

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 寿人

本研究では破骨細胞分化において、ヒストン修飾変化による **epigenetic** な制御を受け発現が下方制御される遺伝子を **ChIP-seq** と **RNA-seq** 結果の解析により同定した。そして、その遺伝子候補群から **Hhex** 遺伝子に着目し、その破骨細胞分化・機能に対する役割の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 野生型マウスの破骨細胞分化実験により、**Hhex** が破骨細胞分化において **Nfatc1** 依存性に発現が減少することが示された。
2. **Hhex** を過剰発現させた骨髄由来マクロファージからの多核破骨細胞分化は抑制され、**Hhex** 発現を抑制させた骨髄由来マクロファージからの破骨細胞分化は促進されたことから、**Hhex** は破骨細胞分化の負の制御因子であることが示された。
3. **Hhex** 遺伝子欠失マウスの解析により、野生型マウスと比較して大腿骨海面骨量の低下と破骨細胞数の増加が示された。
4. **Hhex** はサイクリン依存性キナーゼ阻害因子である **Cdkn2a** の発現を **epigenetic** な機構により制御することで、骨髄由来マクロファージの細胞周期を調節し、多核破骨細胞形成を抑制していることが示唆された。
5. 既報に照らした考察から、**RANKL** 刺激による **Hhex** の下方制御によって起こる **Cdkn2a** を介した細胞周期の停止が、細胞接着に関わり多核破骨細胞形成に必要な細胞融合を誘導している可能性が示唆された。また、ヒトにおいて **HHEX** と **CDKN2A** の一塩基多型が糖尿病のリスク因子として報告されており、本研究結果と併せると糖尿病患者が骨脆弱性を呈することが多い背景として、本研究で解き明かされた破骨細胞形成促進による骨吸収活性化の機序が関係している可能性が示唆された。

以上、本論文はマウスの破骨細胞分化において、**epigenetic** な制御を受ける遺伝子を同定し、その遺伝子群の中から **Hhex** を抽出して解析を行い、**Nfatc1** に制御される負の破骨細胞機能制御遺伝子を新規に発見した。本研究は、破骨細胞の骨吸収能に関わる融合・多核化を制御する因子としての細胞周期調節制御メカニズムの解明につながりうる研究であり、現時点で骨粗鬆症治療薬として多用されているビスホスホネート製剤や抗 **RANKL** 抗体などの骨吸収抑制薬とは異なる新たな機序による治療薬の開発につながる研究と考えられた。また、ヒトの糖尿病患者が呈する骨脆弱性の機序解明にもつながる可能性もある。

以上の結果は骨代謝学、整形外科学に大きく貢献し、医学の発展に寄与する極めて意義の高い研究と考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位の授与に相応しいものと考えられ、最終審査に合格と認められる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。