

## 論文要旨

氏名	青沼 史子
タイトル (日英併記)	<b>Effect of aging on bone metabolism: the involvement of complement C1q</b> (骨代謝における加齢の影響: 補体 C1q の関与)
<b>論文の要旨</b> (日本語で記載) 骨の正常なリモデリングの障害は、インプラント治療の予後に重要なオッセオインテグレーション獲得に影響しうる。近年、マウスにおいて補体成分 C1q の血中濃度が加齢とともに増加すること、増加した C1q は Wnt 受容体 Frizzled に直接結合して Wnt/ $\beta$ カテニンシグナル経路を恒常的に活性化し、創傷治癒を遅延させることが報告された。Wnt シグナルは骨代謝調節において重要な役割を果たすことが広く知られることから、加齢によって増加する C1q は Wnt シグナルを介して骨リモデリングにも影響を与えることが考えられた。今回我々は、骨形成に関わる骨芽細胞と骨吸収に関わる破骨細胞それぞれにおける C1q 依存的な Wnt シグナル経路の活性化の有無と、それぞれ細胞の分化に与える C1q の影響について前骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 およびマウスより調整した初代培養の骨髄細胞 (BMCs) を用いて検討した。 MC3T3-E1 細胞の骨芽細胞分化は細胞のアルカリホスファターゼ (ALP) 染色および ALP 活性の上昇を、BMCs を M-CSF および RANKL 処理して誘導される破骨細胞分化は TRAP 染色を、それぞれ指標にしてその程度を観察した。Wnt シグナル経路の活性化は、受容体刺激によって細胞内に蓄積する $\beta$ カテニンタンパク質量の変化を指標にウェスタンブロット法にて解析した。 C1q は、濃度 5~15 $\mu\text{g/ml}$ において破骨細胞の融合を促進したが、骨芽細胞の分化には影響を与えなかった。しかし、より高濃度の C1q (50 $\mu\text{g/ml}$ ) は骨芽細胞および破骨細胞いずれの分化も抑制した。一方、MC3T3-E1 細胞および BMCs はともに Wnt 受容体 Frizzled の mRNA を発現していたが、いずれの細胞においても C1q 添加による明らかな Wnt/ $\beta$ カテニンシグナルの活性化を認めることはできなかった。ただし C1q は破骨細胞において Wnt/ $\beta$ カテニンシグナルの活性化を介さずに RANKL 刺激によって誘導される Akt のリン酸化を促進していた。 以上の結果より、C1q は骨芽細胞および破骨細胞において Wnt/ $\beta$ カテニンシグナルを直接活性化しないものの、骨代謝を担う両細胞の分化に影響して骨リモデリングを抑制することが示唆された。血中 C1q レベルはヒトでも加齢とともに上昇することから、高齢者のインプラント治療におけるオッセオインテグレーションの獲得や骨造成の予後にも影響を及ぼす可能性が考えられる。	