

## 竹村 健一氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

クラス A スカベンジャー受容体による RANK 発現増強を介した破骨細胞分化制御  
(Macrophage scavenger receptor type-A (SR-A) promotes osteoclast differentiation via enhanced expression of receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK))

骨の恒常性維持には骨組織の作り替えが不可欠と考えられている。その際に骨吸収を担当する破骨細胞は、単球/マクロファージと同じ系統にある前駆細胞が macrophage colony stimulating factor および receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK) ligand (RANKL) の刺激で分化し、さらに単核状の細胞が融合して多核巨細胞化することで成熟型となる。クラス A スカベンジャー受容体 (SR-A) は、これらの細胞系譜の中で発現されるため、申請者は SR-A の破骨細胞分化におけるその役割を検討した。

マウス骨髄細胞の *in vitro* での破骨細胞への分化過程において SR-A は早期 (3 日目) に発現し後期 (6 日目) には消退していた。そこで、SR-A 欠損 (SR-A<sup>-/-</sup>) マウスと野生型 (SR-A<sup>+/+</sup>) マウスの骨髄細胞から破骨細胞への分化を比較すると、SR-A<sup>-/-</sup> では多核破骨細胞の出現が有意に減少しており、その際、分化受容体 RANK などの発現の低下も認められた。SR-A のリガンドであるアセチル化 LDL を用いたところ、SR-A<sup>+/+</sup> 由来細胞に早期に添加した場合にのみ RANK などの発現が増強した。大腿骨の組織標本を作製して破骨細胞の密度を比較したところ、SR-A<sup>-/-</sup> マウスでは多核の破骨細胞が有意に減少していた。そこで、放射線医学的に大腿骨の骨密度を比較したところ、60 周齢の高齢マウスの海綿状骨において、SR-A<sup>-/-</sup> マウスに有意な増加がみられた。

以上の結果から、申請者は、SR-A は破骨細胞分化の早期において RANK 発現を高めることにより多核巨細胞への成熟を促進すると結論した。

審査においては、SR-A 欠損の造血への影響、骨折などの病態時の破骨細胞の増加における SR-A の役割、組織上での単核と多核の破骨細胞密度の差と骨密度の関係、SR-A 欠損の影響が破骨細胞分化の遅延ではなく抑制と判断した理由、各種 SR-A リガンド間の効果の差異の有無、骨組織内で分化促進に働く SR-A リガンドの同定、SR-A 以外のスカベンジャー受容体の役割、SR-A<sup>-/-</sup> のリバータント・マウスや SR-A 過剰発現マウスを用いた研究、血漿 Ca<sup>2+</sup> 濃度などの全身の代謝状態と SR-A を介した破骨細胞分化の関係、SR-A<sup>-/-</sup> マウスにおける骨密度増加が皮質骨より海綿状骨に著しい理由など多くの質問に対してほぼ適切な回答がなされた。

本研究は破骨細胞の分化成熟制御機構の新たな側面を明らかにするとともに、SR-A の新規機能を示し、骨代謝に新たな知見を加えたことで学位に値すると評価した。

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎

## 審査結果

学位申請者名：竹村 健一

専攻分野：臨床医科学専攻運動骨格病態学分野学

学位論文題名：

クラス A スカベンジャー受容体による RANK 発現増強を介した破骨細胞分化制御  
(Macrophage scavenger receptor type-A (SR-A) promotes osteoclast differentiation  
via enhanced expression of receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK))

指導： 水田 博志 教授  
竹屋 元裕 教授

判定結果：  可

平成22年 2月 5日

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎

審査委員 機能病理学担当教授

伊藤隆明

審査委員 予防開発学担当教授

岡田誠治