



Title	破骨細胞の機能とRNA結合タンパクHuRの関連 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊藤, 啓介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13490号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74107
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keisuke_Ito_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 伊藤啓介

審査担当者	主査	教授	鄭 漢忠
	副査	教授	土門卓文
	副査	准教授	東野史裕

学位論文題名

破骨細胞の機能と RNA 結合タンパク HuR との関連

審査は審査担当者全員出席のもと、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形で行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

これまで、がん細胞や分化中の筋芽細胞など、細胞分裂が活発な細胞や、分化途中の細胞では HuR の細胞質局在が認められる事が知られており、これらの生命現象と ARE-mRNA が関連することがわかっている。しかしながら、破骨細胞と HuR との関連についてはこれまで報告がない。本研究では、破骨細胞の HuR の局在を調べ、骨吸収に関わる因子との関連を調べることにより、破骨細胞の HuR 局在が骨分解能とどのように関わるかを解明することを目的とした。

7 週齢オスのラットの脛骨を材料として、破骨細胞における HuR の細胞質局在を免疫染色で検討した。また、脛骨各部位における破骨細胞の HuR の細胞質局在を解析し、HuR 細胞質局在と骨吸収の活性度、骨吸収に関わるカテプシン K の発現との関連を検討した。

対象は 7 週齢および 30 週齢のラット（オス）、脛骨の近位端とした。通法に従って連続切片を作製し、HE および TRAP 染色、HuR およびカテプシン K に対する免疫組織染色を行い、TRAP 染色陽性を示した破骨細胞の HuR およびカテプシン K 発現を観察した。

約 70%の破骨細胞で HuR の細胞質局在が認められた。次に 7 週齢のラット脛骨骨端を関節軟骨下、骨端板上端、海綿骨、骨膜下の 4 か所に区分けし、

それぞれの領域における HuR の細胞質局在を調べた。その結果、関節軟骨下および骨端板上端、海綿骨では HuR の細胞質局在を示す破骨細胞の割合が 70%から 90%以上に達したのに対して、骨膜下では 18.6%と低い値を示した。関節軟骨下および骨端線上端、海綿骨は骨吸収活性が高い部位である事から、これらの結果は、HuR が破骨細胞の骨吸収に関わっている事を示していると考えられた。一方で骨膜下では HuR の細胞質局在を示す破骨細胞の割合が低かったが、これは観察範囲内に骨吸収活性が高い部位と骨吸収活性が低い部位が混在しているためと考えられた。また、HuR の細胞質局在を認めた破骨細胞のほぼ全ての細胞で、カテプシン K の強く発現する事が確認された。従って、カテプシン K 発現の強弱には HuR の細胞質局在が強く関わっていることが明らかになった。本研究により、破骨細胞の HuR の細胞質局在は、カテプシン K などの分子の発現の活性化して介して、骨吸収に関わることが初めて明らかになった。

審査担当者により研究内容および関連事項について、以下の質問がなされた。

- 1) 破骨細胞の活性にはカテプシン K だけでなく、MMP9, ATP61, CIC7 のすべてが関与しているか否か。
- 2) 破骨細胞が骨のミネラルを分解する機序。
- 3) カテプシン K の局在と HuR の細胞質における陽性の比率との関連。
- 4) 融合した多核破骨細胞の中で、どの細胞がリーダーシップをとっているのかを HuR の局在と関連してみることはできないか。
- 5) 破骨細胞の組織学的形状の特徴は。
- 6) 破骨細胞の前駆細胞で HuR が細胞質に局在しているケースを確認したか。
- 7) 今回の実験結果は主としてラット 7 週齢のものだが、30 週齢ではどのような結果だったか。
- 8) 骨芽細胞では HuR はどのような動態を示すと予想されるか。

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明がなされたことから、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された。申請者は、関連分野にも幅広い知識を有し発展的研究にも意欲的であり、今後の研究についての将来性も期待される。本研究業績は破骨細胞の機能を評価する上で新しい視点を提供するものであり、博士（歯学）の学位に値するものと認められた。