

Title	Osteoblast differentiation is impaired in SOCS-1-deficient mice
Author(s)	安部, 辰夫
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47538
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	安部辰夫
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第20764号
学位授与年月日	平成19年1月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Osteoblast differentiation is impaired in SOCS-1-deficient mice (SOCS-1 KO マウスにおける骨芽細胞分化異常に関する解析)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎 (副査) 教授 内山 安男 教授 吉川 秀樹

論文内容の要旨

[目的]

サイトカインレセプターのシグナル伝達において、SOCS-1 はネガティブフィードバック作用を有する重要な分子であり、その作用は多彩で多岐にわたる。これまでのところ、SOCS-1 KO マウスを作製して SOCS-1 の機能を解析し、その重要性を確認してきた。一方その過程において、SOCS-1 KO マウスの骨にいくつかの異常が見出され、骨組織における SOCS-1 のなんらかの関与が示唆された。しかし、これまでのところ骨組織での SOCS-1 の機能が全く不明であったため、SOCS-1 KO マウスを用いてさらなる骨組織での解析を進めたので報告する。

[方法ならびに成績]

SOCS-1 KO マウスの大腿骨の骨塩量、骨密度を pQCT 法により測定したところ、野生型マウスに比して骨塩量が低下していた。そこでこれらの頸骨の切片を作成し組織染色により観察したところ、KO マウスの骨組織は薄く、石灰化の抑制がみとめられた。一方、TRAP 染色により破骨細胞を観察したが異常は見られなかった。そこでこれらの原因は骨芽細胞による何らかの機能異常によるものではないかと推論し、頭骨から骨芽細胞を調製して分化誘導を行い、その分化能や機能を検討した。SOCS-1 KO マウスからの骨芽細胞はアルカリホスファターゼ活性が正常であるにもかかわらず、アリザリンレッドアッセイにより石灰化に減少がみられた。また、これらの期間の STAT1 のリン酸化の変遷をウェスタンブロッティング法により調べたところ、SOCS-1 KO での骨芽細胞のリン酸化量は強くないものの一貫して観察でき、STAT1 のリン酸化が抑制されていないことが判明した。さらに *in situ* ハイブリダイゼーションにより骨芽細胞の分化マーカー数種の発現をみたところ、SOCS-1 KO マウスからの骨芽細胞は後期分化段階のマーカーであるオステオカルシンの発現が抑制されていた。

[総括]

SOCS-1 KO マウスでは骨塩量が低下しており、骨軟化症あるいはくる病様の症状を呈している。これは骨芽細胞の後期分化段階での異常による石灰化の減少に起因することが考えられる。よって、SOCS-1 分子は骨芽細胞の分化を調節し、骨における石灰化の量の調整に関与していることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

サイトカインレセプターのシグナル伝達において、SOCS-1は重要な分子であり、その作用は多彩で多岐にわたる。SOCS-1 KO マウスを作製して SOCS-1 の機能を解析し、その重要性を確認してきた。一方その過程において、SOCS-1 KO マウスの骨にいくつかの異常が見出され、骨組織における SOCS-1 のなんらかの関与が考えられた。しかし、これまでのところ骨組織での SOCS-1 の機能が全く不明であったため、SOCS-1 KO マウスを用いてさらなる骨組織での解析を進めた。その結果、SOCS-1 KO マウスでは骨塩量が低下しており、骨の菲薄化を呈していた。これは骨芽細胞の後期分化段階での障害による石灰化の減少に起因することを示した。よって、本研究は SOCS-1 分子が骨芽細胞の分化を調節し、骨における石灰化の調整に関与していることをあきらかにし、リウマチなどで生じる骨の異常に対する治療の可能性が認められる。以上により本研究は博士（医学）の学位授与に値する。