

## 学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

|   |  |                     |
|---|--|---------------------|
| 学位申請者氏名   | Gnanasagar Thirukonda Janardhanan  |                     |
| 学位論文名   | The dynamin inhibitor dynasore inhibits bone resorption by rapidly disrupting actin rings of osteoclasts<br>(ダイナミン阻害剤ダイナソアは破骨細胞のアクチンリングを速やかに破壊することで骨吸収を抑制する) |                     |
| 論文審査委員  | 主査:  | 松本歯科大学 教授 川上 敏行 (印) |
|   | 副査:  | 松本歯科大学 教授 平岡 行博 (印) |
|   | 副査:  | 松本歯科大学 教授 石原 祐一 (印) |
|   | 副査:  | (印)                 |
|   | 副査:  | (印)                 |
|   | 副査:  | (印)                 |
| 最終試験  | 実施年月日  | 2015 年 7 月 16 日     |
|   | 試験方法   | 口答 ・ 筆答             |
| 学位論文の要旨   |  |                     |
| <p>The cytoskeletal organization of osteoclasts is required for bone resorption. Binding of dynamin with GTP was previously suggested to be required for the organization of the actin cytoskeleton. However, the role of the GTPase activity of dynamin in the organization of the actin cytoskeleton as well as bone-resorbing activity of osteoclasts remains unclear. We herein investigated the effects of dynasore, an inhibitor of the GTPase activity of dynamin, on bone-resorbing activity of and actin ring formation in mouse osteoclasts in vitro and in vivo. Dynasore inhibited the formation of resorption pits in osteoclast cultures by suppressing actin ring formation and rapidly disrupting actin rings in osteoclasts. A time-lapse image analysis showed that dynasore shrunk actin rings in osteoclasts within 30 min. The intraperitoneal administration of dynasore inhibited receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL)-induced trabecular bone loss in mouse femurs. These in vitro and in vivo results suggest that the GTPase activity of dynamin is critical for bone-resorbing activity of osteoclasts and that dynasore is a seed for the development of novel anti-resorbing agents.</p> <p>【邦文訳】破骨細胞の細胞骨格機構は、骨吸収のために必要とされる。Dynamin の GTP への結合は、アクチン細胞骨格の機構のために必要であることが以前示唆された。しかしながら、アクチン細胞骨格機構における dynamin の GTP アーゼ活性ならびに破骨細胞の骨再吸収活性の役割は不明である。そこで我々は、生体内外でのマウス破骨細胞の骨吸収活性とアクチンリング形成の上で、dynamin の GTP アーゼ活性のインヒビターである dynasore の作用を調査した。Dynasore はアクチンリング形成を抑制し、また急速にアクチンリングを破壊することによって、破骨細胞培養で吸収窩の形成を阻害した。経時画像分析は、破骨細胞のアクチンリングが dynasore により 30 分以内に縮小されたことを明らかにした。Dynasore の腹腔内投与は、RANKL に誘導されたマウス大腿骨量の減少を阻害した。これ</p> |  |                     |

(様式第 13 号)

|  |  |
|--|--|
| <p>らの生体内外での結果は、dynamin の GTP アーゼ活性は破骨細胞の骨吸収活性のために必然であり、dynasore が新しい骨吸収阻害因子として発展のあることを示唆する。</p>  |  |
| <p>学位論文審査結果の要旨</p> <p>Dynasore の dynamin の GTPase 活性阻害の事実によって骨吸収を抑制する薬剤開発の Seed を目指しての研究である。今回の研究結果は、dynasore の破骨細胞におけるアクチンリングの形成阻害と破壊によって骨吸収を阻害する事を <i>in vitro</i> ならびに <i>in vivo</i> の実験系によって明確に示している。したがって、この方面での今後の研究成果が期待される。この研究内容は、学位論文として十分な研究成果である。</p> <p>なお、この研究論文「The Dynamin Inhibitor Dynasore Inhibits Bone Resorption by Rapidly Disrupting Actin Rings of Osteoclasts」は、Journal of Bone and Mineral Metabolism (DOI: 10.1007/s00774-015-0683-1) に on-line 掲載 (June 11, 2015) されたものである。</p>  |  |
| <p>最終試験結果の要旨</p> <p>学位申請論文を中心に口頭による試験を行った。主要な質問事項 (順不同) は次のとおりである。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 論文には、「アクチンリングの破壊」と「アクチンリングの形成阻害」の両記載があるが、それぞれ説明せよ。</li><li>2. Podosome について一般的に説明せよ。</li><li>3. 破骨細胞において Podosome の特徴があるのかを説明せよ。</li><li>4. ダイナソーの上皮細胞でのダイナミン活性抑制は歯周組織付着の喪失に関与しないか。</li><li>5. ダイナソーのアクチンリング形成抑制は骨吸収抑制とともに骨形成抑制にも関与しており、骨粗鬆症治療薬として利用を考えた場合、何か工夫はあるのか。</li></ol> <p>以上の質問に対して、申請者は自身の研究成果について詳細に説明するだけでなく、最新の文献的知見も踏まえて適切な回答した。また、申請者は、実験より得られた結果に対して適切な考察が行える専門的知識があり、博士課程修了者として十分な知識と学力を有しているものと判断された。本審査委員会は、申請者を博士 (歯学) として十分な学識を有するものと認定、最終試験合格との結論に至った。</p> |  |
| 判 定 結 果  | <input checked="" type="checkbox"/> 合格      ・ <input type="checkbox"/> 不合格 |

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を ( ) を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を ( ) を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。