

審査の結果の要旨

氏名 門野 夕峰

破骨細胞は骨組織の恒常性維持において重要な役割を果たしているが、破骨細胞の分化は、生理的条件下では主に RANKL によって制御されている。本論文では、破骨細胞分化におけるシグナル分子 TRAF6 の役割に関する研究を行い、下記の結果を得ている。

1. 線維芽細胞において、IL-1 α またはLPSによる転写因子 NF- κ B の活性化には TRAF6 が必須であり、IL-1 α と LPS は異なる部位の Zinc フィンガーを介して活性化していた。
2. 線維芽細胞において、IL-1 α またはLPSによるシグナル分子 JNK、p38 の活性化には TRAF6 が必須であり、RING フィンガーと Zinc フィンガーと全体で活性化に重要であった。
3. 線維芽細胞において、IL-1 α またはLPSによるシグナル分子 TAK1 の活性化には TRAF6 が必須であり、特に RING フィンガーが重要であった。
4. RANKL による破骨細胞分化誘導においては TRAF6 が必須であり、Zinc フィンガーは前駆細胞が融合して多核化するまでの分化段階に、RING フィンガーは極性化して骨吸収能を獲得する成熟段階において重要であった。
5. RANK に存在する TRAF6 結合部位のうち、N 端から 1 番目と 2 番目の結合部位が重要であり、いずれか 1 つが存在すれば十分に破骨細胞分化を誘導できた。
6. CD40 を活性化することで惹起されるシグナルは、生理的条件下では破骨細胞分化を誘導しなかった。しかし、過剰発現またはより多くの TRAF6 と会合できるように変異させることで、TRAF6 を介したシグナルが増強され、破骨細胞分化を誘導できたことから、CD40 も破骨細胞分化誘導能を有していると考えられた。
7. TRAF6 を過剰発現させた状態では、RANKL などの外的刺激がなくとも骨吸収能を有する破骨細胞分化を誘導できた。

以上のことから、TRAF6 が特徴的な分子内構造を介してシグナルを分配することで破骨細胞分化から成熟に至る過程を段階的に制御していること、また RANK ならびに CD40 によって惹起される TRAF6 シグナルの強度の差異が生理的条件下における破骨細胞分化能の有無に影響を与えていたことが明らかになった。これらの結果は、炎症状態など病的条件下では生理的条件下とは異なる機構によって成熟破骨細胞が分化誘導され病態形成に寄与している可能性を示唆するものであり、本論文は病態に即した破骨細胞の分化機構の解明に結びつく重要なものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。