骨細胞分化抑制因子 Irf-8 の発現回復とその上流因子 Blimp1 の発現抑制が関与することが示唆された。さらに、パン酵母  $\beta$ -グルカンは、破骨細胞形成に不可欠な因子である Syk タンパク質の分解を誘発した。このタンパク質分解には、オートファジーシステムおよびユビキチンプロテアソームシステムが関与することが各経路の阻害実験結果から示唆された。

以上の結果は、curdlan 以外の  $\beta$ -グルカンの一つであるパン酵母  $\beta$ -グルカンが破骨細胞分化を抑制することを示すものである。

本研究内容について申請者の原氏に対し、個々の実験手法、パン酵母  $\beta$ -グルカンによる dectin-1 刺激によって下流の syk が分解される意味などの結果の解釈および当該分野における意義や臨床応用に向けての課題について主査と2名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。質疑応答の内容から、本研究は申請者本人により主体的に行われたものであり、その成果は、骨粗鬆症などの代謝性骨疾患に対して、新たな治療戦略の開発に寄与するものが多いことが期待され、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。