



Title	The Role of Rab32 and Rab38 in Bone Resorption by Osteoclasts
Author(s)	徳田, 加奈子
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92120
rights	©2023 The Authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons BY Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode), which permits the unrestricted distribution, reproduction and use of the article provided the original source and authors are credited.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (徳 田 加 奈 子)

論文題名

The Role of Rab32 and Rab38 in Bone Resorption by Osteoclasts
(破骨細胞による骨吸収におけるRab32およびRab38の役割)

論文内容の要旨

Osteoclasts play a crucial role in bone homeostasis by forming resorption pits on bone surfaces, resulting in bone resorption. The osteoclast expression of Rab38 protein is highly induced during differentiation from macrophages. Here I generated mice with double knockout (DKO) of Rab38 and its paralogue, Rab32, to investigate the roles of these proteins in osteoclasts. Bone marrow-derived macrophages from Rab32/38 DKO mice differentiated normally into osteoclasts in vitro. However, DKO osteoclasts showed reduced bone resorption activity. These osteoclasts also demonstrated defective secretion of tartrate-resistant acid phosphatase and cathepsin K into the culture medium. In vivo, Rab32- and Rab38-positive cells were attached to the bone surface. Eight-week-old DKO mice showed significantly thickened trabecular bones in micro-CT analysis, as well as reduced serum levels of cross-linked C-telopeptide of type I collagen, indicating diminished bone resorption in vivo. Middle-aged DKO mice (10 to 12 months of age) exhibited kyphosis, which is not usually observed in wild-type male mice until around 24 months of age. These results indicate that Rab32 and Rab38 contribute to osteoclast function by supporting intracellular traffic, thereby maintaining normal bone homeostasis.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (徳 田 加 奈 子)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	野田 健司
	副 査	教授	石井 優
	副 査	教授	原田 彰宏
	副 査	准教授	岡本 浩二

論文審査の結果の要旨

骨吸収することにより骨組織の恒常性維持を担う破骨細胞は、マクロファージからRANKL等の刺激を受けることで分化誘導される。その機能発現には活発な小胞輸送が関与すると考えられ、その制御因子Rabファミリーのうち、破骨細胞分化の際に分化誘導されるRab38とそのパラログRab32に着目した。Rab38Rab32ダブルノックアウトマウスを作成し、その表現型等を解析した。ダブルノックアウトマウス由来のマクロファージから破骨細胞へは、野生型と同程度の効率で分化した。一方、分化した破骨細胞の骨吸収能は著明に低下し、吸収に関わるカセプシンK等の加水分解酵素の細胞外への分泌が低下していた。In vivoに於いては、ダブルノックアウトマウスの血中の骨吸収を反映するCTX-I値が著明に低下しており、マイクロCT解析により大腿骨の海綿骨量の増加を示す所見が得られた。これらの結果はRab38Rab32が破骨細胞の機能発現において重要な役割を果たすことを明確に示す重要な知見であり、博士の学位を授与するに値するものと認める。

なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。