

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	藤 江 厚 廣
論文審査担当者				
	主 査	整形外科	戸 山 芳 昭	
		解剖学	松 尾 光 一	病理学 岡 田 保 典
		発生・分化生物学	須 田 年 生	
学力確認担当者：			審査委員長：松尾 光一	
			試問日：平成27年 2月17日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：Bcl6 promotes osteoblastogenesis through Stat1 inhibition (Bcl6はStat1抑制を介し骨芽細胞分化を促進する)				
<p>本研究では、転写抑制因子であるB cell lymphoma 6 (Bcl6) が骨芽細胞においてSignal transducer and activator of transcription 1 (Stat1) の転写調節領域に直接結合し、その転写発現を抑制すること、またBcl6ノックアウト (Bcl6 KO) では骨芽細胞機能不全による骨量減少が観察され、Bcl6、Stat1のダブルノックアウト (DKO) ではそれが部分的に回復することが見出された。更に、Stat1は骨芽細胞分化に必須の転写因子であるRunx2の核内移行を阻害することが知られているが、Bcl6はStat1の発現抑制を介してRunx2の核内移行を促進させることで骨芽細胞分化を促進することが明らかにされた。</p> <p>審査ではまず、Bcl6の骨芽細胞生存に与える影響について質問がなされた。Bcl6はアポトーシスに関係する分子であり、骨芽細胞の寿命を変化させる可能性は十分にあるということ、また本研究では骨形成能は<i>in vivo</i>で評価しているが、骨芽細胞の寿命については検討できていないのでTUNEL染色などを追加実施することでこれを検証できると回答された。次にBcl6 KOでみられた二次骨化中心形成不全についての質問がなされた。これまでに二次骨化中心形成が欠失した<i>in vivo</i>モデルの報告はないが、骨化のための血管進入が抑制されている可能性があり、VEGFの免疫染色で検証する余地があると回答された。次に、本研究をどのように臨床へ応用できるかという質問がなされた。Bcl6は骨芽細胞分化を促進、破骨細胞分化を抑制する一方で癌抑制因子p53を抑制する癌遺伝子であり、Bcl6機能向上により発癌性の懸念があるため、むしろ下流のStat1を阻害することが臨床応用への糸口となると回答された。最後にBcl6とStat1との主従関係は、論文で提唱しているようにBcl6が上流なのではなく、むしろStat1がBcl6を制御している可能性について質問がなされた。破骨細胞においてBcl6の上流にあるBlimp1が免疫系ではむしろBcl6の下流にあることが報告されている様に、Bcl6とStat1もお互いにクロストークがある可能性があると回答された。またBcl6がStat1の転写調節領域に直接結合するという免疫クロマチン沈降のデータだけでなく、Luciferase assayなどを追加実施することでデータの信頼性を更にあげることができると回答された。</p> <p>以上のように、本研究では更に検討すべき課題を残してはいるが、破骨細胞分化を抑制することが既に報告されているBcl6がStat1抑制を介して骨芽細胞分化を促進することを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				