

審査の結果の要旨

氏名 高橋 俊二

本研究は骨吸収をおこなう主要細胞である破骨細胞形成に関して、特にヒト骨髄細胞からの形成機序を明らかにする目的で、ヒト骨髄長期培養により破骨細胞の形質を示す多核巨細胞(MNC)を形成する系を用いて、まずこの系で破骨細胞形成を促進する間質細胞株を樹立し、続いて破骨細胞自身が分泌する破骨細胞形成刺激因子の分離を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. まずヒト骨髄付着性細胞にリコンビナント SV40 ウイルスを感染させ、ヒト骨髄間質細胞の細胞株(Saka)を樹立した。

1) この細胞株は線維芽細胞様の形態・表現型を持ち、種々の破骨細胞形成を刺激するサイトカイン mRNA の発現を認めた。

2) Saka 細胞とヒト骨髄単核細胞の共培養により、MNC の形成が促進された。

3) Saka 細胞の培養上清あるいは filter insert を介した共培養では MNC 形成は刺激されず、また IL-1 β あるいは IL-6 の中和抗体により Saka 細胞の作用はブロックされた。

以上より、骨髄間質細胞が直接の細胞間接触および IL-1/IL-6 の作用を介して破骨細胞の形成を刺激することが示唆された。

2. 続いて、ヒト骨髄長期培養にて形成された MNC を精製し、その mRNA から cDNA 発現ライブラリーを作成して MNC 形成を促進する因子をスクリーニングし、annexin II を分離した。

1) Annexin II はヒトおよびマウス骨髄培養において MNC 形成を促進し、骨吸収も亢進させた。さらに胎児ラット長骨の臓器培養においても骨吸収を促進した。

2) 骨巨細胞腫から精製された破骨細胞、ヒト MNC、Paget 病の骨において annexin II mRNA が発現され、破骨細胞の培養上清に annexin II 蛋白が存在した。以上より、annexin II が破骨細胞から分泌され破骨細胞形成、骨吸収を促進する

autocrine factor であることが明らかになった。

以上、本論文は、ヒト骨髄からの破骨細胞形成系を用いて新たな破骨細胞形成支持細胞株を樹立し、また破骨細胞形成を促進する分子 annexin II を明らかにした。本研究は破骨細胞形成機序の解明に関して新たな視点を提供するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。