

論文要旨

氏名	當山 健弥
タイトル (日英併記)	Bif-1/Endophilin B1/SH3GLB1 regulates bone homeostasis. (Bif-1/Endophilin B1/SH3GLB1 は骨恒常性を制御する)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>骨組織における生体恒常性は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を介して維持されている。しかし破骨細胞や骨芽細胞の働きにはまだ不明な点が多く、本研究では骨恒常性における新たな因子を調べることを目的とした。我々はアポトーシスやオートファジーに関与する Bax 相互作用因子 (Bif-1/Endophilin B1/SH3GLB1) が骨芽細胞で発現し、また破骨細胞の形成に伴い発現が上昇することを確認した。このことから Bif-1 が骨芽細胞及び破骨細胞を介して骨恒常性の調節に何らかの関わりがある可能性を見出した。次に、Bif-1 欠損マウスの大腿骨を μCT、pQCT 撮影し、骨形態計測によって骨表現型を調べたところ野生型マウスと比較して海綿骨梁を中心に骨体積が増加していることが分かった。しかし切片を用いた組織形態計測分析に於いて、破骨細胞数、骨表面における浸食面の増加を認め、破骨細胞性骨吸収は破骨細胞数の増加により増強されることが示された。破骨細胞数の増加にも関わらず Bif-1 欠損マウスで骨量が増加していることから、骨芽細胞による骨形成の影響を調べたところ骨表面における石灰化速度、形成面が増加していることが分かった。次に我々は <i>in vitro</i> で Bif-1 の欠乏が破骨細胞形成及び破骨細胞性骨吸収に与える影響を検討した。野生型マウスと Bif-1 欠損マウス由来の骨髄細胞を M-CSF、RANKL を用いて破骨細胞へ分化誘導し比較したところ、Bif-1 欠損マウスで破骨細胞形成が加速されたが、NF-κB および細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) の活性化には特に差が見られなかった。また、破骨細胞前駆細胞における CD115/RANK 活性にも野生型マウスの結果と類似していた。次に野生型および Bif-1 欠損マウスにおける骨芽細胞分化を β-グリセロリン酸およびアスコルビン酸によって刺激、誘導したところ Bif-1 由来の骨芽細胞の方が ALP 活性、石灰化機能およびコロニー形成能において増強された。</p> <p>これらの結果から Bif-1 欠損マウスでは骨吸収よりも骨形成の増加した、高い骨の代謝回転による骨体積および骨密度の増加を同定した。</p> <p>以上より Bif-1 が骨吸収および骨形成を調節する詳細な機序の同定は、骨疾患の治療のための薬の開発を促進する可能性が示唆された。</p>	