

学位審査結果報告書

学位申請者氏名: 青沼 史子

学位論文題目: Effect of aging on bone metabolism: the involvement of complement C1q

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 臼 井 通彦



(副査) 有 吉 渉



学位審査結果の要旨

骨のリモデリング障害は、オッセオインテグレーションの獲得に影響する。近年、マウスモデルにおいて補体成分 C1q の血中濃度が加齢とともに増加すること、増加した C1q は Wnt 受容体 Frizzled に直接結合して Wnt/ β カテニンシグナル経路を活性化し、創傷治癒を遅延させることが報告された。Wnt シグナルは骨代謝調節において重要な役割を果たすことが広く知られることから、加齢によって増加する C1q は Wnt シグナルを介して骨リモデリングにも影響を与えることが考えられた。

そこで申請者らは、骨形成に関わる骨芽細胞と骨吸収に関わる破骨細胞それぞれにおける C1q 依存的な Wnt シグナルの活性化と、それぞれ細胞の分化に与える C1q の影響について前骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 およびマウスより調製した初代培養骨髄細胞 (BMCs) を用いて検討した。

MC3T3-E1 細胞の分化は細胞の ALP 活性を、BMCs に M-CSF と RANKL を添加して誘導される破骨細胞分化は TRAP 染色をそれぞれ指標に評価した。Wnt シグナルの活性化は、受容体刺激によって細胞内に蓄積する β カテニンタンパク質量の変化を指標にウェスタンブロット法にて解析した。

C1q は濃度 5~15 $\mu\text{g/ml}$ において破骨細胞の融合を促進したが、骨芽細胞の分化には影響を与えなかった。しかし、より高濃度の C1q (50 $\mu\text{g/ml}$) は骨芽細胞および破骨細胞いずれの分化も抑制した。一方、MC3T3-E1 細胞および BMCs において C1q 添加により明らかな Wnt/ β カテニンシグナルの活性化を認めなかったが、BMCs では、RANKL 刺激による Akt のリン酸化誘導能を C1q が促進することが示された。

本研究内容について申請者の青沼氏に対し、主査と2名の副査を中心とした試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望、さらに今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究では C1q が骨のリモデリングを抑制することを示した。血中 C1q レベルはヒトでも加齢とともに上昇することから、高齢者のインプラント治療におけるオッセオインテグレーションの獲得や骨造成の予後にも影響を及ぼす可能性が考えられる。そのため、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。