

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 996 号	氏 名	岡 本 正 則
論文審査担当者	主 査 本 田 孝 行 副 査 栗 田 浩 ・ 中 山 淳		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>Wnt は初期の発生や形態形成、細胞の増殖・分化を制御する。Wnt 経路には <math>\beta</math> カテニンを介する古典的経路と、それを介さない非古典的経路とが存在する。両経路はそれぞれ骨芽細胞分化を促進するが、骨芽細胞分化における両経路の相互作用に関する報告は少ない。今回、岡本らは非古典的 Wnt リガンドの Wnt5a の古典的経路に対する作用に着目し解析を行った。</p> <p>マウスは C57BL/6 野生型マウスの他に Wnt5a 欠損 (Wnt5aK0) マウスと Ror2 欠損 (Ror2K0) マウスを用いた。両マウスは胎生致死のため胎児頭蓋冠から骨芽細胞様細胞を採取し、ex vivo の実験に用いた。</p> <p>その結果、岡本らは次の結論を得た。</p>			
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 野生型マウス由来の骨芽細胞を石灰化培地で培養していくと、古典的経路の共受容体である Lrp5/6 の発現は、Wnt5a と Wnt10b とともに、経時的に上昇した。</li><li>2. 古典的経路特異的な阻害因子は、Lrp5/6 の発現を抑制しなかった。しかし、Wnt5a のノックダウンは Lrp5/6 の発現を抑制した。</li><li>3. Wnt5aK0 骨芽細胞では Lrp5/6 の発現および石灰化能が低下した。また Runx2 や Sp7 の発現も低下していた。そして古典的経路の活性を示す TCF/LEF 活性が低下した。</li><li>4. Wnt5aK0 マウスの骨組織では、古典的経路の活性を示す <math>\beta</math> カテニンレベルが低下した。</li><li>5. Wnt5aK0 骨芽細胞に外因性の Wnt5a を添加すると、Lrp5/6 の発現、TCF/LEF 活性、および石灰化能が回復した。</li><li>6. Wnt5aK0 骨芽細胞に Lrp5 を過剰発現させると、TCF/LEF 活性および石灰化能が回復した。また脂肪細胞分化が抑制された。</li><li>7. Lrp5/6 のプロモーター解析を行った。Wnt5a は Sp7 の発現を誘導し、Sp7 は Lrp5/6 の Sp1 binding site に結合した。Sp7 の過剰発現により、Lrp5 の発現は促進した。</li><li>8. Ror2K0 骨芽細胞では、Lrp5/6 の発現に変化は認めなかった。</li></ol>			
<p>これまでの報告から Wnt5a は古典的経路に対し抑制的に作用することが知られていた。しかし今回の結果より、Wnt5a は骨芽細胞においては Lrp5/6 の発現を誘導することで、古典的 Wnt 経路による骨芽細胞分化を促進する作用も持つことが示唆された。よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			