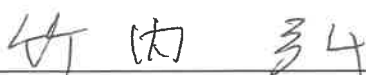


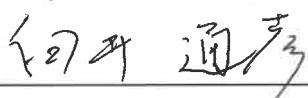
学位審査結果報告書

学位申請者氏名 吉村 杏奈

学位論文題目 Taste receptor type 1 member 3 in osteoclasts regulates osteoclastogenesis via detection of glucose

審査委員（主査氏名） 有吉 渉 （署名） 

（副査氏名） 竹内 弘 （署名） 

（副査氏名） 臼井 通彦 （署名） 

学位審査結果の要旨

骨の恒常性は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスによって維持されている。この均衡が崩れ、破骨細胞の機能が亢進すると、骨粗鬆症などの骨代謝疾患が引き起こされる。味覚受容体 TAS1R3 は、味蕾において TAS1R1 および TAS1R2 とそれぞれヘテロ二量体を形成し、アミノ酸や糖を受容することが知られている。近年、TAS1R3 が口腔内に限らず、骨を含む全身の多様な組織に発現していることが明らかとなった。さらに、全身性 TAS1R3 機能喪失マウスに高脂肪・高糖食を負荷すると、高骨量を呈することが報告されている。この特徴は破骨細胞の機能低下に起因する可能性が示唆されるものの、その詳細なメカニズムは解明されていない。そこで申請者らは、破骨細胞における TAS1R3 の発現と機能の解明を目的に実験を行った。

骨組織における発現解析の結果、TAS1R3 は特に破骨細胞に豊富に発現しており、その発現量は破骨細胞の分化に伴い増加することが確認された。次に、TAS1R3 ノックアウト (KO) マウス由来の骨髄細胞では、RANKL および M-CSF により誘導される破骨細胞の分化が顕著に低下した。その一方で、TAS1R3 を過剰発現した破骨細胞前駆細胞株では、糖（グルコースおよびシクロアミン酸ナトリウム）の負荷により、細胞内カルシウム濃度や RANKL 誘導下の破骨細胞分化が亢進することを見出した。さらに、in silico 及び in vitro の実験系を駆使した多面的な解析結果から、破骨細胞において TAS1R3 はホモ二量体を形成していること、グルコース-TAS1R3 を介した破骨細胞分化促進に p38 のリン酸化亢進が関与していることを明らかにした。

以上の結果より、味覚受容体 TAS1R ファミリーのうち、TAS1R3 のみが破骨細胞に発現しており、TAS1R3 はホモ二量体を形成している可能性が示された。また、グルコースを検出し、p38 のリン酸化状態を高めることで破骨細胞分化を促進することが示された。

本研究内容について申請者の吉村氏に対し、研究の背景や実験の手技の詳細や意義、結果の解釈、今後の研究展開などについて、主査と2名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、骨代謝疾患の治療戦略として、TAS1R3 が新たな分子標的となりうる可能性を示しており、将来的な創薬への応用が期待されることから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。