

審査の結果の要旨

氏名 弓桁 洋

本研究は破骨細胞形成において必須な E3 ユビキチンリガーゼ TRAF6 に関して、破骨細胞形成を誘導する際に TRAF6 が制御するシグナル伝達経路の詳細とその経路が果たす本質的な役割について解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. TRAF6 の機能に関して、1999 年に C57BL/6 系統の遺伝子欠損マウスを用いて当研究室が示した「TRAF6 は TRAP の発現及び細胞融合の過程に関与する」という知見が妥当なものであるかを検討する為に、現在当研究室が所有する Balb/c 系統の *Traf6* 遺伝子欠損マウスを解析することでマウスの系統を越えても表現型が一致するのかどうかを検討した結果、系統間で表現型が一致したため TRAF6 は TRAP の発現と細胞融合の過程に関与する因子であることが示唆された。
2. *Traf6*^{-/-}破骨前駆細胞を用いて、TRAF6 が TRAP の発現及び細胞融合をどのようなシグナル伝達経路を介して誘導しているのかを主に NFATc1 の上流・下流因子に注目して検討したところ、TRAF6 はある AP-1 family の転写因子の発現をまず誘導し、この転写因子が次に NFATc1、TRAP 及び融合に必須な遺伝子の発現を誘導することでそれらを制御しているということを見出した。
3. TRAF6 が破骨細胞形成を誘導する際に、2 で明らかにした TRAP や融合に必須な遺伝子の発現を制御するといった機構だけでなく、これまで RANKL が誘導するという以外に殆ど解明されてこなかった単核細胞の移動能を制御することがあるのかを検討した所、TRAF6 が単核細胞の移動能を制御していることを示唆する解析結果を得た。

以上の様に本研究は TRAF6 が TRAP の発現及び細胞融合を制御することで破骨細胞形成を誘導する因子であることを解明し、さらに TRAF6 がどのような分子機構でそれらを制御しているのかについて初めて解明した価値ある研究であり、これらの知見は骨疾患に対する新たな治療戦略を考案する上でも重要な貢献をなすと考えられるため、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。